



- S1 Perfis de pacientes para tratamento de insônia com quetiapina**
- S5 Razões para prescrição duloxetina**
Dr. Felipe Henriques Carvalho Soares
- S9 Propriedades promotoras do sono da quetiapina em indivíduos saudáveis**
- S12 Efeitos da quetiapina no sono: uma revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos**
- S14 Razões para prescrição | Pregabalina**
Dr. Felipe Henrique Carvalho Soares
- S18 Perfil paciente para uso de pregabalina. Visão do especialista**
Dr. André Wan Wen Tsai
- S22 Razões para indicação de zolpidem no tratamento da insônia**
Dra. Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro
- S27 O Impacto da Insônia nas Consequências Cardiometabólicas**
Dr. Luciano F. Drager
- S32 A insônia e a doença de Parkinson**
Dr. Carlos Maurício Oliveira de Almeida
- S36 Insônia Comórbida: Diagnóstico e Tratamento**
Dra. Andrea Bacelar
- S41 O controle do sono e a consolidação da memória**
Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz
- S48 Galantamina na doença de Alzheimer**
Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz
- S52 O etoricoxibe no tratamento da dor**
Dr. Anderson Alves Dias

Medicina Interna de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo 2024

Presidente

Faustino Morales Gómez

Vicepresidente

Ramón Jesús Barrera Cruz

Primera secretaria

Gabriela Liceaga Craviotto

Segunda secretaria

Karina Díaz Jiménez

Tesorero

Axel Pedraza Montenegro

Primera vocal (Admisión y filiales)

Anell Hernández García

Segunda vocal (Comunicación social)

Éricka Carrillo Velázquez

Editor

Víctor Huggo Córdova Pluma

Coeditores

Nikos Christo Secchi Nicolás
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)
Christopher 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

Asiscló Villagómez Ortíz
Víctor Huggo Córdova Pluma
Joaquín López Bárcena
Olga Lidia Vera Lastra

Volumen 40 Suplemento 3, 2024

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista mensual. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2021060918445800-203. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>) y en la Base de Datos Internacional de EBSCO.

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

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

El acceso al contenido de la revista es un servicio del Colegio de Medicina Interna de México para sus agremiados y médicos de otras especialidades interesados en la actualización médica continuada como lectores o autores de su contenido.



CONTEÚDO

- S1 Perfis de pacientes para tratamento de insônia com quetiapina**
- S5 Razões para prescrição duloxetina**
Dr. Felipe Henriques Carvalho Soares
- S9 Propriedades promotoras do sono da quetiapina em indivíduos saudáveis**
- S12 Efeitos da quetiapina no sono: uma revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos**
- S14 Razões para prescrição | Pregabalina**
Dr. Felipe Henrique Carvalho Soares
- S18 Perfil paciente para uso de pregabalina. Visão do especialista**
Dr. André Wan Wen Tsai
- S22 Razões para indicação de zolpidem no tratamento da insônia**
Dra. Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro
- S27 O Impacto da Insônia nas Consequências Cardiometabólicas**
Dr. Luciano F. Drager
- S32 A insônia e a doença de Parkinson**
Dr. Carlos Maurício Oliveira de Almeida
- S36 Insônia Comórbida: Diagnóstico e Tratamento**
Dra. Andrea Bacelar
- S41 O controle do sono e a consolidação da memória**
Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz
- S48 Galantamina na doença de Alzheimer**
Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz
- S52 O etoricoxibe no tratamento da dor**
Dr. Anderson Alves Dias



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9820>

Perfis de pacientes para tratamento de insônia com quetiapina

Resumo

O artigo discute o uso de quetiapina, um fármaco antipsicótico, no tratamento da insônia. O fármaco atua como antagonista em vários receptores do sistema nervoso central, incluindo os serotoninérgicos, dopaminérgicos, histamínicos e adrenérgicos. Segundo estudos que embasam o artigo, os efeitos sedativos da quetiapina, principalmente relacionados à sua ação anti-histamínica, tornam-na uma opção para tratar a insônia. Apesar de a recomendação inicial ser de uso em conjunto com o tratamento de condições psiquiátricas, a quetiapina vem sendo utilizada para tratar insônia em outras situações clínicas. Entre os benefícios da quetiapina no tratamento da insônia, estão a melhora a latência do sono; a redução das insônias inicial, média e terminal; e a melhora da qualidade subjetiva do sono. Também foram apontados benefícios no tratamento da insônia em pacientes com transtorno depressivo maior, transtorno bipolar e esquizofrenia, condições em que a insônia é prevalente e impacta negativamente o prognóstico. O artigo conclui que a quetiapina é uma opção terapêutica para o tratamento da insônia, tanto em pacientes com transtornos psiquiátricos como naqueles sem essas condições.

Abstract

The article discusses the use of quetiapine, an antipsychotic drug, in the treatment of insomnia. Quetiapine acts as an antagonist on various central nervous system receptors, including serotonergic, dopaminergic, histaminergic, and adrenergic receptors. Based on studies supporting the article, quetiapine's sedative effects, mainly related to its antihistaminic action, make it an option for treating insomnia. Although initially recommended for use alongside the treatment of psychiatric conditions, quetiapine has been used to treat insomnia in other clinical situations. Among the benefits of quetiapine in treating insomnia are improvements in sleep latency, reduction of initial, middle, and terminal insomnia, and improvements in subjective sleep quality. Benefits have also been observed in treating insomnia in patients with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia—conditions in which insomnia is prevalent and negatively affects prognosis. The article concludes that quetiapine is a therapeutic option for treating insomnia, both in patients with psychiatric disorders and in those without such conditions.

Recebido: 02 de novembro de 2023

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Perfis de pacientes para tratamento de insônia com quetiapina. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S1-S4.

Quetiapina – Mecanismo de Ação no Sono

A quetiapina é um fármaco antipsicótico com atividade antagonista sobre os receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos (H1) e adrenérgicos (α 1 e α 2). Possui, ainda, alta afinidade pelo receptor 5-HT2A e baixa afinidade pelo receptor D2¹.

A quetiapina também apresenta ação antagonista dos receptores histamínicos, a qual é a principal responsável pelos seus efeitos sedativos, que podem ser úteis no tratamento da insônia^{2,3}. Apesar da recomendação de limitar seu uso aos pacientes com uma comorbidade psiquiátrica, a literatura médica atual relata o emprego generalizado da quetiapina para o tratamento da insônia em outras condições².

De forma interessante e complementar, a quetiapina melhora a latência do sono (tempo para iniciar o sono), por sua ação serotoninérgica, o que torna seu uso ainda mais atrativo na melhora do sono⁴.

Quadro. Síntese dos efeitos da quetiapina no sistema nervoso central

Antagonista	Sem efeitos
<ul style="list-style-type: none"> • Serotoninérgico (5-HT1A e 5-HT2A) • Dopaminérgico (D1 e D2) • Histaminérgico (H1): efeito sedativo • Adrenérgico (alfa-1, alfa-2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Colinérgicos muscarínicos • Benzodiazepínicos

Elaborado a partir de: Dando TM *et al.* Drugs; 2005.¹

INSÔNIA

A insônia é um problema de saúde prevalente na população, atingindo quase um terço dos indivíduos (cerca de 30% da população)⁵. Entre aqueles com transtornos psiquiátricos, ela é

ainda mais prevalente, chegando a atingir 40% dos pacientes com diferentes distúrbios, como transtorno depressivo maior (TDM), transtornos de ansiedade, abuso de álcool ou substâncias, entre outros⁶. Destaca-se que, nesses indivíduos, deve-se pesquisar ativamente a presença de insônia e tratá-la, pois a melhora do sono pode resultar em melhora da saúde mental⁷.

Perfis de pacientes indicados para o tratamento de insônia com quetiapina

Pacientes com TDM

A quetiapina está indicada como tratamento adjunto em pacientes com TDM refratário⁸. Estima-se que até 90% dos indivíduos com TDM tenham alguma queixa relacionada ao sono, entre elas, dificuldades para iniciar ou manter o sono e também na manutenção do sono^{9,10}.

A relação entre sono e TDM parece ser bilateral, já que a insônia pode piorar o TDM, assim como seu tratamento pode ajudar na melhora dos sintomas depressivos; além disso, a própria insônia pode preceder o TDM e aumentar o risco





de transtornos psiquiátricos, principalmente o TDM¹¹⁻¹³. Ainda, os antidepressivos podem não se associar a efeitos diretos sobre a insônia, podendo ocorrer melhora dos sintomas depressivos, sem melhora do sono¹¹.

Um estudo inicial com pacientes com TDM refratário mostrou que a quetiapina, além de se associar com melhora do humor, vinculou-se também com melhora da pontuação dos três itens referentes ao sono da Escala de Depressão de Hamilton (HAMD) desde a segunda semana de tratamento¹⁴.

Uma análise conjunta de quatro estudos controlados, com aproximadamente 1.800 pacientes, avaliou o uso da quetiapina por seis a oito semanas como tratamento adjunto no TDM, utilizando, como desfecho primário, a Escala de Depressão de MADRS e, como desfecho secundário, itens relacionados ao sono das escalas MADRS e HAMD, além da escala PSQI. No grupo quetiapina, houve melhora da pontuação MADRS desde a primeira semana ($p < 0,001$) e em todas as semanas seguintes do estudo, em comparação ao placebo, nos pacientes que tinham comprometimento importante do sono¹⁵. Na análise dos desfechos secundários, observaram-se melhoras das insônias inicial, média e terminal, além do escore na PSQI. Os autores concluíram que a quetiapina melhorou a insônia, um sintoma importante do TDM¹⁵.

Pacientes com transtorno bipolar (TB)

Uma análise conjunta dos estudos BOLDER I e BOLDER II, que avaliaram a quetiapina no tratamento de pacientes com TB I e II e episódio depressivo, incluiu 1.051 indivíduos que receberam placebo ou quetiapina¹⁶.

O sono foi avaliado pela escala PSQI. Na avaliação basal, as pontuações de sono foram semelhantes entre os três grupos e indicavam dificuldade moderada à importante dos pacientes

com o sono. Houve melhora significativamente mais acentuada da pontuação de sono nos grupos com maiores doses da quetiapina, em comparação ao grupo placebo ($p < 0,001$)¹⁶. Houve melhora consistente e significativa em todos os parâmetros de qualidade do sono com a quetiapina, particularmente nos itens “duração do sono” e “qualidade do sono”¹⁶.

Pacientes com esquizofrenia

Distúrbios do sono são característicos na esquizofrenia, com aumento de sua latência e reduções do tempo total e da eficiência do sono. Esses transtornos têm impacto sobre o desempenho global dos pacientes com esquizofrenia, além de poderem se associar com pioras do funcionamento cognitivo e dos sintomas negativos¹⁷. Em pacientes idosos, podem ocorrer também aumento dos despertares noturnos e fragmentação do sono¹⁷. O tratamento desses distúrbios do sono pode melhorar a qualidade de vida nesses indivíduos¹⁷.

Yamashita e col. avaliaram pacientes com esquizofrenia em internação hospitalar cujos antipsicóticos em uso foram substituídos pela quetiapina. Houve melhoras da pontuação total PSQI ($p = 0,008$) e do tempo na cama ($p = 0,002$). Observou-se, ainda, tendência de melhoras da latência ($p = 0,08$) e da eficiência do sono ($p = 0,06$)¹⁷.

A melhora do sono na população geral

Em um estudo do Cohrs et al., foram explorados os efeitos da quetiapina na arquitetura e na qualidade subjetiva do sono em 14 homens saudáveis, utilizando um questionário de autoavaliação e um estudo polissonográfico. Os pacientes foram divididos para receber placebo, quetiapina 25 mg ou quetiapina 100 mg oral, uma hora antes do sono. O tratamento foi dado na primeira (condições de sono padrão) e na segunda noite (condições de estresse acústico).

Em relação ao placebo, as duas doses de quetiapina melhoraram significativamente a qualidade subjetiva do sono e também a iniciação, duração e eficiência do sono. Movimentos periódicos das pernas durante o sono foram observados com quetiapina 100 mg, mais não com a dose de 25 mg¹⁸. Alguns ensaios clínicos sobre o tratamento da insônia com quetiapina mostraram resultados conflitantes; no entanto, os estudos em “condições da vida real” foram geralmente positivos.

CONCLUSÃO

A quetiapina é um fármaco antipsicótico que, por suas ações sobre receptores serotoninérgicos e histaminérgicos, promove melhora do sono em diferentes condições. Destaca-se que o fármaco está indicado no tratamento adjunto do transtorno depressivo maior e na terapia de indivíduos com transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia. Nessas populações, foi demonstrado que a quetiapina, além de promover melhora do transtorno psiquiátrico, associa-se a benefícios sobre sono, o qual tem papel importante também na melhora da condição psiquiátrica presente. É interessante sinalizar que as pesquisas em “condições da vida real” foram geralmente favoráveis ao uso de doses baixas da quetiapina em pacientes com insônia primária. O uso de quetiapina é indicado para o tratamento da insônia tanto em pacientes gerais quanto em pacientes com transtornos psiquiátricos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dando TM, Keating GM. Quetiapine. A Review of its Use in Acute Mania and Depression Associated with Bipolar Disorder. *Drugs*. 2005;65(17):2533-51.
2. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(5):394-402.
3. Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr*. 2008;13(12):1027-38.
4. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(5):286-94.
5. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol*. 2013;74(4):537-46.
6. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262(11):1479-84.
7. Chow ES, Zangeneh-Kazemi A, Akintan O, Chow-Tung E, Eppel A, Boylan K. Prescribing Practices of Quetiapine for Insomnia at a Tertiary Care Inpatient Child and Adolescent Psychiatry Unit: A Continuous Quality Improvement Project. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(2):98-103.
8. Ravindran AV, Al-Subaie A, Abraham G. Quetiapine: novel uses in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(10):1187-204.
9. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1254-69.
10. Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Prevalence and clinical correlates of co-occurring insomnia and hypersomnia symptoms in depression. *J Affect Disord*. 2014;167:93-7.
11. Staner L. Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):35-46.
12. Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust*. 2013;199(8):S36-40.
13. Ellis JG, Perlis ML, Bastien CH, Gardani M, Espie CA. The natural history of insomnia: acute insomnia and first-onset depression. *Sleep*. 2014;37(1):97-106.
14. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Jakovljević M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Sep;187(4):511-4.
15. Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2007;22(1):1-9.
16. Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, Schiöler H, Hassan M. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *J Affect Disord*. 2008 Dec;111(2-3):306-19.
17. Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S. Influence of aging on the improvement of subjective sleep quality by atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: comparison of middle-aged and older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 May;13(5):377-84.
18. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(5):286-94.
19. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197-245.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9821>

Razões para prescrição Duloxetina

Dr. Felipe Henriques Carvalho Soares

Resumo

O artigo científico discute a duloxetina como uma opção de tratamento para a dor crônica e depressão, especialmente quando ocorrem em conjunto. O medicamento atua como um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), aumentando os níveis desses neurotransmissores no cérebro, o que contribui para o alívio da dor e melhora do humor. O fármaco também aumenta os níveis de dopamina no córtex pré-frontal, o que pode estar relacionado aos seus efeitos antidepressivos. Estudos indicam que a duloxetina é eficaz no tratamento da dor física associada à depressão, mesmo em casos em que não há melhora significativa dos sintomas depressivos. O artigo demonstra que a duloxetina é geralmente segura e bem tolerada nas doses recomendadas, com bom perfil cardiovascular e efeitos modestos na frequência cardíaca e pressão arterial. A dose inicial e seu aumento gradual devem ser individualizados de acordo com a condição clínica do paciente e a tolerabilidade ao medicamento. O artigo conclui que a duloxetina se apresenta como uma ferramenta valiosa no tratamento da dor crônica e de certos transtornos mentais, particularmente quando essas condições se manifestam em conjunto.

Abstract

The scientific article discusses duloxetine as a treatment option for chronic pain and depression, particularly when these conditions co-occur. Duloxetine functions as a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), increasing the levels of these neurotransmitters in the brain, which contributes to pain relief and mood improvement. The drug also raises dopamine levels in the prefrontal cortex, which may be related to its antidepressant effects. Studies show that duloxetine is effective in treating physical pain associated with depression, even in cases where there is no significant improvement in depressive symptoms. The article demonstrates that duloxetine is generally safe and well-tolerated at recommended doses, with a favorable cardiovascular profile and modest effects on heart rate and blood pressure. Initial dosing and its gradual increase should be individualized based on the patient's clinical condition and tolerance to the drug. The article concludes that duloxetine is a valuable tool in the treatment of chronic pain and certain mental disorders, especially when these conditions occur simultaneously.

Doutorando pelo Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
Médico assessor do Departamento de Dor/Neurologia do HCFMUSP.
Membership - International Association for the Study of Pain (IASP).
Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN).
Membro Titular em Dor pela Associação Médica Brasileira (AMB).
Residência em Dor/Neurologia pelo HCFMUSP.
Residência Médica em Neurologia pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU UFJF).
Graduado em Medicina pela FAME.

Recebido: 02 de novembro de 2023

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Carvalho Soares FH. Razões para prescrição duloxetina. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S5-S8.

INTRODUÇÃO

A dor crônica é definida como aquela que persiste ou recorre por mais de três meses. Nas síndromes de dor crônica, ela pode ser a queixa única ou a principal e requer tratamento e cuidados especiais¹. Estima-se uma prevalência de 18% na população geral, em países em desenvolvimento. A dor crônica tem associações com humor deprimido, fadiga e pensamentos catastróficos².

A depressão é um transtorno que pode ser classificado nas categorias de transtornos psiquiátricos não orgânicos e transtornos do humor. Trata-se de uma condição em que o tônus do humor perde sua flexibilidade, diminui e não é mais influenciado por eventos externos favoráveis³.

A característica mais evidente da depressão na idade adulta é um humor triste, uma atitude melancólica, solitária e apática. O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença psiquiátrica com alta incidência; nos Estados Unidos, por exemplo, é a mais prevalente dentre os distúrbios mentais e tem sido reconhecido como um alvo crítico de intervenção no campo psiquiátrico⁴. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a depressão é uma das dez principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo⁵. Os esforços para prevenir o aparecimento da depressão representam, portanto, uma importante prioridade de saúde pública, principalmente devido à falta de acesso a tratamentos eficazes para muitos indivíduos⁴.

