



- S1 Duloxetina é eficaz no tratamento do TDM isolado ou associado a sintomas dolorosos**  
*Dr. Nilo Torturella*
- S6 A pregabalina se associa à melhora consistente da qualidade do sono na dor neuropática, na fibromialgia e no transtorno de ansiedade generalizada**  
*Dr. Antônio Roberto Mozzato Polita*
- S11 Zolpidem: novas evidências no tratamento da insônia**  
*Dr. Frederico Mancuso*
- S15 Distúrbios do sono e o comprometimento da qualidade de vida do paciente**  
*Dr. Frederico Mancuso*
- S18 Eszopiclona: da farmacologia ao tratamento das insônias**  
*Dr. Andre Russowsky Brunoni*
- S28 Quetiapina XR**  
*Dr. Andre Russowsky Brunoni*
- S33 A dor e a pandemia da COVID-19**  
*Dr. Samir Hussem Salem*
- S36 Guia dor lumbago**  
*Dr. Valderílio Feijó Azevedo*
- S42 10 Pontos-chave undecilato de testosterona**  
*Dr. Eduardo Bertero, Dr. Rafael Favero Ambar*
- S48 Segurança do paciente e medicina baseada em valor: como a anestesia pode influenciar**  
*Andréa Donato Drumond, Jean Abreu Machado, Júlio Brandão*
- S58 Impacto da pandemia pela covid-19 sobre a saúde mental**  
*José Alberto Del Porto*
- S70 Tripla Evidência Científica no: Tratamento da fibromialgia**  
*Profª. Dra. Telma Zakka*
- S76 Tripla Evidência Científica no: Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada**  
*Dr. Pedro Shiozawa MD, PhD*
- S79 O uso do carbonato de lítio no tratamento de transtornos de humor**

# Medicina Interna de México



## COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

### Consejo Directivo 2021-2022

#### Presidente

Nikos Christo Secchi Nicolás

#### Vicepresidente

Rubén Antonio Gómez Mendoza

#### Primer secretario

María Cristina Guerrero de León

#### Segundo secretario

Juan Carlos Anda Garay

#### Tesorero

Miguel Ángel Gómez Pluma

#### Primer vocal

Francisco Zambrano Espíritu

#### Segundo vocal

Ramón Barrera Cruz

#### Primer secretario suplente

Rosalía García Peña

#### Segundo secretario suplente

Raúl Carrillo Esper

#### Protesorero

Larissa Vázquez García

#### Primer vocal suplente

Miguel Ángel Buenrostro Ahued

#### Segundo vocal suplente

Irma Archundia Riveros

#### Editor

Manuel Ramiro H.

#### Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez  
J. Enrique Cruz Aranda

#### Consejo Editorial

David Kersenobich  
Alberto Lifshitz G.  
Adolfo Martínez-Palomo  
Victor Hugo Olmedo-Canchola

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

José Sifuentes Osornio

Roberto Tapia Conyer

Olga Lidia Vera Lastra

Niels Wachter R.

#### Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)

Daniel Sereni (Francia)

Alberto Malliani (Italia)

Cristopher Davidson (Inglaterra)

Enrique Caballero (Estados Unidos)

Estefan Lindgren (Suecia)

Jan Willem Felte (Países Bajos)

Moisés Aurón (EUA)

Marina Y. Duran Castillo (EUA)

#### COMISIONES ESPECIALES

##### Coordinador de la comisión de educación médica

Alejandro Ibarra Guillén

##### Comisión de investigación

Rodolfo Cano Jiménez, Alberto Rubio Guerra

##### Comisión de ética médica y bioética

Eva Perusquia Frías, Blanca Chong

##### Coordinador de la comisión de peritos

Carlos Lenin Pliego Reyes

##### Coordinador de la comisión de servicio social profesional

Ramón Barrera Cruz

##### Coordinador de la comisión de honor

Joaquín López Bárcena

##### Comité de seguimiento presupuestal

Asisclo Villagómez Ortíz

Víctor Hugco Córdova Pluma

Joaquín López Bárcena

Olga Lidia Vera Lastra

### Volumen 37 Suplemento 2, 2021

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. 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.

Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Domicilio de la publicación: Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811. E-mail: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto: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.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que el Colegio de Medicina Interna de México otorga a sus agremiados al corriente en el pago de sus cuotas anuales.





---

## CONTEÚDO

---

- S1 Duloxetina é eficaz no tratamento do TDM isolado ou associado a sintomas dolorosos**  
*Dr. Nilo Torturella*
- S6 A pregabalina se associa à melhora consistente da qualidade do sono na dor neuropática, na fibromialgia e no transtorno de ansiedade generalizada**  
*Dr. Antônio Roberto Mozzato Polita*
- S11 Zolpidem: novas evidências no tratamento da insônia**  
*Dr. Frederico Mancuso*
- S15 Distúrbios do sono e o comprometimento da qualidade de vida do paciente**  
*Dr. Frederico Mancuso*
- S18 Eszopiclona: da farmacologia ao tratamento das insônias**  
*Dr. Andre Russowsky Brunoni*
- S28 Quetiapina XR**  
*Dr. Andre Russowsky Brunoni*
- S33 A dor e a pandemia da COVID-19**  
*Dr. Samir Hussem Salem*
- S36 Guia dor lumbago**  
*Dr. Valderílio Feijó Azevedo*
- S42 10 Pontos-chave undecilato de testosterona**  
*Dr. Eduardo Bertero, Dr. Rafael Favero Ambar*
- S48 Segurança do paciente e medicina baseada em valor: como a anestesia pode influenciar**  
*Andréa Donato Drumond, Jean Abreu Machado, Júlio Brandão*
- S58 Impacto da pandemia pela COVID-19 sobre a saúde mental**  
*José Alberto Del Porto*
- S70 Tripla Evidência Científica no: Tratamento da fibromialgia**  
*Profª. Dra. Telma Zakka*
- S76 Tripla Evidência Científica no: Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada**  
*Dr. Pedro Shiozawa MD, PhD*
- S79 O uso do carbonato de lítio no tratamento de transtornos de humor**





<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7222>

## Duloxetina é eficaz no tratamento do TDM isolado ou associado a sintomas dolorosos.

### Eficácia e segurança da duloxetina 60 mg, uma vez ao dia, no transtorno depressivo maior: revisão com comentário de especialista

Dr. Nilo Torturella

#### INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença crônica incapacitante associada às reduções da qualidade de vida e do funcionamento<sup>1-5</sup>. Sintomas somáticos frequentemente estão presentes e, por diversas vezes, são as queixas principais dos pacientes<sup>1</sup>.

Em um estudo naturalístico com 573 pacientes ambulatoriais com TDM, a dor foi relatada por mais de dois terços dos indivíduos<sup>6</sup>. Os pacientes com queixas dolorosas apresentam maior comprometimento funcional e maior risco de resistência ao tratamento ou recidiva<sup>7,8</sup>.

#### Duloxetina

A duloxetina é um inibidor da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS) que se mostrou eficaz no tratamento do TDM em diversos estudos fase III<sup>1</sup>. O mecanismo de ação dual é responsável por seus efeitos terapêuticos, sendo mínima (sem significado) a afinidade por outros receptores neuronais<sup>9-13</sup>. Estudos subsequentes mostraram eficácia também nos tratamentos do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), da neuropatia diabética periférica (NDP), da fibromialgia e da dor musculoesquelética crônica<sup>1</sup>.

Médico Especialista em Psiquiatria pela ABP  
Especialista em Psicologia Positiva  
MBA de Gestão em Saúde  
Especialista em Psicologia Médica e Psicossomática  
Professor nos Cursos de Formação e Pós-Graduação em Psicologia Positiva (Psi+)  
Professor de Neurociências no Curso de Pós-graduação em Terapia Cognitivo-Comportamental (CPAF- RJ)

**Recebido:** 02 de novembro de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

#### Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

#### Este artigo deve ser citado como:

Torturella N. Duloxetina é eficaz no tratamento do TDM isolado ou associado a sintomas dolorosos. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S1-S5.

A presente revisão foi realizada com o objetivo de mostrar as principais evidências, a partir de estudos controlados com placebo, sobre eficácia, tolerabilidade e segurança da dose de duloxetina mais frequentemente utilizada (60 mg, uma vez/dia)<sup>1</sup>.

As avaliações de eficácia nos estudos foram realizadas, em geral, pela Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAMD-17) ou pela Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Resposta foi considerada melhora de 50% da pontuação nessas escalas, enquanto remissão foi considerada pontuação  $\leq 7$  na escala HAMD-17 ou  $\leq 12$  na escala MADRS<sup>1</sup>.

### Estudos de curto prazo

Foram incluídos na revisão nove estudos com duração de 8 a 12 semanas<sup>1</sup>. No estudo de Detke, a duloxetina se associou à melhora mais acentuada da pontuação HAMD-17 em comparação ao placebo<sup>1</sup>. A duloxetina também foi mais eficaz na melhora da escala analógica visual (EAV) de dor (dor global, cefaleia, dor em ombros, interferência da dor na vida diária e tempo com dor). A resposta também foi significativamente mais frequente no grupo duloxetina (65%) do que no grupo placebo (42%;  $p = 0,004$ )<sup>14</sup>.

Resultados semelhantes foram observados em outro estudo do mesmo autor, com taxas de resposta de 62% com duloxetina e 29% com placebo ( $p < 0,001$ ). As taxas de remissão também foram maiores no grupo duloxetina (44% vs. 16%;  $p < 0,001$ )<sup>15</sup>.

O estudo de Nierenberg et al. também mostrou melhora mais acentuada da pontuação total HAMD-17, assim como da escala Impressão Clínica Global – Gravidade (CGI-S), com a duloxetina, em comparação ao placebo<sup>16</sup>.

Oakes et al. realizaram dois estudos nos quais a duloxetina foi superior ao placebo na melhora da pontuação total HAMD-17 ( $p = 0,013$  e  $p < 0,001$ ). A duloxetina ainda foi melhor no item “trabalho/atividades” [(desfecho primário;  $p = 0,051$  e  $p < 0,001$ ) | (58 a e b)]. Também se observaram maiores taxas de resposta ( $p = 0,016$ ) e remissão com a duloxetina ( $p = 0,022$ )<sup>17</sup>.

Os próximos estudos apresentados tiveram como característica a necessidade da presença de sintomas dolorosos para inclusão. Já o estudo de Brecht et al. demonstrou que a duloxetina se associa à melhora mais acentuada da pontuação MADRS em comparação ao placebo ( $p < 0,05$ ). Também houve superioridade relacionada à CGI-S com a duloxetina<sup>18</sup>. As taxas de resposta (61% vs. 38%) e remissão (57% vs. 29%;  $p < 0,001$ ) também foram maiores no grupo duloxetina<sup>18</sup>.

Resultados semelhantes foram observados no estudo de Gaynor et al., com a duloxetina se associando à melhora significativamente mais acentuada da pontuação MADRS ( $p < 0,001$ ) e apresentando maiores taxas de resposta ( $p < 0,001$ ) e remissão ( $p = 0,001$ ), além de melhora na Escala de Incapacidade de Sheehan ( $p = 0,019$ ), em comparação ao placebo<sup>19</sup>. Outro estudo dos mesmos autores observou resultados semelhantes, confirmando a eficácia da duloxetina<sup>20</sup>.

### Estudos de longo prazo

Em estudo de prevenção de recidiva, os pacientes que receberam duloxetina apresentaram significativamente maior tempo até a recidiva do TDM em comparação aos que ingeriram placebo ( $p = 0,004$ ). Além disso, uma proporção menor de pacientes do grupo duloxetina manifestaram



recidiva (probabilidades de recidiva de 19,7% no grupo duloxetina e de 38,3% no grupo placebo)<sup>21</sup>.

Um estudo com 278 pacientes mostrou que as taxas de recidiva foram de 10% no grupo duloxetina e de 21% no grupo placebo. De forma importante, 74% dos pacientes do grupo placebo com recidiva apresentaram resposta com a duloxetina<sup>22</sup>.

Em outro estudo, os pacientes que utilizaram duloxetina nas fases de manutenção e continuação tiveram tempo mais longo até um novo episódio depressivo do que os indivíduos tratados com placebo ( $p = 0,001$ )<sup>23</sup>.

### Duloxetina em populações especiais

Em análise integrada de dois estudos, observou-se a eficácia da duloxetina em pacientes com TDM e sintomas ansiosos. Houve melhora mais acentuada do item “ansiedade psíquica” da escala HAMD com a duloxetina, em comparação ao placebo ( $p < 0,0001$ ), assim como do subfator “ansiedade” ( $p = 0,0003$ )<sup>24</sup>.

Em pacientes com TDM leve (pontuação HAMD-17 entre 15 e 18), uma análise post hoc de dois estudos randomizados mostrou melhora mais acentuada da pontuação HAMD-17 no grupo duloxetina, em comparação ao grupo placebo. Também houve maiores taxas de resposta (47,9% vs. 29,3%;  $p = 0,02$ ) e remissão (40,8% vs. 24,4%;  $p = 0,037$ ) com a duloxetina<sup>25</sup>.

A eficácia também foi observada em mulheres com idades entre 40 e 55 anos, incluindo resposta na EAV de dor<sup>26</sup>.

Idosos (idade  $\geq 65$  anos) com TDM tratados com duloxetina apresentaram melhora mais acentuada da Escala Geriátrica de Depressão do que os do grupo placebo ( $p < 0,001$ ), além de

maiores taxas de resposta ( $p < 0,001$ ) e remissão ( $p < 0,02$ )<sup>27</sup>. Uma análise post hoc realizada por Nelson et al. mostrou resultados semelhantes, com a duloxetina sendo superior ao placebo na melhora da escala HAMD-17 em indivíduos com idades  $\geq 55$  anos<sup>28</sup>.

### Tratamento da dor no TDM

Uma análise integrada de quatro estudos, realizada por Robinson et al., mostrou que a duloxetina se associa à melhora superior da EAV, em comparação ao placebo, para todas as avaliações, exceto cefaleia<sup>29</sup>.

Em outra análise, a duloxetina se mostrou superior ao placebo em medidas de gravidade da dor da escala BPI (Inventário Breve de Dor) e em seis de sete itens de interferência da dor da BPI. Esses achados suportam a teoria de efeito analgésico direto da duloxetina, já que a redução dos sintomas dolorosos foi independente da melhora dos sintomas depressivos<sup>1,30,31</sup>.

Outros estudos com pacientes com TDM e dor significativa mostraram resultados semelhantes, com melhora mais acentuada da pontuação BPI total com duloxetina em comparação ao placebo ( $p = 0,0008$ )<sup>18</sup>. Também se observou que o efeito analgésico da duloxetina parece ser independente de sua ação antidepressiva<sup>1,18</sup>.

Em análise post hoc de dois estudos, o tempo para a resposta analgésica foi menor do que aquele para a resposta antidepressiva ( $p < 0,001$ ), sugerindo que as melhoras da dor e dos sintomas antidepressivos são independentes com o uso da duloxetina<sup>1,32</sup>.

### Comparação com outros fármacos

Alguns estudos compararam a duloxetina com outros fármacos. Um deles a comparou com

o escitalopram; ambos foram semelhantes na maioria das avaliações, porém a duloxetina se associou a maiores taxas de resposta que o placebo ( $p = 0,04$ ), enquanto o escitalopram foi semelhante ao placebo<sup>16</sup>. Outros estudos mostraram resultados discordantes, com o escitalopram demonstrando eficácia semelhante ou pouco superior à da duloxetina<sup>1</sup>.

### Segurança e tolerabilidade

Uma análise integrada de estudos controlados e duplos-cegos mostrou que náuseas, cefaleia, boca seca, diarreia, tontura, constipação, fadiga, insônia e redução do apetite foram os efeitos adversos que ocorreram em 5% ou mais dos pacientes. Com exceção da cefaleia e da insônia, tais reações foram mais comuns com duloxetina do que com placebo<sup>1</sup>. De forma importante, não houve diferenças nas taxas e nos tipos de efeitos adversos entre a duloxetina e o placebo<sup>1</sup>.

Também não houve diferenças entre os grupos duloxetina e placebo quanto à pressão arterial sistólica, mas houve aumento mínimo, ainda que estatisticamente significativo, de 0,95 mmHg com a duloxetina<sup>1</sup>. Não houve diferenças em relação à frequência cardíaca<sup>1</sup>. Os pacientes que utilizaram duloxetina apresentaram maior perda de peso do que aqueles que receberam placebo (-1,06 kg vs. -0,13 kg;  $p < 0,001$ )<sup>1</sup>.

### CONCLUSÃO

A duloxetina 60 mg/dia é eficaz no tratamento em curto e longo prazos do TDM. Ainda, a duloxetina é uma opção terapêutica importante para os pacientes com sintomas dolorosos associados ao TDM.

Comentário do especialista

Dr. Michael Thase

Os dados apresentados nesta revisão mostram que a duloxetina 60 mg/dia é eficaz e bem tolerada para o tratamento do TDM, tanto na fase aguda como na prevenção de recidiva de novos episódios depressivos<sup>1</sup>.

Nos estudos que envolveram pacientes com queixas dolorosas, observou-se que, além da duloxetina ser eficaz nos tratamentos do TDM e da dor, seus efeitos analgésicos não são explicados apenas pela melhora dos sintomas depressivos<sup>1</sup>.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ball SG, Desai D, Zhang Q, Thase ME, Perahia DGS. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in major depressive disorder: a review with expert commentary. *Drugs Context*. 2013;2013:212245.
2. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*. 2002;72(3):227–36.
3. Simon GE, Chisholm D, Treglia M, Bushnell D; LIDO Group. Course of depression, health services costs, and work productivity in an international primary care study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(5):328–35.
4. Lepine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7(suppl 1):3–7.
5. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. [Internet]. Geneva: WHO; 2004. Disponível em: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html). Acesso em: junho de 2021.
6. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE, Croghan TW, Kroenke K. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med*. 2004;66(1):17–22.
7. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433–45.
8. Greden JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 7):5–11.
9. Fuller RW, Hemrick-Luecke SK, Snoddy HD. Effects of duloxetine, an antidepressant drug candidate, on concentrations of monoamines and their metabolites in rats and mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;269(1):132–6.
10. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(3):167–74.



11. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, Reid LR, Krushinski JH, Robertson DW. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*. 1993;8(1):23–33.
12. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(6):871–80.
13. Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ, Pritchett YL, Brannan SK, Detke MJ. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(3):161–9.
14. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:308–15.
15. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002;36:383–90.
16. Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:401–16.
17. Oakes TM, Myers AL, Marangell LB et al. Assessment of depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus placebo: primary outcomes from two trials conducted under the same protocol. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:47–56.
18. Brecht S, Courtecuisse C, Debievre C et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1707–16.
19. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Marangell LB. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1849–58.
20. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1859–67.
21. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006;188:346–53.
22. Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, Wang F, Raskin J, Perahia D. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res* 2006;40:328–36.
23. Kelin K, Berk M, Spann M et al. Duloxetine 60 mg/day for the prevention of depressive recurrences: post hoc analyses from a recurrence prevention study. *Int J Clin Pract* 2010;64:719–26.
24. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety* 2003;18:53–61.
25. Perahia DG, Kajdasz DK, Walker DJ, Raskin J, Tylee A. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2006;60:613–20.
26. Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics* 2005;46:345–54.
27. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:900–9.
28. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:227–35.
29. Robinson MJ, Ahl J, Meyers AL, McCarberg BH, Iyengar S. Management of painful symptoms with duloxetine: a review of the efficacy in pre-clinical and clinical studies. *Current Drug Therapy* 2011;6:121–36.
30. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005;39:43–53.
31. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:129–38.
32. Fishbain DA, Detke MJ, Wernicke J, Chappell AS, Kajdasz DK. The relationship between antidepressant and analgesic responses: findings from six placebo-controlled trials assessing the efficacy of duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3105–15.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7223>

# A pregabalina se associa à melhora consistente da qualidade do sono na dor neuropática, na fibromialgia e no transtorno de ansiedade generalizada. Revisão dos efeitos da pregabalina nos distúrbios de sono em diferentes condições clínicas

Dr. Antônio Roberto Mozzato Polita

## INTRODUÇÃO

A pregabalina é um ligante alfa-2-delta utilizado em diferentes doenças clínicas, como dor neuropática, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), fibromialgia, epilepsia, entre outras<sup>1</sup>. Os autores realizaram a seguinte revisão com o objetivo de resumir as evidências de melhora do sono com o uso da pregabalina em diferentes doenças clínicas<sup>1</sup>.

Nos diversos estudos publicados, o sono foi avaliado por polissonografia (PSG), pelas escalas Daily Sleep Interference Scale (DSIS), Daily Sleep Quality Diary (DSDQ), Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS), pela Escala de Depressão de Hamilton (HAMD – fator “insônia”) e pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMD – fator “insônia”)<sup>1</sup>.

### Dor neuropática

A dor neuropática resulta de lesão primária ou disfunção do sistema nervoso, sendo frequentemente acompanhada de distúrbio do sono, com dificuldades para iniciar ou manter o sono e redução da eficácia do sono<sup>1,2-6</sup>. Distúrbios do sono são relatados por 57% dos pacientes com neuropatia diabética periférica (NDP) e 40% daqueles com neuralgia pós-herpética (NPH)<sup>3,5</sup>.

Médico psiquiatra pelo Instituto Philippe Pinel  
Coordenador Científico do Instituto Felipe Neri

**Recebido:** 02 de novembro de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**  
equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:** Mozzato Polita AR. A pregabalina se associa à melhora consistente da qualidade do sono na dor neuropática, na fibromialgia e no transtorno de ansiedade generalizada. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S6-S10.



Um estudo utilizando PSG incluiu pacientes com NDP que receberam placebo por 8 dias, seguido de pregabalina 300 mg/dia por 14 dias e pregabalina 600 mg/dia por 14 dias. Em comparação ao placebo, observaram-se um aumento significativo do tempo em sono não REM (+27,5 minutos) e uma redução do tempo em sono REM (-18,5 minutos) com a pregabalina 300 mg/dia. Com a pregabalina 600 mg/dia também houve aumento do sono não REM (+ 56,8 min) e diminuição do sono REM (- 18,1 min), além de ampliação da eficiência do sono (+ 8,1%)<sup>7</sup>.

Outros estudos controlados com placebo, incluindo pacientes com NDP e NPH, demonstraram melhora da pontuação DSIS com pregabalina 300 mg/dia e 600 mg/dia. Os benefícios foram evidentes já após a primeira semana de tratamento<sup>1</sup>.

Doses menores (75 e 150 mg/dia) não foram significativamente diferentes do placebo<sup>1</sup>. Um estudo com pacientes com NDP e NPH demonstrou melhoras na subescala de distúrbio do sono e no índice global de problemas com o sono pela escala MOS-SS com o uso de pregabalina em doses flexíveis de 150 a 600 mg/dia<sup>8</sup>.

Em estudos com NPH, todas as doses de pregabalina (150, 300 e 600 mg/dia) se associaram à melhora da pontuação DSIS, já com uma semana de tratamento<sup>1</sup>.

Aproximadamente 40% dos pacientes com dor neuropática por lesão medular apresentam dificuldades para iniciar ou manter o sono<sup>4</sup>. Em dois estudos controlados com placebo, a pregabalina (doses flexíveis de 150 a 600 mg/dia) melhorou o sono em avaliações pelas escalas DSIS e MOS-SS, com benefícios observados após uma semana de tratamento<sup>1</sup>.

Considerando outras etiologias de dor neuropática, a pregabalina se associou à melhora do

sono pela escala DSIS em pacientes com dor neuropática pós-traumática e à melhora pela escala MOS-SS em indivíduos com radiculopatia lombar ou cervical, acidente vascular cerebral (AVC), câncer e neuralgia do trigêmeo<sup>1</sup>.

Finalmente, considerando estudos com pacientes com diferentes etiologias de dor neuropática, também se observou melhora do sono em avaliações pelas escalas DSIS e MOS-SS (subescalas de distúrbio do sono e qualidade do sono)<sup>1</sup>.

Em um estudo foi avaliado se os efeitos da pregabalina sobre o sono eram diretos ou decorrentes da melhora da dor neuropática, sendo observada uma relação fraca entre a melhora da qualidade do sono e a da dor ( $r = 0,36$ )<sup>9</sup>. Outro estudo mostrou que as evoluções das pontuações DSIS e MOS-SS total estavam associadas à melhora da dor, porém a evolução da pontuação de distúrbio do sono da escala MOS-SS estava presente mesmo em pacientes que não apresentaram melhora da dor<sup>10</sup>. Dessa forma, parece que a melhora do sono associada ao uso da pregabalina ocorre, em parte, por ação direta do fármaco sobre o sono<sup>1</sup>.

### Fibromialgia

A fibromialgia (FM) é uma doença caracterizada por dor difusa pelo corpo, associada a distúrbios do sono, fadiga, ansiedade/depressão e problemas cognitivos ou de memória<sup>11</sup>. A alteração do sono é um dos componentes principais para o diagnóstico da FM<sup>11</sup>.

Os pacientes frequentemente se queixam de dificuldade para iniciar o sono, despertares frequentes e sono não restaurador<sup>12</sup>. A PSG na FM mostra atraso no início do sono, aumento do número de despertares e redução da eficiência do sono<sup>13,14</sup>.

Em um estudo cruzado e controlado com placebo, com monitorização por PSG, a pregabalina

em doses de 150 a 450 mg/dia reduziu o tempo para início do sono e os despertares, aumentando o tempo total e a eficiência do sono, em comparação ao placebo, além de proporcionar melhora subjetiva da qualidade do sono<sup>15</sup>.

Uma metanálise demonstrou que a pregabalina melhora as pontuações DSDQ e MOS-SS nas doses de 300, 450 e 600 mg/dia<sup>16</sup>. A melhora do sono é observada após uma semana de tratamento e mantida durante todo o tempo de uso do fármaco<sup>16</sup>.

Os estudos demonstraram correlação moderada à forte entre redução da dor e melhora do sono com a pregabalina ( $r: 0,30$  a  $\geq 0,65$ )<sup>1</sup>. É interessante notar que a melhora mais acentuada da dor se associou à pior pontuação de sono basal nesses pacientes<sup>1</sup>.

Uma análise mediada demonstrou que uma porcentagem significativa (de 42% a 60%) da melhora da qualidade do sono relatada pelos pacientes se deve a um efeito direto da pregabalina sobre o sono, sendo o restante resultado indireto pela melhora da dor<sup>1</sup>. Também foi feita estimativa para a escala MOS-SS, em que de 66% a 80% da melhora do sono ocorreu por efeito direto da pregabalina<sup>1</sup>.

### Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

A alteração do sono é um critério diagnóstico para TAG, e a insônia está presente em metade dos pacientes com TAG<sup>17</sup>. Nesses indivíduos, a PSG mostra reduções da latência para o sono, da quantidade total de sono e da eficiência do sono<sup>18,19</sup>.

Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia da pregabalina em pacientes com TAG<sup>1</sup>. A pregabalina em doses de 300 a 600 mg/dia se associou à melhora global dos problemas de sono e distúrbios do sono, em comparação ao placebo, pela escala MOS-SS<sup>20</sup>.

A maioria dos estudos sobre TAG avaliaram o fator “insônia” pelas escalas HAMA ou HAMD. Uma análise integrada de sete estudos demonstrou que a pregabalina, nas doses de 150 mg/dia e 600 mg/dia, associa-se à melhora do fator “insônia” na escala HAMA, em comparação ao placebo<sup>21</sup>. A pregabalina ainda se relaciona à maior porcentagem de pacientes que atingem remissão da insônia (pontuação de insônia na HAMD < 2), em comparação ao placebo<sup>1</sup>.

Os efeitos da pregabalina sobre a ansiedade não se associaram à gravidade basal da insônia<sup>1</sup>. Dois estudos mostraram que a pregabalina tem efeitos diretos sobre o sono, independentes de sua atividade ansiolítica. Em outro estudo, estimou-se que 53% da melhora do sono ocorreu por efeito direto da pregabalina<sup>22</sup>. Em uma pesquisa, observou-se melhora significativa do sono (escala MOS-SS), mesmo em pacientes com níveis elevados de ansiedade no desfecho do estudo<sup>23</sup>.

### Epilepsia-crises parciais

Distúrbios do sono são mais frequentes em pacientes com epilepsia do que na população geral, tendo impacto significativo sobre a qualidade de vida<sup>1,24</sup>. A PSG mostra diminuição da eficiência do sono e aumento dos despertares<sup>25,26</sup>.

Em estudos pequenos com PSG, a pregabalina de 150 a 375 mg/dia aumentou o sono REM e diminuiu o estágio 2 do sono, em comparação ao placebo<sup>27</sup>. Não houve correlação significativa entre a redução das crises e o aumento do sono REM, sugerindo ação direta da pregabalina sobre o sono<sup>1</sup>. Em outro estudo com pregabalina 300 mg/dia, houve melhora do número de despertares na PSG<sup>28</sup>.

Um estudo duplo-cego e controlado mostrou melhora da pontuação DSIS com pregabalina de 150 a 600 mg/dia, em comparação ao pla-



cebo<sup>27</sup>. Em estudos observacionais abertos, os resultados foram inconsistentes na pontuação MOS-SS<sup>1</sup>.

### Voluntários sadios

Em um estudo cruzado com pregabalina 450 mg/dia, alprazolam 3 mg/dia e placebo, a pregabalina se associou ao aumento do tempo total de sono, às reduções dos despertares e da latência para início do sono e à ampliação da eficiência do sono, em comparação ao placebo<sup>29</sup>.

### Sonolência diurna

A sonolência diurna é um possível efeito adverso da pregabalina<sup>1</sup>. Geralmente ocorre no início do tratamento e é persistente em 42% dos pacientes que apresentam tal efeito. No entanto a sonolência é leve à moderada e tem pouco impacto sobre o funcionamento durante o dia<sup>30,31</sup>.

## CONCLUSÃO

A pregabalina se associa à melhora consistente da qualidade do sono em diferentes condições clínicas, incluindo dor neuropática, fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada<sup>1</sup>. A melhora do sono é observada desde o final da primeira semana de tratamento e é mantida ao longo do seguimento dos pacientes<sup>1</sup>.

Os efeitos da pregabalina sobre o sono são diretos e indiretos, pela melhora da doença clínica tratada. Os efeitos diretos da pregabalina sobre o sono são conhecidos, embora seus efeitos analgésico, ansiolítico e anticonvulsivante sejam atribuídos à ligação com a subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio voltagem-dependentes, resultando em modulação da liberação de neurotransmissores de neurônios hiperexcitados<sup>1,32</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth T, Arnold LM, Garcia-Borreguero D, Resnick M, Clair AG. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. *Sleep Med Rev*. 2014;18(3):261-71.
2. Vranken JH. Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009;9(1):71-8.
3. Galer BS, Ghanas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47(2):123-8.
4. Widerstrom-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Yezierski RP. Chronic pain after spinal injury: interference with sleep and daily activities. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(11):1571-7.
5. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain*. 2005;6(6):356-63.
6. Mundel T, Martin S, LaMoreaux L, Hotary L, Roth T. Polysomnographic evaluation of sleep disturbance in neuropathic pain. *Sleep*. 2003;26(abstract suppl.):A354.
7. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451-8.
8. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, doubleblind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005;115(3):254-63.
9. Perez-Lloret S, Rojas GM, Menoni MC, Ruiz G, Velasquez C, Rodriguez H, et al. Pregabalin beneficial effects on sleep quality or health-related quality of life are poorly correlated with reduction on pain intensity after an 8-week treatment course. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(1):21-4.
10. van Seventer R, Serpell M, Bach F, Morlion B, Zlateva G, Bushmakin AG, et al. Relationships between changes in pain severity and other patient-reported outcomes: an analysis in patients with posttraumatic peripheral neuropathic pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:17.
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-10.
12. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci*. 1998;315(6):367-76.
13. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1994;21(6):1113-7.

14. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2004;31(6):1193-9.
15. Roth T, Lankford A, Bhadra P, Whalen E, Resnick EM. Effect of pregabalin on sleep in patients with fibromyalgia and sleep maintenance disturbance: a randomized, placebo-controlled, 2-way crossover polysomnography study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):597-606.
16. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia e metaanalysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):706-15.
17. Papadimitriou GN, Linkowski P. Sleep disturbance in anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(4):229-36.
18. Monti JM, Monti D. Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. *Sleep Med Rev*. 2000;4(3):263-76.
19. Fuller KH, Waters WF, Binks PG, Anderson T. Generalized anxiety and sleep architecture: a polysomnographic investigation. *Sleep*. 1997;20(5):370-6.
20. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel F, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(2):87-96.
21. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(2):229-41.
22. Bollu V, Bushmakina A, Cappelleri J, Chen C, Feltner D, Wittchen H. Pregabalin reduces sleep disturbance in patients with generalized anxiety disorder via both direct and indirect mechanisms. *Eur J Psychiatry*. 2010;24:18-27.
23. Rubio G, Bobes J, Cervera G, Teran A, Perez M, Lopez-Gomez V, et al. Effects of pregabalin on subjective sleep disturbance symptoms during withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Eur Addict Res*. 2011;17:262-70.
24. de Weerd A, de Haas S, Otte A, Trenite DK, van Erp G, Cohen A, et al. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia*. 2004;45(11):1397-404.
25. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadillac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res*. 1991;2:73-81.
26. Bazil CW. Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy Behav*. 2003;4(Suppl. 2):S39-45.
27. Romigi A, Izzi F, Marciani MG, Torelli F, Zannino S, Pisani LR, et al. Pregabalin as add-on therapy induces REM sleep enhancement in partial epilepsy: a polysomnographic study. *Eur J Neurol*. 2009;16(1):70-5.
28. de Haas S, Otte A, de Weerd A, van Erp G, Cohen A, van Gerven J. Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbance in patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):473-8.
29. Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep*. 2005;28(2):187-93.
30. LyricaR. [Bula norte-americana]. New York (NY): Pfizer Inc.; 2020. Disponível em: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=561>. Acesso em: junho de 2021.
31. Pauer L, Atkinson G, Murphy TK, Petersel D, Zeiher B. Long-term maintenance of response across multiple fibromyalgia symptom domains in a randomized withdrawal study of pregabalin. *Clin J Pain*. 2012 Sep;28(7):609-14.
32. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca2+ channel  $\alpha_2\delta$  ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(2):75-82.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7224>

## Zolpidem: novas evidências no tratamento da insônia

Dr. Frederico Mancuso

A insônia é um problema frequente na prática clínica: a do tipo ocasional (curto prazo) acomete de 30% a 50% da população, enquanto a crônica (insônia por pelo menos 3 meses e com frequência  $\geq 3$  vezes por semana) afeta de 5% a 10% dos indivíduos. Essa prevalência é maior em indivíduos idosos e naqueles com algum transtorno psiquiátrico<sup>1</sup>. A insônia crônica se associa a vários efeitos adversos negativos sobre o funcionamento, a saúde e a qualidade de vida<sup>1</sup>.

As últimas diretrizes de insônia da Academia Americana de Medicina do Sono sugerem o uso do zolpidem para a indução e a manutenção do sono em indivíduos com insônia<sup>1</sup>, enquanto o Consenso Brasileiro de Insônia recomenda o zolpidem como o hipnótico de escolha para o tratamento do transtorno de insônia<sup>2</sup>.

O zolpidem é um agonista seletivo do receptor GABA-A que diminui o tempo para início do sono, reduz o número de despertares noturnos e aumenta o tempo total de sono, além de melhorar sua qualidade<sup>2</sup>. O zolpidem é eficaz e geralmente bem tolerado, inclusive em idosos<sup>2</sup>.

Diversos estudos clínicos randomizados demonstraram a eficácia do zolpidem no tratamento da insônia<sup>1</sup>, e novas evidências continuam reforçando a eficiência e segurança do zolpidem na prática clínica<sup>3-6</sup>.

### *Zolpidem sublingual vs. oral*

Em 2020, pesquisadores brasileiros publicaram um estudo cujo objetivo foi determinar a eficácia e a segurança em médio prazo do uso do zolpidem sublingual para redução do tempo para início do sono, quando administrado na hora de dormir e quando utilizado conforme a necessidade, após despertar no meio da noite<sup>3</sup>.

**Recebido:** 26 de agosto de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

### **Correspondência**

equipemedica@mpgrupo.com.br

### **Este artigo deve ser citado como:**

Mancuso F. Zolpidem: novas evidências no tratamento da insônia. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S11-S14.

O estudo foi prospectivo, randomizado e duplo-cego, utilizando as versões de zolpidem 5 mg sublingual ou 10 mg via oral administradas em pacientes com despertares noturnos, predominantemente antes das 3 horas da manhã<sup>3</sup>. O estudo teve duração de 12 semanas, e os pacientes foram avaliados por diário de sono, Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e polissonografia (PSG)<sup>3</sup>. Foram randomizados 67 pacientes, com idade média de  $48 \pm 10$  anos e duração da insônia média de  $13 \pm 9$  anos.

Em avaliação pelo diário de sono, ambos os grupos apresentaram reduções significativas e semelhantes do número de noites por semana ( $-3,1 \pm 2,3$  dias) com despertares na madrugada. No grupo que usou o zolpidem sublingual houve diminuição de 75% para 36% de noites com despertares, enquanto no grupo que recebeu e versão oral a mesma taxa caiu de 87% para 43%;  $p < 0,001$  em ambos os grupos<sup>3</sup>.

Além disso, houve aumentos de 1,6 hora no tempo total de sono no grupo sublingual ( $p < 0,001$ ) e de 1,2 hora no grupo oral ( $p < 0,001$ ), sem diferenças significativas eles ( $p = 0,390$ )<sup>3</sup>.

Houve redução mais acentuada do tempo para início do sono no grupo zolpidem sublingual (de 78 para 25 minutos) do que no grupo zolpidem oral (de 51 para 31 minutos; ambos com  $p < 0,031$ )<sup>3</sup>.

Os achados da PSG confirmaram aqueles do diário, com aumento do tempo total de sono (+ 30 minutos), redução do tempo para início do sono (mais acentuado no grupo sublingual vs. oral: -14,42 minutos vs. -10,29 minutos;  $p = 0,03$ ). Não houve alteração sobre o sono REM<sup>3</sup>.

Houve melhora discreta, porém significativa, do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, e melhora acentuada do Índice de Gravidade da Insônia<sup>3</sup>. Os efeitos adversos mais frequentes

foram cefaleia, sonolência e tontura, com proporções semelhantes nos dois grupos<sup>3</sup>.

Os autores concluíram que ambas as formulações do zolpidem – sublingual e oral – são eficazes e possuem segurança semelhante; porém o zolpidem sublingual induz mais rapidamente o sono<sup>3</sup>.

#### *Eficácia e segurança no tratamento da insônia em pacientes com apneia do sono*

Pesquisadores australianos, em conjunto com a Universidade de Harvard, publicaram em 2020 um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado com placebo para determinar os efeitos do zolpidem sobre a gravidade da síndrome de apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS)<sup>4</sup>.

O estudo foi realizado porque pesquisas prévias demonstraram que o zolpidem proporcionava as melhoras de dois contribuintes importantes da SAHOS: o limiar para o despertar e a responsividade muscular. Assim, inferiu-se que ele poderia ter potencial terapêutico, o que foi demonstrado em estudo-piloto aberto que mostrou segurança e eficácia<sup>4</sup>.

Vinte pacientes foram randomizados para zolpidem ou placebo, realizando PSG e teste de simulação de direção de 30 minutos no dia seguinte, além de serem avaliados pela escala de sonolência de Karolinska<sup>4</sup>. A idade média dos participantes foi de  $47 \pm 12$  anos e o índice de apneia-hipopneia foi de  $27,2 \pm 12,1$  eventos por hora.

No geral, o zolpidem se associou a aumento significativo do limiar de despertar ( $p = 0,010$ ), um efeito maior no estágio de sono profundo (N3). A gravidade da SAHOS não diferiu entre os grupos zolpidem e placebo, assim como não houve diferenças no nadir de saturação ou na saturação de oxigênio média<sup>4</sup>.



O zolpidem se associou às melhoras da eficiência do sono (+ 9,0% ± 13,8%;  $p = 0,010$ ) e do tempo total de sono (+1,1 ± 1,2 hora;  $p = 0,001$ ), em comparação ao placebo<sup>4</sup>. Além disso, houve redução do tempo acordado após o início do sono com o zolpidem (-31,7 ± 52,3 minutos;  $p = 0,017$ ). Ainda se observou aumento do sono profundo (N3) e diminuição do sono N1<sup>4</sup>.

Na manhã seguinte, não houve diferença na Escala de Sonolência de Karolinska ou no desempenho no teste de simulação de direção entre os grupos zolpidem e placebo<sup>4</sup>.

Os autores concluíram que o zolpidem promove sono mais profundo, aumenta o limiar de despertar respiratório, sem alterar a frequência de eventos respiratórios ou causar hipoxemia, além de melhorar a eficiência do sono e o tempo total de sono<sup>4</sup>.

#### *Eficácia em pacientes oncológicos*

Outro estudo publicado recentemente avaliou o uso do zolpidem, em comparação a recomendações sobre higiene do sono, no tratamento da insônia em pacientes oncológicos, já que essa é uma condição comum e muitas vezes subtratada entre tais indivíduos<sup>5</sup>.

Foram incluídos 164 pacientes com tumores sólidos que foram avaliados pelo questionário Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)<sup>5</sup>.

O zolpidem se associou à melhora significativamente mais acentuada na pontuação PSQI (-4,03 vs. -1,5;  $p = 0,003$ ). Ambos os tratamentos diminuíram a proporção de pacientes com tempo para início do sono (latência) > 30 minutos<sup>5</sup>. O zolpidem ainda se relacionou com as reduções do despertar noturno e do despertar precoce ( $p = 0,039$ ), enquanto as recomendações não se vincularam à melhora desses parâmetros<sup>5</sup>.

Apenas o zolpidem diminuiu as seguintes proporções: pacientes com sono muito ruim ( $p < 0,001$ ), indivíduos com dificuldade para se manterem acordados durante o dia mais que uma vez por semana ( $p = 0,003$ ) e aqueles com problemas para permanecerem motivados para realizar coisas mais que uma vez por semana ( $p = 0,004$ )<sup>5</sup>.

Os autores concluíram que o zolpidem se associou à melhora do sono, evidenciada pela redução da pontuação PSQI<sup>5</sup>.

#### *Eficácia e segurança em pacientes cirróticos*

Sharma *et al.* publicaram recentemente um estudo que demonstrou a eficácia e a segurança do uso de zolpidem em pacientes com cirrose hepática de classificações Child-Turcotte-Pugh A ou B e distúrbio do sono, este demonstrado por pontuação PSQI > 5, sem história prévia de encefalopatia hepática.<sup>6</sup>

O estudo foi randomizado e duplo-cego e incluiu 52 pacientes que foram aleatorizados para receber zolpidem sublingual ou placebo por quatro semanas. Todos os participantes receberam orientações sobre higiene do sono e realizaram polissonografia (PSG). Além da PSQI, eles também foram avaliados pela escala de sonolência de Epworth (ESS), para verificar a sonolência diurna<sup>6</sup>.

Os dois grupos (zolpidem e placebo) apresentaram características clínicas e demográficas semelhantes e, assim, as pontuações PSQI e ESS e os parâmetros polissonográficos foram similares no início do estudo<sup>6</sup>.

Após 4 semanas de tratamento, houve aumento significativo de 124,8 minutos no tempo total de sono ( $p \leq 0,001$ ) com o zolpidem, o que não ocorreu com o placebo ( $p = 0,440$ ). Também foi observada melhora significativa da eficiência do

sono no grupo zolpidem ( $p \leq 0,001$ ), o que não foi percebido no grupo placebo ( $p = 1,000$ )<sup>6</sup>.

O zolpidem se associou às reduções significativas de 34,8 minutos no tempo para início do sono ( $p < 0,001$ ) e do número de despertares noturnos (- 2 despertares por hora;  $p < 0,001$ ), enquanto não houve alteração desses parâmetros com o placebo<sup>6</sup>. Ainda, houve melhoras consideráveis das pontuações das escalas PSQI ( $p = 0,004$ ) e da sonolência diurna (escala ESS;  $p = 0,098$ ). Não ocorreram alterações significativas de tais pontuações com o placebo<sup>6</sup>.

Em relação à segurança, foi utilizada a CFF (*Critical Flicker Frequency*) para a avaliação de encefalopatia hepática (EH). A EH mínima foi considerada se a média de oito leituras fosse  $< 39$  Hz. Embora o zolpidem tenha se associado à diminuição da CFF, não houve mudança na proporção de pacientes com  $CFF < 39$  Hz, tanto no grupo zolpidem quanto no placebo. Também não houve alteração nos níveis de amônia arterial em ambos os grupos<sup>6</sup>. Nenhum paciente apresentou EH clínica. Três participantes do grupo zolpidem (11,5%) apresentaram sonolência diurna.

Os autores concluíram que o uso de zolpidem por pacientes cirróticos com insônia aumenta o tempo total, a eficiência, o tempo para início e a manutenção do sono, sem causar alterações significativas da arquitetura do sono ou encefalopatia hepática<sup>6</sup>.

## CONCLUSÃO

O zolpidem é um fármaco hipnótico bem estabelecido para o tratamento da insônia, recomendado por diretrizes, com destaque para o zolpidem sublingual, que se associa à indução mais rápida do sono em comparação com a formulação oral. Novas evidências reforçam e ampliam o conhecimento sobre o uso do zolpidem na prática clínica<sup>1-3</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307-49.
2. Bacelar A, Pinto Jr LB; Associação Brasileira do Sono. III Consenso Brasileiro de Insônia. 1ª edição. São Paulo: Omnifarma; 2013. [Internet]. Disponível em: [abmsono.org/assets/consensoinsonia2013.pdf](http://abmsono.org/assets/consensoinsonia2013.pdf). Acesso em: julho de 2021.
3. Castro LS, Otuyama LJ, Fumo-dos-Santos C, Tufik S, Poyares D. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(2):175-84.
4. Messineo L, Eckert DJ, Lim R, Chiang A, Azarbarzin A, Carter SG, et al. Zolpidem increases sleep efficiency and the respiratory arousal threshold without changing sleep apnoea severity and pharyngeal muscle activity. *J Physiol.* 2020;598(20):4681-92.
5. Asok A, Sreekumar S, Tk R, Cc A, P UD, K P. Effectiveness of zolpidem and sleep hygiene counseling in the treatment of insomnia in solid tumor patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(7):1608-12.
6. Sharma MK, Kainth S, Kumar S. Effects of zolpidem on sleep parameters in patients with cirrhosis and sleep disturbances: A randomized, placebo-controlled trial. *Clin Mol Hepatol.* 2019;25(2):199-209.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7225>

## Distúrbios do sono e o comprometimento da qualidade de vida do paciente

Dr. Frederico Mancuso

O sono é fundamental para as manutenções da saúde e do bem-estar. Apesar disso, nas últimas décadas tem sido observado um aumento da prevalência dos distúrbios do sono, assim como uma redução da duração média do sono<sup>1</sup>.

Os distúrbios do sono são muito frequentes na população brasileira, presentes em 47% a 63% dos indivíduos adultos<sup>2,3</sup>.

Evidências crescentes demonstram que os distúrbios do sono se associam com maior sonolência diurna, comprometimento do funcionamento durante o dia e redução da qualidade de vida (QV)<sup>4</sup>.

A QV é uma sensação de bem-estar que está relacionada à saúde, à capacidade funcional e à satisfação com importantes dimensões da vida<sup>5</sup>. O sono – qualidade e quantidade – deve sempre ser avaliado na prática clínica, já que ele está associado à QV, à fadiga, à energia, à sonolência, à dor, aos relacionamentos e aos funcionamentos mental e físico<sup>5</sup>.

### *Insônia*

A insônia é o distúrbio de sono mais comum e claramente associado aos comprometimentos da QV e do bem-estar. Além disso, ela está associada a diversos transtornos psiquiátricos e orgânicos, assim como ao aumento dos danos causados por comorbidades ou doenças de base. Apesar disso, ela ainda é subdiagnosticada e subtratada<sup>4</sup>.

**Recebido:** 26 de agosto de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

### **Correspondência**

equipemedica@mpgrupo.com.br

### **Este artigo deve ser citado como:**

Mancuso F. Distúrbios do sono e o comprometimento da qualidade de vida do paciente. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S15-S17.

A insônia compromete a qualidade de vida de diferentes formas<sup>4</sup>:

- Sonolência diurna;
- Fadiga/falta de energia;
- Irritabilidade;
- Alterações cognitivas e da memória;
- Redução da concentração;
- Humor deprimido;
- Disfunção psicomotora;
- Aumento do risco de transtornos psiquiátricos, como transtorno depressivo, transtornos de ansiedade e maior risco de abuso de álcool.

É importante notar que muitos desses fatores, como os problemas de memória e concentração, podem ter impacto negativo sobre o desempenho profissional e/ou acadêmico dos indivíduos<sup>4</sup>.

Diversos estudos analisaram a qualidade de vida diretamente pelo SF-36, um questionário validado para a avaliação da QV relacionada à saúde. O SF-36 avalia oito dimensões da QV, como capacidade funcional, aspectos físicos, dor, vitalidade, aspectos emocionais, aspectos sociais, saúde mental e estado geral de saúde<sup>5</sup>. É interessante notar que a insônia acomete todos os oito elementos do SF-36<sup>4</sup>.

Entre tais pesquisas destaca-se um grande estudo francês que incluiu 690 indivíduos com insônia grave, 700 com insônia leve e 600 sem dificuldades para dormir<sup>6</sup>. Os pacientes com insônia grave apresentaram qualidade de vida significativamente pior em todas as oito dimensões do SF-36 ( $p < 0,001$  para todas), em comparação ao grupo sem insônia<sup>6</sup>.

Ainda, os indivíduos com insônia grave apresentaram pior qualidade de vida em todas as dimensões do SF-36 em comparação àqueles com insônia leve ( $p < 0,001$  para todos os enfoques, com exceção do aspecto emocional, com  $p = 0,007$ ). Quando comparados os indivíduos com insônia leve com aqueles sem insônia, os que tinham insônia leve apresentaram qualidade de vida significativamente pior em todas as dimensões do SF-36 ( $p \leq 0,02$  para todos)<sup>6</sup>.

Um estudo epidemiológico nacional realizado na cidade de São Paulo (EPISONO) incluiu 1.042 indivíduos que realizaram polissonografia (PSG)<sup>1</sup>. A QV foi avaliada pelo WHOQOL-BREF (*World Health Organization – Quality of Life Instrument, abbreviated version*), que verifica a QV em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e ambiente<sup>1</sup>.

Entre os homens, os indivíduos com insônia apresentaram QV significativamente pior no domínio físico ( $p < 0,001$ ), enquanto entre as mulheres, aquelas com insônia demonstraram QV significativamente pior nos domínios físico ( $p < 0,001$ ) e psicológico ( $p = 0,042$ )<sup>1</sup>.

#### *Síndrome da apneia - hipopneia do sono (SAHOS)*

A SAHOS é caracterizada por episódios repetitivos de colapso da faringe e interrupção do fluxo de ar, com conseqüente despertares repetitivos e sono não restaurador<sup>4</sup>. A prevalência da SAHOS é de 4% a 9% em homens e de 2% a 4% em mulheres<sup>4</sup>.

Diversos estudos avaliaram a QV nesses pacientes, utilizando a escala SF-36 e também um instrumento específico, a *Calgary Sleep Apnea QoL Instrument*. Verificou-se que a QV é reduzida, principalmente quando houver relação com<sup>4</sup>:

- Sonolência diurna;



- Sintomas noturnos;
- Limitação de atividades;
- Sintomas emocionais;
- Relacionamentos interpessoais;
- Outros: fadiga, cefaleia pela manhã, disfunção erétil, irritabilidade, depressão, comprometimentos da memória e da atenção.
- Sonolência;
- Humor deprimido;
- Dificuldade de concentração.

## CONCLUSÃO

As consequências dos distúrbios do sono não são restritas às horas noturnas dedicadas a conciliar o sono. Elas vão além, frequentemente comprometendo a qualidade de vida nesses pacientes, além de trazer diversos sintomas durante o período diurno. É importante notar que tais transtornos são frequentemente subdiagnosticados e subtratados, aumentando a necessidade de maior atenção com o sono na prática clínica.

A redução da QV é observada mesmo em pacientes com SAHOS leve, com diminuições mais acentuadas à medida que aumenta a gravidade da SAHOS<sup>4</sup>. O estudo *Sleep Heart Health Study*, com quase 6 mil participantes, mostrou relação significativa e importante entre a gravidade da SAHOS e a piora da QV<sup>7</sup>.

### *Síndrome das pernas inquietas*

A síndrome das pernas inquietas é um distúrbio do sono que acomete entre 5% e 10% da população, mais comum em mulheres e idosos. É caracterizada por desconforto, geralmente nos membros inferiores (MMII), acompanhado em urgência de movimentar os membros<sup>4</sup>.

Esse distúrbio também se associa à piora da QV, conforme demonstrado em estudos que utilizaram a ferramenta SF-36 para avaliação<sup>4</sup>. A síndrome está particularmente ligada a sintomas como<sup>4</sup>:

- Dor;
- Incapacidade de se sentir confortável;
- Fadiga;

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucena L, Polese DN, Poyares D, Bittencourt L, Andersen ML, Tufik S, et al. The association of insomnia and quality of life: Sao Paulo epidemiologic sleep study (EPISONO). *Sleep Health*. 2020 Oct;6(5):629-35.
2. Zanuto EAC, de Lima MCS, de Araújo RG, da Silva EP, Anzolin CC, Araujo MYC, et al. Distúrbios do sono em adultos de uma cidade do Estado de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(1):42-53.
3. Bittencourt LR, Santos-Silva R, Taddei JA, Andersen ML, de Mello MT, Tufik S. Sleep complaints in the adult Brazilian population: a national survey based on screening questions. *J Clin Sleep Med*. 2009 Oct 15;5(5):459-63.
4. Szentkirályi A, Madarasz CZ, Novak M. Sleep disorders: impact on daytime functioning and quality of life. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009;9(1):49-64.
5. Reimer MA, Flemons WW. Quality of life in sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2003;7(4):335-49.
6. Leger D, Scheuermaier K, Philip P, Paillard M, Guilleminault C. SF-36: evaluation of quality of life in severe and mild insomniacs compared with good sleepers. *Psychosom Med*. 2001;63(1):49-55.
7. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001;24(1):96-105.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7226>

## Eszopiclona: da farmacologia ao tratamento das insônias

Dr. Andre Russowsky Brunoni

### INTRODUÇÃO

A insônia é uma condição de sono inadequado subjetivamente percebida, em que os pacientes apresentam dificuldade em adormecer ou em manter o sono ou, ainda, relatam um sono de má qualidade<sup>1</sup>. Ela é um problema frequente na população adulta, com prevalência de 10 a 30% ao redor do mundo. É mais prevalente em mulheres, com piora nos períodos pré-menstruais e na menopausa<sup>1</sup>.

Nos idosos, a prevalência de insônia também é maior, possivelmente pelo declínio parcial na funcionalidade dos sistemas de controle do sono. Condições médicas comórbidas também contribuem para o aumento da prevalência de insônia em idosos<sup>1</sup>.

Clinicamente, a insônia é considerada um transtorno quando estão presentes: 1. dificuldade em adormecer, permanecer dormindo, acordar precoce ou sono não restaurador; 2. essa dificuldade ocorre apesar de oportunidades e circunstâncias adequadas para dormir; e 3. esses sintomas associam-se com comprometimento ou desconforto diurno<sup>2</sup>. Ainda, a insônia pode ser dividida em inicial, intermediária e terminal. A primeira traduz a dificuldade em adormecer no início da noite e está comumente associada a transtornos de ansiedade. Por sua vez, as insônias intermediárias (dificuldade na manutenção do sono, com despertares de madrugada) e terminais (acordar precocemente, de 30 minutos a 2 horas antes do desejado) podem estar associadas a condições clínicas e distúrbios depressivos e dolorosos<sup>2</sup>. Além disso, a insônia é considerada aguda quando tem duração menor de três semanas e crônica quando acontece por mais de três noites por semana, com duração mínima de um mês<sup>3</sup>.

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).  
Professor livre-docente do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.  
Como psiquiatra, atua no Instituto de Psiquiatria como chefe do serviço de neuromodulação cerebral não invasiva.

**Recebido:** 07 de maio de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**  
equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:**  
Russowsky Brunoni A. Eszopiclona: da farmacologia ao tratamento das insônias. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S18-S27.



### Farmacologia dos benzodiazepínicos e drogas não hipnóticas

Os tratamentos farmacológicos para insônia podem ser necessários para reduzir a latência do sono, aumentar sua manutenção e melhorar sua qualidade. Tais tratamentos devem permitir o despertar normal sem prejuízo subsequente da função diurna e com risco mínimo de dependência<sup>4</sup>.

Do ponto de vista neurofisiológico, o ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal e mais abundante neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). Por conta disso, está envolvido em praticamente todas as funções do SNC, incluindo aquelas relacionadas ao sono, à atenção, à formação da memória, à ansiedade e ao tônus muscular<sup>5</sup>. Por essa razão, pacientes com transtornos do sono, de ansiedade e do humor apresentam desregulação da atividade GABA.

Sendo o GABA um neurotransmissor abundante, seus principais efeitos são determinados, na verdade, pela atuação em seus receptores específicos. Estes podem ser divididos em ionotrópicos (receptores GABA-A e GABA-C) e metabotrópicos (GABA-B), que estão acoplados à proteína G e induzem efeitos complexos de neuroplasticidade<sup>5</sup>. Dentre eles, os mais abundantes no SNC e de maior interesse no manejo da insônia são os receptores GABA-A, que são canais iônicos transmembrana formados por cinco subunidades proteicas com ao menos 19 isoformas distintas, o que garante uma diversidade de efeitos comportamentais e farmacológicos<sup>5</sup>. As subunidades alfa-1 desse receptor são as principais responsáveis pelos efeitos sedativos medicamentosos, enquanto as subunidades alfa-2 e alfa-3 possuem efeitos ansiolíticos e antidepressivos.

Já as subunidades alfa-5 teriam efeitos adversos cognitivos, incluindo memória e aprendizagem,

bem como favorecendo uma possível dificuldade de concentração<sup>6</sup>.

Os receptores GABA começaram a ser estudados a partir da década de 1960, com o desenvolvimento das drogas benzodiazepínicas (exemplos incluem diazepam, midazolam, clonazepam e alprazolam), que atuam de forma não específica e prolongada nos mesmos (ou seja, as subunidades alfa-1, 2, 3 e 5 são sensíveis aos benzodiazepínicos)<sup>5</sup>. Isso faz com que benzodiazepínicos de meia-vida longa normalmente causem sedação diurna, um efeito comum e clinicamente indesejável<sup>5</sup>. A ocupação prolongada dos receptores GABA promove uma dessensibilização dos mesmos, tornando-se um dos mecanismos responsáveis pelo fenômeno da tolerância - ou seja, a necessidade do uso de doses progressivamente maiores para obtenção dos mesmos efeitos clínicos<sup>5</sup>. Com isso, pode haver, também, efeitos da abstinência aguda de benzodiazepínicos na sua interrupção súbita, como confusão, ansiedade, agitação e insônia<sup>5</sup>. Finalmente, os benzodiazepínicos apresentam risco de superdosagem e interações perigosas com álcool e opioides, podendo levar, inclusive, à depressão respiratória e ao óbito<sup>5</sup>.

Enquanto os benzodiazepínicos modulam todas as subunidades do receptor GABA-A, os medicamentos não benzodiazepínicos hipnóticos ("drogas Z", como zaleplon, zolpidem, zopiclona e eszopiclona) ligam-se mais seletivamente aos receptores alfa-1. Assim, os hipnóticos não benzodiazepínicos possuem um perfil clínico vantajoso em comparação aos benzodiazepínicos, particularmente no que diz respeito aos efeitos residuais, à tolerância e à dependência. Isso se reflete, no Brasil, na prescrição das drogas-Z sem necessidade do uso de receituário B ("azul"), como os benzodiazepínicos, de maior controle clínico<sup>7</sup>. A partir da década de 1980, esses medicamentos passaram progressivamente

a ser considerados como alternativas preferíveis aos benzodiazepínicos no manejo de distúrbios do sono, por possuírem ação mais específica nas subunidades alfa e, assim, apresentarem maior eficácia em concentrações mais baixas, levando a menos efeitos colaterais<sup>6</sup>.

O zolpidem foi uma das primeiras drogas-Z, atuando como agonista seletivo do receptor GABA A na subunidade alfa-16. Porém apresenta uma meia-vida curta, de duas a três horas, o que faz com que não seja uma boa alternativa para as insônias intermediárias e terminais, além de apresentar efeitos colaterais que incluem alucinações visuais bizarras, amnésia, sonambulismo, fadiga e irritabilidade no dia seguinte<sup>8</sup>.

#### Perfis farmacológicos da zopiclona e da eszopiclona

A zopiclona é uma droga da família da ciclopirrolona que apresenta uma meia-vida um pouco maior (de cinco a seis horas) e é menos seletiva, atuando em receptores alfa-1 e alfa-2, sendo particularmente útil para o tratamento da insônia na fase da manutenção do sono<sup>5</sup>. As propriedades sedativas da zopiclona estão principalmente ligadas ao enantiômetro (S) do que o (R), o que levou ao desenvolvimento da eszopiclona (S-zopiclona)<sup>9</sup>. A afinidade da eszopiclona é duas e cinquenta vezes maior do que a da zopiclona racêmica e a da R-zopiclona, respectivamente, para os receptores GABA-A9. Isso faz com que a eszopiclona seja mais rápida e tenha menos efeitos colaterais e variabilidade individual do que a zopiclona. Níveis de (S)-desmetilzopiclona, um dos metabólitos ativos de eszopiclona e zopiclona, são menores do que aqueles vistos após uma dose eficaz equivalente da zopiclona racêmica, sugerindo um risco reduzido de efeitos residuais para a eszopiclona<sup>5</sup>.

Além disso, de maneira análoga à zopiclona racêmica, a eszopiclona mostra afinidade de

ligação relativamente alta para o alfa-1, mas também para os subtipos de receptores 2 e 35. Na verdade, a eszopiclona possui os melhores parâmetros de eficácia dentre todas as drogas-Z em todos esses sub-receptores alfa (**Tabela 1**)<sup>5</sup>. Na verdade, quando consideramos o perfil de atividade da eszopiclona em todos os sub-receptores alfa, observamos que os efeitos nos receptores alfa-2 e alfa-3 podem ser tão importantes quanto aqueles nos receptores alfa-1. Baseado nesse perfil farmacológico, pode-se esperar que a eszopiclona apresente não apenas efeitos hipnóticos, mas também ansiolíticos, uma vez que os receptores alfa-3 estão envolvidos em mecanismos ansiolíticos e antidepressivos. Por sua vez, os receptores alfa-2 estão envolvidos também na regulação do ciclo sono-vigília, o que pode explicar os efeitos benéficos da eszopiclona na melhora da eficiência do sono. Finalmente, a atuação baixa nos receptores alfa-5, especialmente em comparação com benzodiazepínicos, faz com que a eszopiclona não apresente efeitos cognitivos adversos relevantes<sup>5</sup>.