Tanto a depressão quanto a dor crônica são patologias incapacitantes e, muitas vezes, concomitantes, consideradas dois dos principais problemas atuais de saúde pública⁶. Sintomas somáticos, como tensão muscular, dor neuropática e musculoesquelética, fadiga ou tontura, são comuns no TDM, entre outros transtornos psiquiátricos, como resultado da neurotransmis-

são aberrante de serotonina (5-HT) em relação à de norepinefrina (NE)⁶. Essas monoaminas estão envolvidas na fisiopatologia da depressão e também modulam a neurotransmissão nociceptiva espinhal ascendente por meio da via descendente inibitória da dor⁷.

DULOXETINA

O cloridrato de duloxetina é um antidepressivo incluído na classe farmacológica dos inibidores da recaptção da serotonina (5-HT) e da norepinefrina (NE) (ISRSNs), inibindo preferencialmente a recaptção de 5-HT, mais do que a de NE. Assim, há a combinação de dois mecanismos terapêuticos em um único agente para tratar a depressão e a ansiedade⁸.

Além disso, a duloxetina aumenta os níveis de dopamina no córtex pré-frontal⁷. O mecanismo de ação por trás do aumento dos níveis de dopamina envolve a inibição dos transportadores de norepinefrina. Esses transportadores têm uma afinidade significativa pela dopamina, resultando na capacidade do transportador de atuar tanto na dopamina quanto na norepinefrina⁷.

Outros mecanismos potenciais ligados à atividade antidepressiva da duloxetina envolvem seus efeitos nas esferas das neurotrofinas e da plasticidade neuronal⁸.

Devido ao seu perfil clínico e ao seu mecanismo de ação, a duloxetina pode ser uma opção valiosa para os tratamentos de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e TDM⁸.

Inicialmente, em 2004, a duloxetina foi aprovada para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) pela *Food and Drug Administration* (FDA, agência reguladora ligada ao departamento de saúde dos EUA) e, posteriormente, pelo Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) na Europa⁸.



Indicações

- Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)⁹.
- Transtorno depressivo maior⁹.
- Tratamento da dor crônica envolvendo dor neuropática periférica diabética, fibromialgia (FM), dor lombar crônica e dor por osteoartrite de joelho em maiores de 40 anos^{6,9}.

Segurança

- A droga é geralmente segura e bem tolerada em todas as indicações aprovadas para adultos, em doses variando de 60 mg a 120 mg/dia⁹.
- As reações adversas mais comumente relatadas ($\geq 5\%$ e pelo menos duas vezes a incidência de pacientes tratados com placebo) foram náusea, boca seca, sonolência, constipação, diminuição do apetite e hiperidrose, que ocorreram principalmente nos estágios iniciais do tratamento e desapareceram após as primeiras semanas dessa abordagem⁸.
- Em relação à segurança cardiovascular, uma análise agrupada de ensaios clínicos sobre TDM mostrou que a duloxetina teve efeitos modestos na frequência cardíaca e na pressão arterial e nenhum efeito clinicamente significativo nos perfis de eletrocardiograma (ECG); os efeitos cardiovasculares do fármaco foram comparáveis aos de outros antidepressivos¹⁰.

Eficácia

Tratamento da fibromialgia: 30 mg uma vez ao dia, podem ser administrados por uma semana;

depois, a dose pode ser aumentada para 60 mg uma vez ao dia. Dose máxima: 60 mg/dia⁷.

Tratamento do TAG: em uma revisão sistemática de 2020, na qual foram incluídos dez estudos focados no TAG, envolvendo 2.608 pacientes tratados com 20 mg-120 mg de duloxetina, com duração média de tratamento de $10 \pm 6,59$ semanas, foi encontrada significância estatística ($P \leq 0,05$) quando mediram a eficácia (90,9%), a segurança e a tolerabilidade (ambas com 27,3%)⁶. A duloxetina foi mais eficaz, segura e bem tolerada do que o placebo ou outros antidepressivos (escitalopram e venlafaxina). A dosagem habitual de até 60 mg pode ser administrada desde o início do tratamento, porém, dependendo da tolerância do paciente, é possível começar com 30 mg uma vez ao dia, durante uma semana; depois, a dose pode ser elevada para 60 mg uma vez ao dia^{7,9}.

Tratamento do transtorno depressivo maior unipolar: 30 a 60 mg/dia podem ser administrados em dose única ou dividida em duas doses. Pode ser necessário iniciar com 30 mg/dia, por uma semana, com aumento posterior para 60 mg/dia. Manutenção: 60 mg/dia⁷.

Manejo da dor associada à neuropatia periférica diabética: a duloxetina é apontada, por diversos estudos, como tratamento de primeira linha para condições de dor neuropática⁶. Dose máxima: 60 mg/dia⁷.

Manejo da dor lombar crônica e da dor por osteoartrite de joelho: 30 mg podem ser administrados uma vez ao dia, durante uma semana, e aumentados para 60 mg uma vez ao dia, conforme tolerado como terapia adjuvante. Dose máxima: 120 mg/dia^{7,9}.

Dor e depressão

Um crescente corpo de evidências sugere que terapias com atividade combinada de 5-HT e

NE, como a duloxetina, podem ter um espectro de ação mais amplo, em comparação com ISRSs, e demonstrar maior eficácia no tratamento de sintomas emocionais e físicos dolorosos da depressão¹¹.

Em um estudo, a duloxetina (60 mg) mostrou ser um tratamento eficaz para os sintomas físicos dolorosos frequentemente associados à depressão. Melhorias na gravidade da dor ocorreram independentemente das mudanças na gravidade dos sintomas depressivos¹².

ORIENTAÇÕES PARA USO RACIONAL DA DULOXETINA

A duloxetina atinge a concentração plasmática máxima em aproximadamente seis horas e tem meia-vida de cerca de 12 horas¹³. Sua eliminação ocorre por biotransformação hepática e por excreções renal (70%) e fecal (20%)¹⁴.

- O uso não é recomendado para pacientes com insuficiência renal em fase terminal (necessitando de diálise) ou com insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min). Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa e os benefícios do tratamento com cloridrato de duloxetina justificarem os potenciais riscos para pacientes com insuficiência renal clinicamente significativa, recomenda-se uma dose inicial de 30 mg, administrada uma vez ao dia^{8,9}.
- É necessária cautela ao prescrever duloxetina para a população geriátrica, visto que o fármaco pode ter correlações com hiponatremia em idosos¹⁵. Para transtorno da ansiedade generalizada nessa população, o tratamento com cloridrato de duloxetina deve iniciar com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante duas semanas, antes de aumentar a dose para 60 mg⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al.; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-9.
2. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva: WHO; 2018.
3. Monteleone F, Caputo M, Tecce MF, Capasso A. Duloxetine in the treatment of depression: an overview. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011 Sep 1;11(3):174-83.
4. McLaughlin KA. The public health impact of major depression: a call for interdisciplinary prevention efforts. *Prev Sci*. (2011) 12:361–71.
5. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy—lessons from the global burden of disease study. *Science* 1996;274(5288):740-3.
6. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanás T. A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front Psychiatry*. 2020 Oct 23;11:554899.
7. Dhaliwal JS, Spurling BC, Molla M. Duloxetine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 31747213.
8. Muscatello MRA, Zoccali RA, Pandolfo G, Mangano P, Lorusso S, Cedro C, et al. Duloxetine in Psychiatric Disorders: Expansions Beyond Major Depression and Generalized Anxiety Disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Oct 25;10:772.
9. Bula do produto DUAL: cápsula dura de liberação retardada. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
10. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* (2005) 25:132–40.
11. Bochsler L, Olver JS, Norman TR. Duloxetine in the acute and continuation treatment of major depressive disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011 Nov;11(11):1525-39. doi: 10.1586/ern.11.133. PMID: 22014130.
12. 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 Jan;39(1):43-53.
13. Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan H-Y, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* (2003) 31:1142–50.
14. Harma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* (2000) 40:161–7.
15. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-94.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9822>

Propriedades promotoras do sono da quetiapina em indivíduos saudáveis

Resumo

O artigo científico faz um resumo comentado sobre o estudo “*Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects*”, que analisa os efeitos da quetiapina, um antipsicótico atípico, nos padrões de sono de indivíduos saudáveis. O estudo, que envolveu 18 participantes, utilizou polissonografia e avaliações subjetivas do sono para avaliar a qualidade do sono após a administração de 25 mg ou 100 mg de quetiapina ou placebo. Os resultados indicam que ambas as doses de quetiapina foram eficazes em aumentar o tempo total de sono, melhorar a eficiência do sono, reduzir a latência do sono e diminuir o tempo em que os participantes permaneceram acordados após adormecerem. Em avaliações subjetivas, notou-se melhora na qualidade e duração do sono, com redução das queixas psicossomáticas. Os autores atribuem os efeitos promotores do sono da quetiapina às suas propriedades anti-histamínicas, antiadrenérgicas e antidopaminérgicas, resultantes da sua ligação a receptores específicos no cérebro. O artigo conclui que a quetiapina, mesmo em doses baixas, possui propriedades indutoras de sono significativas em pessoas saudáveis, conforme demonstrado por meio de polissonografia e avaliações subjetivas.

Abstract

The scientific article provides a commentary on the study “*Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects*,” which analyzes the effects of quetiapine, an atypical antipsychotic, on the sleep patterns of healthy individuals. The study, which involved 18 participants, used polysomnography and subjective sleep assessments to evaluate sleep quality after administering 25 mg or 100 mg of quetiapine or a placebo. The results indicate that both doses of quetiapine were effective in increasing total sleep time, improving sleep efficiency, reducing sleep latency, and decreasing the time participants stayed awake after falling asleep. Subjective assessments also noted improvements in sleep quality and duration, along with a reduction in psychosomatic complaints. The authors attribute quetiapine's sleep-promoting effects to its antihistaminic, antiadrenergic, and antidopaminergic properties, resulting from its binding to specific receptors in the brain. The article concludes that quetiapine, even at low doses, has significant sleep-inducing properties in healthy individuals, as demonstrated through polysomnography and subjective assessments.

Resumo elaborado a partir do estudo original: *Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects*.

Autores: Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Pohlmann K, Jordan W, Meier A et al. (Georg-August-University of Göttingen, Alemanha).

Fonte: *Psychopharmacology*. 2004; 174(3):421–9.

Recebido: 12 de dezembro de 2023

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Propriedades promotoras do sono da quetiapina em indivíduos saudáveis. *Med Int Méx*. 2024; 40 (Supl. 3): S9-S11.

Os autores iniciam o artigo ressaltando a elevada prevalência de distúrbios do sono em pacientes com esquizofrenia. Estudos com polissonografia documentaram alterações em diversos parâmetros, com menor tempo total de sono (TTS), menor eficiência do sono, aumentos da fragmentação e da latência do sono, entre outros. Os antipsicóticos convencionais se associam à melhora do sono nesses indivíduos, porém frequentemente provocam efeitos adversos extrapiramidais¹.

Nesse sentido, a quetiapina é um antipsicótico atípico, com boa tolerabilidade e nível de efeitos adversos extrapiramidais semelhante ao do placebo, além de ter demonstrada sua eficácia em diversas condições, como depressão, agressividade, hostilidade, mania, ansiedade, delirium e transtorno de estresse pós-traumático¹.

Quando utilizada por esses pacientes, a quetiapina se vinculou à melhora importante do tempo total de sono. Tal resultado se deve às suas propriedades sedativas leves e transitórias¹.

O presente estudo teve como objetivo determinar os efeitos da quetiapina nas doses de 25 mg e 100 mg, em comparação ao placebo, sobre parâmetros subjetivos e polissonográficos do sono normal e, experimentalmente, no caso de distúrbios em indivíduos saudáveis¹.

Métodos

Foram incluídos adultos saudáveis, com idade até 65 anos, sem histórico de doenças significativas ou dependência de álcool e/ou drogas, após triagem com exames laboratoriais e eletrocardiográfico¹.

O estudo foi randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado com placebo. Todos os indivíduos foram avaliados durante nove noites. Foram realizadas polissonografias em três noites: na primeira, antes da medicação ou placebo; nas

duas noites seguintes, com uso da medicação ou placebo, além de estímulos acústicos, de modo a avaliar o sono sob condições de estresse externo. A quetiapina foi ingerida uma hora antes do horário esperado de dormir¹.

Também foi realizada avaliação subjetiva do sono, considerando qualidade do sono e bem-estar no dia seguinte, utilizando escalas analógicas visuais e questionários de sono. Ainda, os indivíduos foram questionados sobre latência do sono, número de despertares e tempo de sono subjetivo¹.

Resultados

Foram incluídos 18 indivíduos saudáveis, com idade média de $26,7 \pm 3,9$ anos, após triagem com exames laboratoriais e eletrocardiográfico¹.

Em comparação ao placebo, a quetiapina, nas versões 25 mg/noite e 100 mg/noite, associou-se às melhoras significativas do tempo total de sono ($p = 0,0001$), da eficiência do sono ($p = 0,0001$), da latência do sono ($p = 0,001$) e da porcentagem de tempo acordado após início do sono ($p = 0,001$). Houve aumento do movimento periódico das pernas apenas com a dose de 100 mg¹.

A quetiapina 25 mg/noite também se mostrou eficaz nas elevações do tempo total de sono ($p = 0,0001$) e da eficiência do sono ($p = 0,0001$), e nas reduções da latência do sono ($p = 0,001$) e da porcentagem do tempo acordado após início do sono ($p = 0,001$) na noite em que houve estresse acústico externo¹.

Na avaliação subjetiva, as doses de 25 mg e 100 mg de quetiapina se relacionaram à melhora significativa da qualidade do sono ($p < 0,001$), ao aumento considerável do tempo de sono ($p < 0,005$), considerando a média entre as noites com e sem estresse acústico, e à redução de queixas psicossomáticas¹.



Os autores iniciam a discussão comentando que a quetiapina, nas doses de 25 mg/noite e 100 mg/noite, possui efeitos promotores do sono em indivíduos saudáveis. A quetiapina diminui a latência do sono, aumenta o tempo total de sono e melhora a eficiência do sono, resultando em redução do tempo acordado após o início do sono, conforme avaliação por polissonografia¹.

Nesse estudo, em particular, o uso de estímulos acústicos se mostrou bem-sucedido em causar distúrbio do sono. Mesmo nessa situação, a quetiapina foi eficaz na melhora do sono¹.

Os resultados da avaliação subjetiva foram semelhantes aos observados na polissonografia, com melhoras do tempo e da qualidade do sono, além de diminuição das queixas psicossomáticas¹.

Os autores também comentam sobre o mecanismo de ação da quetiapina, que é único, sendo que suas propriedades de ligação a receptores

podem explicar a influência sobre o sono. A quetiapina se liga fortemente ao receptor histamínico H1, além dos receptores serotoninérgicos 5-HT2A e receptores adrenérgicos alfa-1. Ela ainda tem baixa afinidade pelos receptores dopaminérgicos D1 e D2. Assim, a propriedade indutora do sono da quetiapina está relacionada às suas ações antihistaminérgica e antiadrenérgica. A ação antidopaminérgica também influencia o sono¹.

Os autores concluíram que, em doses baixas, a quetiapina tem propriedades indutoras do sono em indivíduos saudáveis, conforme demonstrado em avaliação por polissonografia e avaliação subjetiva¹.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Cohrs S, Rodenbeck A, Guan Z, Phlmann K, Jordan W, Meier A, et al. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology*. 2004;174(3):421–9.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9823>

Efeitos da quetiapina no sono: uma revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos

Resumo

O artigo científico traz um resumo do estudo “*Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials*”, uma revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos que investiga a eficácia da quetiapina em baixas doses para melhorar a qualidade do sono em pessoas com e sem transtornos psiquiátricos. Considera-se que a insônia é altamente prevalente, afetando cerca de 30% da população em geral. O sono inadequado pode ser um sintoma, um precursor ou uma comorbidade de transtornos psiquiátricos, principalmente em casos de depressão e ansiedade. Nos estudos analisados, a quetiapina demonstrou uma melhoria significativa na qualidade do sono em comparação com o placebo, com uma diferença média padronizada (DMP) de -0,57. Essa melhoria foi observada em pacientes com transtorno de ansiedade (DMP: -0,59), transtorno depressivo maior (DMP: -0,47) e indivíduos saudáveis (DMP: -1,33). Além disso, a quetiapina aumentou significativamente o tempo total de sono em comparação ao placebo. O artigo conclui que a quetiapina, em doses baixas, é eficaz no tratamento da insônia, atuando ainda como fármaco ansiolítico e antidepressivo.

Abstract

The scientific article summarizes the study “*Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials*,” a systematic review and meta-analysis investigating the efficacy of low-dose quetiapine in improving sleep quality in individuals with and without psychiatric disorders. Insomnia is highly prevalent, affecting around 30% of the general population. Inadequate sleep can be a symptom, precursor, or comorbidity of psychiatric disorders, especially in cases of depression and anxiety. The analyzed studies showed that quetiapine significantly improved sleep quality compared to placebo, with a standardized mean difference (SMD) of -0.57. This improvement was observed in patients with anxiety disorders (SMD: -0.59), major depressive disorder (SMD: -0.47), and healthy individuals (SMD: -1.33). Additionally, quetiapine significantly increased total sleep time compared to placebo. The article concludes that low-dose quetiapine is effective in treating insomnia, also acting as an anxiolytic and antidepressant.

Resumo elaborado com base no artigo original: *Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials*.
Autores: Lin CY, Chiang CH, Tseng MM, Tam KW, Loh EW.
Fonte: Eur Neuropsychopharmacol. 2022;67:22-36.

Recebido: 15 de dezembro de 2023

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipmedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Efeitos da quetiapina no sono: uma revisão sistemática e metanálise de estudos clínicos. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S12-S13.



Os autores iniciam o texto ressaltando a elevada prevalência de insônia na população, atingindo aproximadamente 30% dos indivíduos. Em pacientes com transtornos psiquiátricos não hospitalizados, essas taxas atingem 43%; já entre os que estão em regime de internação, esse índice sobe para 67%. O sono ruim pode ser um sintoma, um prenúncio ou uma comorbidade quando se trata de transtornos psiquiátricos, especialmente no transtorno depressivo e nos transtornos de ansiedade.

Sabe-se que a quetiapina em doses baixas se liga aos receptores histaminérgicos H1 e serotoninérgicos 5-HT2C, induzindo efeitos sedativos e, assim, sendo um agente eficaz no tratamento da insônia.

Os autores realizaram revisão sistemática e metanálise que incluíram 21 estudos clínicos, com o objetivo de avaliar a eficácia da quetiapina em doses baixas na melhora da qualidade do sono em indivíduos com e sem transtornos psiquiátricos.

A quetiapina se associou à melhora significativa da qualidade do sono em comparação ao

placebo (diferença média padronizada [DMP]: -0,57; intervalo de confiança [IC] 95%: -0,75 a -0,40).

A quetiapina promoveu melhora significativa do sono em pacientes com transtorno de ansiedade (DMP: -0,59; IC 95%: -0,92 a -0,27) e transtorno depressivo maior (DMP: -0,47; IC 95%: -0,66 a -0,28), assim como em indivíduos saudáveis (DMP: -133; IC 95%: -2,12 a -0,54), em comparação ao placebo. A quetiapina aumentou significativamente o tempo total de sono quando comparada ao placebo.

Os autores concluíram que a quetiapina em doses baixas é eficaz no tratamento da insônia e também como um fármaco ansiolítico e antidepressivo, podendo ser utilizadas em idosos com transtorno depressivo maior ou transtorno de ansiedade generalizada.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Lin CY, Chiang CH, Tseng MM, Tam KW, Loh EW. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;67:22-36.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9824>

Razões para prescrição | Pregabalina

Dr. Felipe Henrique Carvalho Soares

Resumo

O artigo científico aponta que a pregabalina é um medicamento com efeitos analgésicos, anticonvulsivantes e ansiolíticos, aprovada para os tratamentos de dores neuropáticas (ex.: neuropatia periférica diabética) e fibromialgia. Ela age modulando os neurônios hiperexcitados, reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato e substância P. Houve benefícios no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, proporcionando melhorias significativas nos escores de qualidade de vida em comparação com o placebo. De acordo com o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), pacientes que usaram pregabalina tiveram maior probabilidade de relatar uma redução de pelo menos 30% na dor neuropática em comparação com aqueles que receberam placebo. Segundo o artigo, a dosagem do fármaco deve ser ajustada com base na resposta individual e tolerabilidade do paciente. Seu uso é desencorajado durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere o risco para o feto. O artigo conclui enfatizando a importância de usar a pregabalina de forma responsável, considerando seus benefícios terapêuticos e potenciais riscos.

Abstract

The scientific article highlights that pregabalin is a medication with analgesic, anticonvulsant, and anxiolytic effects, approved for the treatment of neuropathic pain (e.g., diabetic peripheral neuropathy) and fibromyalgia. It works by modulating hyperexcited neurons, reducing the release of excitatory neurotransmitters such as glutamate and substance P. Benefits have also been observed in the treatment of generalized anxiety disorder, providing significant improvements in quality of life scores compared to placebo. According to the National Institute for Clinical Excellence (NICE), patients who used pregabalin were more likely to report at least a 30% reduction in neuropathic pain compared to those who received a placebo. The article emphasizes that pregabalin dosage should be adjusted based on the patient's individual response and tolerability. Its use is discouraged during pregnancy unless the benefit to the mother outweighs the risk to the fetus. The article concludes by emphasizing the importance of using pregabalin responsibly, considering both its therapeutic benefits and potential risks.

Doutorando pelo Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
Médico assessor do Departamento de Dor/Neurologia do HCFMUSP.
Membership - International Association for the Study of Pain (IASP).
Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN).
Membro Titular em Dor pela Associação Médica Brasileira (AMB).
Residência em Dor/Neurologia pelo HCFMUSP.
Residência Médica em Neurologia pelo Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU UFJF).
Graduado em Medicina pela FAME.

Recebido: 07 de janeiro de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Carvalho Soares FH. Razões para prescrição | Pregabalina. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S14-S17.



INTRODUÇÃO

A dor neuropática, de acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), é definida como aquela que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial, seja em nível periférico ou central¹.

Sua prevalência na população geral pode chegar a 8% e, dentre os indivíduos com dor crônica, a predominância é de 20% a 25%².

Clinicamente, as síndromes de dor neuropática são caracterizadas pela combinação de sintomas dolorosos, parestesia e/ou disestesia (como formigamento, dormência e agulhadas) associados a *deficits* sensoriais neurológicos na área dolorosa e junto a outros *deficits* (motores, cognitivos etc.), a depender da localização da lesão².

Pacientes com dor neuropática podem apresentar ansiedade, depressão, insônia, incapacidade e redução da qualidade de vida³.

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um distúrbio persistente e comum, no qual o paciente apresenta preocupação e ansiedade desfocadas, não relacionadas a eventos estressantes recentes, embora possam ser agravadas por determinadas situações. Apresenta um curso recidivante, e a intervenção raramente resulta na resolução completa dos sintomas. É caracterizada por ansiedade excessiva e preocupação com um amplo espectro de eventos e atividades⁴. Os principais sintomas clínicos também incluem dificuldade de concentração, fadiga, irritabilidade, tensão muscular, inquietação e distúrbios do sono. Esses sintomas clínicos têm impacto nas relações interpessoais do indivíduo, no desempenho no trabalho e na saúde mental e física⁵.

PREGABALINA

A pregabalina é um análogo GABA com efeitos analgésicos, anticonvulsivantes e ansiolíticos⁶.

Ela modula os neurônios hiperexcitados, diminuindo o influxo de cálcio nos terminais nervosos e reduzindo a liberação de vários neurotransmissores excitatórios, como glutamato e substância P, além de atuar na diminuição da dor e da ansiedade⁷.

O medicamento foi aprovado para comercialização na Europa, em 2004, e, no mesmo ano, a *Food and Drug Administration* (FDA, órgão regulador norte-americano), também aprovou sua utilização para tratar a dor neuropática associada à neuropatia periférica diabética (NPD), à lesão da medula espinhal e à neuralgia pós-herpética (NPH). Foi o primeiro fármaco a receber indicação formal para o manejo da fibromialgia pelo FDA, em 2007⁸. Existem estudos que também respaldam o emprego da pregabalina para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada⁹⁻¹⁴.

RAZÕES PARA INDICAR PREGABALINA

Segurança e Eficácia

1. A pregabalina é eficiente na redução da dor neuropática. O efeito é estatisticamente maior na dor neuropática periférica ($p < 0,0001$), em relação à dor neuropática central ($p = 0,008$)¹².
2. Um estudo analisou a ansiedade usando a escala VAS e relatou melhorias significativas nos escores de qualidade de vida com as doses fixa e flexível de pregabalina em relação ao placebo ($p = 0,03$ e $p = 0,02$)¹².
3. A pregabalina, em doses de 150 mg a 600 mg/dia, mostrou-se segura e eficaz no tratamento de transtorno de ansiedade generalizada em pacientes com 65 anos ou mais. A eficácia ansiolítica do fármaco teve um início precoce (em duas semanas) e melhorou significativamente os sintomas psíquicos e somáticos de ansiedade nesses indivíduos idosos¹³.

4. Outras abordagens farmacológicas para pacientes com TAG incluem, tradicionalmente, o uso de benzodiazepínicos, que, assim como a pregabalina, estão relacionados à melhora rápida dos sintomas, mas possuem mais efeitos colaterais em longo prazo, como comprometimento cognitivo, dependência física e sintomas de abstinência¹⁵.
5. De acordo com o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), os pacientes que tomavam pregabalina eram mais propensos a relatar pelo menos 30% de redução da dor neuropática do que aqueles tratados com placebo¹⁷.
6. Em ensaios clínicos com pacientes com fibromialgia, a pregabalina 300 mg/dia a 600 mg/dia foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução da dor e na melhora da qualidade do sono¹⁸⁻²⁰.
7. Em três estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos, com duração de cinco a oito semanas, envolvendo pacientes com dor neuropática diabética, relatou-se que a pregabalina, nas doses fixas de 300 mg e 600 mg/dia, é superior ao placebo no alívio da dor e na melhora de sua interferência no sono¹⁶.
8. Em quatro ensaios clínicos contendo um total de 1.068 pacientes com neuropatia periférica diabética, aqueles que receberam pregabalina 300 mg a 600 mg/dia tiveram considerável melhora nos escores médios de dor, em relação aos que receberam placebo ($P < 0,01$)¹⁶.
9. Pacientes com NPH recebendo pregabalina 450 mg a 600 mg/dia tiveram melhora significativa no alívio da dor e na sua interferência no sono, em contraposição aos que receberam placebo ($P = 0,002$)¹⁶.

Praticidade

1. A pregabalina é administrada por via oral e está disponível em comprimidos de 75 mg, 150 mg e em solução (25 mg/mL), com frascos contendo 18 mL, 60 mL e 90 mL. O tratamento pode ser iniciado com 150 mg/dia, aumentando após três a sete dias para 300 mg/dia e, depois de mais sete dias, para 600 mg/dia, dependendo da resposta e da tolerabilidade individual do paciente. A dosagem máxima permitida é de 600 mg/dia, em duas ou três doses divididas¹⁶.

Orientações para uso racional da pregabalina

1. A pregabalina é excretada pelos rins, e pessoas com insuficiência renal requerem doses reduzidas. Nesses casos, o uso de pregabalina solução 25 mg/mL facilita o ajuste para a dose ideal¹⁶.
2. A pregabalina é absorvida mais rapidamente e resulta em maior concentração quando ingerida em jejum; todavia, em relação à ingestão com alimentos, não há efeito clinicamente importante na extensão da absorção¹⁶.
3. As doses mais altas de pregabalina produzem uma redução mais rápida nos escores de dor em comparação com aquelas mais baixas. A diminuição mais veloz da dor é geralmente observada em pacientes recebendo 600 mg/dia, divididos em duas ou três doses. Vale ressaltar que, com essa dose, é necessário o seguimento periódico e cuidadoso, visto que a incidência de efeitos colaterais aumenta (principalmente tonturas, visão turva e dor de cabeça)¹⁶.
4. A pregabalina é um medicamento categoria C na gravidez. O risco potencial a humanos é desconhecido. Portanto, a



pregabalina não deve ser utilizada durante a gestação, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto²¹.

5. Pregabalina é contraindicada a pacientes com hipersensibilidade conhecida à molécula ou a qualquer componente da fórmula²².

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27.
2. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25.
3. Wright ME, Rizzolo D. An update on the pharmacologic management and treatment of neuropathic pain. *JAA-PA*. 2017 Mar;30(3):13-17.
4. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2156-66.
5. 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.
6. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007 Jan;29(1):26-48.
7. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca²⁺ channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci*. 2007 Feb;28(2):75-82.
8. European Medicines Agency (EMA). Lyrica: EPAR - Product Information. Amsterdam: EMA; 2009. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf. Acesso em: fevereiro de 2023.
9. Simpson DM, Rice AS, Emir B, Landen J, Semel D, Chew ML, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with human immunodeficiency virus neuropathy. *Pain*. 2014 Oct;155(10):1943-54.
10. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):771-82.
11. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022-30.
12. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, Goldacre B, Heneghan CJ. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2019 Jan 21;9(1):e023600.
13. Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2008 Nov;193(5):389-94.
14. Feltner DE, Crockett JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Jun;23(3):240-9.
15. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf*. 2004 Sep;3(5):485-93.
16. Arnold LM, McCarberg BH, Clair AG, Whalen E, Thomas N, Jorga A, et al. Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. *Postgrad Med*. 2017 Nov;129(8):921-33.
17. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-Specialist Settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2010.
18. 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 Apr;52(4):1264-73.
19. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):502-14.
20. 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 Sep;9(9):792-805.
21. Andrade C. Safety of Pregabalin in Pregnancy. *J Clin Psychiatry*. 2018 Oct 2;79(5):18f12568.
22. Bamanikar A, Dhobale S, Lokwani S. Pregabalin hypersensitivity in a patient treated for postherpetic neuralgia. *Indian J Pharmacol*. 2013 Sep-Oct;45(5):522-3.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9825>

Perfil paciente para uso de pregabalina. Visão do especialista

Dr. André Wan Wen Tsai

Resumo

O artigo científico discorre sobre o uso da pregabalina, um medicamento utilizado para tratar a dor neuropática, epilepsia e transtorno de ansiedade generalizada. O fármaco reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios, ajudando a diminuir a atividade nervosa nas áreas do cérebro responsáveis pela dor, convulsões e ansiedade. A dor neuropática afeta uma parte significativa da população global e apresenta desafios para diagnóstico e tratamento. Suas causas são diversas, variando de infecções a condições metabólicas, além de eventos traumáticos. A pregabalina é reconhecida como um tratamento de primeira linha para a dor neuropática por organizações respeitáveis, incluindo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) e a Federação Europeia das Sociedades de Neurologia. O artigo recomenda iniciar o tratamento com pregabalina em doses baixas e aumentá-las gradualmente conforme necessário, com base na resposta do paciente e na tolerabilidade. A pregabalina tem um perfil farmacocinético favorável, com excreção renal primária e metabolismo mínimo. O artigo enfatiza a importância da analgesia multimodal no tratamento da dor neuropática, que envolve a combinação de medicamentos de diferentes classes e terapias não farmacológicas, incluindo acupuntura e reabilitação, para atingir o alívio ideal da dor.

Abstract

The scientific article discusses the use of pregabalin, a medication employed for the treatment of neuropathic pain, epilepsy, and generalized anxiety disorder. The drug reduces the release of excitatory neurotransmitters, helping to decrease nerve activity in brain regions responsible for pain, seizures, and anxiety. Neuropathic pain affects a significant portion of the global population and presents diagnostic and treatment challenges. Its causes are varied, ranging from infections to metabolic conditions and traumatic events. Pregabalin is recognized as a first-line treatment for neuropathic pain by reputable organizations, including the International Association for the Study of Pain (IASP) and the European Federation of Neurological Societies. The article recommends starting treatment with low doses of pregabalin, gradually increasing as needed, depending on patient response and tolerance. Pregabalin has a favorable pharmacokinetic profile, with primary renal excretion and minimal metabolism. The article emphasizes the importance of multimodal analgesia in treating neuropathic pain, involving a combination of medications from different classes and non-pharmacological therapies, such as acupuncture and rehabilitation, to achieve optimal pain relief.

Presidente do Comitê de Dor da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT).
Presidente do Colégio Médico Brasileiro de Acupuntura (CMBA).
Supervisor do Programa de Residência Médica em Acupuntura do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
Colaborador do Programa de Residência Médica em Dor do HCFMUSP.

Recebido: 15 de janeiro de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Wan Wen Tsai A. Perfil paciente para uso de pregabalina. Visão do especialista. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S18-S21.



A pregabalina [(S)-3-(aminomethyl) -5-methylhexanoic acid – **Figura 1**] é uma molécula similar ao GABA (ácido gama aminobutírico), sintetizada em 1990 como opção terapêutica para crises convulsivas. Embora tenha uma estrutura semelhante, ela não se liga aos receptores gabaérgicos, mas, sim, às subunidades $\alpha_2\delta$ de canais de cálcio dependentes de voltagem de neurônios pré-sinápticos.¹

Seu mecanismo de ação baseia-se na redução da liberação de neurotransmissores excitatórios que se encontram em um estado de atividade acima do normal em vários sítios do circuito neural do indivíduo; portanto, ela é indicada não apenas em casos de epilepsia como também para casos de ansiedade generalizada e dor neuropática (**Figura 2**).²

A incidência de dor neuropática na população mundial varia entre 7% e 10%³, e constitui um grande desafio tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento. Normalmente são condições clínicas cujos custos de terapia e a taxa de absenteísmo no trabalho são maiores quando comparados com os da dor nociceptiva.

Existem diversas causas e situações que podem levar à dor neuropática: infecciosa (herpes-zóster, HIV, covid-19); traumática (cirurgias, fraturas); metabólicas (diabetes); vasculares (acidentes vasculares cerebrais isquêmicos ou hemorrágicos); nutricionais (carência vitamíni-

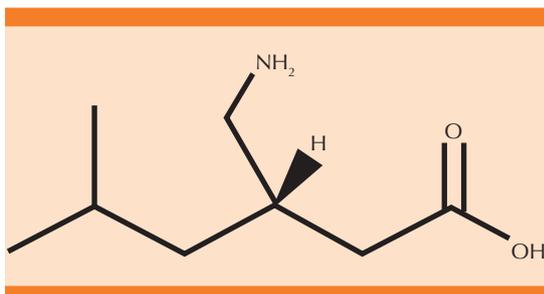


Figura 1. Estrutura molecular da pregabalina. Adaptada de: Dooley DJ *et al.* J Pharmacol Exp Ther; 2000.¹

ca do complexo B); oncológicas (compressão tumoral, neurotoxicidade pela quimioterapia ou radioterapia) e outras.⁴

Por definição, essa condição é causada pelo acometimento do sistema somatossensorial, caracterizada por dor em queimação, pontadas, dormência, formigamento e/ou choque, frequentemente acompanhada de hipoestesia, hiperalgesia, hiperpatia e/ou alodinia.⁴

Além da utilização da Escala Numérica Analógica (ENA), devemos usar também questionários específicos para dor neuropática, dentre eles o DN4 (**Figura 3**).