A eszopiclona foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e chegou ao mercado brasileiro apenas em 2019<sup>10</sup>,

**Tabela 1.** Efeitos funcionais relativos ao receptor GABA-A de cada droga-Z

| Droga              | Alfa-1  | Alfa-2 | Alfa-3 | Alfa-5         |
|--------------------|---------|--------|--------|----------------|
| <b>Zaleplon</b>    |         |        |        |                |
| Eficácia           | 1x a 2x | 1x     | 2x     | 1x             |
| <b>Zolpidem</b>    |         |        |        |                |
| Eficácia           | 1x      | 1x     | 1x     | Insignificante |
| <b>Zopiclona</b>   |         |        |        |                |
| Eficácia           | 1x      | 1x     | 1x     | 1x             |
| <b>Eszopiclona</b> |         |        |        |                |
| Eficácia           | 2x      | 4x     | 4x     | 1x             |

Adaptada de: Nutt DJ et al. J Psychopharmacol; 2010.<sup>5</sup>



sendo aprovada para o tratamento da insônia em adultos, diminuindo o tempo de início do sono, a frequência de despertares noturnos e aumentando a duração e a qualidade do sono, melhorando o despertar. A eszopiclona possui início de ação rápido (de 20 a 30 minutos)<sup>11</sup>. A eszopiclona deve ser administrada por via oral, imediatamente antes de se deitar. A dose inicial recomendada é de 1 mg, podendo posteriormente ser aumentada para 2 mg e 3 mg antes de deitar, de acordo com avaliação clínica, sendo 3 mg a dose máxima para adultos. Em pacientes acima de 65 anos ou que apresentem a função da CYP3A4 diminuída, a dose máxima deve ser de 2 mg<sup>12</sup>. A eszopiclona não deve ser administrada em conjunto com outros medicamentos sedativos ou álcool e deve ser empregada se o paciente dispuser de sete a oito horas de sono. O medicamento não deve ser usado por menores de 18 anos e nem por mulheres grávidas. Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal. **Tabela 2**

### Eficácia e segurança da eszopiclona ao longo de seis semanas

Um estudo duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, randomizou adultos de 21 a 64 anos para receber todas as noites, por 44 dias consecutivos, placebo (n = 99), eszopiclona 2 mg (n = 104), ou eszopiclona 3 mg (n = 105)<sup>13</sup>. Isso foi seguido por duas noites de placebo para todos os participantes para avaliar se haveria a ocorrência de insônia de rebote. O desfecho primário foi a latência determinada pela polissonografia para o sono persistente. Ambas as doses de eszopiclona reduziram significativamente a latência média do sono em comparação com o placebo. As análises secundárias indicaram que esses efeitos foram consistentes ao longo do tratamento. Ambas as doses de eszopiclona melhoraram significativamente a eficiência do sono em relação ao placebo. Além disso, 68% dos pacientes no

grupo de eszopiclona 3 mg e 53% daqueles no grupo de eszopiclona 2 mg tiveram tempo total de sono definido por polissonografia  $\geq 7$  horas, significativamente maior do que os 37% dos indivíduos no grupo de placebo. As doses de 3 mg e 2 mg de eszopiclona produziram significativamente menos latência do sono, maior qualidade do sono e melhor profundidade do sono em relação ao placebo. Não houve evidência de tolerância ou insônia de rebote após a descontinuação da terapia. O evento adverso mais comum relacionado ao tratamento foi o sabor desagradável, que foi maior no grupo de eszopiclona 3 mg. As taxas de tonturas e sonolência no grupo de eszopiclona 3 mg foram semelhantes às do grupo de placebo. Nenhum paciente do grupo eszopiclona 3 mg ou do grupo placebo interrompeu o tratamento devido a eventos adversos; três pacientes no grupo de 2 mg interromperam o tratamento por eventos adversos que podem ou não estar relacionados ao medicamento em estudo. As taxas de novos eventos adversos ocorridos durante a fase final, com placebo, foram menores nos grupos de eszopiclona (11,5% no grupo de eszopiclona 2 mg, 15,2% no grupo de eszopiclona 3 mg) do que no grupo de placebo (18,2%).

### Eficácia e segurança da eszopiclona ao longo de seis meses

Um ensaio randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo foi conduzido em pacientes com idades entre 21 e 69 anos para receberem eszopiclona 3 mg (n = 593) ou placebo (n = 195) todas as noites, por seis meses<sup>14</sup>. Os desfechos incluíram latência do sono, tempo total de sono, número de despertares, tempo de vigília após o início do sono, qualidade do sono e avaliações de capacidade funcional, alerta diurno e sensação de bem-estar físico. Em comparação ao placebo, a eszopiclona produziu uma melhora estatisticamente significativa em todos os desfechos. Essas dife-

**Tabela 2.** Resumo dos principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da eszopiclona

| Autor                        | Objetivo                                                                          | Desenho do estudo e duração                                                                                            | Resultados principais                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zammit <i>et al.</i> (2004)  | Avaliar a eficácia e a segurança da eszopiclona na insônia primária               | 305 pacientes foram randomizados para placebo, eszopiclona 2 mg e eszopiclona 3 mg ao longo de 6 semanas de tratamento | Ambas as doses foram superiores ao placebo para a redução da latência média do sono e melhoras da eficiência, da qualidade e de profundidade do sono. Taxa de eventos adversos foi menor nos grupos que receberam eszopiclona do que no grupo placebo           |
| Krystal <i>et al.</i> (2003) | Avaliar a eficácia e a segurança da eszopiclona ao longo de 6 meses de tratamento | 788 pacientes foram randomizados para placebo ou eszopiclona 3 mg em 6 meses de tratamento                             | A eszopiclona foi superior ao placebo, já a 1ª semana de tratamento, para todos os desfechos (menor latência de sono, maior tempo total de sono, menos despertares, melhor qualidade do sono). A eszopiclona foi bem tolerada, em relação ao placebo            |
| Roth <i>et al.</i> (2005)    | Seguimento ( <i>follow-up</i> ) do estudo de Krystal <i>et al.</i>                | Estudo aberto em que todos os pacientes receberam eszopiclona por 6 meses adicionais                                   | Os pacientes que haviam recebido placebo inicialmente apresentaram todos os ganhos daqueles que usaram eszopiclona, enquanto aqueles que usaram eszopiclona mantiveram todos os ganhos. Não houve desenvolvimento de tolerância                                 |
| Scharf <i>et al.</i> (2005)  | Avaliar a eficácia e a segurança da eszopiclona em pacientes idosos               | 231 pacientes (65-85 anos) foram randomizados para receber placebo, eszopiclona 1 mg ou eszopiclona 2 mg por 2 semanas | Eszopiclona 1 mg foi eficaz na insônia inicial e eszopiclona 2 mg foi eficaz nas insônias inicial, intermediária e terminal em pacientes idosos. Sabor desagradável foi o efeito colateral mais comum, porém maior o grupo placebo                              |
| Pinto <i>et al.</i> (2016)   | Comparar a eficácia e a tolerabilidade da eszopiclona vs. zopiclona               | 199 pacientes foram randomizados para receber zopiclona 7.5 mg ou eszopiclona 3 mg                                     | A eszopiclona foi superior à zopiclona no aumento de tempo total de sono e na melhora da eficiência do sono. Ambas foram igualmente toleráveis                                                                                                                  |
| McCall <i>et al.</i> (2006)  | Avaliação da eszopiclona com parâmetros de EEG                                    | Estudo com pacientes idosos randomizados para eszopiclona 2 mg ou placebo                                              | A eszopiclona foi associada a uma menor latência de sono, à maior eficiência de sono, a mais tempo total de sono e à maior qualidade de sono do que placebo                                                                                                     |
| Fava <i>et al.</i> (2006)    | Combinação da eszopiclona com fluoxetina no tratamento da depressão e insônia     | 545 pacientes com depressão e insônia foram randomizados para receber fluoxetina + placebo ou fluoxetina + eszopiclona | Grupo que recebeu eszopiclona + fluoxetina apresentou não apenas melhora superior dos parâmetros de sono, mas também superioridade na melhora dos desfechos clínicos de depressão, como resposta mais rápida e maiores taxas de resposta e de remissão clínicas |

renças foram evidentes já na primeira semana de tratamento. Nessa semana, os pacientes que tomaram eszopiclona adormeceram em média 37,2 minutos mais rapidamente, tiveram 0,6 menos despertares noturnos, experimentaram 0,9 menos noites acordados por semana e dormiram 50,2 minutos a mais do que os pacientes do grupo placebo. Aos seis meses, os pacientes

tratados com eszopiclona adormeceram 16,1 minutos mais rapidamente, tiveram 0,7 menos despertares noturnos, experimentaram 0,8 menos noites acordados por semana e dormiram 39 minutos a mais. Cefaleia foi o único evento adverso relatado em mais de 10% dos pacientes em ambos os grupos. Ao longo do período de seis meses, as taxas de interrupção devido a



eventos adversos foram de 12,8% no grupo da eszopiclona e de 7,1% no grupo do placebo. Os motivos mais comuns foram sonolência (2,2% para eszopiclona, 1,5% para placebo), sabor desagradável (1,7% e 0,5%), dor de cabeça (0% e 2%), astenia (1,0% e 1,5%) e insônia (0% e 1,5%). Não houve relatos de convulsões, alucinações ou eventos de perturbação da percepção, que são comumente relatados como sintomas de abstinência após a descontinuação de medicamentos sedativos-hipnóticos.

### Eficácia e segurança da eszopiclona ao longo de 12 meses

Roth e colaboradores<sup>15</sup> realizaram um estudo de seguimento aberto de seis meses adicionais com os pacientes do estudo acima<sup>14</sup>, em que todos receberam eszopiclona. Pacientes que foram inicialmente randomizados para placebo e depois mudaram para eszopiclona (n = 111) relataram significativamente: 1. diminuições da latência do sono, do tempo de vigília após o início do sono e do número de despertares; 2. aumentos do tempo total de sono e da qualidade do sono; e 3. melhora da sensação de bem-estar físico. Não houve evidência de sintomas de tolerância em nenhum dos grupos. Os indivíduos que haviam usado eszopiclona mantiveram os ganhos do tratamento duplo-cego para todos os parâmetros de sono e diurnos, com melhora adicional em diversas medidas. A eszopiclona foi bem tolerada em ambos os grupos, sendo que o sabor desagradável foi o único efeito indesejável relatado por mais de 5% dos pacientes. Assim, houve melhoras significativas no sono e na função diurna daqueles que passaram de placebo para terapia aberta com eszopiclona, enquanto os benefícios foram mantidos para os que haviam recebido eszopiclona. Assim, em um ano de tratamento, a eszopiclona 3 mg manteve-se bem tolerada e sem se notar tolerância medicamentosa.

### Eszopiclona em pacientes idosos

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado com placebo foi conduzido com pacientes idosos, com idades entre 65 e 85 anos<sup>16</sup>. Duzentos e trinta e um pacientes foram randomizados para receber placebo (n = 80), eszopiclona 1 mg (n = 72) ou eszopiclona 2 mg (n = 79) todas as noites, por duas semanas. O grupo de eszopiclona 2 mg teve um período de latência do sono significativamente mais curto em comparação com o do placebo durante o estudo. O grupo de eszopiclona 2 mg também teve um tempo total de sono expressivamente maior em comparação com o do placebo. A eszopiclona 1 mg proporcionou latência de sono consideravelmente menor em comparação ao placebo, mas não houve diferença significativa no tempo total de sono. As análises secundárias indicaram que pacientes que receberam eszopiclona 2 mg tiveram substancialmente menos despertares após o início do sono, cochilos diurnos notadamente menores e mais curtos, e classificações efetivamente mais altas de qualidade e profundidade do sono, alerta diurno e sensação de bem-estar físico em comparação com o placebo. Com base nesses dados, a eszopiclona 1 mg foi eficaz na indução, mas não na manutenção do sono, enquanto a dose de 2 mg foi eficaz na indução e na manutenção do sono. Embora ambos os grupos de dose de eszopiclona tenham apresentado latências medianas do sono mais curtas na segunda semana do que na primeira, nenhuma das doses foi significativamente diferente do placebo na segunda semana. Essa diferença parece ser devida à melhora na latência mediana do sono para o grupo do placebo da primeira à segunda semana, em vez de um efeito diminuído para o grupo da eszopiclona 2 mg. Finalmente, o evento adverso mais comum ( $\geq 5\%$ ) relacionado ao tratamento foi sabor desagradável (eszopiclona 1 mg, 8,3%; eszopiclona 2 mg, 11,4%; placebo, 15,0%).

Menos indivíduos interromperam o tratamento devido a efeitos adversos nos grupos de tratamento do que no grupo placebo (eszopiclona 1 mg, 1,4%; eszopiclona 2 mg, 2,5%; placebo, 6,3%). Não houve eventos adversos relatados relacionados a quedas acidentais, amnésia ou alucinações.

### Eszopiclona vs. zopiclona

No Brasil, o grupo do professor Sergio Tufik, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), comparou os efeitos, em um ensaio clínico de não inferioridade, da zopiclona e da eszopiclona no tratamento da insônia. Os pacientes foram randomizados para receber zopiclona 7,5 mg ou eszopiclona 3 mg, ambas por via oral, por quatro semanas<sup>17</sup>. No total, 199 pacientes foram avaliados durante duas visitas e, em seguida, acompanhados por pelo menos seis semanas. O desfecho primário foi o índice de gravidade da insônia após quatro semanas de tratamento. Os desfechos secundários foram obtidos por meio de dados de polissonografia, incluindo tempo total de sono, além de latência e eficiência do sono. A frequência de eventos adversos também foi analisada. A análise de eficácia primária demonstrou a não inferioridade da eszopiclona sobre a zopiclona. A análise de parâmetros objetivos avaliados por polissonografia mostrou que a eszopiclona aumentou o tempo total de sono e melhorou sua eficiência de forma mais significativa do que a zopiclona. Os perfis de segurança de ambos os tratamentos do estudo foram semelhantes, enquanto os eventos adversos mais comuns relatados nos dois grupos foram disgeusia, cefaleia, tontura, irritabilidade e náusea.

### Avaliação da eszopiclona com polissonografia

McCall e colaboradores<sup>18</sup> avaliaram a segurança e a eficácia de eszopiclona 2 mg em pacientes idosos (com idades entre 64 e 86 anos) com

insônia crônica em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. Pacientes que atenderam aos critérios para insônia primária e critérios de polissonografia de triagem (vigília após o início do sono [WASO]  $\geq$  20 min e latência para sono persistente  $\geq$  20 min) foram incluídos. A eficácia foi avaliada por meio de polissonografia e relatos do paciente. A eszopiclona foi associada a uma menor latência de sono, menor WASO, maior eficiência do sono, mais tempo total de sono e maior qualidade autorrelatada do sono do que o placebo. Ainda, pacientes em uso de eszopiclona relataram menos cochilos e menos tempo de soneca cumulativa. Sabor desagradável, boca seca, sonolência e tontura foram maiores no grupo eszopiclona (12,5%, 8,8%, 6,6% e 6,6%, respectivamente) do que no grupo placebo (0%, 1,6%, 5,5% e 1,6%, respectivamente). Assim, nesse estudo, a eszopiclona foi bem tolerada e associada a melhoras significativas em parâmetros clínicos e polissonográficos.

### Eszopiclona e fluoxetina no tratamento do transtorno depressivo maior

Um ensaio clínico<sup>19</sup> foi realizado com pacientes que preencheram os critérios do DSM-IV para depressão maior e insônia ( $n = 545$ ). Eles foram randomizados para receberem eszopiclona 3 mg ou placebo. Todos receberam fluoxetina para o tratamento da depressão. Os pacientes que receberam eszopiclona e fluoxetina diminuíram significativamente a latência do sono, o tempo de vigília após o início do sono (WASO), com aumentos do tempo total de sono (TST), da qualidade e da profundidade do sono em todos os pontos de tempo. A coterapia com eszopiclona também provocou: mudanças significativamente maiores nas pontuações dos escores semanais de depressão, com melhora progressiva até o fim do estudo; melhora significativa dos escores de avaliação clínica em todos os pontos de tempo, após a primeira semana de tratamento; além de



consideravelmente mais pacientes apresentando resposta (59% vs. 48%) e remissão clínicas (42% vs. 33%) ao fim do estudo. O tratamento foi bem tolerado, com eventos adversos semelhantes e taxas de abandono. Assim, esse estudo mostrou que a coterapia de eszopiclona com fluoxetina foi bem tolerada e associada a uma melhora rápida, substancial e sustentada do sono, além de um início mais rápido da resposta antidepressiva, que também foi mais sustentada.

### Efeitos adversos

As descrições dos efeitos adversos nos estudos acima demonstram a tolerabilidade da eszopiclona em diferentes populações clínicas. Em um estudo de revisão<sup>20</sup> foram compilados dados de efeitos adversos de três ensaios clínicos com pacientes não idosos, demonstrando que os efeitos mais comuns da eszopiclona foram cefaleia (21-17%), sonolência (8-10%) e gosto desagradável (17-34%). Por outro lado, efeitos como boca seca, dispepsia, náusea, ansiedade, confusão, tontura, alucinações e nervosismo foram pouco relevantes (menos de 5% dos casos) e com taxas semelhantes às do placebo. Vale ressaltar que não houve relatos de crises convulsivas, alucinações ou distúrbios de percepção, sintomas relatados após a descontinuação de medicamentos hipnóticos e benzodiazepínicos. Ainda, não houve relatos de aumento de ansiedade com eszopiclona, e as incidências de abstinência e tolerância da droga foram baixas<sup>20</sup>.

### Metanálises

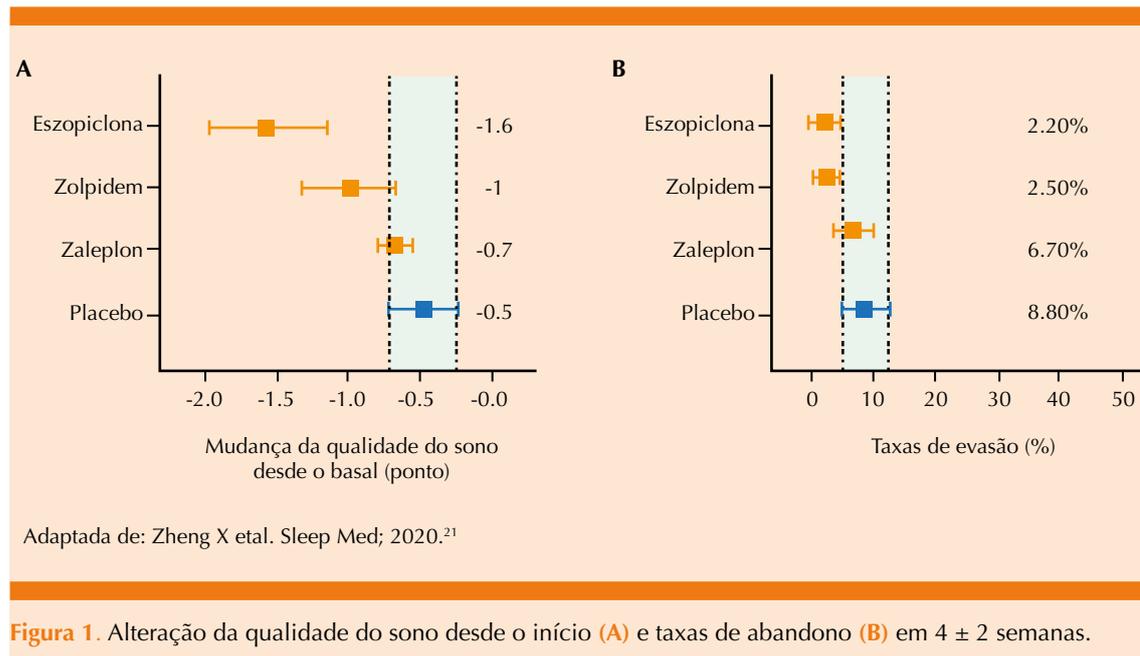
Uma metanálise realizada pela colaboração Cochrane, em 2018, demonstrou que a eszopiclona, nas posologias de 2 mg/dia e 3 mg/dia, é uma droga eficiente e superior ao placebo na indução do sono, com diminuição da latência de início do sono em aproximadamente 12 minutos, queda de cerca de 17 minutos no tempo de despertar após dormir e um aumento na

duração total de sono em torno de 28 minutos. Além disso, não foram observados efeitos de tolerância ou dependência, com ausência de mudanças significativas nos parâmetros citados nas três primeiras noites após a interrupção da droga. Também em relação à retirada da droga, a insônia de rebote não foi observada<sup>10</sup>.

Em uma metanálise de 2020<sup>21</sup>, avaliando 44 estudos com 14.535 pacientes, que comparou a eficácia de todas as drogas utilizadas no manejo da insônia (flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam, eszopiclona, zaleplon, zolpidem, zolpidem XR, suvorexant, ramelteon e doxepina), a eszopiclona foi numericamente superior ao zolpidem XR e às demais medicações na diminuição da latência do sono e no aumento do tempo total de sono. Além disso, a eszopiclona foi significativamente melhor que todas as outras drogas e 60% melhor que o zolpidem XR (sem atingir significância estatística) na melhora da qualidade no sono. Por fim, no quesito abandono de tratamento (que indica a importância de efeitos colaterais) apenas 2,2% abandonaram o tratamento no grupo eszopiclona, a menor taxa entre todos os tratamentos, e consideravelmente melhor que o zolpidem XR, que apresentou taxas de abandono quatro vezes maior (8,9%) (Figura 1).

### CONCLUSÃO

A eszopiclona é uma nova droga-Z no Brasil com alta afinidade e potência para sub-receptores GABA associados à indução de sono, apresentando superioridade em relação às demais drogas-Z e benzodiazepínicos. Ela é recomendada para insônias primárias e secundárias, nas posologias de 1 a 3 mg, possuindo um início de ação mais rápido e meia-vida maior que outras drogas de mesma classe, o que garante eficácia para as insônias intermediária e terminal<sup>5</sup>. Além disso, ela não apresenta efeitos colaterais, como sonolência e tontura, nem insônia rebote após



**Tabela 3.** O suprassumo da eszopiclona

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medicamento não benzodiazepínico hipnótico de 3ª geração, com atuação nos receptores GABA-A;       |
| Meia-vida de 5 a 6 horas, sendo eficaz para as insônias inicial, intermediária e terminal;         |
| Ação nos sub-receptores alfa-1 garante propriedades sedativas;                                     |
| Ação nos sub-receptores alfa-2 leva a uma melhor eficiência do sono;                               |
| Ação nos sub-receptores alfa-3 garante propriedades sedativas e ansiolíticas;                      |
| Eficaz e segura no tratamento da insônia primária, com início já na primeira semana de tratamento; |
| Estudos de segurança com seguimento de 1 ano não mostraram desenvolvimento de tolerância;          |
| Eficaz e segura para pacientes idosos;                                                             |
| Em combinação com fluoxetina, melhora os sintomas depressivos e de insônia na depressão maior;     |
| Principais efeitos colaterais são gosto desagradável, cefaleia e sonolência;                       |
| Não há descrição de crises convulsivas, alucinações ou distúrbios de percepção                     |

a descontinuação do tratamento<sup>10</sup>. Também não está associada a crises convulsivas, alucinações ou distúrbios de sensopercepção, como outros medicamentos de mesma classe. Outra van-

tagem é que a eszopiclona, combinada com antidepressivos, aumenta a eficácia e a rapidez da resposta clínica na depressão, além dos efeitos sobre o tratamento da insônia<sup>19</sup>.



Em conclusão, a eszopiclona é uma medicação extremamente eficaz no tratamento das diferentes formas e apresentações das insônias. Em relação às demais drogas usadas para esse fim, é estatisticamente superior a todas elas em garantir melhor qualidade de sono. Apresenta, também, um excelente perfil de tolerabilidade e segurança. Portanto, deve ser considerada pelo clínico como um tratamento de primeira linha para a insônia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:57–10.
- Hara C, Stewart R, Lima-Costa MF, Rocha FL, Fuzikawa C, Uchoa E, et al. Insomnia subtypes and their relationship to excessive daytime sleepiness in Brazilian community-dwelling older adults. *Sleep*. 2011;34:1111–7.
- Panel NS-O-TS. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: multivitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:257S–64S.
- Wafford KA, Ebert B. Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:530–40.
- Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol*. 2010;24:1601–12.
- Stahl SS. *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2009.
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Sanitária. Talonários de notificações. [Internet]. São Paulo (SP): Centro de Vigilância Sanitária; [s.d.]. Disponível em: [http://www.cvs.saude.sp.gov.br/procura\\_det.asp?procura\\_id=5](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/procura_det.asp?procura_id=5). Acesso em: maio de 2021.
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: neuroscientific basis and practical implications*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2009.
- Hair PI, McCormack PL, Curran MP. Eszopiclone: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2008;68:1415–34.
- Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD010703.
- Pryisma®. [Bula para pacientes]. São Paulo: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2019. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/produtos/prysma>. Acesso em: maio de 2021.
- Pryisma®. [Bula para profissionais]. São Paulo: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2019. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/eszopiclona/bula>. Acesso em: maio de 2021.
- Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1979–91.
- Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep*. 2003;26:793–9.
- Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2005;6:487–95.
- Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, McCall WV, Amato D, et al. A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep*. 2005;28:720–7.
- Pinto LR Jr, Bittencourt LRA, Treptow EC, Braga LR, Tufik S. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics*. 2016;71:5–9.
- McCall WV, Vaughn McCall W, Erman M, Krystal AD, Rosenberg R, Scharf M, et al. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1633–42.
- Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1052–60.
- Brielmaier BD. Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19:54–9.
- Zheng X, He Y, Yin F, Liu H, Li Y, Zheng Q, et al. Pharmacological interventions for the treatment of insomnia: quantitative comparison of drug efficacy. *Sleep Med*. 2020;72:41–9.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7232>

## Quetiapina XR

Dr. Andre Russowsky Brunoni

### QUETIAPINA XR

A quetiapina é uma droga com alta afinidade por receptores de serotonina tipo 2 (5-HT<sub>2</sub>), apresentando uma ação antagonônica. Seus principais efeitos farmacológicos derivam da ação nesse sítio - explicando, portanto, seu uso em transtornos de humor e ansiosos. A quetiapina também é um agonista parcial de receptores 5-HT<sub>1A</sub>, o que complementa sua atividade antidepressiva. Além disso, a quetiapina apresenta afinidade por receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>, também sendo um antagonista destes. Acredita-se que esse antagonismo seja responsável por alguns dos efeitos clínicos observados na esquizofrenia. A quetiapina também atua em receptores alfa-1 e H<sub>1</sub>, o que está associado com seus efeitos colaterais (ganho de peso, sedação e hipotensão)<sup>1</sup>. A quetiapina está disponível em duas apresentações, ambas orais: a de liberação imediata (IR), que deve ser usada de duas a três vezes ao dia, e a de liberação prolongada (XR), que pode ser administrada uma única vez ao dia<sup>1</sup>. A formulação IR foi inicialmente lançada no final da década de 1990, porém, a partir dos anos 2000, a formulação XR foi apresentada, obtendo soluções importantes no manejo e no tratamento de diversos quadros clínicos.

#### 1. O uso de um medicamento para todas as fases do transtorno bipolar (TAB) tipo I (maníaca ou depressiva) ou mesmo na manutenção da eutímia?

A quetiapina XR é uma opção terapêutica, com aprovação do Food and Drug Administration (FDA)<sup>2</sup>, para o tratamento de episódios maníacos ou mistos do TAB tipo I e para os episódios depressivos em pacientes com transtorno bipolar. De acordo com os guidelines de associações

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e Professor Livre-docente do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Como psiquiatra, atua no Instituto de Psiquiatria como chefe do Serviço de Neuromodulação Cerebral Não Invasiva.

**Recebido:** 05 de abril de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**  
equipemédica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:**  
Russowsky Brunoni A. Quetiapina XR. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S28-S32.



de renome internacional<sup>3</sup>, a quetiapina é uma opção de primeira linha para as fases de mania e de depressão do transtorno bipolar, bem como para as etapas de manutenção da doença - ou seja, a continuação do tratamento após o paciente atingir a eutímia, com o objetivo de evitar recaídas.

## **2. O uso de um medicamento aprovado pelo FDA em monoterapia para esquizofrenia?**

Em um estudo com 588 pacientes com esquizofrenia que randomizou diferentes doses de quetiapina XR e placebo, em monoterapia, houve melhora clínica com o remédio ao longo de seis semanas de tratamento, com doses de 400, 600 ou 800 mg/dia. O tratamento foi bem tolerado e a dose clinicamente efetiva foi atingida no segundo dia dessa abordagem<sup>4</sup>. Posteriormente, outro ensaio clínico com 327 pacientes mostrou superioridade da quetiapina XR em relação ao placebo para prevenir a recaída de pacientes com esquizofrenia estabilizada que foram seguidos por até um ano de estudo<sup>5</sup>. Finalmente, um estudo demonstrou equivalência terapêutica (não inferioridade) da quetiapina XR vs. risperidona no manejo dos sintomas depressivos de pacientes com esquizofrenia<sup>6</sup>.

## **3. Uso de um medicamento aprovado pelo FDA em adultos e adolescentes para transtorno bipolar tipo I em fase de mania?**

A quetiapina XR, nas doses de 400 a 800 mg/dia, revelou-se um tratamento eficaz para episódios maníacos ou misto de TAB I, em um estudo controlado por placebo, que envolveu 308 pacientes em episódio de mania aguda. A melhora dos sintomas ocorreu a partir do quarto dia de tratamento<sup>7</sup>. Em outro estudo, que envolveu 277 pacientes de 10 a 17 anos de idade, resultados semelhantes foram observados, inclusive na resposta rápida e precoce<sup>8</sup>.

## **4. O tratamento de pacientes com depressão unipolar?**

A quetiapina é um tratamento para depressão unipolar, como estratégia adjuvante a antidepressivos, com aprovação pelo FDA. Em um ensaio clínico controlado por placebo, 446 pacientes em uso de medicação antidepressiva foram randomizados para receber placebo, quetiapina XR 150 mg/dia ou quetiapina XR 300 mg/dia, ao longo de seis semanas de tratamento. Nesse estudo, a quetiapina XR 300 mg/dia foi consistentemente superior ao placebo em todos os desfechos clínicos, como resposta, remissão e diminuição dos escores de depressão. Foi possível ajustar a dose de quetiapina XR para 300 mg/dia nos primeiros cinco dias de estudo, com boa tolerabilidade. Ainda, 93% dos pacientes apresentavam depressão recorrente e todos estavam em uso de ao menos um antidepressivo em dose terapêutica ao início do estudo<sup>9</sup>.

## **5. Uma formulação mais tolerável e com menos efeitos colaterais do que a quetiapina IR?**

Um estudo de farmacocinética demonstrou que a quetiapina XR apresenta, em dose estável, uma concentração plasmática de menor variabilidade em relação à quetiapina IR, o que se traduziu em uma intensidade de sedação menor<sup>10</sup>. Em uma metanálise de sete ensaios clínicos de pacientes com depressão bipolar, as formulações IR provocaram índices maiores de tontura e de descontinuação de tratamento por efeitos adversos do que a quetiapina XR 300 mg/dia<sup>11</sup>.

## **6. Os manejos da sedação e da insônia com uso da quetiapina?**

Em um estudo desenhado para avaliar as diferenças na indução de sedação com quetiapina, pacientes com depressão bipolar foram randomizados para receber quetiapina XR ou IR. O índice de sedação com quetiapina IR foi 33%

maior do que com a quetiapina XR, uma hora após a ingestão do medicamento. Esses achados se reproduziram em diferentes doses e em diversos tempos de uso. Dessa maneira, conclui-se que a quetiapina XR pode ser usada durante o dia para evitar a sedação, enquanto que a quetiapina IR pode ser empregada antes de dormir para induzir o sono<sup>12</sup>.

### 7. O manejo da suicidabilidade na depressão?

A quetiapina XR revela-se uma excelente opção no manejo da suicidabilidade nas depressões unipolar e bipolar. Pensamentos de morte, de suicídio ou mesmo planejamento e tentativas de suicídios são condições relativamente comuns na trajetória clínica desses pacientes. Em uma revisão sistemática da literatura, Pompili e colaboradores descreveram diversos ensaios clínicos que utilizaram quetiapina XR e IR para pacientes com essa condição, mostrando bons resultados na redução do risco de suicídio para tais indivíduos<sup>13</sup>.

### 8. O manejo de sintomas ansiosos em pacientes com transtornos de humor?

Um grande ensaio clínico controlado por placebo, que recrutou 873 pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) como diagnóstico principal, randomizou-os para receber paroxetina, quetiapina XR em duas doses (50 mg/dia e 150 mg/dia) e placebo. Esse estudo demonstrou que a quetiapina XR 150 mg/dia foi o tratamento mais eficaz em termos de remissão clínica e redução de escores de ansiedade. Quanto aos efeitos colaterais, pacientes usando paroxetina tiveram mais disfunção sexual, bem como mais sintomas extrapiramidais. Os autores lembram que mais de 50% dos pacientes com depressão apresentam TAG como comorbidade, e vice-versa, indicando a utilidade clínica da quetiapina XR quando essas duas condições estiverem associadas<sup>14</sup>.

### 9. A velocidade de resposta no tratamento da depressão?

A quetiapina XR apresenta eficácia clínica rápida quando em associação ao tratamento com antidepressivo. Um estudo analisou dados de dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, randomizados, os quais avaliaram a eficácia da quetiapina como terapia de potencialização ao tratamento antidepressivo. Tanto a quetiapina XR 150 mg/dia quanto a quetiapina 300 mg/dia foram superiores ao placebo para induzir resposta clínica já na primeira semana de tratamento, em pacientes com depressão unipolar refratária a tratamentos antidepressivos convencionais<sup>15</sup>.