A pregabalina aparece como primeira linha de tratamento nas recomendações da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP)⁷ e da Federação Europeia das Sociedades de Neurologia⁸. De acordo com a última revisão da Cochrane, ela tem eficácia na polineuropatia diabética, após o herpes-zóster, na dor neuropática mista ou traumática e na fibromialgia.⁹

Essa classe de medicamentos deve ser iniciada com doses baixas, com aumento lento e progressivo. As doses iniciais variam de 25 mg a 75 mg ao dia, podendo aumentar a cada três ou cinco dias, dependendo do paciente. Na maioria dos estudos, os resultados terapêuticos aparecem nas doses entre 150 mg e 600 mg ao dia, por um período que varia entre duas e quatorze semanas.⁹

A absorção da molécula ocorre essencialmente no colón proximal. Cerca de uma hora após sua ingestão, podemos encontrar uma biodisponibilidade acima de 90%; no entanto, ao ser administrada juntamente a alimentos, esse índice aparece após três horas. A excreção é realizada pelos rins, praticamente sem sofrer alteração metabólica, e cerca da metade de sua dose é eliminada pela urina após seis horas de sua absorção. Por isso há a recomendação de dividir sua tomada em duas ou três vezes ao dia.¹⁰

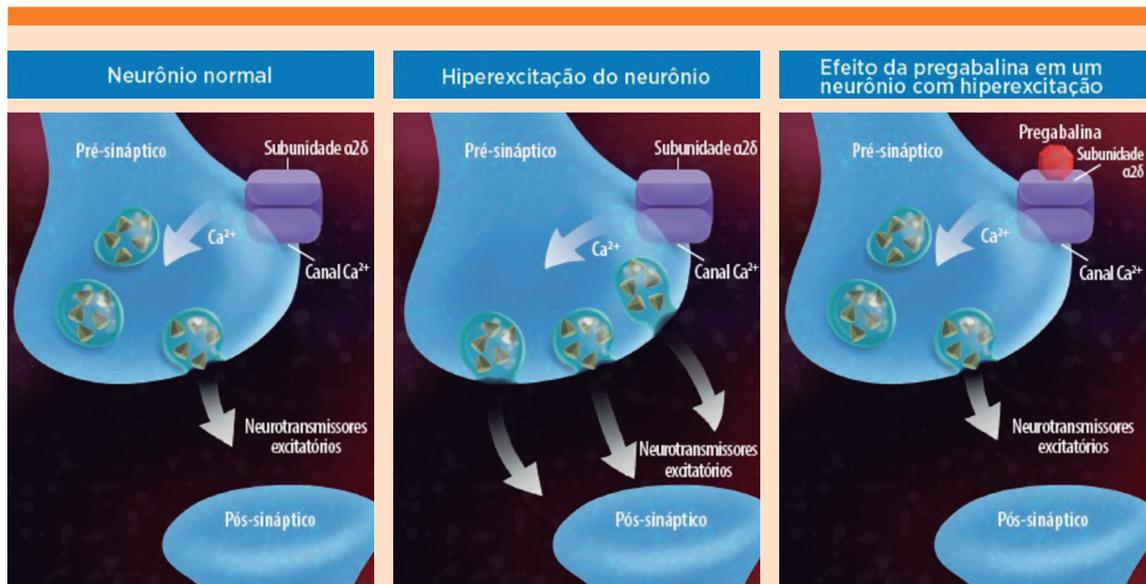


Figura 2. Mecanismo de ação da pregabalina. Adaptada de: Kavoussi R. Eur Neuropsychopharmacol; 2006.²

Entrevista do paciente		Exame do paciente	
Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?		Questão 3: A dor está localizada em uma área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?	
	Sim Não		Sim Não
1 Queimação	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	8 Hipoestesia ao toque	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
2 Sensação de frio dolorosa	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	9 Hipoestesia à picada de agulha	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
3 Choque elétrico	<input type="radio"/> <input type="radio"/>		
Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?		Questão 4: Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:	
	Sim Não		Sim Não
4 Formigamento	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	10 Escovação	<input type="radio"/> <input type="radio"/>
5 Alfinetada e agulhada	<input type="radio"/> <input type="radio"/>		
6 Adormecimento	<input type="radio"/> <input type="radio"/>		
7 Coceira	<input type="radio"/> <input type="radio"/>		
Escore			
Pontuação igual ou acima de 4 reflete alta probabilidade de ter componente neuropático. Os itens 1 a 7 são de anamnese, enquanto o 8,9 e o 10, de exame físico.			

Figura 3. Questionário DN4 validado em português. Adaptada de: Santos JG et al. J Pain; 2010.⁶



Os principais efeitos adversos que a droga pode apresentar são tontura e sonolência, e tais efeitos aumentam conforme a elevação da dosagem diária da medicação. Diante do exposto, devemos ter um cuidado especial com idosos e pacientes com algum grau de insuficiência renal.²

No caso dos idosos, podemos fracionar a dose em duas vezes ao dia. Já com relação aos pacientes muito sensíveis aos efeitos colaterais, uma estratégia é deixar uma dose menor durante o dia (por exemplo, 25 mg ou 50 mg pela manhã) e carregar a dose maior à noite (100 mg ou 150 mg antes de dormir). Quanto aos pacientes dialíticos, a dose deve ser reposta após sessão de diálise.¹⁰

Após a resolução do quadro clínico, a retirada da medicação também deve ser feita de modo lento e gradativo. Alguns pacientes relatam sintomas como insônia, dor de cabeça, enjoos, ansiedade, tontura e retorno da dor, especialmente nas retiradas abruptas da pregabalina.⁷

A pregabalina é considerada classe C de risco para gestantes e não deve ser utilizada sem o devido acompanhamento médico. Ela aparece também no leite materno, e seu uso deve ser restrito em lactantes.

Devemos lembrar que o manejo do paciente portador de dor neuropática deve seguir o conceito de analgesia multimodal, ou seja, é sempre interessante associarmos outras medicações de classe farmacológica diferente da dos anticonvulsivantes, bem como modalida-

des não farmacológicas, como a acupuntura e reabilitação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [(3)H]norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Dec;295(3):1086-93.
2. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006 Jul;16 Suppl 2:S128-33.
3. Moisset X, Bouhassira D, Attal N. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep;177(7):834-37.
4. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, et al.; German Neuropathic Pain Research Network (DFNS), and the EUROPAIN, and NEURO-PAIN consortia. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017 Feb;158(2):261-72.
5. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al.; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):53-9.
6. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010 May;11(5):484-90.
7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
9. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jan 23;1(1):CD007076.
10. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Aug;50(8):941-50.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9826>

Razões para indicação de zolpidem no tratamento da insônia

Dra. Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro

Resumo

Artigo científico demonstrando que o zolpidem é um medicamento eficaz para o tratamento da insônia aguda e crônica, que age aumentando os efeitos inibidores do GABA na excitação neuronal. Ele oferece diversas vantagens, incluindo: aumento do tempo total de sono, redução da latência do sono e diminuição do número de despertares noturnos. Sua formulação em comprimidos efervescentes facilita o uso e a absorção, além de reduzir o risco de irritação gástrica. Diferentemente de outros medicamentos, como os benzodiazepínicos, o zolpidem não causa efeitos residuais no dia seguinte, como comprometimento da memória ou alteração em testes psicométricos. Estudos também indicam que o zolpidem não leva ao desenvolvimento de tolerância, tornando-o uma opção segura para uso em longo prazo. O artigo demonstra, ainda, que o fármaco possui bom perfil de segurança, com a incidência de efeitos colaterais similar à do placebo.

Abstract

This scientific article demonstrates that zolpidem is an effective medication for the treatment of both acute and chronic insomnia, acting by enhancing GABA's inhibitory effects on neuronal excitation. It offers several benefits, including increased total sleep time, reduced sleep latency, and fewer nocturnal awakenings. Its effervescent tablet formulation facilitates use and absorption, while also reducing the risk of gastric irritation. Unlike other medications, such as benzodiazepines, zolpidem does not cause next-day residual effects, such as memory impairment or altered performance in psychometric tests. Studies also indicate that zolpidem does not lead to tolerance development, making it a safe option for long-term use. The article further shows that the drug has a good safety profile, with side effects comparable to placebo.

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

Recebido: 01 de março de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Guimarães Pereira Togeiro SM. Razões para indicação de zolpidem no tratamento da insônia. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S22-S26.



O zolpidem é um fármaco hipnótico do grupo das imidazopiridinas, que exerce seu mecanismo por ação agonista sobre o receptor benzodiazepínico do complexo do receptor gama-aminobutírico A (GABA \rightarrow A), aumentando os efeitos inibitórios do GABA sobre a excitação neuronal¹.

EFICAZ NA INSÔNIA AGUDA

O zolpidem se mostrou eficaz no tratamento da insônia aguda desencadeada por estresse emocional em estudo randomizado e duplo-cego, promovendo maior tempo total de sono ($422,2 \pm 11,0$ vs. $389 \pm 10,1$ minutos; $p = 0,05$), menor latência do sono ($43,2 \pm 6,9$ vs. $64,0 \pm 7,7$ minutos; $p = 0,001$), menor número de despertares ($0,8 \pm 0,1$ vs. $1,2 \pm 0,1$; $p = 0,014$) e menor tempo acordado após o início do sono ($18,1 \pm 3,4$ vs. $34,6 \pm 4,8$ minutos; $p = 0,008$) em comparação ao placebo¹. O zolpidem ainda se associou à melhor qualidade do sono ($p = 0,007$). Quanto às repercussões diurnas, não houve diferenças entre o zolpidem e o placebo no dia seguinte ao uso quanto à capacidade de se concentrar ($p = 0,358$) e à sonolência pela manhã ($p = 0,762$)¹. Outros estudos confirmam esse achados².

EFICAZ NA INSÔNIA CRÔNICA

Um estudo randomizado e duplo-cego mostrou que o zolpidem é eficaz no tratamento da insônia crônica, aumentando o tempo total de sono ($411 \pm 32,7$ vs. $371,36 \pm 65,1$ minutos; $p = 0,0001$) e diminuindo a latência do sono ($14,2 \pm 12,2$ vs. $29,76 \pm 26,9$ minutos; $p = 0,001$) e o tempo desperto após o início do sono ($58,25 \pm 32,7$ vs. $84,30$ vs. $45,2$ minutos; $p = 0,001$) em comparação ao placebo, em avaliação pela polissonografia³. Na avaliação subjetiva dos pacientes, o zolpidem também se associou à redução significativa da latência do sono ($p = 0,010$) e facilitou o início do sono ($p = 0,022$). Finalmente, os índices de adesão ao tratamento foram semelhantes nos dois grupos ($p = 0,793$) e

durante os meses do estudo ($p = 0,390$)³. Outros estudos confirmam esse resultados².

FORMULAÇÃO EM COMPRIMIDOS EFERVESCENTES DISPONÍVEL

O zolpidem está disponível em comprimidos efervescentes, os quais possuem diversas vantagens, como distribuição mais uniforme e rápida no trato gastrointestinal, maior estabilidade, boas tolerâncias gástrica e intestinal, melhor palatabilidade e acurácia na dose⁴. Ainda, representam uma excelente opção para pacientes com dificuldades para engolir comprimidos⁴. Dessa forma, pela sua facilidade de uso, as apresentações efervescentes têm se tornado cada vez mais populares⁴. Também se destaca que, diferentemente dos comprimidos que se dissolvem gradualmente no estômago e podem apresentar dissolução apenas parcial, levando à irritação, os comprimidos efervescentes são dissolvidos completamente, diminuindo o risco de irritação gástrica⁴.

VANTAGENS EM RELAÇÃO À APRESENTAÇÃO SUBLINGUAL

A apresentação sublingual se associa à maior necessidade de doses de resgate que a versão oral ($p < 0,05$). Sabe-se que o uso de doses de resgate se relaciona a alterações na arquitetura do sono. Além disso, o zolpidem oral apresenta menor variabilidade interindividual e, com isso, ação mais previsível, na resposta no tempo total de sono que o zolpidem sublingual⁵.

REDUÇÃO DO NÚMERO DE DESPERTARES

Em um estudo randomizado e duplo-cego, com polissonografia, que incluiu 634 indivíduos, o zolpidem reduziu o número de despertares ($4,1 \pm 0,22$ vs. $5,2 \pm 0,37$; $p < 0,01$) em comparação ao placebo e a um benzodiazepínico ($4,7 \pm 0,18$; $p < 0,01$), além de promover menor tempo acordado após o início do sono ($19,2 \pm 1,56$ vs. $28,6$

$\pm 3,32$ minutos; $p < 0,01$) em comparação ao placebo⁶. Na avaliação subjetiva pelo paciente, também houve redução do número de despertares em comparação ao benzodiazepínico ($1,3 \pm 0,08$ vs. $2,0 \pm 0,11$; $p < 0,01$) e ao placebo ($1,3 \pm 0,08$ vs. $3,0 \pm 0,29$; $p < 0,01$)⁶. Destaca-se também que o zolpidem não se associou à mudança da arquitetura do sono em comparação ao placebo, diferentemente do benzodiazepínico⁶.

MELHORA DO SONO EM PACIENTES IDOSOS

O zolpidem é bem tolerado e eficaz em idosos, conforme demonstrado em estudo randomizado e controlado com placebo e benzodiazepínico, que incluiu mais de 300 idosos. O zolpidem aumentou o tempo total de sono ($+58,9 \pm 5,6$ vs. $+38,1 \pm 8,5$ minutos; $p < 0,05$) e diminuiu a latência do sono ($-32,7 \pm 3,9$ vs. $-14,3 \pm 3,9$ minutos; $p < 0,05$) em comparação ao placebo⁷. O zolpidem ainda se mostrou seguro nessa população, sem aumento na proporção de efeitos adversos (cefaleia, tontura, irritação e fadiga) em comparação ao grupo placebo⁷. Ainda, um menor número absoluto de pacientes no grupo zolpidem abandonou o estudo por efeito adverso⁷.

RESULTADOS SOBRE OS EFEITOS NA PRESERVAÇÃO DA CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA DE ZOLPIDEM E ESZOPICLONA

O zolpidem e a eszopiclona promovem efeitos opostos sobre a consolidação da memória dependente do sono. O zolpidem se associa à consolidação da memória dependente do sono, o que não ocorre com a eszopiclona. Essa diferença provavelmente é causada por efeitos diferentes que esses fármacos apresentam nas oscilações do hipocampo, com o zolpidem aumentando a densidade das ondulações⁸. Gravações extracelulares em ratos sugerem que a eszopiclona interrompe a ocorrência de picos neuronais e de ondulação no hipocampo, enquanto o zolpidem aumenta a ocorrência de

ondulação⁸. Esses resultados podem contribuir para os efeitos contrastantes da eszopiclona e do zolpidem em estudos humanos.

RESULTADOS EM ESTUDO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE TOLERÂNCIA/NECESSIDADE DE AUMENTO DA DOSE

Um estudo randomizado e controlado, com seguimento de 12 meses, mostrou que não houve necessidade de aumento da dose. Nesse estudo, os pacientes podiam escolher o tratamento e o número de cápsulas empregadas à noite. Os pacientes não aumentaram a quantidade de cápsulas utilizadas e preferiram o zolpidem em relação ao placebo ao longo de todo o estudo⁹. Por outro lado, os pacientes do grupo placebo aumentaram o uso de comprimidos ao longo do tempo. Dessa forma, o zolpidem é diferente dos benzodiazepínicos, que estão associados à dependência e à tolerância no período de um ano⁹.

EFICÁCIA E SEGURANÇA EM METANÁLISE

Uma metanálise de estudos randomizados e controlados com mais de mil pacientes, incluindo idosos e não idosos, comprovou a eficácia do zolpidem no tratamento da insônia, com melhora significativa do tempo total de sono ($p < 0,001$), redução da latência do sono ($p < 0,001$) e melhora da qualidade do sono ($p = 0,001$)¹⁰. As incidências de eventos adversos comuns, como cefaleia, nasofaringite, tontura, fadiga, dispepsia, náuseas e dor abdominal, não foram diferentes entre os grupos zolpidem e placebo¹⁰. Inclusive, considerando apenas a população idosa, também não houve diferença na incidência de eventos adversos entre os grupos zolpidem e placebo¹⁰.

SEGURANÇA NO DIA SEGUINTE APÓS O USO

O zolpidem não causa problemas por efeitos residuais no dia seguinte após seu uso^{2,11}. Um estudo mostrou que, no dia seguinte, não há al-



teração de testes psicométricos¹¹, diferentemente do que ocorre com os benzodiazepínicos, e também não há comprometimento da memória².

Sobre a insônia

O transtorno de insônia é definido como uma queixa subjetiva de dificuldade para iniciar ou consolidar o sono, ou por problemas com a duração e/ou qualidade do sono, apesar de ter oportunidade para dormir, além do comprometimento do funcionamento no período diurno do dia seguinte^{12,13}.

O transtorno de insônia atinge uma média de 10% dos indivíduos. Um estudo nacional realizado em São Paulo, com mais de mil pessoas, mostrou prevalências de 15% de insônia em avaliação clínica e de 32% em avaliação por actigrafia e/ou polissonografia¹².

Sabe-se que doenças psiquiátricas estão frequentemente associadas à insônia, como os transtornos de ansiedade e do humor. Porém deve-se destacar que nem sempre é possível determinar se a insônia ocorreu por causa do transtorno psiquiátrico ou se já existia previamente¹².

A insônia pode causar diversos sintomas durante o período diurno, incluindo fadiga, irritabilidade, dificuldade de concentração e de atenção, problemas de memória e perda de motivação de humor deprimido. Ainda, pode se associar a sintomas como cefaleia e distúrbios gastrointestinais¹².

Finalmente, a insônia pode resultar em prejuízo funcional dos indivíduos em diversos âmbitos, incluindo o familiar, o social, o profissional e/ou acadêmico, comprometendo a qualidade de vida^{12,14}.

Sobre a eficácia de zolpidem

O zolpidem foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*, órgão regulador dos Es-

tados Unidos da América) para uso na insônia, inicialmente em 1992 e, desde então, diversos estudos clínicos foram publicados consolidando sua eficácia e segurança, com diversas vantagens no tratamento das insônias aguda e crônica².

O zolpidem se mostrou eficaz no tratamento da insônia aguda (aquela com duração menor que 3 meses)¹, inclusive aquela desencadeada por estresse emocional, com melhora do tempo de sono, redução do tempo para início do sono (latência do sono) e diminuição dos despertares noturnos¹.

O zolpidem também se mostrou eficaz e seguro no tratamento da insônia crônica, aumentando significativamente o tempo total de sono e diminuindo consideravelmente a latência do sono e o tempo acordado após o início do sono³. O zolpidem ainda se associa com redução significativa dos despertares durante o sono⁶.

De forma importante, um estudo demonstrou não haver desenvolvimento de tolerância com o zolpidem, sendo possível seu uso por longos períodos, com estudo mostrando eficácia mantida por até oito meses, sem necessidade de aumento de dose, o que é particularmente interessante para os pacientes com insônia crônica⁹.

Recentemente, o desenvolvimento da apresentação em comprimidos efervescentes trouxe mais uma vantagem, aumentando a facilidade de uso e melhorando a tolerância gastrointestinal, além de ser particularmente importante para os pacientes com dificuldade para engolir comprimidos⁴.

Apesar de existir outra apresentação – sublingual – do zolpidem, destaca-se que um estudo demonstrou que a versão sublingual se associa à maior necessidade de uso de doses de resgate durante a noite, o que pode representar uma desvantagem para tal apresentação⁵.

CONCLUSÃO

Finalmente, o zolpidem é um fármaco seguro, conforme demonstrado em diversos estudos de metanálise. A incidência de efeitos adversos é, em geral, semelhante à do placebo¹⁰. Sua segurança se estende também a pacientes idosos^{7,10}. O zolpidem também é seguro no dia seguinte, não causando efeitos residuais^{2,12}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of short-term insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 1996;19(4):333-40.
2. Monti JM, Spence DW, Buttoo K, Pandi-Perumal SR. Zolpidem's use for insomnia. *Asian J Psychiatr*. 2017;25:79-90.
3. Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 2012;35(11):1551-7.
4. Patel Salim G, Siddaiah M. Formulation and evaluation of effervescent tablets: a review. *J Drug Deliv Ther*. 2018;8(6):296-303.
5. 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.
6. Erman MK, Erwin CW, Gengo FM, Jamieson AO, Lemmi H, Mahowald MW, et al. Comparative efficacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(2):169-76.
7. Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GW, Cohn MA, Owens D. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res*. 1997;40(3):230-8.
8. Becker LA, Penagos H, Flores FJ, Manoach DS, Wilson MA, Varela C. Eszopiclone and Zolpidem Produce Opposite Effects on Hippocampal Ripple Density. *Front Pharmacol*. 2022;12:792148.
9. Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to dose escalation: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 2011;34(2):207-12.
10. Ting Xiang, Yixian Cai, Zhijin Hong, Jiyang Pan. Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med*. 2021;87:250-6.
11. Vermeeren A, O'Hanlon JF, Declerck AC, Kho L. Acute effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Ther*. 1995;21(1):47-64.
12. Bacelar A, Pinto Jr LRP. Insônia. Do diagnóstico ao tratamento. [Internet]. São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro; 2019. Associação Brasileira do Sono. Disponível em: https://absono.com.br/wp-content/uploads/2021/03/consenso_insonia_sono_diagnostico_tratamento.pdf. Acesso em: junho de 2022.
13. 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):307-349.
14. Zolfest D® VPS (hemitartrato de zolpidem). [Bula]. São Paulo, SP: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.; 2019.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9827>

O Impacto da Insônia nas Consequências Cardiometabólicas

Dr. Luciano F. Drager

Resumo

O artigo científico aponta que a insônia crônica representa um problema de saúde pública significativo, associado a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e metabólicas. Estudos demonstram uma forte correlação entre a insônia e o desenvolvimento de diabetes, hipertensão, fibrilação atrial e infarto do miocárdio. Um estudo sueco de grande escala revelou um aumento significativo no risco de infarto do miocárdio em indivíduos com dificuldades crônicas em iniciar ou manter o sono, ou com sensação de sono não reparador. A mesma pesquisa também indicou relação direta entre a gravidade dos sintomas de insônia e o aumento do risco de insuficiência cardíaca e mortalidade. Outros estudos iniciais sugerem que o tratamento adequado, particularmente com medicamentos como o zolpidem, pode contribuir para a redução da pressão arterial e melhora do prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. O artigo defende uma abordagem integrada para o tratamento da insônia, envolvendo a colaboração entre clínicos gerais e especialistas em medicina do sono, a fim de proporcionar um tratamento abrangente e eficaz.

Abstract

This scientific article points out that chronic insomnia represents a significant public health issue, associated with an increased risk of cardiovascular and metabolic diseases. Studies demonstrate a strong correlation between insomnia and the development of diabetes, hypertension, atrial fibrillation, and myocardial infarction. A large-scale Swedish study revealed a significant increase in the risk of myocardial infarction among individuals with chronic difficulties in initiating or maintaining sleep, or experiencing non-restorative sleep. The same research also indicated a direct relationship between the severity of insomnia symptoms and increased risk of heart failure and mortality. Preliminary studies suggest that appropriate treatment, particularly with medications like zolpidem, may contribute to a reduction in blood pressure and improved prognosis in patients with heart failure. The article advocates for an integrated approach to insomnia treatment, involving collaboration between general practitioners and sleep medicine specialists to provide comprehensive and effective care.

Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Certificação em Medicina do Sono pela Associação Médica Brasileira.

Recebido: 01 de março de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: F. Drager L. O Impacto da Insônia nas Consequências Cardiometabólicas. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S27-S31.

A **insônia** é uma condição clínica caracterizada por queixas de dificuldade em iniciar o sono e/ou manter esse estado e/ou acordar mais cedo do que o desejado, apesar de adequada oportunidade para dormir.¹ Ela pode ser pontual (episódica), mas neste material focaremos os quadros crônicos da insônia (quando ela ocorre pelo menos três vezes por semana por, no mínimo, 3 meses, acompanhada de insatisfação com o sono e prejuízos de funcionamento durante o dia, como fadiga/mal-estar; prejuízo na atenção, concentração ou memória; sonolência diurna, entre outros).¹⁻³ Importante notar que **o diagnóstico da insônia é clínico**. Exames adicionais (como a polissonografia) podem ser solicitados caso existam suspeitas de comorbidades associadas à insônia (como a apneia do sono, por exemplo).

Por que precisamos cada vez mais prestar atenção na insônia, mesmo quando não se é um especialista na área? Primeiro porque é um distúrbio de sono muito comum. Nos Estados Unidos, com taxas de prevalência de 15% a 24%.⁴⁻⁶ No Brasil, dados do estudo EPISONO mostraram uma prevalência, na cidade de São Paulo, de 15% (critério DSM-IV).⁷ Em populações específicas, essa prevalência pode ser ainda maior. Por exemplo: na Cardiologia, um estudo reportou que cerca de um terço dos pacientes com síndrome coronariana aguda apresentaram queixas de insônia durante a hospitalização.⁸ O segundo argumento (que discutiremos na sessão seguinte): além do óbvio impacto na qualidade de vida e do próprio sono, podemos ter múltiplas consequências em diversos domínios.

Quais são as evidências de que a insônia pode gerar consequências cardiometabólicas?

Um número crescente de investigações aponta potenciais ligações entre a insônia e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entre os

mecanismos propostos para uma elevação do risco cardiovascular atribuída à insônia estão o aumento da atividade simpática, a inflamação subclínica, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, entre outros.⁹

Consoante com esses potenciais mecanismos, a insônia parece contribuir para um aumento na ocorrência do diabetes.¹⁰ No campo da hipertensão arterial sistêmica (HAS), a insônia, particularmente quando combinada com a curta duração do sono, está associada com maior risco de surgimento da HAS.^{11,12} Quanto à fibrilação atrial,¹³ um estudo transversal realizado na China com 8.371 participantes mostrou que, especialmente em adultos jovens (<40 anos), a insônia foi associada com quase 6,5 vezes mais chance de ter fibrilação atrial independente do sexo e das presenças de HAS, diabetes, dislipidemia e histórico de depressão.

Já na doença coronariana,¹⁴ uma grande coorte prospectiva da Suécia, publicada no *Circulation*, com mais de 50 mil participantes e seguimento médio de 11,4 anos, encontrou um aumento no risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) em pessoas que reportaram cronicamente dificuldades para iniciar o sono, mantê-lo e sensação de sono não reparador (**Figura 1**). De forma interessante, os autores observaram que a combinação desses sintomas trazia uma elevação adicional: 25% para cada aumento de um dos sintomas descritos.

Essa mesma coorte avaliou o risco de desenvolvimentos de insuficiência cardíaca (IC) e mortalidade em pacientes, conforme os sintomas de insônia.¹⁴ Os autores observaram um progressivo aumento nos desenvolvimentos da IC e da mortalidade com o crescimento do número dos sintomas de insônia. Esses dados de mortalidade foram posteriormente confirmados em homens americanos em outro estudo publicado no periódico *Circulation*.¹⁶

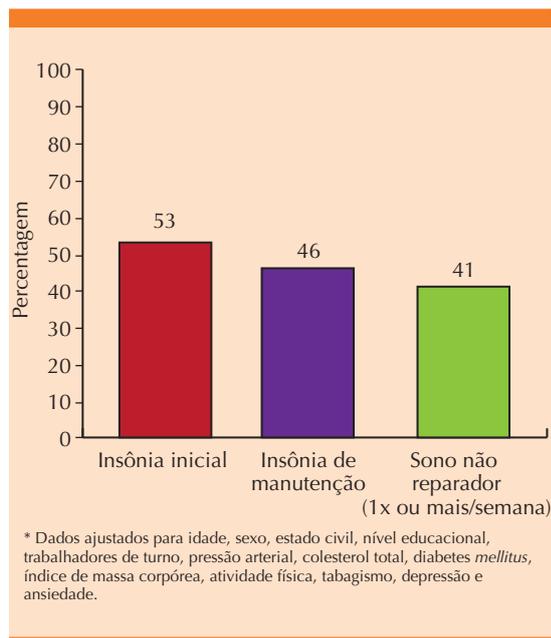


Figura 1. Aumento no risco de desenvolver IAM em pacientes que reportaram cronicamente dificuldades para iniciar o sono, para mantê-lo ou a sensação de sono não reparador. Pessoas sem queixas de sono como grupo referência.*

Elaborada de: Laugsand LE et al. *Circulation*; 2011.¹⁴

O tratamento da insônia pode melhorar esse risco cardiometabólico?

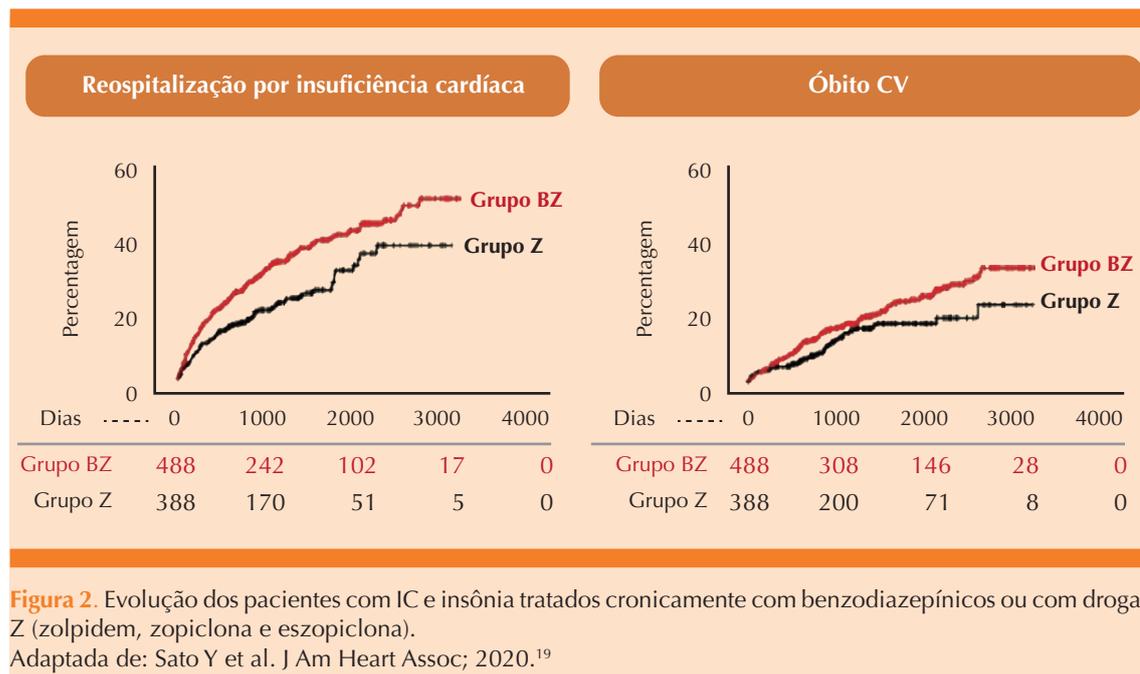
As evidências sobre o impacto do tratamento da insônia voltada para os desfechos cardiovasculares ainda são muitos escassas. Mas alguns estudos devem ser mencionados. O estudo randomizado SLEPT (*Sleep to Lower Elevated Blood Pressure*) observou que o emprego exclusivo de intervenções não farmacológicas promoveu melhora na qualidade do sono, mas não reduziu, de forma significativa, a pressão arterial (PA) em pacientes com HAS estágio 1 com insônia não complicada.¹⁷ Em outro estudo randomizado,¹⁸ o uso do zolpidem (uma das medicações mais

utilizadas no mundo, por ser um agente hipnótico que se liga preferencialmente à subunidade α -1 do GABA_A) por 30 dias melhorou o padrão do descenso noturno da PA em comparação com o grupo que recebeu placebo.

Mais recentemente, Sato e colaboradores¹⁹ avaliaram pacientes com IC descompensados que foram internados para tratamento e que, na avaliação, também tinham insônia. Os autores compararam a evolução desses pacientes após a alta hospitalar com um olhar sobre o potencial impacto do tratamento da insônia no prognóstico cardiovascular. Para isso, os autores compararam pacientes que estavam em uso de benzodiazepínicos vs. drogas Z (zolpidem, zopiclona e eszopiclona) na reospitalização por IC e óbito CV. No seguimento médio de 1.254 dias, 244 casos de reospitalização e 140 óbitos ocorreram. Ao analisar o tipo de tratamento da insônia, os autores encontraram menores taxas de reospitalização e óbito no grupo de pacientes que estavam utilizando drogas Z (**Figura 2**).

CONCLUSÕES

As evidências apontam que a insônia crônica está associada com um aumento no risco de desenvolvimento de algumas doenças cardiovasculares e metabólicas. O tratamento apropriado da insônia pode ter benefício na redução da PA e, potencialmente, melhorar o prognóstico de pacientes com IC, mas novos estudos são necessários nessa importante área. O uso de medicações com maior seletividade, como os agonistas seletivos do receptor GABA-A (drogas Z), tem ganhado destaque crescente no tratamento da insônia. O não especialista deve estar cada vez mais preparado para o correto enfoque da insônia, interagindo com o especialista em Medicina do Sono para uma abordagem integrada do paciente.²⁰



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Bacelar A, Pinto Jr LRP. Insônia. Do diagnóstico ao tratamento. São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro; 2019.
2. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington (VA): APA; 2013.
3. Ohayon MM, Reynolds CF 3rd. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med.* 2009;10(9):952-60.
4. Ford ES, Cunningham TJ, Giles WH, Croft JB. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. *Sleep Med.* 2015 Mar;16(3):372-8.
5. Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Sampson NA, Shahly V, et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry.* 2011 Mar 15;69(6):592-600.
6. Pearson NJ, Johnson LL, Nahin RL. Insomnia, trouble sleeping, and complementary and alternative medicine: Analysis of the 2002 national health interview survey data. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 18;166(16):1775-82.
7. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol.* 2013 Oct;74(4):537-46.
8. Coryell VT, Ziegelstein RC, Hirt K, Quain A, Marine JE, Smith MT. Clinical correlates of insomnia in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J.* 2013;54(5):258-65.
9. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest.* 2017 Aug;152(2):435-44.
10. Lin CL, Chien WC, Chung CH, Wu FL. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018 Jan;34(1).
11. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep.* 2009 Apr;32(4):491-7.
12. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela-Bueno A, Basta M, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension.* 2012 Oct;60(4):929-35.
13. Han X, Yang Y, Chen Y, Gao L, Yin X, Li H, et al. Association between insomnia and atrial fibrillation in a Chinese population: A cross-sectional study. *Clin Cardiol.* 2017 Sep;40(9):765-9.



14. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*. 2011 Nov 8;124(19):2073-81.
15. Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J*. 2014 Jun 1;35(21):1382-93.
16. Li Y, Zhang X, Winkelman JW, Redline S, Hu FB, Stampfer M, et al. Association between insomnia symptoms and mortality: a prospective study of U.S. men. *Circulation*. 2014 Feb 18;129(7):737-46.
17. McGrath ER, Espie CA, Power A, Murphy AW, Newell J, Kelly C, et al. Sleep to Lower Elevated Blood Pressure: A Randomized Controlled Trial (SLEPT). *Am J Hypertens*. 2017 Mar 1;30(3):319-27.
18. Huang Y, Mai W, Cai X, Hu Y, Song Y, Qiu R, et al. The effect of zolpidem on sleep quality, stress status, and nondipping hypertension. *Sleep Med*. 2012 Mar;13(3):263-8.
19. Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y, Watanabe K, Kimishima Y, Kiko T, et al. Associations of Benzodiazepine With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients With Insomnia. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 7;9(7):e013982.
20. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, et al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Aug;111(2):290-340.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9828>

A insônia e a doença de Parkinson

Dr. Carlos Maurício Oliveira de Almeida

Resumo

Artigo científico apontando que a insônia é um transtorno do sono extremamente comum em pacientes com doença de Parkinson (DP), afetando mais de 50% deles. Essa condição pode impactar negativamente a qualidade de vida desses pacientes e dificultar o manejo da doença. As causas da insônia em pessoas com DP podem incluir degeneração de vias cerebrais que regulam o sono, apneia obstrutiva do sono, ansiedade, depressão, efeitos colaterais de medicamentos para DP, como levodopa e anticolinérgicos, entre outros. Segundo o artigo, o diagnóstico da insônia na DP é principalmente clínico. O tratamento da insônia em pacientes com DP deve ser individualizado e considerar os fatores que contribuem para o problema. Algumas estratégias terapêuticas incluem otimizar o tratamento da DP, ajustar a medicação para minimizar os sintomas motores noturnos, tratar comorbidades, adotar medidas de higiene do sono e, quando houver recomendação médica, utilizar medicamentos para insônia. O artigo afirma que, em casos selecionados, agonistas GABA não benzodiazepínicos, como zolpidem e eszopiclona, podem ser considerados, mas com cautela, devido aos potenciais efeitos colaterais.

Abstract

Insomnia is an extremely common sleep disorder in patients with Parkinson's disease (PD), affecting more than 50% of them. This condition can negatively impact the quality of life of these patients and complicate disease management. The causes of insomnia in people with PD may include the degeneration of brain pathways that regulate sleep, obstructive sleep apnea, anxiety, depression, and side effects from PD medications such as levodopa and anticholinergics, among others. According to the article, the diagnosis of insomnia in PD is mainly clinical. The treatment of insomnia in PD patients should be individualized, taking into account the contributing factors. Some therapeutic strategies include optimizing PD treatment, adjusting medications to minimize nighttime motor symptoms, treating comorbidities, adopting sleep hygiene measures, and, when medically indicated, using medications for insomnia. The article states that, in selected cases, non-benzodiazepine GABA agonists such as zolpidem and eszopiclone may be considered, but with caution due to potential side effects.

Médico formado pela Universidade Federal do Amazonas.

Especialização em Neurofisiologia Clínica, na subárea EEG e Polissonografia na UNIFESP-EPM.

Especialização em Medicina e Biologia do Sono pela UNIFESP-EPM

Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN).