### 10. O manejo de transtorno de uso de substâncias (TUS) em pacientes com transtornos de humor?

O TUS é uma comorbidade comum em transtornos de humor na prática clínica e costuma ser de difícil manejo, com menores taxas de resposta<sup>16</sup>. Alguns medicamentos utilizados para transtornos de humor, como os anticonvulsivantes, exigem cautela para o tratamento de pacientes com TUS, limitando as opções terapêuticas. Nesse contexto, estudos recentes mostraram benefícios no uso da quetiapina XR para tal população. Fisiologicamente, a quetiapina modula receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, podendo atuar, assim, nessas duas condições. Em um estudo controlado por placebo, com aproximadamente 100 pacientes com depressão bipolar tipo I ou II e presença ou ausência de TUS, Gao et al. mostraram que a quetiapina XR foi superior ao placebo na redução de sintomas depressivos em pacientes com TUS, além de ter provocado a diminuição do uso de substâncias<sup>17</sup>. Outro estudo controlado com placebo com 108 pacientes tendo como transtorno primário o uso abusivo de álcool (porém 30% deles com diagnóstico de depressão como



comorbidade) mostrou que a quetiapina XR foi superior ao placebo em reduzir o uso de álcool e promover a abstinência<sup>18</sup>.

## CONCLUSÃO

A quetiapina XR é um medicamento aprovado pelo FDA para os tratamentos da esquizofrenia (400- 800 mg/dia), da fase maníaca do transtorno bipolar (400-800 mg/dia), da fase depressiva do transtorno bipolar (300 mg/dia) e do transtorno depressivo maior (150-300 mg/dia).

Todas as posologias são de uma vez ao dia. Além disso, é uma opção de primeira linha para a fase de manutenção do transtorno bipolar. Dessa maneira, a quetiapina XR apresenta um amplo espectro de uso, devendo ser considerada pelo clínico no manejo dos principais transtornos psiquiátricos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maan JS, Ershadi M, Khan I, Saadabadi A. Quetiapine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 2.
2. Quetiapine XR. [Bula do Food and Drugs Administration - FDA]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2018. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/022047s033s0371bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022047s033s0371bl.pdf). Acesso em: março de 2021.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20:97–170.
4. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:832–42.
5. Peuskens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry.* 2007;4:34–50.
6. Di Fiorino M, Montagnani G, Trespi G, Kasper S. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in patients with schizoaffective disorder or schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29:166–76.
7. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther.* 2011;33:1643–58.
8. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:e100–9.
9. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:917–32.
10. Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:813–25.
11. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Matsuda Y, Iwata N. Comparison of quetiapine immediate- and extended-release formulations for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2019;115:121-8.
12. Riesenberger RA, Baldytcheva I, Datto C. Self-reported sedation profile of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release during 6-day initial dose escalation in bipolar depression: a multicenter, randomized, double-blind, phase IV study. *Clin Ther.* 2012;34:2202–11.
13. Pompili M, Rihmer Z, Gonda X, Serafini G, Sher L, Girardi P. Early onset of action and sleep-improving effect are crucial in decreasing suicide risk: the role of quetiapine XR in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Riv Psichiatr.* 2012;47:489–97.
14. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Apr;13(3):305-20.
15. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010;127:19–30.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
17. Gao K, Ganocy SJ, Conroy C, Brownrigg B, Serrano MB, Calabrese JR. A placebo controlled study of quetiapine-XR in bipolar depression accompanied by generalized anxiety

- with and without a recent history of alcohol and cannabis use. *Psychopharmacology*. 2017;234:2233–44.
18. Vatsalya V, Kong M, Marsano LM, Kurlawala Z, Chandras KV, Schwandt ML, et al. Interaction of Heavy Drinking Patterns and Depression Severity Predicts Efficacy of Quetiapine Fumarate XR in Lowering Alcohol Intake in Alcohol Use Disorder Patients. *Subst Abuse*. 2020;14:1178221820955185.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7229>

## A dor e a pandemia da covid-19

Dr. Samir Hussem Salem

### A DOR NA QUARENTENA

Há aproximadamente 40 anos, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP)<sup>1</sup> propôs a padronização da definição de “dor” de maneira que o conceito pudesse ser empregado normativamente em diversos contextos. Em julho de 2020, foi apresentada à comunidade científica uma definição atualizada<sup>2</sup>, cuja tradução para o português foi feita pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED)<sup>3</sup>. As definições teóricas costumam nortear práticas, manuais e currículos acadêmicos, e sua importância se evidencia pelas implicações na prática profissional<sup>3</sup>.

A pandemia da covid-19, causada pelo novo coronavírus Sars-CoV-2, trouxe inúmeros desafios para a saúde pública e teve grande impacto na política, na economia e nas relações pessoais em todo o mundo<sup>4</sup>. O foco da assistência foram os pacientes infectados pelo vírus, especialmente aqueles que desenvolveram distúrbios respiratórios graves. Por outro lado, muitos pacientes com doenças crônicas foram destituídos de sua rotina de tratamento e tiveram comprometido o acesso seguro e fácil ao sistema de saúde<sup>4</sup>.

**Durante o período da pandemia global, a morbidade desencadeada pela dor e até mesmo o risco de mortalidade relacionada a ela podem ser drasticamente amplificados. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as pandemias anteriores geraram um número maior de pacientes com diagnóstico de dor osteomuscular crônica associada ao transtorno de estresse pós-traumático<sup>5</sup> em comparação com a média de pacientes em períodos de normalidade<sup>5</sup>.**

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

**Recebido:** 05 de maio de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**

equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:**

Hussem Salem S. A dor e a pandemia da covid-19. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S33-S35.

Os pacientes que costumavam ser atendidos tiveram o tratamento interrompido abruptamente. Embora a telemedicina e a telerreabilitação tenham sido usadas com sucesso para muitos prognósticos<sup>6</sup>, tais práticas não podem ser consideradas padrão da noite para o dia<sup>6</sup>. Além disso, há que ressaltar que a situação em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, é muito precária, se levarmos em consideração a escassez de equipamentos adequados, as dificuldades de conectividade e a incipiente cultura para práticas tecnológicas mais recentes no âmbito da saúde<sup>6</sup>.

Não existem garantias de que a telemedicina funcionará para todo e qualquer caso. A dor crônica é multidimensional, e os pacientes com dor geralmente precisam de assistência e contato presencial. Uma carta recentemente publicada em *The Brazilian Journal of Pain (BrJP)*<sup>7</sup> descreveu os principais fatores que devem ser considerados para possibilitar uma implementação como essa no Brasil. Afora isso, componentes biológicos e psicoemocionais, bem como aspectos sociais, são relevantes para analisar como a dor afeta o paciente<sup>8</sup>.

Ainda considerando o contexto biológico, é sabido que o isolamento social interferiu tremendamente nas estratégias físicas para o tratamento da dor. A prática de exercícios é o padrão-ouro no manejo da maioria das condições de dor crônica<sup>8</sup>; tendo em vista que, em muitos estados, a realização de atividades físicas mesmo em vias públicas se tornou proibida em decorrência das restrições sanitárias, muitos pacientes passaram a tentar se exercitar em casa, e o que se observou foi a recorrência de lesões musculares<sup>8</sup>.

A nova infecção por coronavírus pode causar síndrome respiratória aguda grave (SARS) e morte. O sistema de saúde, como ocorre em todo o mundo, vem enfrentando o maior desafio já imposto até então: controlar a infecção, no

limite de sua capacidade, sem desassistir outras urgências médicas. Fez-se necessária a tomada de decisões como cancelar ou adiar procedimentos cirúrgicos e atendimentos presenciais de pacientes, incluindo a suspensão de muitos serviços ambulatoriais de controle da dor. Serviços de acompanhamento de pacientes com dor crônica foram diretamente impactados: muitos desses pacientes têm demandas complexas, como a retirada de opioides e a necessidade de intervenções emergenciais para evitar condições potencialmente fatais<sup>9</sup>.

A dor e o sistema imunológico têm um relacionamento próximo. No caso da dor crônica, o sistema imunológico de alguns indivíduos pode ser grandemente afetado, por exemplo, por imunossupressão<sup>10</sup>. As células imunes e seus produtos têm papel importante na dor inflamatória e neuropática<sup>11</sup>. A confluência de fatores como comorbidade, idade avançada e dor crônica aumenta o risco de supressão imunológica e conseqüentemente de infecção por covid-19<sup>10</sup>.

Embora a importância da manutenção da atividade física durante a epidemia seja amplamente reconhecida, respeitadas as recomendações de distanciamento, há o risco de que uma parcela especialmente vulnerável da população fique impossibilitada de permanecer ativa. Pode-se supor que a implementação de atividade física em domicílio seja especialmente ineficaz para idosos, em particular por sua baixa adesão ao método de instrução por videoconferência. A dificuldade dos pacientes dessa faixa etária em obter motivação para aderir às práticas individuais os leva a um ciclo vicioso de inatividade, que desencadeia ou acentua problemas como a depressão. Ou seja, quanto mais inativo o indivíduo fica, maior o risco de apresentar um quadro depressivo, pois a atividade em grupo produz benefícios adicionais como o desenvolvimento psicossocial<sup>12</sup>.



Já existem diretrizes que visam a minimizar os danos da aplicação de opioides no tratamento da dor crônica<sup>13</sup>.

**O tramadol isolado e a associação de tramadol com paracetamol trazem diversos benefícios ao paciente. A combinação dos dois medicamentos, que têm mecanismos de ação complementares e agem em diferentes locais, pode levar a uma analgesia mais eficaz<sup>13</sup>. De forma geral, os estudos mostram melhor resposta analgésica com a associação quando comparada ao placebo, além de resultar na satisfação dos pacientes com o controle da dor. Adicionalmente, esses estudos clínicos revelam que houve boa tolerabilidade à medicação, uma vez que raros eventos adversos sérios foram relatados<sup>14,15</sup>. Outro fator importante é o rápido efeito da associação tramadol/paracetamol, pois sua ação analgésica ocorre em um intervalo de 15 a 30 minutos<sup>13,14,15</sup>.**

**Sendo assim, sabe-se que o tramadol é um opioide de grande eficácia para combater a dor crônica nociceptiva, conforme demonstrado em ensaio clínico randomizado<sup>16</sup>. Para o tratamento da dor neuropática, uma recente metanálise que envolveu seis estudos (com 269 pacientes) concluiu haver eficácia significativa quando o fármaco foi comparado a placebo<sup>17</sup> em dose diária que variou de 100 mg a 400 mg.**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Merskey H, Albe Fessard D, Bonica JJ, Carmon A, Dubner R, Kerr FWL, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249-52.
- Raja SN, Carrb DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
- DeSantana JM, Perissinotti DMN, Oliveira Jr JO, Correia LMF, Oliveira CM, Fonseca PRB. Tradução para a língua portuguesa da definição revisada de dor pela Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor. [https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Defini%C3%A7%C3%A3o-revisada-de-dor\\_3.pdf](https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Defini%C3%A7%C3%A3o-revisada-de-dor_3.pdf).
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74.
- World Health Organization et al. Integrating palliative care and symptom relief into responses to humanitarian emergencies and crises: a WHO guide. 2018.
- Adamse C, Dekker-Van Weering MG, van Etten-Jamaludin FS, Stuiver MM. The effectiveness of exercise-based telemedicine on pain, physical activity, and quality of life in the treatment of chronic pain: a systematic review. *J Telemed Telecare*. 2018;24(8):511-26.
- Fioratti I, Reis Felipe JJ, Fernandes LG, Saragiotto BT. The COVID-19 pandemic and the regulations of remote attendance in Brazil: new opportunities for people dealing with chronic pain. *BrJP*. 2020;3(2):193-94.
- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-36.
- Webster F, Rice K, Bhattacharyya O, Katz J, Oosenbrug E, Upshur R. The mismeasurement of complexity: provider narratives of patients with complex needs in primary care settings. *International Journal for Equity in Health*. 2019;18:107.
- Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature medicine*. 2010;16:1267-76.
- Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6:521-32.
- (Indoor) isolation, stress, and physical inactivity: Vicious circles accelerated by COVID-19? - Burtscher - 2020 - Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports - Wiley Online Library.
- Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic non-cancer pain. *Canadian Medical Association Journal*. 2017;189:e659-e66.
- Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, Vigano R. Paracetamol/Tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med*. 2008;99(4):369-90.
- Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol*. 2006;25 Suppl 1:S9-15.
- Mullican WS, Lacy JR; TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*. 2001;23(9):1429-45.
- Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003726.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7228>

## Guia dor lumbago

Dr. Valderílio Feijó Azevedo

### A DOR LOMBAR E O USO DO TRAMADOL EM MONOTERAPIA OU ASSOCIADO

#### INTRODUÇÃO

A lombalgia ou dor lombar é a denominação que se dá a “dor nas costas”. Mais especificamente, é definida como dor na região posterior do tronco inferior, do final das costelas até a prega glútea. Ela é uma das causas mais comuns de procura por atendimento médico, gerando impactos pessoal (morbidade), ocupacional, social e econômico<sup>1</sup>. No Brasil, é considerada uma das três maiores causas de absenteísmo laboral e/ou de diminuição da produtividade no trabalho. A dor pode ser aguda, geralmente autolimitada, ou crônica (duração maior que 12 semanas)<sup>2,3</sup>. A prevalência de dor lombar anual varia entre 10 e 30%, enquanto se estima que entre 65% e 80% da população já tenha vivenciado pelo menos um episódio de dor lombar, especialmente após os 50 anos<sup>2</sup>. Entre os pacientes com dor lombar crônica (DLC), aproximadamente um terço relata dor lombar de intensidade moderada e continua por um ano ou mais após um episódio agudo<sup>2,3</sup>. É importante salientar que a lombalgia aguda, geralmente, é uma condição autolimitada e 90% dos pacientes, podem recuperar-se espontaneamente em um período entre quatro e sete semanas<sup>4</sup>.

A dor lombar pode ter várias causas e, portanto, origens diferentes<sup>2</sup>. Isso se deve ao fato de que a unidade funcional da coluna é composta de ossos, ligamentos, músculos, discos intervertebrais, vasos e nervos. Em tese, três origens da lombalgia são bem conhecidas<sup>2</sup>:

**Axial (lombossacral):** dor na região das vértebras L1-L5 e S1 ou sacral ou região sacrococcígea.

Médico reumatologista.  
Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná.  
Mestrado em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná.  
Doutorado em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.  
Professor adjunto da Universidade Federal do Paraná.

**Recebido:** 17 de junho de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**  
equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:** Feijó Azevedo V. Guia dor lumbago. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S36-S41.



**Radicular:** dor que irradia para um dermatomo dos membros inferiores, causada por compressão ou inflamação de uma raiz dorsal ou de um nervo.

**Dor irradiada:** dor originada que se irradia para região remota, porém sem “respeitar” o(s) dermatomo(s).

### Etiologia

A maioria dos pacientes com lombalgia - de 70% a 85% - apresentam dor lombar inespecífica ou idiopática<sup>2,3</sup>. Nos demais indivíduos há uma causa potencialmente grave de lombalgia<sup>4</sup>. Observa-se que, no atendimento primário não especializado, apenas 15% das

dores lombares estão relacionadas a uma razão específica (trauma, infecção, inflamação, espondiloartrite, tumor, hérnia discal, vasculopatia etc.). Alguns sinais de alerta indicam a presença de uma possível origem para a dor e, nesse caso, o paciente deve ser investigado mais detalhadamente<sup>3,5</sup>:

Na investigação da causa da lombalgia, a ressonância magnética (RM) pode ser indicada como o exame inicial preferencial, porém a tomografia computadorizada (TC) também é um recurso utilizado dependendo do quadro clínico do paciente<sup>3</sup>. Outros testes podem ser realizados conforme suspeita clínica, como exames laboratoriais, incluindo avaliação da urina<sup>3</sup>.

### Sinais de alerta<sup>2,5</sup>

|                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Idade $\leq$ 20 anos ou $\geq$ 50 anos                                                                           |
| Febre ou calafrios                                                                                               |
| Perda de peso                                                                                                    |
| Infecção bacteriana recente                                                                                      |
| Imunodepressão                                                                                                   |
| Dor com piora noturna/despertar noturno por dor                                                                  |
| Dor com piora em decúbito dorsal ou mesmo em repouso                                                             |
| Trauma (em indivíduos idosos, com osteoporose ou em uso de corticosteroides, o trauma pode ser de baixo impacto) |
| Perda de sensibilidade em sela                                                                                   |
| Incontinência ou retenção urinária                                                                               |
| Deficit neurológico progressivo ou significativo em membros inferiores                                           |
| História de neoplasia maligna                                                                                    |
| Ausência de resolução da dor em até 6 semanas                                                                    |

Adaptado de: Last AR, *et al.* Am Fam Physician; 2009<sup>2</sup>. Cecin HA, *et al.* Rev Bras Reumatol; 2008<sup>5</sup>.

**Entre as causas específicas de dor lombar, destacam-se<sup>2,3,5</sup>:**

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hérnia de disco          | Dor pode iniciar após realizar flexão da coluna lombar, podendo surgir em algumas horas, em geral no período noturno.<br>Geralmente dor de forte intensidade e com irradiação para o membro inferior.<br>Sinal de Lasègue positivo tem alta especificidade.                                                                                                                                      |
| Osteoartrose             | Doença degenerativa que pode acometer diversas articulações, incluindo a coluna lombar.<br>Prevalência aumenta com a idade.<br>Mais comum em mulheres. Caracteristicamente, a radiografia demonstra a formação de osteófitos.                                                                                                                                                                    |
| Espondiloartrites        | Grupo de enfermidades no qual se incluem espondilite anquilosante, espondiloartrites axiais não radiográficas, espondiloartrite psoriásica, espondiloartrites reativas e enteroartrites com manifestações axiais.<br>As características principais são: dor lombar inflamatória com rigidez vertebral matinal, melhora com atividade física, associada ou não à artrite de grandes articulações. |
| Fratura                  | Suspeitar de histórico de trauma, osteoporose ou uso de corticosteroides.<br>Em idosos e indivíduos com osteoporose, mesmo traumas menores podem causar fratura.                                                                                                                                                                                                                                 |
| Infecções                | Inclui espondilodiscite e abscesso peridural/intradural.<br>Bacteriana: dor lombar, rigidez vertebral e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada.<br>Tuberculosa: evolução de semanas ou meses, com febre baixa, sudorese noturna e VHS elevada.                                                                                                                                            |
| Síndrome da cauda equina | Acompanhada de dor em membro inferior, neuropatias motora e sensitiva, além de incontinência ou retenção urinária/fecal.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Neoplasias               | Primárias: linfoma, leucemia, tumores intraespinhais, tumores primários das vértebras, tumores retroperitoneais, doença de Paget.<br>Secundária: metástase.                                                                                                                                                                                                                                      |
| Doenças viscerais        | Doenças de órgãos abdominais e pélvicos podem causar dor lombar, como litíase renal, endometriose, pielonefrite, aneurisma da aorta, doença inflamatória pélvica, fibrose retroperitoneal, prostatite, pancreatite, doenças gástricas/intestinais.                                                                                                                                               |

Adaptado de: Last AR, *et al.* Am Fam Physician; 2009<sup>2</sup>. Urits I, *et al.* Curr Pain Headache Rep; 2019<sup>3</sup>. Cecin HA, *et al.* Rev Bras Reumatol; 2008<sup>5</sup>.



## Tratamento

O tratamento deve ser sempre individualizado e discutido com o paciente, estabelecendo expectativas realistas, as quais devem ser reavaliadas a cada consulta<sup>2,3</sup>. Os objetivos da terapia incluem, além da redução da dor, a melhora da funcionalidade<sup>3</sup>. Inicialmente, o mais importante é identificar os fatores desencadeantes, sejam eles ambientais ou constitucionais, e, na medida do possível, corrigi-los. Muitas vezes é necessário lançar mão de conhecimentos de ergonomia, que estuda as relações do indivíduo com o mobiliário, os equipamentos e a organização do trabalho, as quais podem ser racionalmente transformadas no sentido de melhorar as condições que facilitam a dor associada ao trinômio trabalho-homem-ambiente<sup>3</sup>.

As seguintes modalidades terapêuticas podem ser consideradas: **uso de medicamentos, repouso, eletroterapia, fototerapia, termoterapia, terapia manual, tração, bandagem, acupuntura, utilizações de palmilhas e suportes lombares, exercícios, educação, abordagem biopsicossocial e terapia cognitivo-comportamental**<sup>3</sup>.

Além do tratamento farmacológico, os pacientes devem ser aconselhados a permanecer ativos (exceto se houver alguma contraindicação a depender da causa)<sup>3</sup>. Para que haja obtenção de sucesso na terapêutica, sem prejuízos ao indivíduo, é necessário evitar as automedicações. Deve-se, ainda, buscar sempre um profissional médico para a prescrição de qualquer terapia. O tratamento precoce evita complicações, sequelas, incapacidades e recidivas da dor<sup>3</sup>.

### Tramadol isolado ou associado ao paracetamol

O tramadol é um analgésico opioide de ação central. Assim como a codeína, é um pró-fármaco, pois a sua ação analgésica depende da metabolização hepática pelo sistema P450 para

a conversão do seu metabólito ativo, no caso o O-desmetiltramadol (M1)<sup>6</sup>.

Ele também inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina, diminuindo a sinalização aferente de dor e amplificando a sinalização eferente inibitória<sup>7</sup>. Dessa forma, o tramadol inibe tanto a transmissão como a percepção da dor<sup>7</sup>. O fármaco possui mínima ação sobre o trânsito gastrointestinal e não se associa ao aumento do risco de insuficiência respiratória quando utilizado em doses terapêuticas<sup>7</sup>.

Em um grande estudo multicêntrico, o uso do tramadol em associação com o paracetamol (37,5/325 mg) mostrou os mesmos desfechos do tramadol isolado (100 mg), com menos efeitos colaterais, em um ciclo de tratamento de dez dias de dor lombar subaguda (10-42 dias) de origem inespecífica<sup>8</sup>.

Entre as opções analgésicas disponíveis, destaca-se a combinação de tramadol e paracetamol (37,5/325 mg)<sup>9,10</sup>.

O paracetamol possui diversos mecanismos que permitem sua ação analgésica, incluindo a inibição da síntese de prostaglandinas, a ativação de vias serotoninérgicas descendentes, a inibição da via do óxido nítrico e a interação com o sistema canabinoide endógeno<sup>7</sup>.

**O tramadol e o paracetamol têm ações sinérgicas, de forma que seu uso combinado aumenta a potência analgésica**<sup>7</sup>.

**Outra vantagem da associação está relacionada ao início de duração da ação analgésica. O paracetamol possui rápido início de ação (~ 15-30 minutos) e atinge o pico de sua concentração plasmática em uma hora, enquanto o tramadol possui maior duração da ação analgésica (de cinco a sete horas)**<sup>7</sup>. Dessa forma, a combinação oferece início de ação

**mais rápido, concomitante à maior duração da atividade, em comparação com os fármacos em monoterapia<sup>7</sup>.**

A combinação tramadol + paracetamol é geralmente bem tolerada<sup>5</sup> e se associa a menores incidências de constipação e vômitos do que a associação de outros opioides com o paracetamol<sup>11</sup>.

**Estudos clínicos com a associação tramadol + paracetamol**

Um estudo randomizado e duplo-cego, com duração de três meses, demonstrou que a combinação tramadol + paracetamol se associou à melhora significativa da dor, avaliada pela escala analógica visual, em comparação ao placebo ( $p = 0,015$ ), em 318 pacientes com dor lombar crônica moderada ou importante<sup>9</sup>.

Tal associação ainda se vinculou às melhoras da incapacidade, avaliada pelo questionário de incapacidade de Roland ( $p = 0,023$ ), e da qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada pelo questionário SF-36, em comparação ao placebo<sup>9</sup>. Finalmente, a combinação tramadol + paracetamol foi considerada mais positiva que o placebo, tanto na avaliação subjetiva dos pacientes ( $p < 0,001$ ), como na dos médicos ( $p = 0,002$ )<sup>7</sup>.

Outro estudo randomizado e duplo-cego, com duração de três meses, incluiu 338 pacientes com dor lombar crônica de intensidade moderada/importante. Ao final do período, os pacientes que receberam tramadol + paracetamol apresentaram melhora mais acentuada na escala analógica de dor ( $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. De forma semelhante ao que foi relatado no estudo anterior, os pacientes também apresentaram melhoras mais acentuadas da incapacidade e da qualidade de vida relacionada à saúde com tramadol + paracetamol do que com o placebo<sup>10</sup>.

Um estudo randomizado com pacientes com depressão e dor lombar crônica, com oito semanas de duração, demonstrou que a combinação tramadol + paracetamol se associou às melhoras mais acentuadas da dor ( $p < 0,05$ ) e da pontuação de depressão SDS (*Self-rating Depression Scale*) em comparação com o emprego de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)<sup>12</sup>.

Em outro estudo, dessa vez observacional, que incluiu pacientes idosos com dor lombar sem melhora e em uso de AINEs, a combinação tramadol + paracetamol se relacionou à melhora da dor em 75% dos indivíduos<sup>13</sup>.

Um estudo retrospectivo com 73 pacientes com dor lombar crônica comparou tramadol + paracetamol com celecoxibe na melhora da apatia. Foram observados melhora da dor lombar crônica e efeito motivacional com tramadol + paracetamol<sup>14</sup>.

**Outra vantagem do tramadol na prática clínica é o fato de termos disponíveis apresentações para uso prolongado, especialmente para pacientes que utilizam muitas medicações e necessitam de comodidade na posologia, com menos tomadas diárias. Enquanto a apresentação de liberação imediata deve ser empregada de 6/6 horas, a de liberação prolongada deve ser ingerida a cada 12 horas<sup>7-10</sup>.**

**CONCLUSÃO**

A dor lombar é uma queixa frequente, sendo considerada a maior causa isolada de transtorno de saúde relacionado ao trabalho e de absentismo laboral, além de ser o motivo mais comum de incapacidade entre trabalhadores jovens. Infelizmente é inespecífica ou idiopática na maioria dos casos. A abordagem dos pacientes, em geral, deve ser multiprofissional, e fisioterapeutas e/ou terapeutas ocupacionais participam



das estratégias instituídas para a melhora de pacientes com lombalgia<sup>15</sup>.

Dentre as diferentes opções terapêuticas, a abordagem farmacológica desempenha papel fundamental e o uso de analgésicos tem se tornado uma das mais poderosas ferramentas para o controle dessa enfermidade.

Entre os diversos analgésicos atualmente no mercado global, o tratamento medicamentoso com a associação tramadol + paracetamol (37,5/325 mg) ou tramadol isoladamente (100 mg) tem se mostrado amplamente eficaz no alívio da dor nesses pacientes, além de estar associado a uma redução da incapacidade e à melhora em critérios relacionados à qualidade de vida, particularmente na população de idosos. Outra vantagem do tramadol está relacionada à possibilidade de administração da sua versão de liberação prolongada, com os mesmos benefícios de eficácia e segurança das apresentações de liberação imediata<sup>7-10</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duffy RL. Low back pain: an approach to diagnosis and management. *Prim Care*. 2010;37(4):729-741.
2. Last AR, Hulbert K. Chronic low back pain: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2009;79(12):1067-74.
3. Urits I, Burshtein A, Sharma M, Testa L, Gold PA, Orhurhu V, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(3):23.
4. Nachemson AL. Newest knowledge of low back pain. A critical look. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Jun;(279):8-20.
5. Cecin HA, Barros Filho TEP, Taricco MA, Ximenes AC, Barbosa MHN. Diretrizes lombalgias e lombociatalgias - Atualização 2008. *Rev Bras Reumatol*. 2008;48(Supl.1):2.
6. Sevcik J, Nieber K, Driessen B, Illes P. Effects of the central analgesic tramadol and its main metabolite, O-desmethyltramadol, on rat locus coeruleus neurones. *Br J Pharmacol*. 1993 Sep;110(1):169-76.
7. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30(10):711-38.
8. Perrot S, Krause D, Crozes P, Naim C. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol(325mg/37.5mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomizes, double-blind, parallel-group, 10 -day treatment study. *Clin Ther*. 2006;28(10):1592-606.
9. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M; Protocol CAPSS-112 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther*. 2003 Apr;25(4):1123-4.
10. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N; Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2454-63.
11. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N; CAPSS-115 Study Group. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg*. 2004 Apr;187(4):521-7
12. Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M, Ozaki T. Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. *J Orthop Sci*. 2015;20(2):281-6.
13. Imamura T. Significant Efficacy of Tramadol/Acetaminophen in Elderly Patients with Chronic Low Back Pain Uncontrolled by NSAIDs: An Observational Study. *Open Orthop J*. 2015;9:120-5.
14. Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M, Nishida K, Takei Y, Ozaki T. Effect of Tramadol/Acetaminophen on Motivation in Patients with Chronic Low Back Pain. *Pain Res Manag*. 2016;2016:7458534.
15. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Lombalgia. [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Reumatologia; 2019. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lombalgia/>. Acesso em: junho de 2021.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7227>

## 10 Pontos-chave undecilato de testosterona

Dr. Eduardo Bertero<sup>1</sup>, Dr. Rafael Favero Ambar<sup>2</sup>

### INTRODUÇÃO

A terapia de reposição de testosterona tem benefício comprovado em curto e longo prazos para pacientes com baixos níveis de testosterona e sintomatologia compatível<sup>1</sup>.

A prescrição de testosterona nos EUA triplicou entre 2001 e 2011<sup>1</sup>, mostrando a importância da educação continuada dos urologistas sobre os aspectos mais significativos da terapia de reposição de testosterona<sup>1</sup>.

#### 1. Epidemiologia e diagnóstico de hipogonadismo

A deficiência de testosterona, geralmente, engloba baixos níveis de testosterona (hipogonadismo bioquímico) associados a uma síndrome clínica que pode contemplar diferentes padrões de sinais e sintomas. O diagnóstico laboratorial é definido por níveis séricos de testosterona abaixo do valor de referência, que podem variar entre 200 e 400 ng/dL<sup>2</sup>. Além dos baixos níveis de testosterona, a síndrome clínica é caracterizada por sintomas como diminuição de libido, fadiga, disfunção erétil, ganho de peso, perda de massa magra, humor depressivo e prejuízo da concentração<sup>3,4</sup>.

A prevalência de deficiência de testosterona pode variar entre 10% e 40%<sup>1</sup> e, sabidamente, aumenta com a idade, apresentando crescimento significativo a partir de 45 a 50 anos<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Fellow da Universidade de Boston, EUA.

Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo.

Responsável pelo Setor de Andrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

<sup>2</sup> Urologista pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Instituto de Assistência Médica ao Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE/IAMSPE).

Fellow em Medicina Sexual e Reprodutiva FMABC.

Visiting Fellow in Andrology - Cleveland Clinic.

**Recebido:** 16 de junho de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

#### Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:** Bertero E, Favero Ambar R. 10 Pontos-chave undecilato de testosterona. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S42-S47.



## 2. Indicações de terapia de reposição de testosterona (TRT)

Em vista da divergência de valores de referência entre os *guidelines* das principais sociedades médicas internacionais, a maioria dos autores defende que a indicação de TRT deve ser individualizada. Na Europa, 70% dos médicos afirmam que o quadro clínico deve ser mais valorizado do que o simples diagnóstico laboratorial, e essa tendência é observada ao analisar os padrões de prescrição de TRT no mundo<sup>6</sup>.

## 3. Trt e síndrome metabólica (SM)

Diversos estudos observacionais publicados desde o final do século passado já demonstraram associação inversa entre níveis de testosterona e de colesterol total, triglicérides, LDL, índice de massa corpórea (IMC), pressão sistólica e glicemia de jejum<sup>7-10</sup>. Corroborando esses achados, há evidências de que a perda ponderal em obesos pode levar ao aumento dos níveis de testosterona, tanto por diminuição da aromatização quanto por regulação da produção e pelas liberações de GnRH e gonadotrofinas<sup>11</sup>. Diversos pesquisadores estudaram os efeitos da TRT em populações com SM, demonstrando que o uso de testosterona injetável de longa duração está associado à perda ponderal, à diminuição de IMC, à circunferência abdominal e ao índice HOMA<sup>12-14</sup>.

## 4. Tipos de TRT

A terapia de reposição de testosterona pode ser feita a partir de diferentes formulações. A prescrição deve ser individualizada, levando em consideração as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de cada composto. Em linhas gerais, as modalidades de TRT são classificadas em ésteres de curta ação, que são usados por via intramuscular em períodos que variam de 3 dias a 2 semanas. Essa opção tem a vantagem do baixo custo, porém os níveis séricos

de testosterona são oscilantes, levando a um maior índice de efeitos colaterais. Outra forma de TRT são os ésteres de longa ação (undecilato), também aplicados por via intramuscular, porém em períodos de 10-14 semanas. As formulações de longa ação proporcionam biodisponibilidade adequada, com níveis estáveis de testosterona, configurando opção segura e eficaz. Finalmente, existem também no Brasil as formulações transdérmicas de gel de testosterona, sendo indicado o uso diário<sup>15,16</sup>.