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica.

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Sono (ABS/ABMS).

Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Amazonas.

Doutorado em Neurologia pela USP-Ribeirão Preto.

Professor Adjunto de Neurologia da Universidade Estadual do Amazonas (UEA-AM).

Presidente da Sociedade Brasileira de Sono (ABS/ABMS), regional Amazonas, biênios: 2018/2020, 2020/2021, 2022/2023.

Vice-coordenador do Departamento de Sono da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) de 2018-2020.

Membro do Departamento de Educação Médica da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) 2020-2022.

Recebido: 07 de março de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:

Oliveira de Almeida CM. A insônia e a doença de Parkinson. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S32-S35.

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum em idosos, só abaixo da doença de Alzheimer^{1,2}. É a principal causa de parkinsonismo, observada em cerca de 1% da população acima de 60 anos e em 4-5% naqueles com 85 anos ou mais¹⁻³.

A DP tem causa desconhecida, no entanto há participação de fatores genéticos, inflamatórios e ambientais, além de possíveis disfunções mitocondriais e lisossomais envolvidas na sua fisiopatogênese^{4,5}.

A doença se caracteriza por uma progressiva perda dos neurônios dopaminérgicos nigrostriatais (*pars compacta*) levando ao surgimento dos sinais clássicos da doença^{6,7}. O acúmulo anormal da α -sinucleína nos terminais pré-sinápticos, formando os agregados eosinofílicos, conhecidos por corpúsculo de Lewy (**Figura 1**), é o marcador neuropatológico da doença^{8,9}.

Transtornos do sono na doença de Parkinson

Os transtornos do sono (TSs) são muito frequentes na DP e, atualmente, são considerados um importante sinal não motor, ao lado das disfunções

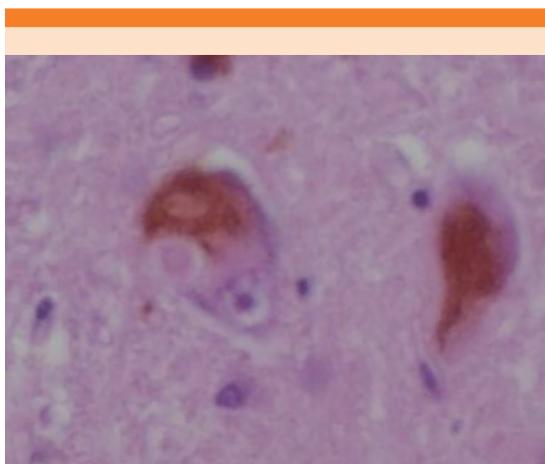


Figura 1. Corpúsculo de Lewy.
Fonte: acervo do autor.

olfatórias, antecedendo em anos ou décadas as manifestações clássicas da doença^{10,11}.

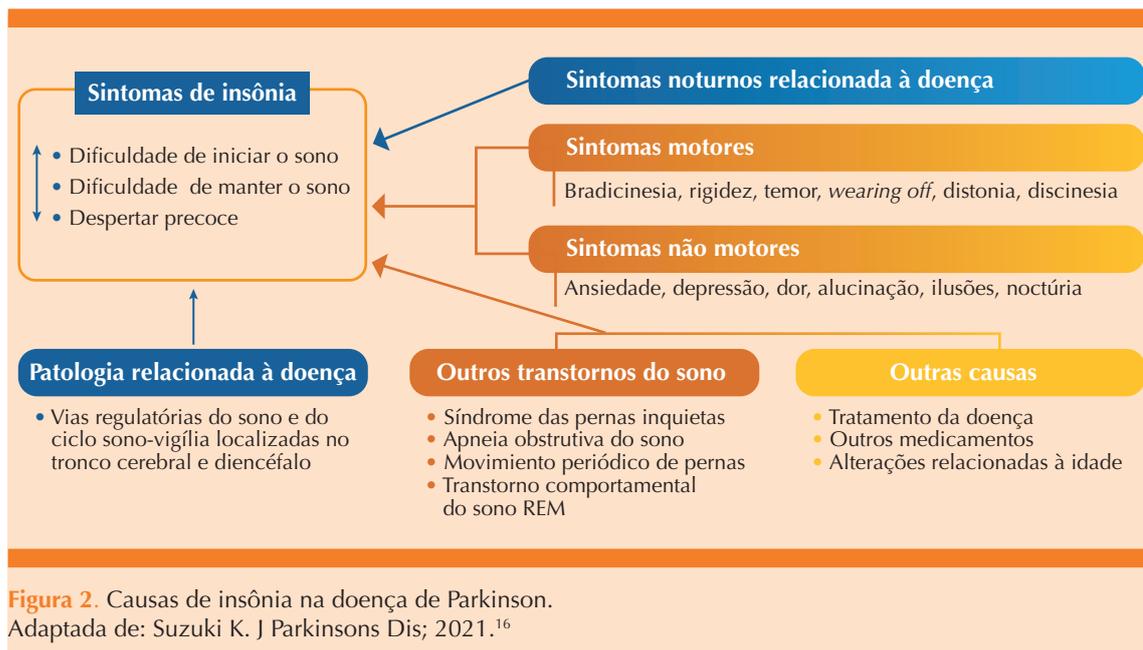
Os TSs são observados em mais de 80% dos pacientes com DP, causando uma redução da qualidade de vida e uma dificuldade no manejo da doença^{12,13}.

Os TSs na DP têm causas multifatoriais, como o envolvimento degenerativo das vias dopaminérgicas e extradopaminérgicas no tronco cerebral e diencéfalo, vias estas que regulam o ciclo sono-vigília e a estrutura do sono¹⁴. Os TSs na doença podem ser decorrentes também do impacto negativo dos sintomas motores e não motores sobre o sono, como a bradicinesia noturna, a rigidez, a distonia, a dor e a noctúria, além da ansiedade, da depressão e de certos transtornos intrínsecos do sono, como a apneia obstrutiva (AOS), a síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom (SPI) e o transtorno comportamental do sono REM (TCSR), condições muito comuns na DP. Ressalta-se ainda que o próprio tratamento da doença, com medicamentos como os IMAOs e os anticolinérgicos, pode interferir no sono (**Figura 2**).¹⁴⁻¹⁶

A insônia é definida pela Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (CIDS-3) como uma dificuldade de iniciar o sono, mantê-lo ou despertar precocemente, acompanhada de um impacto sobre as atividades de vida diária (CIDS-3, 2014)¹⁸.

A insônia é um dos transtornos mais frequentes na DP, observada em mais de 50% dos pacientes¹². De acordo com estudos prospectivos, o sexo feminino, os distúrbios cognitivos, a duração prolongada da doença, a depressão e o uso de agonistas dopaminérgicos são os possíveis fatores de risco associados ao seu desenvolvimento¹⁸.

O diagnóstico da insônia na DP é essencialmente clínico. No entanto às vezes é necessária a rea-



lização da polissonografia quando há suspeita de AOS, TCSR e movimento periódico de pernas (MPP), que são desordens muito frequentemente associadas à DP¹⁶.

TRATAMENTO DA INSÔNIA NA DOENÇA DE PARKINSON

O manejo da insônia na doença de Parkinson requer uma correta anamnese dos possíveis fatores associados ao seu desenvolvimento, como a correção de hábitos inadequados ao sono, o tratamento dos transtornos do humor e do sono, além das abordagens da depressão, da AOS, da SPI e do TCSR, que são frequentemente associados à doença (**Figura 2**).

Outro aspecto importante também é a otimização do tratamento dopaminérgico em pacientes com sintomas motores noturnos, como, por exemplo, a bradicinesia e a rigidez, que dificultam a mobilidade do paciente no leito, com consequente fragmentação do sono.

Em um ensaio clínico controlado com placebo (EC), com pacientes com DP em estágio intermediário a avançado da doença (Hoehn Yhar 3-5), três braços foram constituídos: placebo, levodopa 200 mg e levodopa 100 mg + placebo, todos administrados às 22 horas. O uso noturno da levodopa, quando comparado ao do placebo, melhorou significativamente a qualidade do sono medida por uma escala visual ($p < 0,001$)¹⁹. No entanto foi um EC com apenas 11 pacientes e não foi utilizada a polissonografia para a avaliação objetiva do sono.

Não se sabe ainda qual o mecanismo exato pelo qual a levodopa ou a terapia dopaminérgica contribuiriam para a melhora do sono^{19,20}. Talvez a melhora dos sintomas motores e não motores possam impactar direta ou indiretamente o sono. Sabemos, por exemplo, que a terapia dopaminérgica é efetiva em pacientes com SPI e MPP e que tais TSs são muito frequentes na DP¹².

Em pacientes que mantêm a insônia após as condutas anteriores, apesar de haver um único



EC relacionado a indivíduos com DP e insônia²¹, o uso de agonistas GABA não benzodiazepínicos, como o zolpidem e a eszopiclona, pode ser interessante nas reduções dos despertares e dos sintomas da insônia²¹. Vale ressaltar que tais fármacos podem potencializar as apneias e a sonolência em pacientes com AOS e hipersonias.

Apesar de haver poucos ECs sobre o assunto, o manejo da insônia na DP é extremamente desafiador¹⁹⁻²¹. Uma avaliação criteriosa do sono nesses pacientes para a verificação de transtornos associados é mandatória. Em indivíduos selecionados e com manifestações motoras noturnas, talvez a otimização da levodopa ao anoitecer possa ser útil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol*. 2011 Jun;26 Suppl 1:S1-58.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-52.
- Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):75-86.
- Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Jan;28(1):24-30.
- Sulzer D, Surmeier DJ. Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013 Jan;28(1):41-50.
- Porritt MJ, Kingsbury AE, Hughes AJ, Howells DW. Striatal dopaminergic neurons are lost with Parkinson's disease progression. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2208-11.
- Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):896-912.
- Jakes R, Spillantini MG, Goedert M. Identification of two distinct synucleins from human brain. *FEBS Lett*. 1994 May 23;345(1):27-32.
- Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci*. 1988 Aug;8(8):2804-15.
- Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013 Aug;14(8):744-8.
- Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996 Feb;46(2):388-93.
- Sobreira-Neto MA, Pena-Pereira MA, Sobreira EST, Chagas MHN, Fernandes RMF, Tumas V, et al. High Frequency of Sleep Disorders in Parkinson's Disease and Its Relationship with Quality of Life. *Eur Neurol*. 2017;78(5-6):330-7.
- Visser M, Verbaan D, van Rooden S, Marinus J, van Hilten J, Stiggelbout A. A longitudinal evaluation of health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Value Health*. 2009 Mar-Apr;12(2):392-6.
- Schulte EC, Winkelmann J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011 May;258(Suppl 2):S328-35.
- Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2013 May;243:45-56.
- Suzuki K. Current Update on Clinically Relevant Sleep Issues in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(3):971-92.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: AASM; 2014.
- Marinus J, Zhu K, Marras C, Aarsland D, van Hilten JJ. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):559-68.
- Leeman AL, O'Neill CJ, Nicholson PW, Deshmukh AA, Denham MJ, Royston JP, et al. Parkinson's disease in the elderly: response to and optimal spacing of night time dosing with levodopa. *Br J Clin Pharmacol*. 1987 Nov;24(5):637-43.
- Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, Nikl J, Honczarenko K, et al; Recover Study Group. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*. 2011 Jan;26(1):90-9.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Gara M, Bienfait K, Dicke A, et al. Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord*. 2010 Aug 15;25(11):1708-14.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9829>

Insônia Comórbida: Diagnóstico e Tratamento

Dr. Anderson Alves Dias

Resumo

O artigo científico aborda a insônia comórbida, caracterizada por dificuldades persistentes no sono, que ocorrem junto de outras condições médicas, e que representa um desafio diagnóstico devido à heterogeneidade de seus sintomas. Esse tipo de insônia está frequentemente associado a outros transtornos mentais. A relação entre a insônia e essas condições é frequentemente bidirecional, com cada uma exacerbando a outra. Por exemplo, a insônia é altamente prevalente em pessoas com depressão, e estudos demonstraram que ela pode ser tanto um sintoma quanto um fator de risco independente para a depressão. O tratamento exige uma abordagem abrangente, que considere tanto a insônia quanto a condição comórbida. A terapia cognitivo-comportamental é considerada o padrão-ouro de tratamento. Dependendo das condições comórbidas, medicamentos hipnóticos (zolpidem), antidepressivos sedativos, antipsicóticos atípicos e gabapentinóides podem ser considerados. Os benzodiazepínicos devem ser evitados ou usados com cautela devido ao risco de dependência e outros efeitos colaterais.

Abstract

The scientific article addresses comorbid insomnia, characterized by persistent sleep difficulties occurring alongside other medical conditions, which presents a diagnostic challenge due to the heterogeneity of its symptoms. This type of insomnia is frequently associated with other mental disorders. The relationship between insomnia and these conditions is often bidirectional, with each exacerbating the other. For instance, insomnia is highly prevalent in individuals with depression, and studies have shown that it can be both a symptom and an independent risk factor for depression. Treatment requires a comprehensive approach that considers both the insomnia and the comorbid condition. Cognitive-behavioral therapy is considered the gold standard for treatment. Depending on the comorbid conditions, hypnotic medications (zolpidem), sedative antidepressants, atypical antipsychotics, and gabapentinoids may be considered. Benzodiazepines should be avoided or used with caution due to the risk of dependency and other side effects.

Doutorado em Neurologia pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).
Especialista em Medicina do Sono e Neurofisiologia Clínica pela Associação Médica Brasileira
(AMB)/Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica (SBNC).
Presidente da Associação Brasileira do Sono (ABS) - biênio 2020-2021.
Diretora Médica da Clínica Carlos Bacelar.

Recebido: 15 de março de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Bacelar A. Insônia Comórbida: Diagnóstico e Tratamento. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S36-S40.



Pacientes com insônia queixam-se de problemas com o início ou com a manutenção do sono, despertares precoces matinais, ou uma combinação destes, apesar da oportunidade e das circunstâncias adequadas para dormir. Classificamos como transtorno crônico da insônia quando as queixas geram consequências negativas durante o dia e ocorrem por, pelo menos, 3 dias na semana, ao longo de, no mínimo, 3 meses, não sendo explicadas por outros transtornos¹.

Esse critério representa um desafio diagnóstico, uma vez que insônia é uma queixa heterogênea, com diversos fenótipos. A interface de insônia associada a transtornos mentais (depressão, transtorno bipolar, ansiedade, esquizofrenia), a doenças neurodegenerativas (doença de Parkinson, síndromes demenciais), a doenças clínicas (condições dolorosas, cardiovasculares, endocrinológicas), a outros transtornos de sono (apneia obstrutiva do sono, síndrome das pernas inquietas) e ao uso e abuso de substâncias chama-se **insônia comórbida**, havendo implicações bidirecionais, fazendo-se necessária muita atenção para um diagnóstico correto. As principais consequências, em curto e médio prazos, são queixas cognitivas, acidentes, absenteísmo, redução da qualidade de vida e chances de morbidades e agravamentos de doenças clínicas e psiquiátricas^{2,3}.

A depressão é um dos transtornos mentais mais prevalentes e estima-se que, ao longo da vida, ocorra em aproximadamente 16% da população. A insônia está presente em mais de 90% dos pacientes com depressão clínica, e mais de 50% daqueles que procuram clínicas para tratar transtornos do sono têm insônia^{3,4}.

Estudos longitudinais têm demonstrado que a insônia não é apenas uma manifestação prodrômica da depressão, mas um fator de risco independente confirmado em jovens, adultos e idosos, com persistência durante, pelo menos, 30 anos. Observam-se alterações na arquitetura do sono, principalmente do sono REM, sendo

considerada um marcador biológico da depressão. A associação entre depressão e insônia não é simplesmente uma relação de causa-efeito, mas um **complexo bidirecional**^{5,6}.

Além disso, a insônia persistente é o sintoma residual mais comum em doentes deprimidos e é considerado um preditor vital de recaída para depressão, podendo contribuir para desfechos clínicos desagradáveis. Melhorar o sono é melhorar os resultados da depressão³. Uma revisão sistemática e metanálise apresentou resultados de 23 artigos, suportando que o tratamento da insônia, em pacientes com depressão, tem um efeito positivo no humor (**Figura 1**)⁷.

Outra condição bastante frequente é a dor crônica, enfrentada por 17-43% da população geral^{8,9}.

E uma pergunta que nos fazemos é se a gravidade e a duração da dor, em pacientes que sofrem de dor crônica, são diferentes quando há insônia associada⁹.

Pacientes com dor crônica e transtornos do sono têm experiência de dor mais intensa, maior duração e mais incapacidade e, de forma semelhante aos transtornos do humor, a relação é bidirecional, havendo influência do sono sobre a dor, bem como da dor sobre o dormir. Alguns modelos tentam demonstrar que a insônia poderia prejudicar os processos de reparo, contribuindo para a cronicidade da dor, a partir de vias dopaminérgicas, serotoninérgicas e dos opioides endógenos. Estudos prospectivos, com acompanhamentos variando de 1 a 11 anos, demonstraram que o sono perturbado, em indivíduos sem dor, pode aumentar significativamente o risco (OD = 1,3 a 3,4) para diferentes dores crônicas⁸. Uma metanálise incluindo cinco estudos demonstrou correlação moderada entre privação de sono e aumento da percepção da dor¹⁰.

Um estudo norueguês com 19 mil participantes sem insônia, que sofriam de cefaleia ou dores

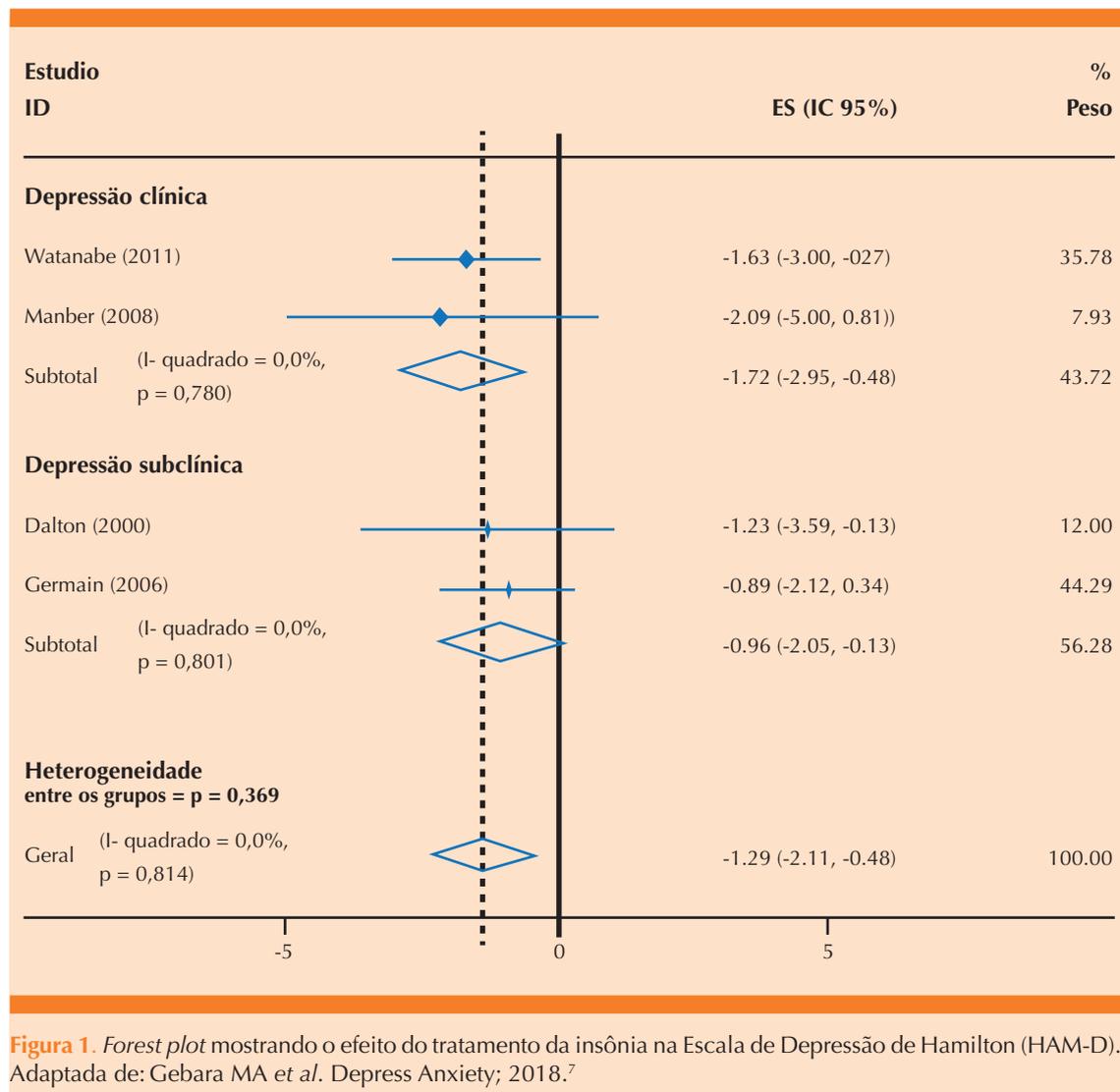


Figura 1. Forest plot mostrando o efeito do tratamento da insônia na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D).⁷ Adaptada de: Gebara MA et al. *Depress Anxiety*; 2018.⁷

musculoesqueléticas crônicas, revelou uma probabilidade duas vezes maior para desenvolver insônia em até 11 anos¹¹.

Fatores como gravidade da dor, número de pontos dolorosos, alterações do humor e ansiedade são considerados de risco para o desenvolvimento de transtornos do sono⁹. Associados à depressão, eles estão presentes em até 80% dos pacientes com dor⁸.

A influência das características do sono, como a intrusão do ritmo alfa durante o sono de ondas lentas, é um parâmetro polissonográfico que contribui para dor, sono ruim e depressão. A dor também invade o sono e perturba sua continuidade e arquitetura^{8,9}.

Das condições dolorosas frequentemente associadas à fragmentação do sono, a mais prevalente é a dor lombar (25% em média)⁸, seguida



de cefaleia do tipo tensional, migrânea, osteoartrites, doenças inflamatórias e autoimunes que aumentam a IL-6, fibromialgia, disfunção temporomandibular, síndrome do cólon irritável, neuropatias e nevralgia trigeminal¹².

Tratamentos

O custo de não tratar a insônia é maior do que o de tratá-la.

A opção pela terapia não farmacológica é o padrão-ouro, pois apresenta resultados mais sólidos na resposta em médio e longo prazos e menores riscos de efeitos colaterais. A terapia cognitivo-comportamental é considerada o tratamento de primeira linha para a insônia comórbida com transtornos de humor, ansiedade e dores crônicas¹².

Quando for necessário decidir por um medicamento para tratar insônia comórbida, o médico deve estar atento às propriedades farmacológicas existentes, para que ambas as enfermidades sejam tratadas¹³.

Medicamentos usados para tratar insônia incluem hipnóticos, bem como antidepressivos com efeito sedativo. Entre os indutores do sono com ação seletiva nos receptores GABA-A estão o zolpidem, a zopiclona e a eszopiclona.

Os antidepressivos sedativos são eficazes no tratamento da depressão associada à insônia. Mostram redução na latência do sono e aumentam a eficiência do sono nesse grupo de pacientes, com melhora dos sintomas depressivos. Trazodona, amitriptilina, doxepina e mirtazapina são os antidepressivos utilizados no tratamento do transtorno da insônia¹³.

Os antipsicóticos atípicos, particularmente a quetiapina e a olanzapina, são frequentemente utilizados na prática clínica para o tratamento da insônia associada a algumas doenças psiquiátri-

cas e neurológicas¹⁴.

Tanto a gabapentina quanto a pregabalina agem na modulação dos sistemas gabaérgico e glutamatérgico, o que gera os efeitos hipnótico e ansiolítico dessas substâncias. Ambas têm importante papel nos tratamentos da dor, da síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos dos membros e da fibromialgia¹⁵.

Os benzodiazepínicos comercializados no Brasil não são recomendados para o tratamento da insônia. Em uma eventual circunstância em que possa ser necessário o uso de benzodiazepínicos para a insônia, recomenda-se discutir os riscos e benefícios com o paciente, sendo que a prescrição deve ser por tempo limitado, com controle de dosagem e monitoramento do tratamento que inclua o planejamento da retirada¹³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3 ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Bjorvatn B, Jernelöv S, Pallesen S. Insomnia - A Heterogenic Disorder Often Comorbid With Psychological and Somatic Disorders and Diseases: A Narrative Review With Focus on Diagnostic and Treatment Challenges. *Front Psychol*. 2021 Feb 11;12:639198.
3. Khurshid KA. Comorbid Insomnia and Psychiatric Disorders: An Update. *Innov Clin Neurosci*. 2018 Apr 1;15(3-4):28-32.
4. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019 Apr;23(4):2324-32.
5. Jausseint I, Bouyer J, Ancelin ML, Akbaraly T, Pérès K, Ritchie K, et al. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep*. 2011 Aug 1;34(8):1103-10.
6. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol*. 1997 Jul 15;146(2):105-14.
7. Gebara MA, Siripong N, DiNapoli EA, Maree RD, Germain A, Reynolds CF, et al. Effect of insomnia treatments on depression: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018 Aug;35(8):717-31.
8. Doufas AG. Pain and Sleep. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*.

- Amsterdam: Elsevier; 2017. Cap. 133. pp. 1313-22. doi:10.1016/B978-0-323-24288-2.00133-1.
9. Husak AJ, Bair MJ. Chronic Pain and Sleep Disturbances: A Pragmatic Review of Their Relationships, Comorbidities, and Treatments. *Pain Med.* 2020 Jun 1;21(6):1142-52.
 10. Schrimpf M, Liegl G, Boeckle M, Leitner A, Geisler P, Pieh C. The effect of sleep deprivation on pain perception in healthy subjects: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2015 Nov;16(11):1313-20.
 11. Ødegård SS, Sand T, Engstrøm M, Zwart JA, Hagen K. The impact of headache and chronic musculoskeletal complaints on the risk of insomnia: longitudinal data from the Nord-Trøndelag health study. *J Headache Pain.* 2013 Mar 12;14(1):24.
 12. Woo A, Ratnayake G. Sleep and pain management: a review. *Pain Manag.* 2020 Jul;10(4):261-73.
 13. Bacelar A, Pinto Jr LR. *Insônia: do diagnóstico ao tratamento.* São Paulo: Associação Brasileira do Sono | Difusão Editora; 2019.
 14. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open.* 2014 Oct 1;2(4):E225-32.
 15. Biyik Z, Solak Y, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol.* 2013 Jun;45(3):831-7.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9830>

O controle do sono e a consolidação da memória

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

Resumo

O artigo científico investiga o impacto do zolpidem, um agonista seletivo do receptor GABA-A que aumenta a atividade dos fusos do sono, na consolidação da memória episódica. Um grande estudo duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo 36 adultos saudáveis, demonstrou que o zolpidem aumenta a densidade dos fusos do sono, melhora a memória episódica e aumenta o acoplamento entre fusos e oscilações lentas, o que se correlaciona com a melhora da memória. O artigo também traz a investigação de um caso clínico com paciente de 70 anos diagnosticado com insônia primária. Com o tratamento, que incluía higiene do sono e 10 mg de zolpidem antes de dormir, o paciente relatou melhora na qualidade do sono e na memória. Com a Visão do Especialista, o autor destaca a importância de tratar a insônia, que afeta a qualidade de vida e está associada a um risco aumentado de depressão, abuso de substâncias e doenças cardíacas. Ele observa que o zolpidem é amplamente prescrito para tratar a insônia por sua capacidade de induzir o sono rapidamente e consolidá-lo, além de sua meia-vida curta.

Abstract

This scientific article investigates the impact of zolpidem, a selective GABA-A receptor agonist that enhances sleep spindle activity, on episodic memory consolidation. A large double-blind, placebo-controlled study involving 36 healthy adults demonstrated that zolpidem increases sleep spindle density, improves episodic memory, and enhances spindle-slow oscillation coupling, which correlates with memory improvement. The article also presents a case study of a 70-year-old patient diagnosed with primary insomnia. After treatment, which included sleep hygiene and 10 mg of zolpidem before bed, the patient reported improved sleep quality and memory. In the Expert's View, the author emphasizes the importance of treating insomnia, which affects quality of life and is associated with an increased risk of depression, substance abuse, and heart disease. The author notes that zolpidem is widely prescribed for insomnia due to its ability to induce sleep quickly and consolidate it, as well as its short half-life.

Presidente da Associação Brasileira de Alzheimer – ABRAZ Nacional
Vice-presidente da Federação Brasileira das Associações de Alzheimer - Febraz
Professor Titular de Neurologia da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Santo Amaro – Unisa

Recebido: 14 de abril de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Rizek Schultz R. O controle do sono e a consolidação da memória. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S41-S47.

RESUMO DO ARTIGO

Título: *The effect of zolpidem on memory consolidation over a night of sleep*

Título traduzido: Efeito do zolpidem sobre a consolidação da memória após uma noite de sono

Autores: Zhang J, Yetton B, Whitehurst LN, Najj M, Mednick SC.

Fonte: Sleep 2020;43(11):zsaa084.

Os autores iniciam o artigo reforçando que estudos celulares e comportamentais indicam que o sono tem papel fundamental na consolidação da memória.

Oscilações lentas neocorticais e fusos talamo-corticais são duas características proeminentes do sono não REM que se associam com consolidação da memória episódica. Estudos sobre reativação da memória direcionada ainda demonstraram o papel dos fusos do sono na consolidação da memória.

Mais recentemente, demonstrou-se que o acoplamento dos fusos e das oscilações lentas durante o sono não REM pode ser substrato para a formação e proteção das memórias de longo prazo.

Os fusos podem ser aumentados farmacologicamente com o zolpidem, um agonista GABA. Foi demonstrado que o zolpidem eleva a densidade de fusos em comparação ao placebo. Além disso, o zolpidem também melhora a memória episódica. Finalmente, o fármaco aumenta o acoplamento fusos/oscilações lentas, com correlação com a melhora da memória.

No presente estudo, os autores utilizaram fármacos para manipular a atividade dos fusos e, assim, investigar a relação entre alterações do desempenho da memória e diversas caracte-

rísticas do sono. Avaliou-se, particularmente, o impacto do zolpidem sobre a fisiologia do sono ao longo de uma noite, especificamente sobre a atividade dos fusos, o acoplamento fusos/oscilações lentas e a consolidação da memória episódica de associação de palavras.

O estudo incluiu 36 pacientes adultos saudáveis (idade: $21 \pm 2,97$ anos, sendo 19 do sexo feminino). Foram excluídos pacientes com hábito de dormir após às 2 horas da manhã ou despertar após às 10 horas da manhã, transtornos do sono, abuso de substâncias, uso de medicamentos psicotrópicos, entre outros critérios. Os pacientes não deveriam ter usado previamente o zolpidem ou tê-lo empregado apenas duas vezes previamente, sem utilização no último ano.

O estudo foi duplo-cego e controlado com placebo, com foco nos mesmos indivíduos, ou seja, todos os participantes utilizaram zolpidem e placebo de forma cega, com intervalo mínimo de 1 semana entre eles.

Os participantes iam pela manhã para o laboratório e iniciavam tarefa de memória verbal com pares associados. Às 21 horas, eles retornavam e faziam um segundo teste de memória, que consistia em 60 pares de palavras (três grupos de 20 palavras). Depois disso, os pacientes eram preparados para a noite de sono registrada por polissonografia, com administração de zolpidem ou placebo. No dia seguinte, às 10h30, os indivíduos completavam o teste de memória.

Resultados

Houve melhora da memória de lembrança no grupo zolpidem, em comparação ao grupo placebo. Particularmente, houve melhora da retenção da memória verbal em 24 horas ($p = 0,02$) e ao longo da noite ($p = 0,01$) (**Figura 1**).

O zolpidem se associou a mais sono de ondas lentas e menos sono REM, em comparação ao

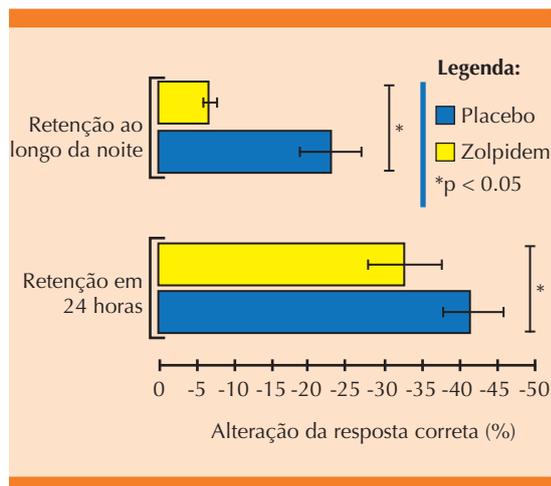


Figura 1. Melhora da retenção da memória em 24 horas e ao longo da noite com o zolpidem.

placebo ($p < 0,05$). Além disso, o fármaco aumentou a atividade sigma no estágio 2 e o sono de ondas lentas, em comparação ao placebo.

A densidade dos fusos se correlacionou com a atividade de sigma ($r = 0,36$; $p < 0,001$) e o zolpidem se associou a aumento da densidade de fusos no estágio 2, porém, após correção, não houve diferenças com o placebo.

Foi observada correlação entre a densidade de fusos no estágio 2 e a retenção ao longo da noite. Também se notou que o aumento da atividade de teta no estágio 2 teve associação positiva com melhor retenção da memória. Não foi observada relação entre ondas lentas e o desempenho da memória.

O zolpidem ainda se associou a medidas significativamente maiores de ângulos de fase, em comparação ao placebo ($p = 0,04$), indicando maior agrupamento de fusos. Essas medidas tiveram correlação com melhor desempenho da memória no grupo zolpidem ($r = 0,46$; $p = 0,01$), mas não no grupo placebo ($p = 0,50$) (**Figura 2**).

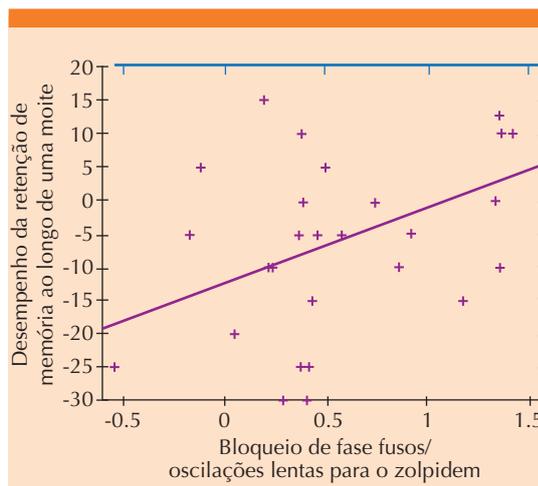


Figura 2. Correlação entre melhor desempenho da memória e bloqueio de fase fusos/oscilações lentas no grupo zolpidem ($p = 0,046$; $p = 0,01$).

Assim, os autores concluem que o presente estudo mostra que o zolpidem se associa à maior retenção da memória após uma noite de sono, em comparação ao placebo. O fármaco se relaciona também à maior densidade de fusos, ao aumento da atividade sigma e às menores atividades delta e teta.

O estudo também encontrou associação positiva entre a densidade de fusos, assim como do acoplamento dos fusos com as ondas lentas, e a melhora da memória, reforçando os achados de outros estudos que demonstram que os fusos do sono são fundamentais para a consolidação da memória.

CASO CLÍNICO

Identificação - H.H., 70 anos, sexo masculino, profissão de contador e aposentado há 10 anos, acompanhado de sua esposa, sempre muito ativos.

Queixa e história da moléstia atual - Insônia há muitos anos fazendo-o acordar às 3h ou 4h da

madrugada e assistir a lutas de sumô na televisão. Informa dormir aproximadamente às 22h e apresentar cochilos no período da tarde, bem como interesse em dormir em outros períodos ao longo do dia.

Interrogatório sobre os diferentes aparelhos -

Refere perda de memória para recordar o nome de ruas ou pessoas. No entanto é capaz de se lembrar sozinho posteriormente. Além disso, afirma estar com o raciocínio lento. Como essa queixa o incomoda e preocupa, procurou atendimento médico para saber como se prevenir.

Há um ano sofreu sua primeira queda, seguida de mais algumas, inclusive com perda de consciência por poucos minutos e durante a madrugada. Segundo o informaram, foi feito o diagnóstico de síncope vasovagal.

Nega sintomas depressivos e ansiosos.

Antecedentes pessoais - Diabetes; dislipidemia; hiperplasia prostática benigna, já tendo realizado uma raspagem (sic); refluxo gastroesofágico; ex-tabagista, tendo deixado o hábito há muitos anos.