## 5. Por que usar atesto®?

Uma vez que a deficiência de testosterona seja diagnosticada, o tratamento deve ser discutido com o paciente com o objetivo de escolher a estratégia terapêutica mais adequada, avaliando também o desejo ou não de ainda ter filhos. Nesse cenário, o Atesto® (undecilato de testosterona), utilizado na posologia de uma injeção de 1.000 mg, seguida de nova aplicação na mesma dosagem após 6 semanas (dose de impregnação) e, então, a cada 10-14 semanas, pode ser considerado uma opção eficaz e segura. Ele restaura os níveis fisiológicos de testosterona de maneira rápida e duradoura, com resolução dos sintomas associados e adequado perfil de segurança<sup>14</sup>.

## 6. Uso relevante para pacientes com diabetes tipo 2

A testosterona apresenta diversas funções na homeostase masculina, sendo fundamental na manutenção da saúde geral e podendo participar na prevenção de doenças crônicas<sup>17</sup>. Um estudo prospectivo, controlado, publicado em 2020, estudou mais de 350 homens com diabetes tipo 2 e deficiência de testosterona durante 11 anos, comparando grupos com e sem uso de TRT. O estudo mostrou que a TRT proporcionou melhorias significativas da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada (HbA1c) e da insulina de jejum, configurando melhor contro-

le do diabetes mellitus tipo 2<sup>18</sup>. Outro estudo recente<sup>19</sup> apontou que, em pacientes entre 50 e 74 anos, obesos, com intolerância à glicose ou diabetes do tipo 2 recém-diagnosticado, a TRT, durante 2 anos e associada às mudanças de estilo de vida, foi capaz de reverter ou prevenir o diabetes do tipo 2<sup>19</sup>.

### 7. Avanços mostram melhora da função renal

A associação entre baixos níveis de testosterona e função renal reduzida em homens com mais de 60 anos já foi descrita previamente<sup>20,21</sup>.

Um estudo prospectivo, publicado em 2020, avaliou os benefícios da TRT com formulação injetável de longa duração para pacientes com hipogonadismo (testosterona < 350 ng/dL) e identificou que, após 8 anos de tratamento, o grupo que recebeu TRT apresentou diminuição da creatinina sérica e aumento da taxa de filtração glomerular<sup>22</sup>.

### 8. Controvérsias sobre a TRT – próstata

- a. **Hiperplasia prostática benigna (HPB):** primeiramente, devemos salientar que os níveis de androgênios circulantes não apresentam, necessariamente, relação direta com os índices intraprostáticos<sup>23,24</sup>. Além disso, apesar de diversos autores afirmarem que a TRT pode causar aumento do volume prostático<sup>25</sup>, outros trabalhos indicam que não há piora do IPSS (*International Prostate Symptom Score*)<sup>26,27</sup>, sendo que alguns apontam, inclusive, para possíveis melhoras do fluxo urinário máximo e da capacidade vesical<sup>23,28</sup>. A despeito da grande controvérsia na literatura médica, as evidências mais recentes apontam que a TRT não está associada a efeitos adversos em quadros de HPB e de sintomas do trato urinário inferior (LUTS)<sup>29</sup>.

- b. **Câncer de próstata (CaP):** a relação entre câncer de próstata e testosterona ainda é alvo de debate na literatura médica. Essa discussão está embasada em conceitos como a necessidade de níveis adequados de testosterona para que possa haver um desenvolvimento normal da próstata; o crescimento inicial de tumores prostáticos depende de androgênios; a castração antes da puberdade induz menos riscos de câncer de próstata<sup>30,31</sup>. Apesar desse racional, existem evidências suficientes na literatura mostrando o oposto. Uma metanálise avaliando os resultados da TRT em longo prazo não conseguiu identificar diferença significativa na incidência de CaP entre grupos com e sem TRT<sup>32</sup>.

### 9. Controvérsias sobre a TRT – risco CV e sono

- a. **Risco cardiovascular (RCV):** a relação entre a deficiência de testosterona e a mortalidade cardiovascular foi amplamente estudada nas últimas décadas. Shores *et al.* estudaram mais de mil homens com hipogonadismo e mostraram redução da mortalidade em, aproximadamente, metade dos casos, no grupo submetido à TRT<sup>33</sup>. Outro estudo com mais de 6 mil homens evidenciou diminuição dos riscos de infarto em indivíduos tratados com TRT<sup>34</sup>. Apesar do grande número de artigos avaliando a segurança da TRT do ponto de vista cardiovascular, as evidências, tanto a favor quanto contra, têm vieses metodológicos e não são capazes de fornecer uma conclusão definitiva<sup>35</sup>. Além disso, temos diferentes tipos de ésteres de testosterona que podem ser utilizados, o que também pode influenciar tais impactos. Dessa maneira, a avaliação individualizada do RCV e a decisão compartilhada são altamente recomendadas.



b. **Apneia do sono:** a produção de testosterona é regulada pela secreção pulsátil de LH e FSH<sup>36</sup>. Há indícios de que a apneia do sono pode interferir no eixo hipotálamo-hipófise-testículos, estando associada a baixos níveis de testosterona<sup>36</sup>. Da mesma maneira, o tratamento da apneia do sono pode melhorar o hipogonadismo e a função sexual<sup>37</sup>. Esta relação de causa e efeito pode ser também interpretada de maneira reversa, já que homens com baixos níveis de testosterona apresentam sono pouco reparador e maior frequência de despertares noturnos<sup>38</sup>. Apesar de controversa, a maior parte dos estudos evidencia que o uso de testosterona exógena pode piorar os sintomas da apneia do sono e, até mesmo, agravar a mesma<sup>39,40</sup>, devendo ser cuidadosamente avaliado em casos de pacientes com apneia severa e sem tratamento<sup>41</sup>.

### 10. Monitorização do paciente em uso de atesto®

A monitorização de pacientes em uso de Atesto® deve seguir as diretrizes nacionais e internacionais para indivíduos que utilizam formulações injetáveis de longa ação, devendo ser realizadas consultas após 3, 6 e 12 meses a partir do início do tratamento<sup>15</sup>. Nessas ocasiões, devem ser avaliados sistematicamente o hematócrito, o nível sérico de testosterona e o PSA. Outros parâmetros, como densidade mineral óssea, toque retal e função cardiovascular, devem ser avaliados caso a caso. Depois do primeiro ano de tratamento, a monitorização pode ser feita anualmente, a depender da avaliação médica de cada paciente<sup>4</sup>.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Updated Recommendations From the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. *Sex Med Rev*. 2019 Oct;7(4):636-49.
- Anaissie J, DeLay KJ, Wang W, Hatzichristodoulou G, Hellstrom WJ. Testosterone deficiency in adults and corresponding treatment patterns across the globe. *Transl Androl Urol*. 2017;6(2):183-91.
- Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1669-75.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2536-59.
- Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*. 2006;60(7):762-9.
- Gooren LJ, Behre HM, Saad F, Frank A, Scherdt S. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world. Results from global market research. *Aging Male*. 2007;10(4):173-81.
- Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(4):485-91.
- Hergenç G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Associations of obesity markers, insulin, and sex hormones with HDL-cholesterol levels in Turkish and German individuals. *Atherosclerosis*. 1999;145(1):147-56.
- Tchernof A, Labrie F, Bélanger A, Després JP. Obesity and metabolic complications: contribution of dehydroepiandrosterone and other steroid hormones. *J Endocrinol*. 1996;150 Suppl:S155-64.
- Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):682-5.
- Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2839-53.
- Saad F, Gooren LJ, Haider A, Yassin A. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl*. 2008;29(1):102-5.
- Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation

- on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(5):602-12.
14. Saad F, Doros G, Haider KS, Haider A. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(6):1264-78.
  15. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on sexual and reproductive health. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2020.
  16. Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383(9924):1250-63.
  17. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2005;26(6):833-76.
  18. Haider KS, Haider A, Saad F, Doros G, Hanefeld M, Dhindsa S, et al. Remission of type 2 diabetes following long-term treatment with injectable testosterone undecanoate in patients with hypogonadism and type 2 diabetes: 11-year data from a real-world registry study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(11):2055-68.
  19. Wittert G, Bracken K, Robledo KP, Grossmann M, Yeap BB, Handelsman DJ, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):32-45.
  20. Kurita N, Horie S, Yamazaki S, Otani K, Sekiguchi M, Onishi Y, et al. Low Testosterone Levels and Reduced Kidney Function in Japanese Adult Men: The Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(4):371.e1-6.
  21. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69(2):375-82.
  22. Yassin A, Almeahadi Y, Alwani M, Mahdi M, Jaber A. Long-term Testosterone Therapy Improves Renal Function in Men with Hypogonadism: A Real-life Prospective Controlled Registry. *J Clin Nephrol Res*. 2020;7(1):1095.
  23. Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, Hess DL, True LD, Amory JK, et al. Persistent intraprostatic androgen concentrations after medical castration in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3850-6.
  24. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(19):2351-61.
  25. Minnemann T, Schubert M, Hübler D, Gouni-Berthold I, Freude S, Schumann C, et al. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Aging Male*. 2007;10(3):155-8.
  26. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(1):39-52.
  27. Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(6):1134-43.
  28. Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, Iijima M, Fukushima M, Maeda Y, et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male*. 2011;14(1):53-8.
  29. Miranda EP, Torres LO. Late-onset hypogonadism: Prostate safety. *Andrology*. 2020;8(6):1606-13.
  30. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 2):948-51; discussion 52.
  31. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*. 2009;55(2):310-20.
  32. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1451-7.
  33. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsu-moto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2050-8.
  34. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo YF, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, et al. Risk of Myocardial Infarction in Older Men Receiving Testosterone Therapy. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1138-44.
  35. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(9):555-74.
  36. Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(3):239-43.
  37. Li Z, Tang T, Wu W, Gu L, Du J, Zhao T, et al. Efficacy of nasal continuous positive airway pressure on patients with OSA with erectile dysfunction and low sex hormone levels. *Respir Med*. 2016;119:130-4.
  38. Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E, et al. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and



- sleep-disordered breathing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2602-9.
39. Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):530-2.
  40. Killick R, Wang D, Hoyos CM, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled trial. *J Sleep Res.* 2013;22(3):331-6.
  41. Kim SD, Cho KS. Obstructive Sleep Apnea and Testosterone Deficiency. *World J Mens Health.* 2019;37(1):12-8.
  42. Jones SD, Dukovac T, Sangkum P, Yafi FA, Hellstrom WJ. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev.* 2015;3(2):101-12.
  43. Ohlander SJ, Varghese B, Pastuszak AW. Erythrocytosis Following Testosterone Therapy. *Sex Med Rev.* 2018 Jan;6(1):77-85.
  44. Ayele HT, Brunetti VC, Renoux C, Tagalakis V, Filion KB. Testosterone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2021 Mar;199:123-31.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7233>

## Segurança do paciente e medicina baseada em valor: como a anestesia pode influenciar

Andréa Donato Drumond, Jean Abreu Machado, Júlio Brandão

### SEGURANÇA DO PACIENTE NA GESTÃO HOSPITALAR

#### Andréa Donato Drumond

Diretora Executiva do Hospital Socimed, Tubarão, Santa Catarina.

Diretora de Relações Institucionais da Sociedade Brasileira para Qualidade do Cuidado e Segurança do Paciente.

Educadora de projetos e de avaliação para acreditação internacional pela *Joint Commission International*.

Membro da Equipe do Programa Nacional de Segurança do Paciente, Protocolos Básicos de Segurança do Paciente e do GT "Segurança do Paciente e Qualidade nos Serviços de Saúde" da ANVISA.

Especialista em Administração Hospitalar pela Universidade de Ribeiro Preto (UNAERP-SP), Especialista em Gestão de Sistemas e Serviços pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP-FIOCRUZ).

#### Jean Abreu Machado

##### CRM-SC 11.448

Título Superior em Anestesiologia/SBA (Sociedade Brasileira de Anestesiologia).

Mestre em Ciências da Saúde - Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

Vice-presidente da Sociedade de Anestesiologia do Estado de Santa Catarina (SAESC) 2021-2021.

Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Pelotas (1998).

Coordenador do Serviço de Residência Médica em Anestesiologia do Hospital Socimed - Tubarão - SC.

Diretor Clínico do Hospital Nossa Senhora da Conceição - Tubarão - SC 2014 e 2015.

**Recebido:** 31 de agosto de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

#### Correspondência

[equipemedica@mpgrupo.com.br](mailto:equipemedica@mpgrupo.com.br)

#### Este artigo deve ser citado como:

Donato Drumond A, Abreu Machado J, Brandão J. Segurança do paciente e medicina baseada em valor: como a anestesia pode influenciar. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S48-S57.



A segurança perioperatória depende de um conjunto de medidas que correspondem não só aos processos assistenciais, mas também aos operacionais, incluindo o adequado apoio logístico-administrativo. Nesse contexto, as especialidades médicas precisam estar alinhadas e engajadas às políticas institucionais, atuando em silos, para que o processo cirúrgico, em toda a sua cadeia, seja eficiente, eficaz e seguro.

Em média, 50% dos indivíduos internados em hospitais são pacientes cirúrgicos.

Em 2019, somente nos hospitais da Associação Nacional dos Hospitais Privados (Anahp) foram realizadas 1.505.507 cirurgias segundo os dados do Observatório<sup>1</sup>.

Segundo os dados do Datasus, no ano de 2019 foram realizadas 5.073.353 cirurgias pelo SUS<sup>2</sup>.

É certo que, especialmente pela sua magnitude, a gestão do procedimento cirúrgico carece de sistematização e monitoramento, além da qualificação dos processos para garantir a eficiência e a segurança do paciente, prevenindo e mitigando riscos. A definição dos protocolos operacionais; a padronização e a normatização dos fornecimentos de materiais, medicamentos e outros dispositivos médicos; o contínuo monitoramento de indicadores de qualidade; e os desfechos assistencial e dos indicadores operacionais e financeiros são essenciais para que uma organização tenha bom desempenho.

Conscientes dessa necessidade, a anestesiologia tem se posicionado como uma das especialidades cuja preocupação com a sistematização é rigorosa e bastante abrangente, priorizando o planejamento de cuidados integrados, o monitoramento contínuo e ininterrupto, bem como a resposta e o suporte às complicações dos pacientes, sempre na busca por oferecer muito mais do que excelentes técnicas anestésicas.

Uma infinidade de dados são gerados a partir de uma cirurgia. Esses dados não podem ser desprezados e devem virar informação e conhecimento para que subsidiem a modelagem do sistema de gestão dos serviços de saúde, contribuindo para a eficiência e segurança.

A análise de indicadores é indispensável para a qualificação dos processos de saúde e para oferecer suporte às decisões da governança. Indicadores são medidas de monitoramento que nos auxiliam a compreender o comportamento dos processos, o acompanhamento dos resultados esperados e, ainda, a robustez e a adequação da estrutura adotada. Como ferramenta essencial para a gestão dos serviços de saúde, os indicadores são vantajosos pois contribuem:

- para a análise de fatores de custos e tendências de utilização de serviços ou insumos;
- para a avaliação consistente das áreas ou processos que necessitam de ingerência (relacionados aos profissionais, pacientes, materiais e medicamentos que precisem de uma intervenção precoce);
- para melhor distribuição de recursos e maximização de benefícios;
- para a modelagem de serviços e comportamentos;
- para alcançar maior efetividade clínica e analisar desfechos assistenciais, entre outros.

Não obstante, a efetividade do cuidado perioperatório está diretamente relacionada com a análise prospectiva e, até, retrospectiva das informações constantes na ficha anestésica e nos relatórios cirúrgicos. No entanto tais dados ainda são pouco explorados, de forma geral, pelos níveis de gestão do cuidado.

No fluxo de trabalho do anestesista, a ferramenta de apoio mais importante passa a ser o registro anestésico, que não só é o prontuário mais completo do paciente, com dados fisiológicos e farmacológicos tomados minuto a minuto, como é, também, o registro do desfecho clínico para o paciente. Esse documento deve ser utilizado para a revisão dos processos assistenciais, bem como para a avaliação da efetividade assistencial. A tecnologia pode e deve ser a grande apoiadora desse processo, oferecendo relatórios qualitativos a partir de tais registros para análises e suporte às gestões clínica e administrativa.

De uma forma geral, além das recomendações da Sociedade Brasileira de Anestesia (SBA), padrões de qualidade podem e devem apoiar a sistematização dos cuidados cirúrgicos e anestésicos. A *Joint Commission International*, maior acreditadora de serviços de saúde no mundo, por exemplo, estruturou, entre seus padrões de acreditação para hospitais, um capítulo exclusivo sobre Anestesia e Cirurgia (ASC). Entre as mensurações, existem os elementos centrados nos pacientes para a garantia de processos que sejam fundamentados na assistência segura<sup>3</sup>.

Do ponto de vista da gestão da assistência, é importante considerar que, entre os cuidados iniciais ao paciente cirúrgico, uma avaliação rigorosa deve ser realizada. Tal análise subsidia o planejamento da assistência anestésica, que inclui pré-anestesia e pré-indução. A avaliação pré-anestésica é o momento mais adequado de se avaliarem os riscos do paciente, coletando a sua história pregressa, identificando problemas nas vias aéreas, selecionando o tipo de anestesia e planejando os cuidados anestésicos. Na avaliação pré-indução é importante focar na estabilidade fisiológica e na prontidão do paciente para a anestesia. A definição do medicamento e a dose devem considerar a melhor resposta e o conforto do paciente, assim como as possíveis reações pós-anestésicas.

Para isso, benefícios e alternativas devem ser considerados. A condição pós-operatória de cada indivíduo deve ser monitorada e registrada, assegurando a avaliação sistemática do estado fisiológico do paciente. Os métodos de monitoramento dependem da sua situação pré-anestésica, da escolha da anestesia e da complexidade do procedimento cirúrgico ou do diagnóstico executado.

Dessa forma, apoiada em padrões e medidas de qualidade, a assistência aos pacientes que serão submetidos a processos de anestesia e sedação, intervenção invasiva e cuidados operatórios depende, em grande parte, de um abrangente planejamento e monitoramento de todo o seguimento. **A escolha do melhor suporte medicamentoso faz toda a diferença neste processo, portanto, considerando o uso adequado, eficaz e seguro.**

Além disso, avaliações do desfecho clínico podem subsidiar a gestão administrativa dos serviços de saúde em uma discussão sobre modelos de pagamento baseados em valor (*value based healthcare*) ou *performance* (*pay for performance*), como alternativa ao modelo baseado em produtividade ou *fee-for-service*.

### A Segurança do Paciente na Anestesia e Sedação

A publicação do relatório *To Err is Human* (Errar é humano) do *Institute of Medicine* - IOM, em 1999, deu ênfase à temática da qualidade no cuidado em saúde. Esse relatório se baseou em duas pesquisas de avaliação da incidência de eventos adversos em revisões retrospectivas de prontuários realizadas em hospitais de Nova York, Utah e Colorado. O relatório apontou que cerca de 100 mil pessoas morriam nos hospitais americanos, a cada ano, vítimas de eventos adversos<sup>4</sup>.

Confrontada com a importância dessa questão, a 55ª Assembleia Mundial de Saúde, ocorrida



em 2002, adotou uma resolução encorajando os países a prestar o máximo de atenção possível a tal problema, a reforçar a segurança na assistência e a estruturar sistemas de monitoramento. A resolução solicitou à OMS que liderasse a elaboração de normas e padrões mundiais e apoiasse os países nos esforços de desenvolvimento de políticas e práticas de segurança do paciente<sup>5</sup>.

Em parceria com outras instituições, o *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* instituiu, em 2004, a Campanha das 100 mil Vidas, uma iniciativa voluntária, de caráter nacional nos Estados Unidos, que envolveu 3.100 hospitais com o objetivo de reduzir 100 mil mortes desnecessárias em um período de 18 meses. O resultado foi amplamente favorável e, em 2006, a campanha foi reeditada com nova meta: evitar 5 milhões de casos de danos decorrentes da assistência em saúde em um período de 2 anos (dezembro de 2006 a dezembro de 2008). Seu novo nome era Campanha Cinco Milhões de Vidas<sup>6</sup>.

Também em 2004, a 57ª Assembleia Mundial de Saúde aprovou a criação de uma aliança internacional para tornar a segurança do paciente uma iniciativa mundial e, em outubro, foi lançada a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, em que, pela primeira vez, chefes de representações, autoridades e grupos de pacientes de todas as partes do mundo reuniram-se para promover este objetivo: “Primeiramente, não provocar danos”, reduzindo também as consequências adversas derivadas da prestação de cuidados inseguros e da má qualidade da assistência em saúde<sup>5</sup>. Essa aliança já nasceu com o foco em conscientizar e conquistar o compromisso político, lançando programas destinados a garantir a segurança dos pacientes ao redor do mundo. Concentrou suas ações, entre outras, no Desafio Global para a Segurança do Paciente e nas Soluções para a Segurança do Paciente, que englobam temas de riscos relacionados com a assistência à saúde, considerados relevantes para

os países membros da OMS. O primeiro tema selecionado foi “infecção associada à prestação de serviço em saúde”, seguido de “segurança dos cuidados cirúrgicos”, tendo como objetivo prevenir erros, evitar danos e salvar vidas.

Ainda assim, apesar de décadas de atenção, atividades e investimento, as melhorias têm sido terrivelmente lentas. O aumento da demanda por serviços de saúde e as crescentes intensidade e complexidade desses serviços, atrelados ao fato de que as pessoas vivem cada vez mais, com comorbidades mais complexas e esperando obter um cuidado mais avançado e de mais alto nível, fazem com que o número de pacientes que sofrem danos durante o cuidado em saúde tenha tendência a aumentar, a menos que encontremos formas novas e mais eficazes de melhorar a segurança.

De modo geral, o desafio para alcançarmos uma assistência de boa qualidade, adequada, eficiente, oportuna, otimizada e efetiva é algo de grande proporção e que carece de grandes mobilizações. Em relação à assistência, muitos pacientes, hospitalizados ou não, que serão submetidos a algum exame ou que necessitarão de algum procedimento cirúrgico e até mesmo em unidades de terapia intensiva, vão precisar de sedação ou anestesia geral.

Outro ponto importante nas condições de segurança e qualidade de anestésicos e sedativos é que o paciente reestabeleça as condições fisiológicas prévias ao procedimento o mais cedo possível, ou seja, que seu despertar, seu retorno às capacidades prévias ao procedimento, como ventilação, consciência e sinais vitais estáveis, ocorram no mais curto espaço de tempo. Isso se traduz em diminuição do tempo de internação, redução da possibilidade de complicações, melhor percepção de qualidade relatada pelo indivíduo e decréscimo dos custos de saúde.

O propofol tem sido o hipnótico de escolha para a anestesia venosa alvo-controlada (TIVA), principalmente pelo seu perfil farmacocinético em relação à meia-vida contexto-sensitiva (meia-vida contexto-sensitiva do propofol é de 40 minutos para infusões maiores que 8 horas)<sup>7</sup>. A anestesia com propofol tem uma indução rápida, semelhante à do tiopental, mas a emergência da anestesia é 10 vezes mais veloz e está associada com mínima confusão pós-operatória<sup>7</sup>.

Outro ponto importante é a segurança dos pacientes que serão submetidos a procedimentos em hospital-dia, como as endoscopias. Uma parte da recuperação da anestesia se dá após a alta do paciente, nesses casos. Embora as recomendações de segurança devam ser seguidas pelo paciente e seus familiares, um fármaco que apresente um perfil de recuperação rápido, principalmente no que tange ao reestabelecimento da cognição, pode diminuir o risco de acidentes. Em comparação a outros agentes sedativos tradicionais para endoscopias, o propofol tem mostrado resultado superior em muitos aspectos<sup>8,9</sup>.

Um fator adicional, alinhado à segurança, é a percepção de “qualidade” do paciente em relação ao procedimento proposto, ou seja, a diminuição de eventos adversos deve ser avaliada como medida para a segurança do indivíduo. Nesse caso, a diminuição de náuseas e vômitos, a não ocorrência de “ressaca” e a liberação precoce para o domicílio são bons exemplos. Tanto no que se refere à anestesia geral como à sedação existem trabalhos mostrando as vantagens do uso do propofol como hipnótico/sedativo sobre outros fármacos<sup>10-12</sup>.

O gerenciamento e o uso seguro de medicamentos anestésicos deve ser a tônica de todos os serviços de saúde. Nesse sentido, algumas medidas devem ser adotadas. Administrar medicamentos de forma segura, com atenção à prescrição e revisão adequadas, checagens

prévias, com dupla barreira, monitoramento de uso e anotações convenientes no prontuário do paciente compreendem o padrão de qualidade requerido para a segurança do indivíduo.

### Considerações finais

A maior parte das pessoas considera a definição de segurança como a ausência de incidentes - ou como um nível de risco aceitável. Nessa perspectiva, a segurança pode ser definida como um estado no qual o menor número possível de coisas dá errado.

Essa abordagem presume que as coisas dão errado devido a falhas ou disfunções identificáveis em componentes específicos, tais como pessoas, processos, tecnologias, entre outros.

A gestão da segurança deve, no entanto, deixar de tentar assegurar que "o menor número possível de coisas dê errado" e passar a assegurar que "o maior número possível de coisas dê certo". Essa nova abordagem está relacionada à capacidade de um sistema de funcionar corretamente sob condições variáveis.

Para alcançarmos esse fim, a melhoria da qualidade e da segurança relacionadas ao paciente devem representar o norte de toda a ação da cadeia de saúde, em especial o elo “da ponta”, em que se presta a assistência direta aos pacientes.

O gerenciamento e o uso de medicamentos (em especial, os fármacos de suporte anestésico) necessitam de uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios para a eficácia do cuidado e da segurança do paciente. Não obstante, existem padrões de qualidade sistematizados para a segurança no uso de medicamentos e para a avaliação de desfechos clínicos com ênfase na melhor prática possível. A segurança do paciente não pode ser um objetivo simplista; ela deve se tornar a real missão de todo o sistema de saúde.



## SEGURANÇA E EXPERIÊNCIA DO PACIENTE

### Julio Brandão

MD, PhD, TSA CRM-SE 4.208

Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

*Postdoctoral Research Fellow* pela Harvard Medical School.

Membro da Comissão de Normas Técnicas da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA).

Além da Segurança do Paciente, outro pilar da Medicina Baseada em Valor que possui extrema importância para um serviço assistencial de excelência é a Experiência do Paciente. Os conceitos relacionados à satisfação dos pacientes têm sido cada vez mais levados em consideração, ganhando ainda mais relevância nos centros onde os procedimentos para acreditação hospitalar estão sendo adotados.

O 3º Desafio Global de Segurança do Paciente da OMS, que visou a reduzir em 50% os danos relacionados a medicamentos em 5 anos, reforça a tomada de decisões e o estabelecimento de condutas que busquem garantir que medidas de segurança sejam implementadas o quanto antes<sup>13</sup>.

De uma maneira geral, todos os fatores que minimizem eventos adversos e garantam a segurança na prescrição, na administração e no uso de medicamentos influenciam positivamente na experiência com a assistência à saúde.

Em setores com alta rotatividade, como endoscopia e colonoscopia, por exemplo, em que é comum a realização de muitos procedimentos por turno, o cuidado deve ser ainda maior. Além disso, a prescrição e a administração medicamentosa por profissionais não tão habituados ou treinados para lidar com os anestésicos podem aumentar as chances de erros de medicação e

outros eventos adversos, incluindo a contaminação do produto<sup>14</sup>.

### Segurança do paciente e propofol

A anestesiologia evoluiu muito nas últimas décadas, trazendo avanços promissores na descoberta de métodos novos, seguros e eficientes para prestar a assistência ao paciente, determinando melhoras nos resultados.

O propofol é um agente anestésico hipnótico transformador e divisor de águas na nossa especialidade. Ele foi e é promotor de grande evolução para a anestesiologia desde a sua introdução na nossa prática médica, há pouco mais de 30 anos. Hoje, ainda é visto como um agente anestésico próximo do considerado ideal devido aos fatores observados em seu uso clínico: rápido início de ação, curta duração e efeitos colaterais mínimos<sup>15</sup>.

### Propofol e risco de contaminação

Em meados de 2007, o *Food and Drug Administration* (FDA), órgão americano com a função de controlar os alimentos e medicamentos, a partir de numerosos testes e pesquisas em âmbito federal, divulgou um alerta de segurança referente a relatórios com casos de febre em diversos grupos de pacientes após o uso do propofol em procedimentos anestésicos<sup>16</sup>. Foram identificadas infecções pós-operatórias em boa parte desses casos, as quais foram atribuídas a falhas nas técnicas de assepsia, como: a preparação do propofol para uso ao longo do dia, a reutilização de seringas ou linhas de bomba de infusão em diferentes pacientes, o emprego de seringas de propofol preparadas com mais de 24 horas de antecedência, a transferência de seringas entre diferentes salas de cirurgia ou diversas partes do mesmo hospital, além da ausência de utilização de luvas durante a punção venosa e da falha na desinfecção das tampas dos frascos

de propofol. Percebeu-se, ainda, que frascos maiores frequentemente eram usados como armazenadores de doses múltiplas para vários pacientes. Nessa época, nenhuma formulação continha conservantes<sup>17</sup>.

Ainda hoje não é incomum descobrir relatos de emprego de seringas de propofol (que são de uso único) para mais de um paciente. Quem de nós nunca ouviu de um colega a frase: “Olha, quase não usei esta seringa cheia de propofol. Quer? A seringa não entrou em contato com o paciente”. Agindo assim, o profissional esquece que a conexão ao sistema gera uma solução de continuidade, algo muito claramente relacionado à infecção, de acordo com a literatura atual<sup>18-21</sup>.

Em trabalho inédito realizado no Brasil foram avaliados anesthesiologistas de todos os estados durante um congresso nacional da especialidade. Um dos dados mais alarmantes evidenciado foi o fato de que mais de 62% dos anesthesiologistas brasileiros já utilizaram medicações que sobram de um procedimento para empregar em outro paciente, evidenciando a necessidade de mudança de cultura relacionada à administração dos fármacos para minimizar as chances de infecção e de outros eventos adversos<sup>14</sup>.

Em centenas de avaliações de amostras de propofol coletadas pelo FDA ainda não foram encontrados exemplos de seringas e frascos contaminados com bactérias ou endotoxinas quando da abertura imediata dos frascos, o que evidencia a sua contaminação durante o manuseio<sup>16</sup>.

O Diprivan® possui etilenodiaminotetracetato dissódico (EDTA), um agente quelante de íons que causa a perda de controle da pressão osmótica nas células microbianas, resultando na ruptura da membrana celular. Em diversos ensaios clínicos houve a demonstração da eficácia antimicrobiana e da segurança do

seu uso em seres humanos, reduzindo efetivamente as taxas de infecção pós-operatória<sup>21-23</sup>. Dessa forma, o EDTA é capaz de inibir o crescimento microbiano na formulação de propofol no caso de contaminação durante a administração<sup>21-24</sup>.

adição de EDTA é uma precaução adicional de segurança às boas práticas assépticas<sup>21,23-25</sup>. Portanto, é essencial que os profissionais sigam rigorosas precauções assépticas ao manusear o propofol, conforme recomendado pelos fabricantes e pelos centros de controle e prevenção de doenças. A não adesão a essas recomendações aumenta o risco de infecções nosocomiais no pós-operatório, o que impõe uma carga pesada de morbimortalidade e traz sérias consequências econômicas<sup>14,16,18-27</sup>.

#### Segurança do paciente e Diprivan®

A fórmula modificada desenvolvida do propofol com EDTA (Diprivan®) possui um efeito bacteriostático em relação aos 20 micro-organismos mais prevalentes no perioperatório. Vários ensaios clínicos evidenciaram a segurança do Diprivan®, indicando seu efeito significativo, diminuindo as incidências de complicações pós-operatórias graves e a taxa de mortalidade de pacientes cirúrgicos e em unidades de terapia intensiva cirúrgicas<sup>25,28</sup>.

Outro estudo comparou o propofol com EDTA (Diprivan®) e o aquele sem EDTA na sedação/hipnose de pacientes cirúrgicos e em UTIs cirúrgicas. A adição de EDTA ao propofol não teve efeito sobre a homeostase do cálcio ou do magnésio, a função renal, a hemodinâmica ou a eficácia quando utilizada para a sedação de pacientes cirúrgicos na UTI. Nesse estudo, um número maior de eventos adversos graves ocorreu no grupo propofol em relação ao grupo propofol EDTA. Houve uma taxa de mortalidade significativamente menor até 28



dias para o grupo propofol EDTA em comparação com aquele que utPupos em relação à profundidade anestésica. Mais investigações são necessárias para validar esse benefício de sobrevivência e elucidar um possível mecanismo. Contudo alguns mecanismos são sugeridos como possíveis determinantes para melhores resultados<sup>25,28</sup>.

***O propofol EDTA (Diprivan®) teve desfecho melhor em relação à mortalidade do que o propofol sem EDTA nos pacientes sedados<sup>25,28</sup>. Figura 1***

***As seringas pré-preenchidas devem ser preferidas na anestesia venosa sempre que possível<sup>29</sup>.***

#### Recomendação do EBA:

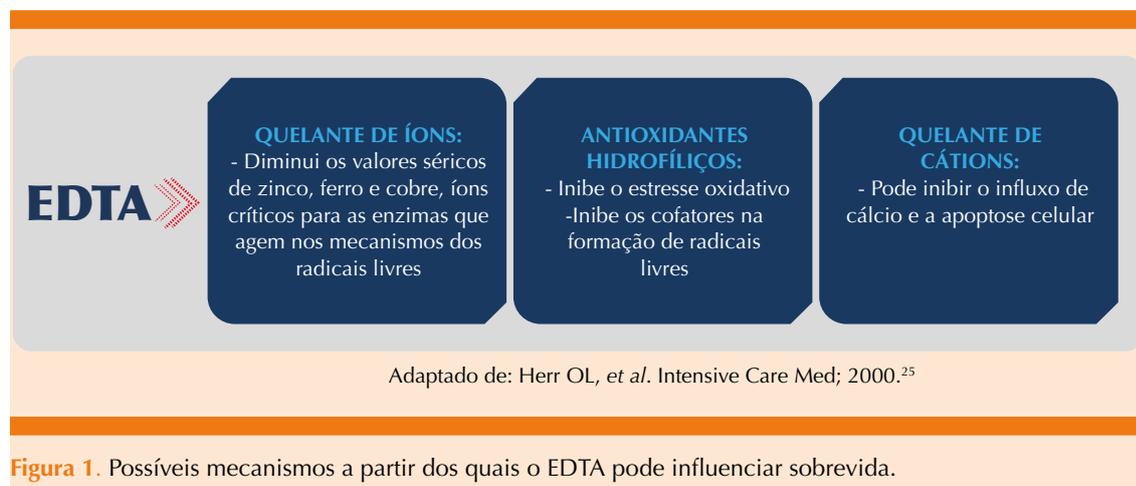
O Conselho Europeu de Anestesiologia (EBA) recomenda o uso de seringas pré-preenchidas como método seguro de administração de anestésicos. Desse modo, devemos nos ater não apenas às recomendações de rotulagem e identificação de seringas e medicamentos como também à sugestão de uso, quando possível, das seringas pré-preenchidas para a prática segura e a prevenção de erros de medicação.

As farmácias e os fabricantes devem ser incentivados a fornecer tais materiais, em primeiro lugar, para medicamentos de alto risco e aqueles administrados sob infusão contínua, devido aos riscos de erros de diluição e contaminação<sup>29,30</sup>.

Em um estudo publicado em 2016, mostrou-se que o propofol com EDTA (Diprivan®), em seringas pré-preenchidas e administrado para a sedação em procedimentos endoscópicos fora do centro cirúrgico, foi associado à diminuição da incidência de eventos adversos<sup>31</sup>.

#### Segurança do paciente e tecnologia

Mesmo com o avanço das pesquisas na criação de métodos tecnológicos com seringas modernas e de modelos farmacocinéticos avançados e sofisticados, havia um desbalanço em relação à evolução da anestesia venosa total (TIVA), com implementações relativamente simples para minimizar as chances de danos ao paciente. Tais realizações estão relacionadas a mecanismos de proteção contra erro de medicações e risco de infecções no preparo, na montagem e no manuseio do sistema de infusão.



**Figura 1.** Possíveis mecanismos a partir dos quais o EDTA pode influenciar sobrevida.

A título de exemplo, a anestesia inalatória há muito tempo introduziu uma forte metodologia de colocação de barreiras nos esquemas de enchimento dos vaporizadores com sistemas de chave/funil para minimizar a contaminação e a administração do agente errado no complexo do vaporizador. Além disso, a tecnologia também nos permitiu evoluir nos cuidados com a TIVA e, hoje, temos o Diprifusor®, uma bomba de infusão alvo-controlada, que reconhece o conteúdo e a concentração do produto contido em seringas pré-preenchidas a partir de um chip eletrônico. Desse modo, o anestesiológista e os gestores precisam estar atentos à evolução do mercado e ao aprimoramento das técnicas anestésicas. Com o uso do propofol pré-preenchido e com o EDTA, o emprego do medicamento se tornou mais seguro, acessível e custo-efetivo no dia a dia, trazendo mais segurança ao profissional, com menores índices de complicações para os pacientes e custos hospitalares diminuídos<sup>14,26,27</sup>. Com o Diprifusor® e suas ferramentas de segurança, esses benefícios foram ainda mais reforçados<sup>14,27</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os anestesiológistas são reconhecidos globalmente como líderes em segurança do paciente. Evoluímos de uma especialidade com altos índices de complicações - e que gerava medo nos pacientes - para uma das mais seguras em poucas décadas. Tudo isso se deu em função da preocupação e do investimento em segurança nas diversas subáreas da anestesiologia. O uso de seringas pré-preenchidas, a preferência pelo propofol com EDTA e o emprego de checklists específicos para a adequada administração da anestesia venosa fazem parte dessa evolução alcançada.

O treinamento sistemático, a atualização constante, a preconização do uso de métodos assépticos para o preparo e a distribuição das medicações são medidas que também inter-

ferem no desfecho dos pacientes e diminuem diretamente as taxas de infecção causada por contaminação. Conseqüentemente, há reduções no tempo de internação, na mortalidade pós-operatória e nos custos hospitalares<sup>14,22,26,32,33</sup>.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Nacional de Hospitais Privados (ANAHP). Observatório 2019. [Internet]. 11ª edição. São Paulo: ANAHP; 2019. Disponível em: <https://conteudo.anahp.com.br/observatorio-2019-anahp>. Acesso em: agosto de 2021.
2. Ministério da Saúde [BR]. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). DATASUS. [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; [s.d.]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def>. Acesso em: agosto de 2021.
3. Joint Commission International. Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals Including Standards for Academic Medical Center Hospitals [Internet]. 6th edition. Oak Brook: Joint Commission International; 2017. Disponível em: [https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/hospital-and-amc/learn/jci\\_standards\\_only\\_6th\\_ed\\_hospital.pdf?db=web&hash=E2D36799998C7EE27C59CFF3131EE0A7&hash=E2D36799998C7EE27C59CFF3131EE0A7](https://www.jointcommissioninternational.org/-/media/jci/jci-documents/accreditation/hospital-and-amc/learn/jci_standards_only_6th_ed_hospital.pdf?db=web&hash=E2D36799998C7EE27C59CFF3131EE0A7&hash=E2D36799998C7EE27C59CFF3131EE0A7). Acesso em: agosto de 2021.
4. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, McKay T, Pike KC. To err is human. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
5. WHO (World Health Organization). WHO guidelines for safe surgery. Geneva: WHO; 2009.
6. Institute for Healthcare Improvement 5 million lives campaign an initiative of the institute for healthcare improvement [Internet]. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement. 2006. Disponível em: <https://www.ihl.org/about/Documents/5MillionLivesCampaignCaseStatement.pdf>. Acesso em: agosto de 2021.
7. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous anesthetics. In: Miller RD (editor). Miller's anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 821-63.
8. Wang D, Chen C, Chen J, Xu Y, Wang L, Zhu Z, et al. The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(1):e53311.
9. Stogiannou D, Protopapas A, Protopapas A, Tziomalos K. Is propofol the optimal sedative in gastrointestinal endoscopy? Acta Gastroenterol Belg. 2018;81(4):520-4.
10. Fulton B, Sorkin EM. Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. Drugs. 1995;50(4):636-57.
11. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. CNS Drugs. 2003;17(4):235-72.



12. Irwin MG, Chung CKE, Ip KY, Wiles MD. Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(1):e90-e100.
13. World Health Organization (WHO). WHO global patient safety challenge: medication without harm. [Internet]. Geneva: WHO; 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=848529341182628263310B0E861E9FBC?sequence=1>. Acesso em: agosto de 2021.
14. Brandão J, Oliveira-Júnior IS, Sanches P, Silva JH, Diego LA, Ferreira LC. Medication Errors in Anesthetic Practice in Brazil – an Observational Study. *Medical Research Archives*. 2019;4:7.1-12.
15. White PF. Propofol: its role in changing the practice of anesthesia. *Anesthesiology*. 2008;109(6):1132-6.
16. Food and Drug Administration (FDA); Center for Drug Evaluation and Research. FDA alert/information for healthcare professionals: propofol (marketed as Diprivan and as generic products) Information. [Internet]. White Oak: FDA; 2007. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/propofol-marketed-diprivan-and-generic-products-information>. Acesso em: agosto de 2021.
17. Meyer TA. Propofol Safety Review. *Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter*. 2007; 22(2):25-40.
18. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med*. 1995 Jul 20;333(3):147-54.
19. Bion, JF, Abrusci, T, Hibbert, P. Human factors in the management of critically ill patient. *Br J Anaesth*. 2010;105:26–33.
20. Yang Y, Rivera AJ, Fortier CR, Abernathy JH 3rd. A Human Factors Engineering Study of the Medication Delivery Process during an Anesthetic. *Anesthesiology*. 2016;124(4):795–803.
21. Jansson JR, Fukada T, Ozaki M, Kimura S. Propofol EDTA and reduced incidence of infection. Review. *Propofol EDTA and Reduced Incidence of Infection Anaesth Intensive Care*. 2006;34:362–368.
22. Zorrilla-Vaca A, Arevalo JJ, Escandón-Vargas K, Soltanifar D, Mirski MA. Infectious Disease Risk Associated with Contaminated Propofol Anesthesia, 1989-2014(1). *Emerg Infect Dis*. 2016 Jun;22(6):981-92.
23. Fukada T, Ozaki M. Microbial growth in propofol formulations with disodium edetate and the influence of venous access system dead space. *Anaesthesia*. 2007;62(6):575-580.
24. Baker MT, Naguib M. Propofol: the challenges of formulation. *Anesthesiology*. 2005;103(4):860–876.
25. Herr DL, Kelly K, Hall JB, Ulatowski J, Fulda GJ, Cason B, et al. Safety and efficacy of propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 4:S452-62.
26. Whitaker DK. Pre-filled syringes and safe total intravenous anaesthesia practice. *Anaesthesia*. 2019 May;74(5):674-675. doi: 10.1111/anae.14591.
27. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2019 Feb;74(2):211-24.
28. Ovechkin AM, Gagarina IuV. Diprivan-EDTA-choice in favor of patients safety. *Anesteziol Reanimatol*. 2002 May-Jun;(3):52-6. [Article in Russian].
29. International Organization for Standardization (ISO). The EBA recommends the International Organisation for Standardisation (ISO) anaesthetic and respiratory equipment – User-applied labels for syringes containing drugs used during anaesthesia – Colours, design and performance. ISO 26825:2008(E). 1st ed. Geneva: ISO; 2008.
30. Whitaker D, Brattebø G, Trenkler S. The European Section and Board of Anaesthesiology of the UEMS. The European Board of Anaesthesiology recommendations for safe medication practice - First update. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;4:4–7.
31. Okeke FC, Shaw S, Hunt KK, Korsten MA, Rosman AS. Safety of Propofol Used as a Rescue Agent During Colonoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(8):e77-80.
32. National Health Service (NHS England). Revised never events policy and framework. [Internet]. London, UK: NHS; 2018. Disponível em: <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20210121175840/https://www.england.nhs.uk/publication/never-events/>. Acesso em: agosto de 2021.
33. Gargiulo DA, Mitchell SJ, Sheridan J, Short TG, Swift S, Torrie J, et al. Microbiological Contamination of Drugs during Their Administration for Anesthesia in the Operating Room. *Anesthesiology*. 2016 Apr;124(4):785-94.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7234>

## Impacto da pandemia pela covid-19 sobre a saúde mental

José Alberto Del Porto

### COVID-19 E SAÚDE MENTAL

A pandemia de covid-19 causada pelo SARS-CoV-2 tem enorme impacto sobre os afetados pelo vírus, os profissionais da saúde e a população geral. Os pacientes acometidos pelo vírus têm não apenas reações vivenciais face à infecção, mas também podem sofrer em consequência das propriedades neurotróficas do vírus<sup>1</sup>. Foram já descritas, entre outras, as seguintes condições: meningoencefalte, isquemia aguda, trombose venosa cerebral, encefalite hemorrágica necrotizante etc. Estados confusionais (*delirium*) são frequentes durante a evolução dessa virose. As reações vivenciais diante da doença variam desde crises de intensa ansiedade, depressão e estresse pós-traumático, frente ao risco da morte<sup>2</sup>. Quadros de ansiedade, depressão e *burn out* são comuns entre os profissionais da saúde envolvidos no cuidado dos pacientes afetados pela pandemia<sup>3</sup>. A população geral, no entanto, mesmo não acometida diretamente pelo vírus, vive um estado de estresse acentuado, seja pelo receio da doença, seja pelas restrições existentes (isolamento social) ou pelo ônus econômico que os mais diversos países têm enfrentado.

Vindegaard e Benros realizaram cuidadosa revisão sistemática a respeito das consequências da atual pandemia sobre a saúde mental, publicada na revista *Brain, Behaviour and Immunity*<sup>4</sup>.

Gallagher e col. estudaram uma amostra de 565 americanos adultos que evidenciaram maiores taxas de estresse, ansiedade, e depressão entre aqueles que tiveram experiências relacionadas à covid-19, seja pessoalmente, seja em função da doença entre conhecidos ou mesmo da morte dessas pessoas, e a consequente maior procura por serviços de atendimento psiquiátrico (**Figura 1**)<sup>5</sup>.

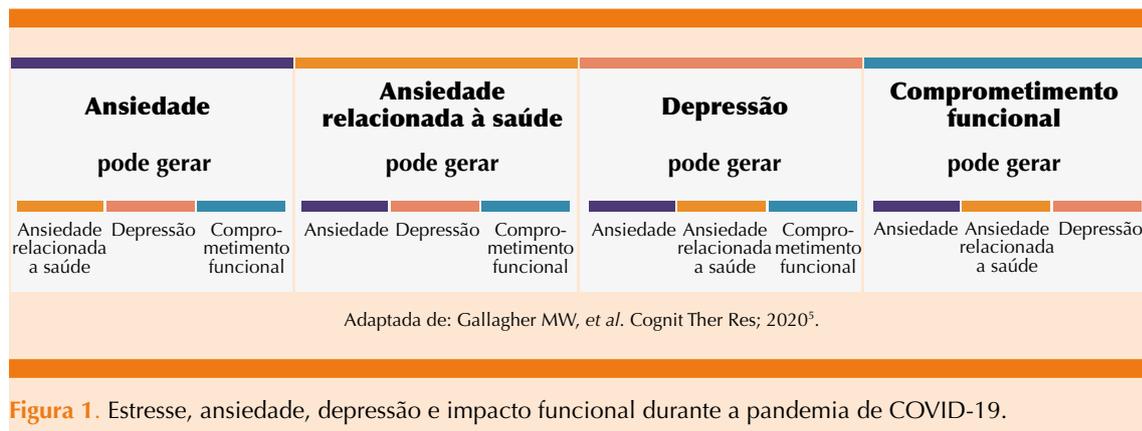
Professor titular do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo

**Recebido:** 26 de abril de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**  
equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:** Del Porto JA. Impacto da pandemia pela covid-19 sobre a saúde mental. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S58-S69.



**Figura 1.** Estresse, ansiedade, depressão e impacto funcional durante a pandemia de COVID-19.

Um estudo realizado na China<sup>6</sup> evidenciou taxas elevadas de ansiedade e depressão na pandemia, assim como importantes alterações do sono, principalmente entre aqueles com menos de 35 anos (**Tabela 1**) e, também, entre os profissionais de saúde mental.

Um estudo realizado em Hong Kong demonstrou que 25,4% da população estudada apresentou

piora da saúde mental. Entre os fatores associados à tal situação está o receio de serem infectados pelo Sars-CoV-2 e a incapacidade de trabalhar de casa<sup>7</sup>.

Outro estudo comparando a saúde mental atual, durante a pandemia de 2020, com dados de 2017 demonstrou aumentos de 69,8% da prevalência de ansiedade ( $p < 0,001$ ) e de 134,9% da

**Tabela 1.** Prevalências de TAG, sintomas depressivos e qualidade do sono durante o surto de covid-19 na população chinesa estratificada por idade (N = 7.236).

| Variáveis            | Total<br>(N = 7.236)<br>n (%) | Idade <35 anos<br>(N = 3.155)<br>n (%) | Idade ≥35 anos<br>(N = 4.081)<br>n (%) | $\chi^2$ | Valor p |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------|---------|
| TAG                  |                               |                                        |                                        | 20.67    | <0.0001 |
| Não                  | 4696 (64.9)                   | 1956 (62.0)                            | 2740 (67.1)                            |          |         |
| Sim                  | 2540 (77.9)                   | 1199 (38.0)                            | 1341 (32.9)                            |          |         |
| Sintomas depressivos |                               |                                        |                                        | 13.91    | <0.0001 |
| Não                  | 5782 (77.9)                   | 2458 (77.9)                            | 3324 (81.5)                            |          |         |
| Sim                  | 1454 (20.1)                   | 697 (22.1)                             | 757 (18.1)                             |          |         |
| Qualidade do sono    |                               |                                        |                                        | 0.58     | 0.446   |
| Boa                  | 5919 (81.8)                   | 2575 (81.6)                            | 3344 (81.9)                            |          |         |
| Ruim                 | 1317 (18.2)                   | 580 (18.4)                             | 737 (18.1)                             |          |         |

Abreviaturas: n: número, TAG: transtorno de ansiedade generalizada.

a. TAG foi definida como indivíduos que pontuaram  $\geq 9$  pontos.

b. Os sintomas depressivos incluíram indivíduos que pontuaram  $> 28$  pontos.

c. Má qualidade do sono foi definida como indivíduos que pontuaram  $> 7$  pontos.

incidência de depressão ( $p < 0,001$ ). A pesquisa ainda mostrou crescimentos significativos de infelicidade e estresse<sup>8</sup>.

Um estudo norte-americano, publicado em novembro de 2020, notou aumentos de sintomas depressivos em 21% dos indivíduos e de sintomas de ansiedade generalizada em 16,58% da amostra estudada durante a pandemia. É interessante notar que tal pesquisa também observou crescimento de 35,05% de potencial abuso de álcool<sup>9</sup>.

Finalmente, uma metanálise publicada demonstrou preponderâncias de depressão de 33,7% (14 estudos;  $n = 44.531$ ) e de ansiedade (17 estudos;  $n = 63.439$ ) de 31,9%<sup>10</sup>.

Diversos estudos com pacientes que sofrem do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) referem recrudescimento dos sintomas<sup>11</sup>. Caracterizando-se o TOC por obsessões (frequentemente de medo de contaminação) e rituais de limpeza, é compreensível que os sintomas se agravem durante a pandemia, quando o risco de contaminação é quase onipresente e a lavagem e a higienização das mãos se fazem obrigatórias.

De acordo com o trabalho de Davide e col.<sup>11</sup>, a pandemia global de covid-19 impacta quem já apresenta distúrbios psicológicos. As principais conclusões são que as medidas de contenção do vírus agravam sintomas de TOC e que o isolamento social piora os sintomas obsessivos e compulsivos. Além disso, potenciais avanços de remissão do TOC foram significativamente afetados pela pandemia. Com isso, é necessário pensar cuidadosamente em estratégias alternativas para o atendimento dos pacientes psiquiátricos, no intuito de prevenir recaídas durante o período de restrições sociais<sup>11</sup>.

Em associação com o crescimento dos sintomas depressivos e ansiosos, observam-se aumentos

do consumo de álcool e tabaco, redução da atividade física e surgimento de transtornos do sono<sup>12</sup>. Da mesma forma, um estudo polonês aponta para ganho de peso e maior ingestão de álcool durante a pandemia de covid-19<sup>13</sup>.

No estudo de Sidor e col.<sup>13</sup> ficou evidente que cerca de 30% das pessoas tiveram ganho de peso durante a pandemia, sendo que este foi mais pronunciado entre os que já eram obesos e os mais idosos. Observou-se mudança dos hábitos alimentares, sendo que, no geral, houve crescimento dos consumos de carboidratos e de *fast food* em detrimento da ingestão de frutas e vegetais (**Tabela 2 e 3**).

### MANEJO FARMACOLÓGICO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS MAIS COMUNS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Para além das medidas de suporte psicológico e do manejo do estresse a partir principalmente de abordagens cognitivo-comportamentais, muitas vezes a intervenção farmacológica se faz necessária para tratar essas condições psiquiátricas e aspectos relacionados (aumentos do consumo de álcool e do tabagismo, ganho de peso, sedentarismo etc.).

#### TABAGISMO

Os consumos de bebidas alcoólicas e de cigarros, além de outros produtos que contêm tabaco, também se intensificaram na pandemia<sup>12</sup>. O hábito de fumar constitui-se fator de risco para aqueles que contraem a virose em questão, devido a problemas pulmonares associados, e é também um fator de risco para a transmissão da doença<sup>14</sup>.

A bupropiona reveste-se de especial interesse no que tange a quatro aspectos: melhoras da atividade e da libido, redução do apetite e auxílio no



**Tabela 2.** A frequência (%) de aumentos dos consumos de alimentos e lanches e do ato de cozinhar no grupo pesquisado (n = 1.097) entre as faixas de IMC

|                       | Abaixo do peso | IMC normal | MC normal<br>Excesso de peso | Obeso | $\chi^2$ de Pearson |
|-----------------------|----------------|------------|------------------------------|-------|---------------------|
| Comer mais            | 40.7           | 30.6       | 48.8                         | 55.3  | p<0.05              |
| Consumir mais lanches | 46.5           | 50.1       | 55.3                         | 61.7  | p<0.05              |
| Cozinhar mais         | 63.3           | 62.1       | 62.6                         | 63.3  | p>0.05              |

Adaptada de: Sidor A, et al. Nutrients; 2020<sup>13</sup>

**Tabela 3.** A frequência do consumo de alimentos específicos durante a quarentena na Polônia no grupo pesquisado (n = 1.097)

|                                 | > 1 por<br>dia | Uma vez<br>por dia | Poucas<br>vezes por<br>semana | Uma<br>vez por<br>semana | Uma vez<br>por mês | Ocasionalmente | Nunca |
|---------------------------------|----------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------|----------------|-------|
| Porcentagem de pesquisados (%)  |                |                    |                               |                          |                    |                |       |
| Verduras e frutas               | 25.1           | 42.1               | 25.5                          | 5.0                      | 0.7                | 1.0            | 0.5   |
| Legumes                         | 3.6            | 16.8               | 40.2                          | 20.7                     | 11.4               | 5.5            | 1.9   |
| Produtos em grãos               | 19.4           | 44.8               | 26.1                          | 6.1                      | 1.5                | 1.4            | 0.7   |
| Produtos à base de carne        | 3.1            | 18.0               | 28.5                          | 7.0                      | 1.6                | 4.8            | 36.8  |
| Laticínios                      | 11.0           | 38.1               | 30.3                          | 8.8                      | 2.6                | 3.6            | 5.7   |
| Fast foods                      | 0.3            | 0.7                | 6.7                           | 12.8                     | 27.8               | 28.3           | 23.4  |
| Produtos de preparo instantâneo | 0.0            | 0.2                | 2.8                           | 5.7                      | 41.5               | 0.0            | 39.2  |
| Doces                           | 6.7            | 26.1               | 36.6                          | 17.7                     | 5.2                | 4.9            | 2.8   |
| Lanches salgados                | 1.5            | 6.3                | 22.6                          | 25.3                     | 19.8               | 13.7           | 10.8  |
| Café                            | 27.7           | 30.1               | 10.4                          | 5.7                      | 2.9                | 6.1            | 17.1  |
| Chá                             | 37.1           | 29.6               | 17.4                          | 5.3                      | 2.6                | 4.6            | 3.4   |

Adaptada de: Sidor A, et al. Nutrients; 2020<sup>13</sup>

tratamento para cessar o tabagismo (ressalta-se que houve uma tendência para o crescimento do uso da nicotina durante o período da pandemia).

A bupropiona é um fármaco descrito como inibidor da recaptção da dopamina e da norepinefrina<sup>29</sup>; tem aprovação (FDA e ANVISA, órgãos regulamentadores dos Estados Unidos e do Brasil, respectivamente) para o tratamento das depressões e é usado também para a terapia contra a dependência de nicotina. Uma revisão da Cochrane (**Tabela 4**) corrobora o uso da bupropiona para o tratamento do tabagismo, com base em evidências de trabalhos randomizados e controlados<sup>30</sup>.

## OS DESAFIOS PARA O TRATAMENTO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

A pandemia de covid-19 representa, indiretamente, um novo desafio para os psiquiatras e serviços psiquiátricos. Consultas ambulatoriais têm sido suspensas e substituídas rapidamente por telemedicina<sup>15</sup>.

Em relação ao uso da telemedicina como alternativa ao atendimento presencial, embora seja útil para muitos pacientes, pode ser um recurso que traz limitações a alguns subgrupos de indivíduos, como aqueles mais idosos, com

**Tabela 4.** Resumo das conclusões da comparação principal. Bupropiona para cessar o tabagismo

**Paçente ou população:** pessoas que fumam

**Intervenção:** bupropiona

| Desfechos                                                                           | Riscos comparativos ilustrativos*<br>(IC 95%) |                                    | Efeito relativo<br>(IC 95%)     | Nº de participantes<br>(estudos) | Grau de evidência<br>(GRANDE)        | Comentários |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------|
|                                                                                     | Risco assumido<br>Controle                    | Risco correspondente<br>Bupropiona |                                 |                                  |                                      |             |
| <b>Buproplona versus placebo/ controle. Abstinência</b><br>Acompanhamento: 6+ meses | <b>115 por 1000<sup>1</sup></b>               | <b>187 por 1000</b><br>(172 a 203) | <b>RR 1.62</b><br>(1.49 a 1.76) | 13728<br>(44 estudos)            | ++++<br><b>Alto</b> <sup>2,3</sup>   |             |
| <b>Buproplona e TRN versus TRN sozinha. Abstinência</b><br>Acompanhamento: 6+ meses | <b>186 por 1000<sup>1</sup></b>               | <b>221 por 1000</b><br>(175 a 281) | <b>RR 1.19</b><br>(0.94 a 1.51) | 3487<br>(12 estudos)             | +++<br><b>Balxo</b> <sup>3,4,5</sup> |             |
| <b>Buproplona versus TRN. Abstinência</b><br>Acompanhamento: 6+ meses               | <b>254 por 1000<sup>1</sup></b>               | <b>244 por 1000</b><br>(216 a 277) | <b>RR 0.96</b><br>(0.85 a 1.09) | 4086<br>(8 estudos)              | +++<br><b>Moderado</b> <sup>4</sup>  |             |

\*A base para o **risco assumido** (por exemplo, o risco médio do grupo de controle entre os estudos) é fornecida em notas de rodapé O **risco correspondente** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC de 95%). IC intervalo de confiança, **RR**: Razão de risco.

Graus de evidencia do *GRADE Working Group*

**Alta quallidade:** É muito improvável que novas pesquisas mudem nossa confiança na estimativa do efeito.

**Qualidade moderada:** Pesquisas futuras provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa.

**Balxa qualidade:** É muito provável que pesquisas futuras tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e provavelmente alterem a estimativa.

**Qualidade muito balxa:** Temos muita incerteza sobre a estimativa.

1. Risco de controle calculado como a média entre os estudos incluídos. 2. As análises de sensibilidade, incluindo apenas os estudos considerados de baixo risco de viés, não impactaram os resultados agrupados. 3. O gráfico do funil não mostrou evidências de assimetria. 4. Todos, exceto um estudo com risco alto ou incerto de viés de seleção. 5. Inconsistência nos resultados agrupados.

Resumo das conclusões da revisão da Cochrane sobre o uso da bupropiona no tratamento do tabagismo. Adaptada de: Hughes JR, et al. Cochrane Database Syst Rev; 2014<sup>30</sup>.

dificuldades visuais, não adeptos à tecnologia, e os que têm menores recursos financeiros. Também é importante destacar que alguns pacientes podem ter dificuldade com interações remotas e, com isso, deixarem de aderir ao tratamento<sup>16</sup>.

No cenário de indivíduos internados, há preocupação com a dinâmica habitual desses

serviços psiquiátricos, especialmente em relação à exposição de pacientes, equipes de saúde e visitantes e o risco de desenvolver a covid-19. Há um rigor maior para admissões nos serviços, especialmente em internações voluntários de usuários de substâncias<sup>15</sup>. Ainda nesse âmbito de atuação, há receio de que o uso de equipamentos de proteção individual (EPI) pelo psiquiatra possa “assustar” os pacientes<sup>15</sup>.



Sabe-se que a pandemia de covid-19 causou aumentos dos fatores de risco para transtornos psiquiátricos, como isolamento, perda de renda, sedentarismo, facilitação dos acessos a alimentos e álcool para alguns, redução do suporte familiar, entre outros<sup>16</sup>.

Pacientes com transtornos psiquiátricos, especialmente os mais graves, apresentam maior risco de infecção pelo Sars-CoV-2 do que os indivíduos sem transtornos psiquiátricos<sup>16</sup>.

Cabe ainda ressaltar um acréscimo verificado nas taxas de sintomas pós-traumáticos em pacientes que precisaram ser internados devido à covid-19<sup>16</sup>.

## INSÔNIA

A pandemia de covid-19, de acordo com várias publicações, associa-se a maiores taxas de insônia<sup>12</sup>.

Um estudo grego com 2.247 indivíduos demonstrou insônia em 37,6% dos participantes durante a pandemia. Os autores destacam que a taxa é maior que a prevalência da insônia pré-pandemia, que era estimada entre 3,9% e 22%. Observou-se que a intolerância com incertezas, a preocupação em relação à covid-19, as aflições, a solidão e os sintomas depressivos mais graves foram preditores da insônia<sup>17</sup>.

Em um estudo francês, a prevalência de insônia pelo ISI (*Insomnia Severity Index*) foi de 19,1%, sendo que a presença de transtorno psiquiátrico prévio foi preditora de insônia (*odds ratio*: 1,22; intervalo de confiança: 1,12 – 1,33)<sup>18</sup>.

Por sua vez, um estudo chinês demonstrou aumento da predominância de insônia (ISI > 7), de 26,2% para 33,7% ( $p < 0,001$ ), além de piora dos sintomas relacionados a ela naqueles

indivíduos que já apresentavam tal problema antes da pandemia<sup>19</sup>.

É importante destacar que a insônia foi relacionada à ideação suicida em estudos populacionais transversais e longitudinais. Um estudo clínico com pacientes com transtorno depressivo maior mostrou que o ISI, o índice de insônia, é um preditor independente de ideação suicida<sup>20</sup>.

Durante a pandemia, um estudo norte-americano mostrou associação entre preocupação com a covid-19, gravidade da insônia e ideação suicida, sendo esta última diretamente relacionada com a severidade da insônia. Dessa forma, sugere-se que intervenções que possam melhorar o sono podem ser úteis na redução do risco de suicídio durante a pandemia atual<sup>21</sup>.

## AS “DROGAS-Z”

Enquanto os benzodiazepínicos atuam inespecificamente sobre os quatro sítios alostéricos que modulam o receptor GABA, as chamadas “drogas Z” (zopiclona, eszopiclona e zolpidem) agem mais seletivamente em subunidades do receptor GABA A<sup>33,34</sup>. Enquanto a meia vida do zolpidem é de 2,0 a 5,5 horas, a da zopiclona é de 5,6 horas e a da eszopiclona é de 6 a 7 horas, permitindo sono mais duradouro (**Tabela 5**).

Em que pesem as suas vantagens sobre os benzodiazepínicos, no que concerne aos riscos de dependência, algumas drogas-Z, como o zolpidem, têm se associado também ao risco de abuso e dependência, notadamente entre pessoas mais predispostas a isso (com histórico de abuso de drogas recreacionais e transtornos de personalidade do tipo *borderline*). Dentre as drogas-Z, segundo Stahl<sup>36</sup>, a eszopiclona é o agente farmacológico mais bem documentado como seguro para uso por longos períodos, com mínimo ou nenhum indício de tolerância, dependência ou abuso.

**Tabela 5.** Parâmetros farmacocinéticos selecionados de zopiclona racêmica e seus 2 enantiômeros, S-zopiclona e Z-zopiclona, após administração oral de uma dose única de 15 mg de zopiclona racêmica (duas vezes o regime terapêutico usual)

| Parâmetro                   | Zopiclona racêmica | S-Zopiclona | R-Zopiclona |
|-----------------------------|--------------------|-------------|-------------|
| T <sub>max</sub> , h        | 1.5                | 1.6         | 1.5         |
| T <sub>1/2</sub> , h        | 5.6                | 6.5         | 3.8         |
| Vd, L                       | 140.0              | 98.6        | 192.8       |
| C <sub>max</sub> , ng/mL    | 131                | 87          | 44          |
| AUC, ng/mL <sup>-1</sup> •h | 865                | 691         | 210         |
| Total Cl/F, L/h             | 18.4               | 11.7        | 39.6        |
| Renal Cl/F, L/h             | 0.70               | 0.64        | 0.76        |

Cl/F-depuração oral aparente

Adaptada de: Fernandez C, et al. Drug Metab Dispos. 1993.<sup>35</sup>

## TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

As diretrizes para o tratamento de primeira linha da ansiedade generalizada recomendam, em geral, as seguintes medicações: inibidores seletivos de recaptção da serotonina (sertralina, escitalopram e paroxetina); antidepressivos duais (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine); agomelatina e pregabalina (**Tabela 6**).

Os benzodiazepínicos, pelos potenciais de abuso e dependência, geralmente só são usados no início do tratamento, evitando o emprego

prolongado também em virtude dos problemas cognitivos que podem acarretar.

A desvenlafaxina tem menor risco de interações farmacológicas por não ser metabolizada extensamente no fígado; tem menor risco de acarretar disfunção sexual em comparação com a venlafaxina e outros ISRSs; e induz menos ao ganho de peso, condições úteis em meio à pandemia de covid-19, quando os medos de engordar e de ter a libido reduzida são importantes. Considerando que, com muita frequência, os sintomas depressivos associam-se aos de ansiedade, uma

**Tabela 6.** Recomendações de farmacoterapia para TAG

|                          |                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primeira linha</b>    | Paroxetina, paroxetina XR, agomelatina, duloxetine, escitalopram, pregabalina, sertralina, venlafaxina XR                                                          |
| <b>Segunda linha</b>     | Alprazolam*, bromazepam*, bupropiona XL*, buspirona, diazepam*, hidroxizina, imipramina, lorazepam*, quetlapina XR*, vortioxetina                                  |
| <b>Terceira linha</b>    | Citalopram, valproato de sódio, fluoxetina, mirtazapina, trazodona                                                                                                 |
| <b>Terapia adjuvante</b> | <b>Segunda linha:</b> pregabalina<br><b>Terceira linha:</b> aripiprazol, olanzapina, quetlapina, quetiapina XR, risperidona<br><b>Não recomendado:</b> ziprasidona |
| <b>Não recomendado</b>   | Betabloqueadores (propranolol), pexacerfont, tiagabina                                                                                                             |

\*Estes têm mecanismos, perfis de eficácia e segurança distintos. Dentro desses agentes de segunda linha, os benzodiazepínicos seriam considerados os primeiros na maioria dos casos, exceto onde houver risco de abuso de substâncias, enquanto a bupropiona XL provavelmente seria reservada para uso posterior. A quetiapina XR continua sendo uma boa escolha em termos de eficácia, mas devido às preocupações metabólicas associadas aos antipsicóticos atípicos, ela deve ser reservada para pacientes que não podem receber antidepressivos ou benzodiazepínicos.

Adaptada de: Katzman MA, et al. BMC Psychiatry; 2020<sup>23</sup>.



medicação que tenha ambas as ações (ansiolítica e antidepressiva) pode ser uma escolha mais acertada.

## DEPRESSÃO

São várias as medicações incluídas entre as opções de primeira linha para o tratamento das depressões, de acordo com as diretrizes canadenses (CANMAT) (Tabela 7)<sup>24</sup>.

Tabela 7. Recomendações de farmacoterapia para TAG

| Primeira Linha: nível I de evidência |              |              |
|--------------------------------------|--------------|--------------|
| Desvenlafaxina                       | Paroxetina   | Escitalopram |
| Agomelatina                          | Fluoxetina   | Mirtazapina  |
| Bupropiona                           | Fluvoxamina  | Sertralina   |
| Citalopram                           | Mianserina   | Venlafaxina  |
| Duloxetina                           | Milnaciprano | Vortioxetina |

Adaptada de: Kennedy SH, et al. Can J Psychiatry; 2016<sup>12</sup>.

Entre as opções de primeira linha para o tratamento da depressão está a desvenlafaxina. Vale ressaltar que, pela sua ação balanceada sobre os receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos (efeito dual), a desvenlafaxina tem boa eficácia sobre os estados de anedonia e fadiga (sintomas frequentemente associados a situações de desamparo e incerteza quanto ao futuro)<sup>25</sup>.

Um dos sintomas residuais mais comuns em pacientes tratados com ISRS é a perda de energia, provavelmente ligada a possíveis reduções das atividades das vias noradrenérgicas. Sendo assim, medicações com efeito dual, como a desvenlafaxina, demonstram ser superiores no tratamento dos sintomas associados ao transtorno depressivo maior (TDM). Além disso, a desvenlafaxina também melhora a cognição e a inibição psicomotora (Figura 2)<sup>25</sup>.

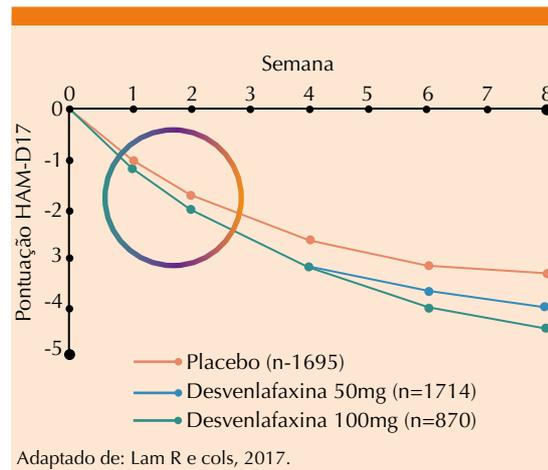


Figura 2. Desvenlafaxina: melhora da inibição psicomotora.

Os tratamentos farmacoterápicos com antidepressivos podem causar efeito adverso de disfunção sexual emergente no período de uso da medicação. Associado a isso, pacientes que possuem TDM também costumam apresentar disfunção sexual como parte do estado da doença. Com isso, Clayton e col. promoveram uma metanálise para avaliar os efeitos da desvenlafaxina sobre a função sexual e não foram encontrados efeitos negativos associados ao uso da molécula<sup>26</sup>.

VO TDM também está frequentemente associado a alterações de apetite (perda ou aumento) e consequentes flutuações de peso. As razões para mudanças de peso relacionadas ao uso de medicação antidepressiva ainda são incertas, porém as principais considerações são:

- alteração de peso por recuperação após uma melhora nos sintomas de depressão;
- sintoma residual (pacientes que comem demais quando deprimidos);
- efeito colateral do antidepressivo<sup>27</sup>.

Uma revisão feita por Tourian e col. incluiu dados de nove estudos de curto prazo e um estudo de longo prazo para análise de alterações de peso associadas ao uso da desvenlafaxina em comparação ao placebo. Nos estudos de curto prazo houve discreta diminuição de peso associada ao emprego da desvenlafaxina, mas estatisticamente significativa em comparação com placebo (avaliação final: -0,82 kg desvenlafaxina vs. + 0,05 kg de placebo;  $P < 0,001$ ) (Figura 3A). No estudo de longo prazo, durante a fase aberta de 12 semanas, ocorreu uma redução média pequena, estatisticamente significativa, do peso inicial (-0,8 kg;  $p < 0,001$ ) (figura 3B). Na avaliação final, não houve diferença estatística significativa entre os grupos. No geral, é provável que a desvenlafaxina não se relacione com alterações de peso durante o tratamento de curto ou longo prazos<sup>27</sup>.

Um diferencial importante da desvenlafaxina é o seu perfil metabólico. As diversas enzimas do citocromo P450 (CYP), encontradas na parede

intestinal e no fígado, são muito importantes clinicamente, pois medeiam a biotransformação de muitos agentes farmacêuticos em metabólitos no corpo humano. Especificamente a CYP2D6 desempenha um papel no metabolismo de aproximadamente 25% dos medicamentos usados na prática clínica. Muitos fármacos inibem de forma moderada ou importante a CYP2D6 e podem ter efeitos clínicos substanciais que vão desde aumentos de reações adversas leves à toxicidade ou ao declínio na eficácia clínica<sup>28</sup>.

A desvenlafaxina não é dependente da CYP2D6 para suas biotransformação e eliminação (Figura 4). Assim, ela atinge concentrações plasmáticas clinicamente eficazes mesmo quando usada em pacientes que são metabolizadores lentos. A desvenlafaxina apresenta baixo risco de variabilidade na eficácia e na segurança resultante de polimorfismos CYP2D6 ou de interações medicamentosas quando coadministrada com substratos ou inibidores da CYP2D6<sup>28</sup>.

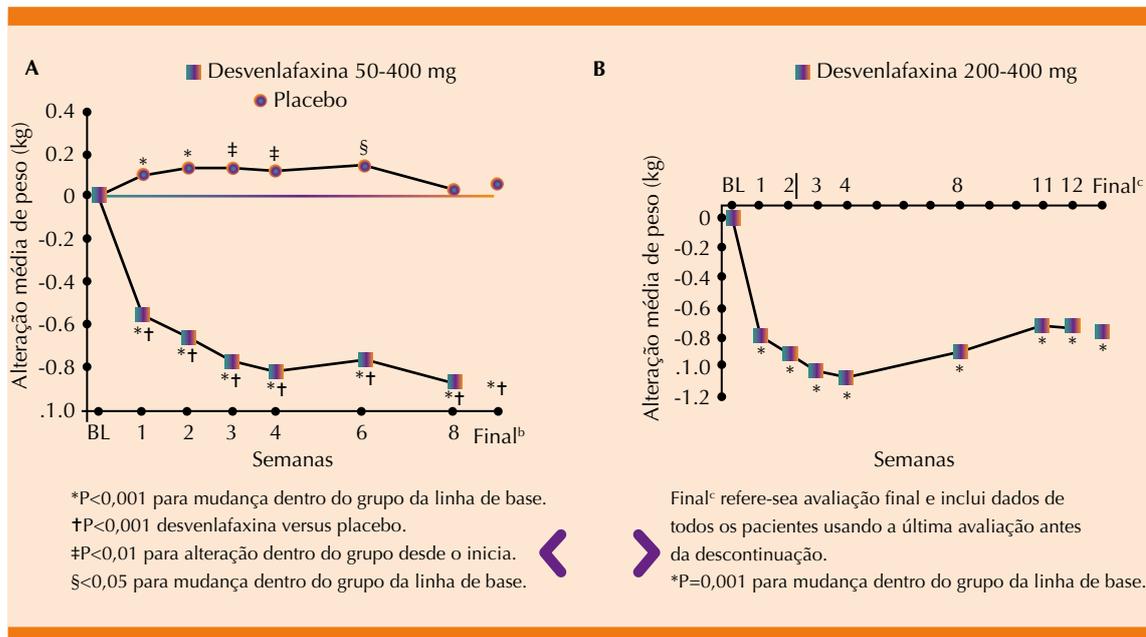
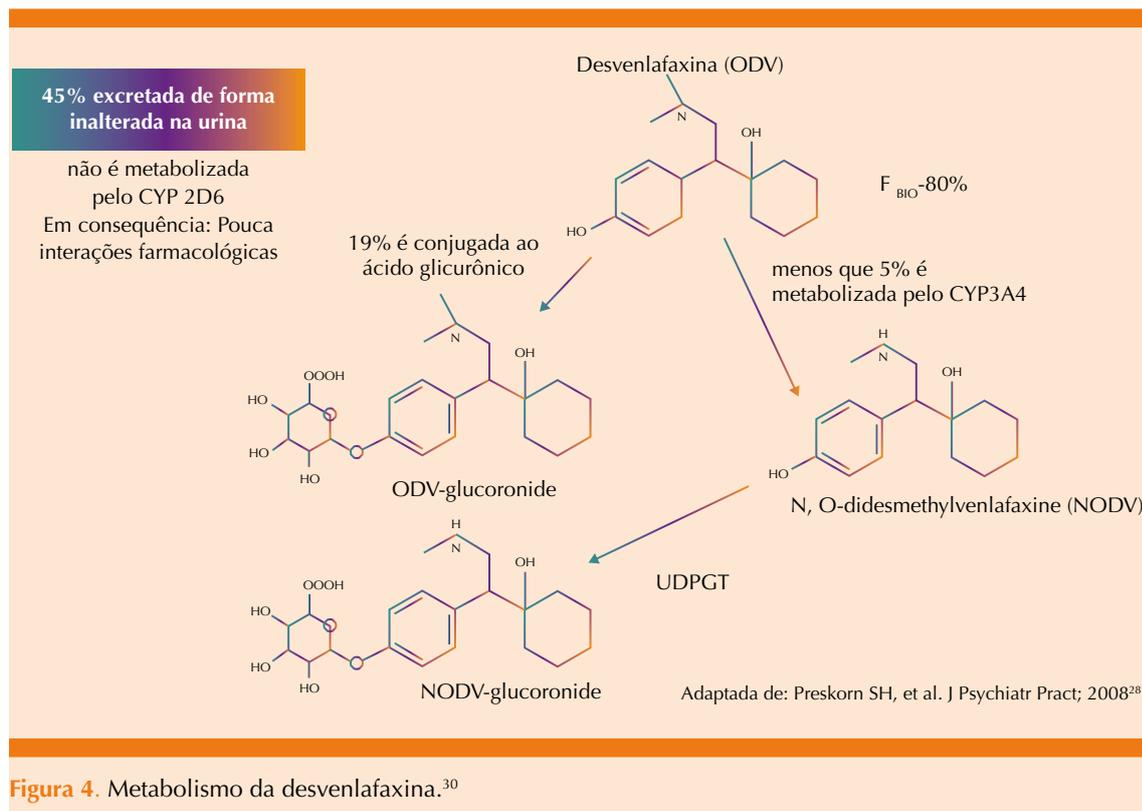


Figura 3. A. Estudos de curto prazo. Dados agrupados de 9 estudos controlados com placebo. B. Estudo de longo prazo. Durante a fase aberta do estudo de prevenção de recada.



**Figura 4.** Metabolismo da desvenlafaxina.<sup>30</sup>

Considerando que os antidepressivos são frequentemente usados concomitantemente com outros medicamentos, os prescritores devem estar cientes do potencial para tais interações e do risco associado a elas<sup>28</sup>.

Sendo um agente dopaminérgico, a bupropiona é bem indicada para depressões anérgicas, para pacientes que não devem ganhar peso e para aqueles que são mais propensos a ter disfunção sexual com outros antidepressivos<sup>31</sup>. Além disso, a bupropiona tem eficácia equivalente em comparação com TCAs, ISRSs, ISRNs e outros antidepressivos<sup>31</sup>. Embora ela seja bastante usada para as síndromes do desejo sexual hipoativo e para auxiliar na perda de peso, essas indicações seguem sendo *off label*. Nos Estados Unidos a bupropiona tem sido usada em associação com a naltrexona para o tratamento da obesidade,

recomendação que não consta das aprovações pela ANVISA para uso no Brasil.

Devido ao seu mecanismo de ação único, a bupropiona é indicada como uma alternativa benéfica para os pacientes que não responderam ou não toleraram terapias com medicamentos antidepressivos comumente usados<sup>31</sup>.

A paroxetina, além da comprovada ação antidepressiva, atua como um bom ansiolítico e, também, mostra-se muito útil no tratamento do TOC que, conforme citado anteriormente, tende a se agravar em meio à pandemia<sup>11</sup>.

Mais recentemente, houve o desenvolvimento da paroxetina de liberação controlada. Nessa formulação, a paroxetina é liberada lentamente, entre quatro e cinco horas, e só após a sua passa-

gem pelo estômago. Com isso, observa-se menor incidência de náuseas como efeito adverso.

## PASSADO E FUTURO

Finalmente, é importante olharmos para o passado para tentarmos entender a situação psiquiátrica atual e prever como serão as condições na pós-pandemia. A pandemia mais recente enfrentada pela humanidade foi a da gripe espanhola, no início do século 20, porém, infelizmente, poucos estudos foram realizados na época<sup>22</sup>.

Entre eles, destaca-se um estudo norueguês que mostrou aumento considerável de internações por problemas psiquiátricos nos seis anos após a pandemia. O mesmo autor, Dr. Mamelund, relatou aumentos de distúrbios de sono, depressão, distração mental e dificuldade no trabalho entre os sobreviventes da gripe espanhola<sup>22</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*. 2020 Aug;267(8):2179-2184.
- Forte G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. COVID-19 Pandemic in the Italian Population: Validation of a Post-Traumatic Stress Disorder Questionnaire and Prevalence of PTSD Symptomatology. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 10;17(11):4151.
- Zerbini G, Ebigbo A, Reicherts P, Kunz M, Messman H. Psychosocial burden of healthcare professionals in times of COVID-19 - a survey conducted at the University Hospital Augsburg. *Ger Med Sci*. 2020; 18: Doc05.
- Vindegard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020 May 30;89:531-42.
- Gallagher MW, Zvolensky MJ, Long LJ, Rogers AH, Garey L. The Impact of Covid-19 Experiences and Associated Stress on Anxiety, Depression, and Functional Impairment in American Adults. *Cognit Ther Res*. 2020 Aug 29:1-9.
- Dai LL, Wang X, Jiang TC, Li PF, Wang Y, Wu SJ, Jia LQ, Liu M, An L, Cheng Z. Anxiety and depressive symptoms among COVID-19 patients in Jiangnan Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *PLoS One*. 2020 Aug 28;15(8):e0238416.
- Choi EPH, Hui BPH, Wan EYF. Depression and Anxiety in Hong Kong during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3740.
- Zhao SZ, Wong JYH, Luk TT, Wai AKC, Lam TH, Wang MP. Mental health crisis under COVID-19 pandemic in Hong Kong, China. *Int J Infect Dis*. 2020;100:431-3.
- Sherman AC, Williams ML, Amick BC, Hudson TJ, Messias EL. Mental health outcomes associated with the COVID-19 pandemic: Prevalence and risk factors in a southern US state. *Psychiatry Res*. 2020;293:113476.
- Salari N, Hosseini-Far A, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Rasoulpoor S, et al. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Global Health*. 2020;16(1):57.
- Davide P, Andrea P, Martina O, Andrea E, Davide D, Mario A. The impact of the COVID-19 pandemic on patients with OCD: Effects of contamination symptoms and remission state before the quarantine in a preliminary naturalistic study. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113213.
- Stanton R, To QG, Khalesi S, Williams SL, Alley SJ, Thwaite TL, et al. Depression, Anxiety and Stress during COVID-19: Associations with Changes in Physical Activity, Sleep, Tobacco and Alcohol Use in Australian Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 7;17(11):4065.
- Sidor A, Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients*. 2020 Jun 3;12(6):1657.
- Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. *Pak J Med Sci*. 2020 May;36(COVID19-S4):S104-7.
- Bojdani E, Rajagopalan A, Chen A, Gearin P, Olcott W, Shankar V, et al. COVID-19 Pandemic: Impact on psychiatric care in the United States. *Psychiatry Res*. 2020;289:113069.
- Moreno C, Wykes T, Galderisi S, Nordentoft M, Crossley N, Jones N, et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(9):813-24.
- Voitsidis P, Gliatas I, Bairachtari V, Papadopoulou K, Papageorgiou G, Parlapani E, et al. Insomnia during the COVID-19 pandemic in a Greek population. *Psychiatry Res*. 2020;289:113076.
- Kokou-Kpolou CK, Megalakaki O, Laimou D, Kousouri M. Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: Prevalence, severity, and associated risk factors in French population. *Psychiatry Res*. 2020;290:113128.
- Li Y, Qin Q, Sun Q, Sanford LD, Vgontzas AN, Tang X. Insomnia and psychological reactions during the COVID-19 outbreak in China. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(8):1417-8.
- McCall WV, Blocker JN, D'Agostino Jr R, Kimball J, Boggs N, Lasater B, et al. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med*. 2010;11(9):822-7.



21. Killgore WDS, Cloonan SA, Taylor EC, Fernandez F, Grandner MA, Dailey NS. Suicidal ideation during the COVID-19 pandemic: The role of insomnia. *Psychiatry Res.* 2020;290:113134.
22. Eghigian G. The Spanish Flu Pandemic and Mental Health: A Historical Perspective. [Internet]. *Psychiatric Times.* 2020;37(5):26. Disponível em: <https://www.psychiatric-times.com/view/spanish-flu-pandemic-and-mental-health-historical-perspective>. Acesso em: dezembro de 2020.
23. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M; Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S1.
24. Sidney H. Kennedy, Raymond W. Lam, Roger S. McIntyre, S. Valérie Tourjman, Venkat Bhat, Pierre Blier, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry.* 2016 Sep;61(9):540–60.
25. Lam RW, Wajsbrot DB, Meier E, Pappadopulos E, Mackell JA, Boucher M. Effect of desvenlafaxine 50 mg and 100 mg on energy and lassitude in patients with major depressive disorder: A pooled analysis. *J Psychopharmacol.* 2017 Sep;31(9):1204-14.
26. Clayton AH, Reddy S, Focht K, Musgnung J, Fayyad R. An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *J Sex Med.* 2013 Mar;10(3):768-76.
27. Tourian KA, Leurent C, Graepel J, Ninan PT. Desvenlafaxine and Weight Change in Major Depressive Disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(1):PCC.08m00746.
28. Preskorn SH, Nichols AI, Paul J, Patroneva AL, Helzner EC, Guico-Pabia CJ. Effect of desvenlafaxine on the cytochrome P450 2D6 enzyme system. *J Psychiatr Pract.* 2008 Nov;14(6):368-78.
29. Khan SR, Berendt RT, Ellison CD, Ciavarella AB, Asafu-Adjaye E, Khan MA, Faustino PJ. Bupropion Hydrochloride. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2016;41:1-30.
30. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 8;2014(1):CD000031.
31. Clayton AH. Extended-release bupropion: an antidepressant with a broad spectrum of therapeutic activity? *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Mar;8(4):457-66.
32. Bang LM, Keating GM. Paroxetine controlled release. *CNS Drugs.* 2004;18(6):355-64.
33. Siriwardena AN, Qureshi MZ, Dyas JV, Middleton H, Orner R. Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. *Br J Gen Pract.* 2008 Jun;58(551):417-22.
34. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 10;10(10):CD010703. doi: 10.1002/14651858.CD010703.pub2. PMID: 30303519; PMCID: PMC6492503.
35. Fernandez C, Maradeix V, Gimenez F, Thuillier A, Farinotti R. Pharmacokinetics of zopiclone and its enantiomers in Caucasian young healthy volunteers. *Drug Metab Dispos.* 1993 Nov-Dec;21(6):1125-8.
36. Stahl SM. *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology.* 6<sup>th</sup> edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7235>

## Tripla Evidência Científica no: Tratamento da fibromialgia

Prof<sup>a</sup>. Dra. Telma Zakka

No artigo, “*An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia*”, Arnold LM *et al.* resumiram as evidências sobre o uso da pregabalina na fibromialgia (FM), com base em estudos clínicos randomizados e controlados com placebo, além de estudos abertos, metanálises, estudos de combinação e retirada do fármaco, com análises *post hoc* dos dados dos estudos clínicos<sup>1</sup>.

A pregabalina, anticonvulsivante, agonista  $\alpha 2\text{-}\delta$  dos canais de cálcio voltagem-dependente, foi aprovada para o tratamento da FM em mais de 40 países, incluindo Estados Unidos e Japão<sup>1</sup>.

### INTRODUÇÃO

A fibromialgia caracteriza-se por manifestações clínicas que incluem dor crônica generalizada, fadiga, disfunção do sono, ansiedade, depressão, deficit cognitivo, entre outros sintomas, gerando impacto significativamente negativo na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes<sup>2</sup>. Afeta cerca de 1% a 10% da população adulta e é mais prevalente em mulheres após os 40 anos<sup>3</sup>.

Estudos de neuroimagem com pacientes com FM documentaram mudanças nos sistemas de processamento da dor, com padrões de ativação cerebral<sup>4</sup>, alterações na conectividade funcional, sistemas de neurotransmissores aberrantes<sup>5</sup>, incluindo a neurotransmissão glutamatérgica com níveis elevados de glutamato em regiões cerebrais específicas, como a ínsula, associadas à dor crônica<sup>6,7</sup>. A heterogeneidade clínica da FM motivou o desenvolvimento de múltiplas opções terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas<sup>8,9</sup>. Entretanto os tratamentos,

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

Colaboradora, pesquisadora e coordenadora do Núcleo de Estudos em Dor Pelve-Perineal do Centro Interdisciplinar de Dor, da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP). Título de especialista em acupuntura, área de atuação em dor pela Associação Médica Brasileira (AMB). Presidente do Comitê de Dor da Associação Paulista de Medicina (APM). Membro da Sociedade Brasileira do Estudo da Dor (SBED). Presidente do Comitê de Dor Urogenital da SBED.

**Recebido:** 20 de maio de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**  
equipemédica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:**  
Zakka T. Tripla Evidência Científica no: Tratamento da fibromialgia. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S70-S75.



geralmente, melhoram os sintomas, mas não os eliminam.

A pregabalina, ligante da subunidade do canal de cálcio  $\alpha 2\text{-}\delta$ , possivelmente atua na neurotransmissão glutamatérgica aberrante, reduzindo o influxo de cálcio no terminal pré-sináptico e impedindo a liberação de glutamato<sup>10</sup>.

As diretrizes internacionais recomendam a pregabalina para o tratamento da FM<sup>11,12</sup>, aprovações e recomendações que se basearam em ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, com análises *post hoc*, sobre sua eficácia e sua segurança. Revisões sistemáticas e metanálises também avaliaram a eficácia e a segurança da pregabalina, isolada ou combinada a outros fármacos<sup>1</sup>.

## RESULTADOS

Os dados de eficácia clínica foram avaliados a partir da melhora da dor, das qualidades do sono e de vida, assim como da segurança da pregabalina em monoterapia e analgesia multimodal. Eles se baseiam em vários estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo, grupos paralelos, *crossover* bidirecional, estudo de neuroimagem, estudos abertos e metanálises<sup>1</sup>.

## ALÍVIO DA DOR

A pregabalina melhorou numericamente a pontuação média de dor (Escala Visual Analógica) em relação ao placebo, em todos os braços do tratamento de todos os estudos avaliados, durante a primeira semana, demonstrando rápido início de ação na redução da dor<sup>1</sup>.

## SONO

Em relação ao sono, a pregabalina melhorou significativamente o tempo total de sono, assim

como a eficácia, o número de despertares, o tempo de vigília, a latência e a quantidade de ondas lentas<sup>1</sup>. A análise *post hoc* dos dados de dois estudos clínicos mostrou que a pregabalina (de 300 a 600 mg/dia) melhorou a disfunção do sono em comparação com o placebo, com efeito direto na insônia dos pacientes<sup>13</sup>.

## COMORBIDADES

A pregabalina mostrou-se significativamente melhor do que o placebo em pacientes com FM e condições comórbidas, incluindo osteoartrite (450 mg/dia)<sup>14</sup>, dor de cabeça<sup>15</sup>, doenças imunológicas ou alergias<sup>15</sup>, doença do refluxo gastroesofágico<sup>15</sup>, insônia<sup>15</sup>, depressão<sup>15</sup>, síndrome do intestino irritável (450 mg/dia)<sup>15</sup>, afecções neurológicas<sup>15</sup>, asma<sup>15</sup> e sintomas de ansiedade ou depressão<sup>16</sup>. O uso prévio de opioides<sup>17</sup>, bem como a gravidade dos pontos dolorosos<sup>18</sup>, não foram uma barreira para o alívio significativo da dor com pregabalina.

A magnitude da resposta à dor mostrou-se dependente da idade, da intensidade da dor e da disfunção do sono, com melhora considerável dos pacientes mais velhos e com quadros mais graves<sup>19</sup>.

## DISCUSSÃO

Estudos clínicos sobre a pregabalina, controlados com placebo, e várias metanálises demonstraram

melhoras consistentes e significativas da dor, do sono e da funcionalidade dos pacientes, com doses entre 300 e 600 mg/dia. Outros estudos clínicos que avaliaram a associação da pregabalina com outros fármacos demonstraram eficácia na redução dos sintomas da FM. Análises *post hoc* demonstraram que a pregabalina melhorou os sintomas da FM entre um e dois dias após o início do tratamento, assim como os aspectos e a qualidade do sono<sup>1</sup>. Os efeitos analgésicos

da pregabalina ocorreram independentemente da diversidade dos pacientes e das características demográficas e clínicas do estudo<sup>1</sup>. Esses estudos também avaliaram o perfil de segurança e tolerabilidade da pregabalina, identificando baixas taxas de descontinuidade devido aos efeitos adversos (EAs). De forma semelhante, não foi verificada relação considerável entre o aumento da dose e o crescimento da incidência de EAs. Os dados de segurança e tolerabilidade dos estudos individuais se apoiaram em metanálises<sup>1</sup>. Tontura e sonolência foram os EAs mais comumente relatados, independentemente da dose de pregabalina.

A interrupção do tratamento por EAs ocorreu em um quarto dos pacientes adultos que receberam doses de pregabalina entre 300 e 450 mg/dia<sup>20,21,22</sup>. Em geral, a incidência de interrupções do tratamento devido a EAs foram dose-dependentes, o que destacou a importância potencial da titulação da dose terapêutica adequada e tolerada.

O grupo paralelo e os estudos clínicos cruzados de pregabalina incluíram um período de titulação entre uma e três semanas<sup>20,21,22</sup>, mas os autores hipotetizaram que um período de titulação mais longo poderia melhorar a tolerabilidade inicial ao tratamento<sup>1</sup>. Como os pacientes com FM apresentam múltiplos sintomas e comprometimento funcional, a combinação da pregabalina com outros fármacos mostrou-se benéfica, porém os dados são limitados<sup>1</sup>.

## POSOLOGIA

Embora recomende-se o uso da pregabalina duas vezes ao dia, um ensaio clínico randomizado examinou essa indicação e observou que a prescrição de uma vez, à noite, conferiu algumas vantagens de segurança e tolerabilidade em relação à dosagem preconizada anteriormente, sem alterar a eficácia<sup>23</sup>.

## CASO CLÍNICO

**Identificação:** J.A.C., 55 anos, sexo feminino, enfermeira, casada, licença-saúde.

**Queixa principal:** dor no corpo todo há quatro anos.

**História da doença atual:** paciente informa dor no corpo todo, desânimo, ansiedade e depressão, sensação de inchaço nas pernas e dor nas articulações. Está sempre cansada, dorme mal e acorda mais cansada ainda.

Sua dor piora nos dias frios, quando fica nervosa ou se movimenta. Não consegue praticar nenhum exercício físico, “caminhar é uma tortura”. Queixa-se de dificuldade para se concentrar e lapsos de memória. Já fez vários tratamentos, sem melhora, inclusive acupuntura e psicoterapia. Exames normais. “Tenho horror à fisioterapia”; “Os remédios sempre me fazem mal”.

**Antecedentes pessoais:** hipotireoidismo, osteoartrite de joelhos e enxaqueca.

**Medicação em uso:** duloxetina 30 mg, dipirona 2 g/dia, diclofenaco (quando tem muita dor). As medicações promovem alívio da dor entre 15 e 20%.

**Exame físico:** ansiosa, face de sofrimento, normotensa, dor à palpação dos *tender-points* (14/18). Índice de dor generalizada = 14; Escala de gravidade dos sintomas = 11 (critério diagnóstico ACR, 2016)<sup>24</sup>. EVA = 8.

## TRATAMENTO

1. Desenvolvimento de estratégias de autogestão, com orientações sobre os exercícios físicos gradativos, a doença, as funções dos fármacos e a importância da aderência ao tratamento.



2. Tratamento farmacológico: duloxetina 60 mg/manhã; tramadol 50 mg, de 6 em 6h; dipirona 1 g, de 6 em 6h; pregabalina 75 mg/noite.

1º retorno (45 dias): EVA = 6, dormindo melhor, menos ansiosa. Caminhando 20 minutos/dia. Obstipada (3/3 dias), tonturas por 15 dias.

Conduta: duloxetina 60 mg/manhã; tramadol 50 mg, de 8 em 8h; dipirona 1 g, de 6 em 6h; pregabalina 75 mg, duas vezes ao dia; lactulona.

2º retorno (90 dias): EVA = 5, dormindo bem, sono leve mais reparador, menos ansiosa e deprimida. Caminhando 40 minutos/dia. Usando tramadol se dor > 6.

Conduta: mantida + pregabalina 75 mg/dia e 150 mg/noite.

3º retorno (180 dias): EVA = 3, dormindo muito bem, sono reparador. Caminhando 40 minutos/dia e hidrogenástica (duas vezes por semana). Retornou ao trabalho.

Conduta: duloxetina 60 mg e pregabalina 225 mg/dia.

## COMENTÁRIOS

Síndrome complexa, a FM tem como sintoma principal a dor generalizada e o diagnóstico clínico auxiliado pelos critérios de classificação do ACR (Colégio Americano de Reumatologia). O tratamento interdisciplinar contempla o alívio do quadro doloroso, as melhoras da funcionalidade e da qualidade de vida a partir de medidas farmacológicas e não farmacológicas<sup>24</sup>. Os pacientes, geralmente, apresentam intolerância aos esforços físicos, por isso necessitam de um programa de exercícios individualizado e gradativo, visto que tal atividade promove o aumento dos níveis de serotonina, estimula a produção de GH-IGF1, além de regular o eixo

hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso autônomo<sup>25</sup>. A acupuntura, a terapia cognitivo-comportamental e a fisioterapia, entre outras terapias, também auxiliam na melhora do quadro clínico dos pacientes<sup>26</sup>.

O tratamento farmacológico atua na nocicepção, modulando a dor e reduzindo a sensibilização central. Os fármacos atuam nos fatores periféricos geradores da dor, nas comorbidades clínicas e psiquiátricas, nas síndromes associadas e no padrão do sono<sup>27</sup>. Atualmente, contemplam-se classes farmacológicas como os antidepressivos tricíclicos ou duais, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e indutores do sono para o tratamento da FM<sup>27,28</sup>. No caso clínico descrito acima, a escolha dos fármacos recaiu sobre a pregabalina, a duloxetina e o tramadol, conforme as justificativas descritas abaixo.

### Anticonvulsivantes gabapentinoides

Eles atuam na subunidade  $\alpha 2\text{-}\delta$  dos canais de cálcio para reduzir a liberação sináptica dos neurotransmissores algogênicos. A pregabalina (aprovada em bula para FM) nas doses de 150 a 450 mg, de 12 em 12h, promove o alívio da dor e as melhoras do sono e da ansiedade<sup>29</sup>. Recomenda-se iniciar com baixas doses e à noite, para minimizar os EAs<sup>23</sup>.

### Antidepressivos duais

Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina; a duloxetina em doses de 60 a 120 mg/dia melhora a dor e a fadiga (aprovada em bula para FM). A venlafaxina, outra opção de antidepressivo dual, apresenta menos evidências que a duloxetina no tratamento da FM<sup>30</sup>.

### Opioides

Com exceção do tramadol, opioide atípico de ação dual, os outros opioides não são efetivos

no alívio da dor na FM. Recomenda-se utilizar o tramadol por período de tempo suficiente para promover analgesia e possibilitar a reabilitação, ou seja, até os adjuvantes produzirem efeitos<sup>28</sup>.

## CONCLUSÕES

O artigo de revisão baseado em evidências resumiu os dados clínicos que suportam o uso de pregabalina para o tratamento da FM. Os estudos randomizados, controlados com placebo, demonstraram sua eficácia, sua tolerabilidade e sua segurança no tratamento da dor e de outros sintomas da FM, incluindo disfunções do sono e da funcionalidade, fadiga, ansiedade e depressão<sup>1</sup>. Estabeleceu-se o perfil de segurança e tolerabilidade da pregabalina a partir dos estudos clínicos nas populações analisadas, incluindo adolescentes<sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Oka H, Whalen E, Semel D, Pauer L, Knapp L. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(8):1397-409.
2. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):777-785.
3. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356.
4. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31(2):364-78.
5. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2545-55.
6. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, Clauw DJ. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct;60(10):3146-52.
7. Valdes M, Collado A, Bargallo N, Vazquez M, Rami L, Gomez E, et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1829-36.
8. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):201.
9. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. A Systematic Overview of Reviews for Complementary and Alternative Therapies in the Treatment of the Fibromyalgia Syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:610615.
10. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Du\_ y S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca (2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology.* 2002;42(2):229-36.
11. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-28.
12. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):119-26.
13. Russell IJ, Crofford LJ, Leon T, Cappelleri JC, Bushmakin AG, Whalen E, et al. The effects of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome. *Sleep Med.* 2009;10(6):604-10.
14. Argoff CE, Emir B, Whalen E, Ortiz M, Pauer L, Clair A. Pregabalin Improves Pain Scores in Patients with Fibromyalgia Irrespective of Comorbid Osteoarthritis. *Pain Med.* 2016;17(11):2100-8.
15. Bhadra P, Petersel D. Medical conditions in fibromyalgia patients and their relationship to pregabalin efficacy: pooled analysis of Phase III clinical trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(17):2805-12.
16. Arnold LM, Leon T, Whalen E, Barrett J. Relationships among pain and depressive and anxiety symptoms in clinical trials of pregabalin in fibromyalgia. *Psychosomatics.* 2010;51(6):489-97.
17. Argoff CE, Clair A, Emir B, Whalen E, Ortiz M, Pauer L. Prior Opioid Use Does Not Impact the Response to Pregabalin in Patients with Fibromyalgia. *Clin J Pain.* 2016;32(7):555-61.
18. Starz T, Wilson H, Robinson J, Theodore B, Turk D. The effect of baseline tender point severity on treatment outcome in pregabalin clinical trials. *J Pain.* 2010;11(4):S37.
19. Emir B, Murphy TK, Petersel DL, Whalen E. Treatment response to pregabalin in fibromyalgia pain: effect of patient baseline characteristics. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(14):2275-80.
20. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al.; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1264-73.
21. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-



- controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9;(9):792-805.
22. Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, Khan T, Bhadra Brown P, Clair A, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-controlled Study. *J Rheumatol*. 2015;42;(7):1237-44.
  23. Nasser K, Kivitz AJ, Maricic MJ, Silver DS, Silverman SL. Twice daily versus once nightly dosing of pregabalin for fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66;(2):293-300.
  24. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hä user W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319-29.
  25. Bidonde J, Busch AJ, Bath B, Milosavljevic S. Exercise for adults with fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis of best evidence. *Curr Rheumatol Rev*. 2014;10(1):45-79.
  26. Lauche R, Cramer H, Hä user W, Dobos G, Langhorst J. A systematic overview of reviews for complementary and alternative therapies in the treatment of the fibromyalgiasyndrome. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;610-5.
  27. Martinez JE. Fibromialgia. In: *Tratado de dor musculoesquelética*. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. Koabayashi R, Luzo MVM, Cohen M (coordenadores). São Paulo: Alef; 2019. pp. 333-42.
  28. Rao SG. The neuropharmacology of centrally acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North America*. 2002;28:235-59.
  29. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Hä user W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;16;(10):CD010782.
  30. Hä user W, Wolfe F, Tö lle T, Uç eyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26:297-307.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7237>

## Tripla Evidência Científica no: Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

Dr. Pedro Shiozawa MD, PhD

Resumo objetivo elaborado com base no artigo original: Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. *Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis*.

*Int Clin Psychopharmacol*. 2017 Jan;32(1):49-55. doi: 10.1097/YIC.000000000000147. PMID: 27643884.<sup>1</sup>

Discutiremos aqui os achados de uma revisão sistemática e metanálise recente sobre o uso de pregabalina para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG). O estudo de autoria de Generoso MB e colaboradores foi publicado no *International Clinical Psychopharmacology*, em uma parceria entre a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e a Faculdade de Medicina da Universidade de Viena.

As características principais do TAG são ansiedade e preocupação persistentes e excessivas acerca de vários domínios, incluindo desempenhos no trabalho e escolar, os quais o indivíduo encontra dificuldade em controlar. Além disso, são experimentados sintomas físicos, incluindo inquietação ou sensação de “nervos à flor da pele”; fadigabilidade; dificuldade de concentração ou “ter brancos”; irritabilidade; tensão muscular; e perturbação do sono. Atualmente existem diferentes estratégias medicamentosas disponíveis para o manejo dos sintomas ansiosos no TAG, no entanto a remissão completa dos sintomas ainda é num grande desafio no dia a dia do psiquiatra. Acredita-se que cerca de 50% dos pacientes diagnosticados com TAG não atinjam a remissão total de seus sintomas à luz das estratégias terapêuticas atuais. Nesse cenário, o advento do uso da pregabalina para o tratamento dessa desordem vem ganhando força em diferentes estudos controlados. No presente artigo, Generoso e colaboradores buscaram avaliar tanto a eficácia quanto a segurança da pregabalina em comparação com o placebo para a melho-

Médico Psiquiatra  
Doutorado em Psiquiatria pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e especialização em Pesquisa Clínica Aplicada pela *Harvard Medical School*. Membro da *Behavioral and Brain Science Society* de Cambridge. Professor do Departamento de Psiquiatria da FCMSCSP. COO & cofundador da Jungle XP.

**Recebido:** 07 de junho de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

**Correspondência**  
equipmedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:**  
Shiozawa MD P, PhD. Tripla Evidência Científica no: Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. *Med Int Méx*. 2021; 37 (Supl. 2): S76-S78.



ria dos sintomas de ansiedade em pacientes com TAG a partir de uma ampla e sistemática revisão de literatura, com a realização de metanálise. Uma busca sistemática da literatura foi realizada usando bancos de dados como *MEDLINE* e *EMBASE*. O desfecho primário foi o tamanho de efeito da molécula para a melhora de sintomas ansiosos (utilizando o cálculo do *g* de Hedges adotando-se um modelo de efeito aleatório). A avaliação da heterogeneidade dos estudos foi feita a partir do teste do  $I^2$  (heterogeneidade moderada foi assumida para valores  $> 50\%$  e heterogeneidade alta para valores superiores a  $> 75\%$ ) e do teste  $\chi^2$  ( $P < 0,10$  para heterogeneidade). O viés de publicação foi avaliado usando o gráfico de funil. Análises adicionais entre possíveis confundidores adotaram metarregressão usando o modelo de efeitos aleatórios. Para a avaliação da segurança, os autores compararam as taxas de abandono dos pacientes.

Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados ( $n = 2.299$ ), na análise final, comparando o uso de pregabalina em dosagens variando entre 150 e 600 mg ao dia com as utilizações de benzodiazepínicos e placebo para a melhora de sintomas ansiosos no TAG. Com relação ao desfecho principal, a molécula da pregabalina foi considerada superior à do grupo placebo ( $g$  de Hedges = 0,37; intervalo de confiança de 95% 0,30-0,44) e com efeito tão precoce quanto aquele verificado para os benzodiazepínicos empregados. A avaliação do gráfico de funil mostrou um baixo risco de viés de publicação. A heterogeneidade entre os estudos não foi significativa ( $I^2 - I_2$ ), reforçando a validade e a relevância dos resultados. A avaliação das metarregressões não mostrou influência particular de qualquer variável nos achados.

Na análise de segurança da pregabalina, os autores também observaram que não houve diferença nas taxas de abandono do tratamento em relação ao uso de placebo, mas tais índices foram significativamente menores do que aqueles

encontrados entre os pacientes que utilizaram benzodiazepínicos. Em síntese, Generoso e colaboradores demonstraram que o uso da pregabalina para o tratamento de sintomas ansiosos no TAG é superior ao do placebo. Os efeitos clínicos da pregabalina foram tão precoces quanto aqueles observados para os benzodiazepínicos, mas de modo mais seguro e bem tolerado.

### CASO CLÍNICO

Identificação do paciente: C.S.L., 39 anos, sexo feminino, casada, um filho, advogada.

Queixa atual: procurou o serviço ambulatorial em decorrência de sintomas ansiosos que vinham se agravando nos últimos dois anos.

Antecedentes pessoais e familiares: a paciente referia antecedentes na infância de transtorno de ansiedade de separação com melhora espontânea, mas que sempre fora um pouco mais tímida e introspectiva. O desenvolvimento neuropsíquico havia sido normal e outras comorbidades como depressão, uso de substâncias ou problemas clínicos não foram relatadas. Na família havia referência a um quadro materno sugestivo de transtorno de ansiedade paroxístico, sem outros. Nos últimos três anos a paciente residiu em São Paulo, local para onde ela e a família haviam se mudado em decorrência de uma proposta de emprego do esposo. A ambientação na cidade fora adequada, mas há cerca de dois anos a paciente começara a perceber a intensificação de sintomas ansiosos, caracterizados por preocupações excessivas principalmente voltadas à questão das seguranças financeira e profissional, trazendo inquietação, irritabilidade, tensão muscular e insônia inicial.

Uso de medicamentos ou outros recursos com finalidade terapêutica: a paciente vinha em seguimento com acupuntura para “melhora da tensão” [*sic*] e já estava em uso de inibidor seletivo da recaptação de serotonina em dose

adequada, conforme orientação de um colega médico da família. A resposta ao tratamento era apenas discreta e os sintomas passavam progressivamente a limitar o funcionamento e a qualidade de vida da paciente. Recentemente ela vinha fazendo uso mais nocivo de benzodiazepínico na tentativa de reduzir, por conta própria, os sintomas físicos e adrenérgicos que lhe incomodavam sobremaneira. A paciente apresentava queixas também direcionadas ao uso de antidepressivo frente à redução da libido imposta pelo tratamento, o que parecia prejudicar ainda mais seu já delicado estado.

Hipótese diagnóstica: transtorno de ansiedade generalizada (TAG).

Conduta: por ocasião da entrada no serviço, optou-se pela suspensão do antidepressivo e introdução de pregabalina 75 mg, duas vezes ao dia, com incremento posterior na dosagem, em 15 dias, para 150 mg, duas vezes ao dia.

Seguimento: a paciente apresentou, de imediato, melhora do padrão de sono. No decorrer das primeiras quatro semanas, observou-se redução significativa dos sintomas ansiosos conforme avaliado pela escala GAD-7 (escores de entrada = 15 pontos; 10 pontos na avaliação de 15 dias e 5 pontos no seguimento de 6 semanas). A paciente referiu, nas primeiras duas semanas, discreta sonolência diurna, que não foi limitante e, na verdade, auxiliou na diminuição da vivência ansiosa, a qual, até então, era marcante. Com a melhora expressiva em curto período, optou-se pela manutenção da medicação em monoterapia por pelo menos seis meses, em conjunto com seguimento psicoterápico.

## COMENTÁRIO

A pregabalina tem se mostrado uma estratégia terapêutica eficaz e segura para o controle

de sintomas ansiosos no TAG. Geralmente a abordagem com pregabalina é bem tolerada e seus eventos adversos mais comuns são de intensidade leve, limitados às primeiras duas a três semanas de tratamento. Embora a sedação possa ocorrer como uma reação indesejada em alguns pacientes, a incidência é menor em comparação com o uso de benzodiazepínicos<sup>2,3</sup>.

Em diferentes estudos, a molécula vem ganhando força como uma droga ansiolítica “ideal”, com eficácia em uma ampla gama de gravidade de sintomas e em faixas etárias diversas, proporcionando melhora clínica precoce e com efeitos adversos mínimos. Sua ação nas melhoras tanto dos sintomas psicológicos quanto dos somáticos da ansiedade, bem como a tolerabilidade da droga associada com a facilidade de titulação de dose, têm garantido ótima aderência entre os pacientes. Ainda, a ação ansiolítica da pregabalina tem pronta resposta sobre os sintomas associados ao TAG, como insônia e distúrbios gastrointestinais, além de apresentar-se como uma excelente estratégia para a prevenção de novos episódios de ansiedade<sup>4</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017 Jan;32(1):49-55.
2. Buoli M, Caldiroli A, Serati M. Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Mar;13(3):351-9.
3. Bandelow B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:347-65.
4. Baldwin DS, den Boer JA, Lyndon G, Emir B, Schweizer E, Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: A critical review of the literature. *J Psychopharmacol*. 2015 Oct;29(10):1047-60.



<https://doi.org/10.24245/mim.v37iS2.7238>

## O uso do carbonato de lítio no tratamento de transtornos de humor

### INTRODUÇÃO

O lítio foi descoberto como um potencial fármaco para o tratamento da mania em 1949 e, desde então, é um dos agentes fundamentais no arsenal terapêutico psiquiátrico. Posteriormente, seu uso foi ampliado para a depressão bipolar e o tratamento de manutenção<sup>1</sup>. Mesmo sendo um fármaco antigo, evidências de estudos clínicos randomizados e controlados realizados nos últimos anos demonstraram sua eficácia<sup>1</sup>.

#### *Mecanismo de ação*

Os efeitos benéficos do lítio no tratamento de alguns transtornos do humor são bem conhecidos, porém seu exato mecanismo de ação ainda não está estabelecido<sup>2</sup>. Ele atua na modulação de neurotransmissores e cascatas enzimáticas envolvidos na neurotransmissão e na modificação de sistemas mensageiros intracelulares secundários<sup>2,3,4</sup>.

O lítio inibe diretamente a enzima glicogênio sintase quinase, além de ter efeitos sobre diversos fatores neurotróficos, neurotransmissores, metabolismo oxidativo, apoptose, estruturas neuronais e glia, mensageiros secundários, ritmo circadiano e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal<sup>3</sup>.

Além disso, há a hipótese de que o fármaco tenha efeitos neuroprotetores em diversas regiões cerebrais, associando-se à mudança no volume de substância cinzenta, particularmente no córtex cingulado anterior, no giro temporal superior, no córtex pré-frontal ventral, no hipocampo, no córtex de associação paralímbico e na amígdala<sup>3,4</sup>.

**Recebido:** 22 de outubro de 2021

**Aceito:** 30 de novembro de 2021

#### **Correspondência**

equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:** O uso do carbonato de lítio no tratamento de transtornos de humor. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S79-S84.

Na modulação dos neurotransmissores, o lítio promove inibição dos neurotransmissores excitatórios, como dopamina e glutamato, e promove a neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA)<sup>3,4</sup>. Ele ainda está relacionado ao *downregulation* dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>3,4</sup>.

Em nível molecular, o lítio inibe enzimas envolvidas na produção de moléculas sinalizadoras, particularmente quando elas estão em excesso. Ele também inibe a proteína quinase (PKC) e, com isso, a proteína MARCKS (do inglês, *myristoylated alaninerich C-kinase substrate*)<sup>3,4</sup>, além da enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK), sendo todas essas ativadas na mania<sup>3,4</sup>. A inibição da GSK se associa à redução do processo apoptótico<sup>5</sup>.

#### *Eficácia no tratamento da mania no transtorno afetivo bipolar*

O primeiro estudo randomizado, duplo-cego e controlado, foi publicado em 1994 e teve duração de três semanas. Foram incluídos 179 pacientes hospitalizados por mania aguda para determinar as eficácias do lítio e do valproato. Foi avaliada a taxa de resposta – redução  $\geq 50\%$  na Escala de Mania. As taxas de resposta foram de 49% com lítio, 48% com valproato e 25% com placebo.<sup>6</sup>

Posteriormente, outros estudos randomizados e controlados confirmaram a eficácia do lítio no tratamento da mania associada ao transtorno bipolar<sup>1</sup>. Uma metanálise de seis estudos randomizados e controlados, com 3 a 12 semanas de duração, demonstrou a eficácia do lítio no tratamento de episódios moderados e severos de mania. Não foi demonstrada heterogeneidade entre os estudos. O tamanho do efeito global foi de 0,40 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,28-0,53). O NTT para o lítio foi de 6 (IC 95%: 4-13)<sup>7</sup>.

Em outra metanálise, o lítio se associou à redução de 5,5 pontos (IC 95%: -10,06 a -0,09) na pontuação da Escala de Mania de Young (YRMS) em comparação ao placebo<sup>8</sup>. Em termos de resposta, pacientes que utilizaram lítio apresentaram taxas 89% (IC 95%: 40% - 157%) maiores do que aqueles que receberam placebo<sup>8</sup>.

O tempo para início da ação do lítio é semelhante ao observado com o valproato ou a quetiapina<sup>1</sup>. Mesmo na presença de sintomas psicóticos relacionados à mania, o lítio tem eficácia semelhante à dos antipsicóticos e à do valproato. Além disso, estudos demonstram efeitos aditivos com a combinação de lítio e antipsicóticos nesses pacientes<sup>8</sup>.

O lítio também se destaca como um fármaco importante na prevenção de recidiva de episódios de transtorno bipolar. Uma metanálise de cinco estudos randomizados e controlados demonstrou que ele está vinculado à diminuição do risco de recidiva do episódio bipolar de 61% a 40% (risco relativo: 0,65; IC 95%: 0,50 – 0,84) e a uma queda de cerca de 40% no número de episódios de mania (risco relativo: 0,62; IC 95%: 0,40 – 0,95)<sup>9</sup>.

#### *Eficácia na depressão bipolar*

O lítio é descrito como eficaz no tratamento da depressão bipolar<sup>10</sup>. Oito estudos randomizados e controlados mostraram sua eficácia nesse cenário<sup>1</sup>.

Um estudo observacional com 11 anos de duração e grande número de pacientes com transtorno bipolar (n = 4.248) comparou o uso do lítio com o da lamotrigina. O lítio se associou à redução significativa de internações hospitalares por depressão na população total estudada, em comparação à lamotrigina (risco 52% maior com a lamotrigina; IC 95%: 27%-81%)<sup>11</sup>. Considerando apenas os pacientes cujo episódio-índice do



transtorno bipolar foi a depressão, o lítio também se relacionou à diminuição significativa de hospitalizações (risco 31% maior com a lamotrigina; IC 95%: 1% - 70%)<sup>11</sup>.

### *Redução do risco de suicídio*

Sabe-se que indivíduos com transtorno bipolar apresentam risco elevado de suicídio, com incidências de 0,366 por 100 indivíduos-ano entre homens e 0,217 por 100 indivíduos-ano entre mulheres<sup>12</sup>. Aproximadamente um em cada cinco pacientes apresentam tentativa de suicídio em seguimento de 10 anos ou mais<sup>11</sup>, e uma metanálise mostrou que um em três indivíduos realizam pelo menos uma tentativa de suicídio ao longo da vida<sup>12</sup>.

O lítio é considerado o fármaco com melhores evidências em relação à proteção contra o suicídio<sup>1</sup>. Metanálises recentes demonstraram que ele se associa à redução importante do suicídio em relação ao placebo (*odds ratio* [OR]: 0,13; IC 95%: 0,03 – 0,66)<sup>12</sup>.

Estudos também indicam que o lítio se vincula a um menor risco de tentativa de suicídio em comparação a anticonvulsivantes (risco relativo: 0,38; IC 95%: 0,33 – 0,44)<sup>13</sup>.

Um grande estudo observacional realizado na Dinamarca, que incluiu 13.186 pacientes, independentemente do diagnóstico, evidenciou que o lítio se relaciona à diminuição significativa do risco de suicídio (risco: 0,44; IC 95%: 0,28 – 0,70). De forma interessante, os indivíduos que mantiveram uso mais prolongado do lítio tiveram reduções mais acentuadas do risco de suicídio<sup>14</sup>.

### *Transtorno depressivo maior*

O lítio está bem estabelecido no tratamento adjunto do transtorno depressivo maior (TDM)

de pacientes que não apresentam resposta adequada ou suficiente ao uso de antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs)<sup>5</sup>.

Uma metanálise de dez estudos randomizados e controlados demonstrou que associar lítio a antidepressivos, como os ISRSs, aumenta em três vezes a possibilidade de resposta ao tratamento do TDM, em comparação ao placebo (OR: 3,11; IC 95%: 1,80 – 5,37)<sup>15</sup>.

Em um estudo de longo prazo randomizado, duplo-cego e controlado, com pacientes com TDM refratário, não foi observada recidiva do TDM em nenhum indivíduo do grupo lítio + antidepressivo, enquanto no grupo placebo + antidepressivo a recidiva ocorreu em 47% dos pacientes no período de 4 meses ( $p = 0,006$ )<sup>16</sup>.

Uma metanálise sugere que o efeito antidepressivo na terapia adjunta no TDM é atingido com a concentração sanguínea de lítio de 0,5 a 1,1 mEq/L<sup>17</sup>. A terapia combinada com lítio é recomendada por 6 a 12 meses após a resposta do episódio agudo<sup>5</sup>.

A terapia adjunta no TDM é particularmente preferível em pacientes que toleraram bem o antidepressivo utilizado e naqueles com risco de suicídio, sobretudo devido aos efeitos protetores do lítio nestes últimos<sup>1,5</sup>.

### *Efeitos adversos*

Os efeitos adversos (EAs) do lítio são bem conhecidos e, em sua maioria, dependentes dos níveis sanguíneos. A maioria dos EAs são leves e transitórios, como gosto metálico na boca, polidipsia, poliúria, ganho de peso, dificuldade de concentração e sedação, os quais podem ser reduzidos ou eliminados com ajuste de dose<sup>18</sup>. Os EAs que frequentemente mais incomodam

os pacientes são as alterações cognitivas (menos frequentes) e o ganho de peso<sup>18</sup>.

EAs renais são causas de constante preocupação, porém efeitos irreversíveis sobre a função renal são muito raros<sup>1</sup>. É recomendado o monitoramento da função renal em longo prazo<sup>18</sup>.

Outro possível EA do tratamento é o hipotireoidismo, particularmente em mulheres, sendo necessária a substituição da terapia, se possível<sup>1</sup>.

Em alguns casos, pode ser observado algum grau de alteração das funções renal ou tireoidiana nos primeiros 3 meses de tratamento<sup>1</sup>.

Potenciais efeitos teratogênicos do lítio geralmente não são motivos para não utilizar o medicamento, já que o risco absoluto é relativamente baixo e bem caracterizado<sup>18</sup>. Na gestação, porém, devem ser avaliados os riscos e os benefícios.

Na presença de EAs, é importante avaliar os níveis sanguíneos do lítio para determinar se há intoxicação pelo fármaco<sup>1</sup>. Os sinais/sintomas associados à intoxicação por lítio são<sup>5</sup>:

- Diarreia;
- Náuseas e vômitos;
- Tremores de baixa frequência;
- Disartria;
- Rigidez, hiperreflexia;
- Sonolência;
- Convulsões;
- Coma.

Os níveis sanguíneos terapêuticos do lítio estão entre 0,6 e 1,5 mEq/L, com intoxicação podendo

ocorrer acima de 1,5 mEq/L<sup>19</sup>. Taxas acima de 2,0-3,0 mEq/L são potencialmente fatais<sup>5</sup>.

#### Uso do lítio

A dose do carbonato de lítio deve ser individualizada, utilizando os níveis sanguíneos de lítio para determinar a dose ideal para cada paciente<sup>1</sup>. Geralmente, inicia-se com 400 a 600 mg/dia, até o máximo de 900 mg/dia.<sup>5</sup>

O carbonato de lítio pode ser administrado uma vez ao dia, porém dividir em duas doses diárias é preferível, a fim de evitar picos séricos.<sup>1</sup>

Antes de iniciar o tratamento com lítio, devem ser realizados exames laboratoriais para avaliações da função renal (creatinina e ureia), dos eletrólitos (sódio, potássio e cálcio) e da função tireoidiana (TSH e T4 livre).<sup>1,5</sup>

A avaliação periódica dos níveis séricos de lítio – litemia – é fundamental durante o tratamento para garantir que os pacientes recebam a dose terapêutica adequada e evitar intoxicação.<sup>5</sup>

Deve-se destacar que não existe uma dose-padrão única de lítio que pode ser aplicada a todos os pacientes. A dose individual será determinada pela litemia<sup>5</sup>, conforme o quadro abaixo.

Os níveis terapêuticos indicados são<sup>17,19</sup>:

| Transtorno                                        | Níveis sanguíneos |
|---------------------------------------------------|-------------------|
| Tratamento de manutenção do transtorno bipolar    | 0,6 – 1,2 mEq/L   |
| Tratamento agudo de episódios de mania            | 0,8 – 1,5 mEq/L   |
| Tratamento adjunto do transtorno depressivo maior | 0,6 – 0,9 mEq/L   |

A primeira avaliação dos níveis sanguíneos deve ser realizada após 3 a 7 dias do início do tratamento. A coleta sanguínea para tal determinação



deve ocorrer pela manhã, aproximadamente 12 horas ou mais após a última administração.<sup>1</sup>

No início do tratamento, a litemia deve ser determinada semanalmente até que se estabeleça uma dose individual estável. Após, o intervalo pode ser aumentado progressivamente, em caso de dose estável, até intervalos trimestrais.<sup>1,5</sup> Os níveis de lítio também devem ser verificados após o início do tratamento e depois de cada mudança de dosagem.<sup>1</sup>

Além da litemia, é recomendado realizar análises laboratoriais periódicas, a cada três meses, incluindo os exames clínicos realizados no início do tratamento.<sup>1</sup>

Destaca-se que os níveis séricos de lítio tendem a se manter estáveis em um mesmo paciente após 4 a 7 dias, desde que o grau de hidratação e a taxa de filtração glomerular (função renal) permaneçam estáveis.<sup>1</sup>

Além desses cuidados com exames laboratoriais, é importante que os pacientes e familiares sejam bem orientados sobre a necessidade de realizar acompanhamento clínico regularmente, assim como informados sobre os sintomas e sinais de possível intoxicação.<sup>1</sup>

### Recomendações atuais

O lítio é considerado o fármaco de primeira linha para o tratamento da mania aguda por diversas sociedades psiquiátricas e de transtornos de humor, incluindo a Sociedade Internacional de Transtornos Bipolares, a *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT)*, o *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry* e o Ministério da Saúde do Brasil<sup>20,21</sup>.

Também é recomendado como monoterapia para mania “menos aguda” pelas sociedades *American Psychiatric Association (APA)*, *British*

*Association for Psychopharmacology e Japanese Society of Mood Disorders (JSMD)*<sup>20</sup>.

Em relação à depressão bipolar, o lítio também é indicado como terapia de primeira linha – em monoterapia – por diversas associações médicas, como a APA, a CANMAT, a JSMD, entre outras, além do Ministério da Saúde do Brasil<sup>20,21</sup>.

Finalmente, o lítio é considerado a terapia de manutenção de primeira linha pelo Ministério da Saúde do Brasil e diversas sociedades médicas, incluindo a APA, a CANMAT, entre outras<sup>20,21</sup>.

| CARBONATO DE LÍTIO                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------|
| TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA <sup>20,21</sup> :                              |
| - Episódio agudo de mania                                                    |
| - Depressão bipolar                                                          |
| - Manutenção do transtorno bipolar para evitar recidivas de episódios agudos |

### REFERÊNCIAS

1. Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(3):219-26.
2. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 11;18(12):2679.
3. Malhi GS, Tanius M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding.* *CNS Drugs.* 2013 Feb;27(2):135-53.
4. Guzman F. Lithium's Mechanism of Action: An Illustrated Review. [Internet]. Austin, TX: Psychopharmacology Institute by Psych Campus LLC; [s.d.]. Disponível em: <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/lithiums-mechanism-of-action-an-illustrated-review-2212>. Acesso em: julho de 2021.
5. Bschor T. Lithium in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Drugs* 2014;74(8):855-62.
6. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA.* 1994 Mar 23-30;271(12):918-24.
7. Storosum JG, Wohlfarth T, Schene A, Elferink A, van Zwieten BJ, Van Den BW. Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. *Bipolar Disord.* 2007;9(8):793-8.

8. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2007;9(6):551-60.
9. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161(2):217-22.
10. Carney SM, Goodwin GM. Lithium - a continuing story in the treatment of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2005;(426):7-12.
11. Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. An observational nationwide register based cohort study on lamotrigine versus lithium in bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2012;26(5):644-52.
12. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Sep;49(9):785-802.
13. Baldessarini RJ, Tondo L. Lithium and suicidal risk. *Bipolar Disord*. 2008;10(1):114-5.
14. Kessing LV, Søndergård L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Aug;62(8):860-6.
15. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two metaanalyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):935-40.
16. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1429-35.
17. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(5):427-34.
18. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, et al.; Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2018 Feb;19(1):2-58.
19. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):666-74.
20. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord*. 2017 Aug 1;217:266-80.
21. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>. Acesso em: julho de 2021.