Antecedentes familiares - Mãe faleceu com doença de Alzheimer, com início dos sintomas após os 70 anos de idade.

Uso de - Ezetimiba e sinvastatina; metformina; dutasterida e tansulosina.

Exames físico e neurológico - Ao exame físico geral e ao neurológico não foram encontradas alterações.

Avaliação cognitiva breve:

- **Miniexame do Estado Mental (MEEM):**
27 / 30 pontos
 - Orientação temporal: 5

- Orientação espacial: 5
- Memória imediata: 3
- Atenção e cálculos: 5
- Memória de evocação: 1
- Nomeação: 2
- Repetição: 1
- Comando verbal: 2
- Comando escrito: 1
- Frase: 1 (**Figura 3**)
- Desenho: 1 (**Figura 3**)

- **Teste do desenho do relógio: Figura 4**

- **Span de dígitos:**

- Ordem direta: 4
- Ordem inversa: 2

- **Lista de palavras:**

São 10 palavras lidas pelo paciente e aplicadas três vezes.

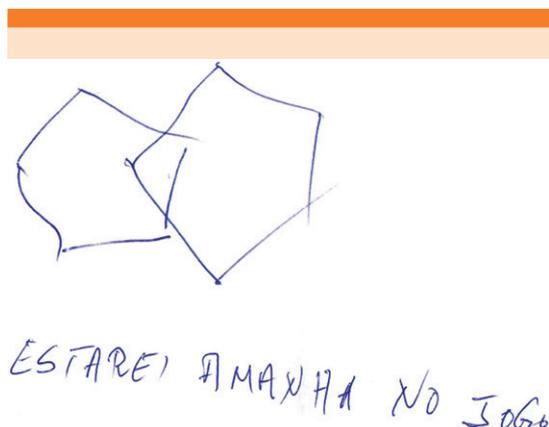


Figura 3. Figura e frase do Miniexame do Estado Mental.

Fonte: Acervo do autor.

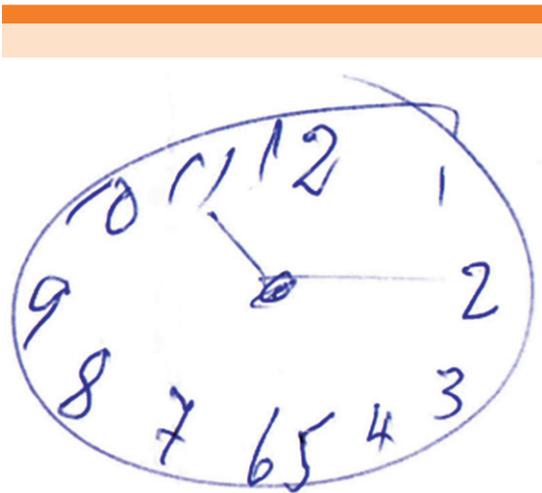


Figura 4. Teste do desenho do relógio.
Fonte: Acervo do autor.

- Primeira leitura: 3 palavras
- Segunda leitura: 7 palavras
- Terceira leitura: 7 palavras
- **Evocação tardia de palavras:** 5 palavras.
- **Reconhecimento de palavras:** 10, ou seja, todas corretamente.
- **Teste de nomeação de Boston:** nomeadas 18 de 20 figuras
- **Fluência verbal**, categoria “animais”: 8

Exames subsidiários:

- Foram realizados os seguintes exames laboratoriais, todos dentro da normalidade: hemograma, VDRL, T4L, TSH, cálcio, fósforo, PTH, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico.
- Ressonância magnética crânio: sem anormalidades, apenas o que se observa para a idade.

- Tilt-teste: normal.

Diagnóstico e conduta:

A história apresentada e associada à avaliação cognitiva breve e a exames subsidiários é compatível com um diagnóstico de insônia. Não há sinais ou sintomas que poderiam evidenciar ser essa insônia secundária a um transtorno do humor ou um transtorno ansioso mais expressivo, ou resultante de um processo neurodegenerativo. Portanto, afastou-se a possibilidade de aprofundamento da investigação a partir de estudos com propedêutica armada, como polissonografia, exames de neuroimagem funcional e biomarcadores para doença de Alzheimer. Optou-se pela introdução do zolpidem na dose de 10 mg antes de dormir, além de orientações relativas à higiene do sono.

Evolução clínica:

Com as recomendações e a administração de zolpidem, as respostas foram satisfatórias. O paciente e a acompanhante observaram um benefício caracterizado pela redução dos despertares durante a noite e por uma maior facilidade para iniciar o sono. Além disso, a avaliação cognitiva breve permaneceu estável durante as consultas seguintes e subjetivamente houve redução das queixas de memória.

VISÃO DO ESPECIALISTA

Nos últimos anos temos acompanhado a divulgação de um volume considerável de pesquisas relacionando sono e cognição, especialmente a memória. Nesses trabalhos é possível encontrar a descrição dos fatores neurobiológicos envolvidos, as condições clínicas capazes de favorecer a ocorrência de anormalidades, a avaliação breve ou neuropsicológica, bem como estratégias farmacológicas e não farmacológicas potencialmente benéficas para o controle da insônia e suas complicações. Há uma série de

propostas para os papéis potenciais de cada momento do sono, incluindo-se a recuperação do estresse oxidativo no sistema nervoso central; a conservação de energia; um destinado período de síntese proteica elevada; e um estágio necessário para a consolidação das memórias criadas durante a vigília.¹

Os primeiros experimentos identificando a função do sono como responsável pela preservação de nossas memórias datam de aproximadamente um século. Em particular, a formação da memória de longo prazo é uma função importante do sono, com base em evidências de estudos neurofisiológicos e comportamentais, principalmente com humanos e roedores. A repetição neuronal de representações originadas do hipocampo durante o sono de ondas lentas ocasiona uma transformação gradual e uma integração de representações em redes neocorticais. Podem-se destacar três características desse processo, segundo alguns autores: 1. repetição hipocampal que, ao capturar aspectos da memória episódica, impulsiona a consolidação das memórias dependente e não dependente do hipocampo; 2. oscilações cerebrais que marcam o sono de movimento de ondas lentas e de movimentos oculares rápidos, fornecendo mecanismos para regular o fluxo de informações, através de redes neurais distantes, e a plasticidade sináptica local; e 3. transformações qualitativas de memórias durante a consolidação de sistemas resultando em representações abstratas.²

Portanto, compreende-se que o sono seja capaz de promover a consolidação de novas memórias e refinamentos sinápticos. Sabe-se da existência de uma arquitetura do sono e que os diferentes processos ocorrem de maneira distribuída nessa estrutura. Particularmente, oscilações cerebrais específicas do sono não REM, na forma de um eletroencefalograma (EEG) com oscilações lentas (OL) e fusos de sono, e, potencialmente, sua interação coordenada foram associadas à memória e à plasticidade sináptica. Fisiopatologicamente,

a transição de vigília para o sono é caracterizada por oscilações tálamo-córtico-talâmicas progressivamente sincronizadas, resultando no surgimento de OL e fusos do sono como marcas registradas do sono não REM. Justamente essa relação entre OL e fusos de sono foi observada como responsável no processo de consolidação de memória e plasticidade. Trabalhos recentes começaram a refinar ainda mais esses conceitos, sugerindo que, em particular, a interação entre OL e atividade do fuso oferece condições favoráveis para a consolidação da memória.^{3,4}

Os declínios do sono e da performance cognitiva são manifestações comuns no envelhecimento normal, havendo cada vez mais evidências de que mudanças no primeiro podem influenciar a segunda. Como exemplo, melhora das condições de sono em adultos mais velhos tem sido associada à resposta favorável na consolidação da memória, e estudos longitudinais sugerem que o sono mais empobrecido na meia-idade configura fator preditivo para o declínio cognitivo futuro. O sono também pode estar envolvido na desaceleração de processos neurodegenerativos. Níveis de β -amiloide (A β), uma proteína precursora do anatomopatológico, formadora das placas senis características da doença de Alzheimer (DA) presentes no espaço intersticial, estão reduzidos durante o sono e elevadas em pessoas expostas à privação do mesmo. Em estudos transversais conduzidos em humanos evidenciou-se que o sono, quando autorrelatado como sendo mais precário, incluindo sua menor duração, associa-se à maior presença de A β . Além disso, uma associação entre a carga de A β no córtex pré-frontal medial e o desempenho da memória foi observada como sendo mediada pela atividade de ondas lentas durante o sono não REM. Essas descobertas fornecem motivação para uma compreensão maior da conexão existente entre sono, A β e comprometimento cognitivo.^{5,6}

Dentre os distúrbios de sono, a insônia é o mais comum, muito frequentemente associada com



comorbidades psiquiátricas e proporcionando significativa redução da capacidade do indivíduo de desempenhar suas atividades habituais, sejam elas laborais ou familiares. Não há dúvida de que ainda seja um transtorno subdiagnosticado, mas nas últimas décadas observamos o surgimento de novos hipnóticos que puderam produzir um sono fisiológico, evidentemente seguro, e que possibilitou seu uso prolongado, visto ser a insônia uma condição geralmente crônica. A insônia é conhecida por aumentar os riscos de depressão, transtornos por uso de substâncias e doenças do coração. Além de causar sofrimento psicológico, a insônia provoca problemas cognitivos, deficiências psicomotoras, irritabilidade e diminuição do desempenho no trabalho, e tem demonstrado reduzir a qualidade de vida e a longevidade. Quando não tratada, a insônia geralmente não sofre remissão com a progressão do tempo, ressaltando-se a necessidade de intervenções terapêuticas eficazes e seguras.⁷

Nesse sentido, o zolpidem, uma imidazopiridina, possivelmente por ser o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade $\alpha 1$, foi apontado como o hipnótico mais prescrito no mundo. Trata-se de um produto que apresenta

uma meia-vida de 2,4 horas e não tem metabólitos ativos. Sua principal indicação é para rápida indução, com algum efeito na consolidação do sono.⁸

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frazer MA, Cabrera Y, Guthrie RS, GR Poe. Shining a light on the mechanisms of sleep for memory consolidation. *Curr Sleep Medicine Rep.* 2021;7(2):221-31.
2. Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci.* 2019;22(10):1598-610.
3. Mikutta C, Feige B, Maier JG, Hertenstein E, Holz J, Riemann D, et al. Phase amplitude coupling of sleep slow oscillatory and spindle activity correlates with overnight memory consolidation. *J Sleep Res.* 2019;28(6), e12835.
4. Genzel L. Memory and sleep: brain networks, cell dynamics and global states. *Curr Opin Behav Sci* 2020;32:72-9.
5. Wilckens KA, Tudorascu DL, Snitz BE, Price JC, Aizenstein HJ, Lopez O, et al. Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall. *Neurobiol Aging.* 2018;71:142-8.
6. Cairney AS, El Marj N, Staresina BP. Memory consolidation is linked to spindle-mediated information processing during sleep. *Curr Biol.* 2018;28(6):948-54.
7. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 10;10(10):CD010703.
8. Sukys-Claudino L, Moraes WAS, Tufik S, Poyares D. Novos sedativos hipnóticos. *Rev Bras de Psiquiatr.* 2010;32(3):288-93.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9831>

Galantamina na doença de Alzheimer

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

RESUMO

Artigo científico que explora o uso da galantamina, um fármaco com ação sobre a acetilcolinesterase e receptores nicotínicos, no tratamento da doença de Alzheimer (DA). O texto detalha o mecanismo de ação da galantamina, sua eficácia em diferentes estágios da DA, incluindo a demência da DA com ou sem doença cerebrovascular, e sua capacidade de melhorar a cognição, funcionalidade e comportamento dos pacientes. São abordados os benefícios da galantamina para os cuidadores, mostrando como o medicamento pode reduzir a sobrecarga do cuidador ao melhorar o comportamento dos pacientes com DA. O material traz, ainda, uma discussão sobre a associação da galantamina com a memantina em casos de DA moderada à grave, e uma análise das implicações da neuroimagem estrutural, especialmente a tomografia computadorizada de crânio, na avaliação da DA. O objetivo principal do artigo é fornecer informações sobre a aplicação clínica da galantamina no tratamento da DA, destacando seus benefícios para pacientes e cuidadores, bem como sua importância na abordagem multidisciplinar da doença.

ABSTRACT

This scientific article examines the use of galantamine, a drug that targets both acetylcholinesterase and nicotinic receptors, in the treatment of Alzheimer's disease (AD). It provides an in-depth analysis of galantamine's mechanism of action and its effectiveness across different stages of AD, including dementia with or without cerebrovascular involvement. The paper highlights its positive impact on cognition, functionality, and behavior in patients. Additionally, the benefits for caregivers are discussed, illustrating how galantamine can alleviate caregiver burden by improving patient behavior. The paper concludes with a discussion of combining galantamine with memantine in cases of moderate to severe AD and analyzes the role of structural neuroimaging, particularly cranial computed tomography, in evaluating the disease. The primary goal of this paper is to offer insights into the clinical use of galantamine in AD treatment, emphasizing its benefits for both patients and caregivers and its significance within a multidisciplinary approach to the disease.

Presidente da Associação Brasileira de Alzheimer – ABRAZ Nacional.
Vice-presidente da Federação Brasileira das Associações de Alzheimer – Febraz.
Professor Titular de Neurologia da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Santo Amaro – Unisa.

Recebido: 24 de abril de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Rizek Schultz R. Galantamina na doença de Alzheimer. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S48-S51.



Galantamina: mecanismo de ação diferenciado

A galantamina fornece uma ação moduladora sobre os receptores nicotínicos. Portanto, além de atuar inibindo a acetilcolinesterase (AChE), a galantamina funciona como um modulador alostérico de receptores nicotínicos, possivelmente aumentando a transmissão colinérgica por estimulação da transmissão nicotínica pré-sináptica.

Galantamina na demência de Alzheimer com ou sem doença cerebrovascular (DCV)

Segundo informações presentes em bula, ou seja, provenientes de resultados de estudos que avaliaram respostas específicas em decorrência de características clínicas e laboratoriais de pessoas com Alzheimer, a galantamina demonstrou ser benéfica quando usada para o tratamento da demência da doença de Alzheimer (DDA) com ou sem DCV relevante. Essa especificação merece ser citada e explorada, pois sabe-se que a ocorrência de lesão vascular encefálica em pacientes com doença de Alzheimer é elevada, sendo o achado patológico mais frequente em maior ou menor intensidade.¹

A galantamina demonstrou efeitos benéficos nos resultados cognitivos e não cognitivos em pacientes com DDA e DCV, sendo o único AChE aprovado para tratamento de indivíduos com essa condição no Brasil e em alguns outros países.²

Galantamina: benéfica em termos de cognição, comportamento e funcionalidade

A galantamina demonstrou eficácia em longo prazo na melhoria ou manutenção da cognição, funcionalidade e comportamento em pacientes com DDA de leve a moderada. Uma metanálise mostrou que a galantamina também é eficaz na doença de Alzheimer (DA) de moderada a grave e grave.³ De uma maneira geral, os estudos demonstraram boas tolerabilidade e segurança com a galantamina em suas apresentações, além

do benefício da possibilidade de tomada única diária, facilitando de maneira significativa a vida de familiares e/ou cuidadores.⁴

Galantamina: ação na redução da sobrecarga do cuidador

A maioria dos ensaios terapêuticos para a DDA sempre se concentraram principalmente em medidas clínicas de eficácia diretamente associadas aos pacientes, mas os impactos dos efeitos do tratamento sobre os cuidadores têm sido reconhecidos, analisados e discutidos como potenciais medidas acessórias. A questão da sobrecarga do cuidador é bem conhecida na DDA, mas apenas recentemente estudada e difundida de forma mais ampla. Os dados de resultados secundários de estudos clínicos com a galantamina em pacientes com DDA sugerem que os benefícios sintomáticos nos pacientes estão associados à diminuição do tempo de demandas e sofrimento psíquico dos cuidadores.⁵

Um estudo desenhado para avaliação dos distúrbios de comportamento, fonte de maior sobrecarga de cuidadores, a partir do Inventário Neuropsiquiátrico, com 2.033 pacientes com DDA de leve a moderada, evidenciou melhora significativa em vários desses transtornos, principalmente: agitação/agressividade, ansiedade, desinibição e comportamento motor aberrante. Sendo assim, podemos concluir que, seguramente, houve uma significativa diminuição dessa sobrecarga, facilitando o convívio das partes e diminuindo o risco de uma institucionalização.⁶

Galantamina: associação com memantina nas fases de moderada a grave

São numerosos os estudos que concluíram que a terapia combinada de AChE com a memantina, um antagonista glutamatérgico de receptor NMDA, em comparação com o AChE isoladamente, em fases de moderada a grave da DDA, mostrou efeitos estatisticamente significativos

para as medidas propostas sob análise. Tais resultados foram observados nos âmbitos da cognição e impressão clínica global no seguimento de curto prazo, bem como em relação a diversos distúrbios cognitivos, comportamentais e funcionais. Essa melhora pode estar relacionada à ação sinérgica dos receptores nicotínicos e NMDA.⁷

EXAMES DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL, COMO A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Os exames de neuroimagem estrutural, como a tomografia computadorizada de crânio, descrevem o processo fisiológico do envelhecimento ou de doença, mensurando indiretamente a gravidade da situação.⁸

A utilidade maior da tomografia é servir como um método simples, rápido e acessível de afastar causas secundárias e reversíveis de demência, como hematomas subdurais, tumores ou hidrocefalia de pressão normal.⁸

Avalia-se a ocorrência de atrofia e a sua intensidade, especialmente em regiões temporais, sendo mais acentuada com a evolução dos processos patológicos. Uma maior taxa de atrofia predispõe a aumentos dos sulcos e das cavidades ventriculares. Além disso, é possível visualizar a ausência ou a presença de lesões cerebrovasculares, caracterizando uma condição responsável por intensificar os déficits cognitivos, as manifestações comportamentais e o impacto na funcionalidade.⁸

Inicialmente, a seguir há uma imagem de ressonância magnética em corte coronal destacando-se as estruturas a serem analisadas (**Figura 1. A**). Posteriormente, seguem imagens de tomografia computadorizada de crânio em cortes coronais representativas de momentos muito distintos do envelhecimento, desde indivíduos assintomáticos (**Figura 1. B**), até pacientes com DDA avançada (**Figura 1. C**). Nota-se a atrofia

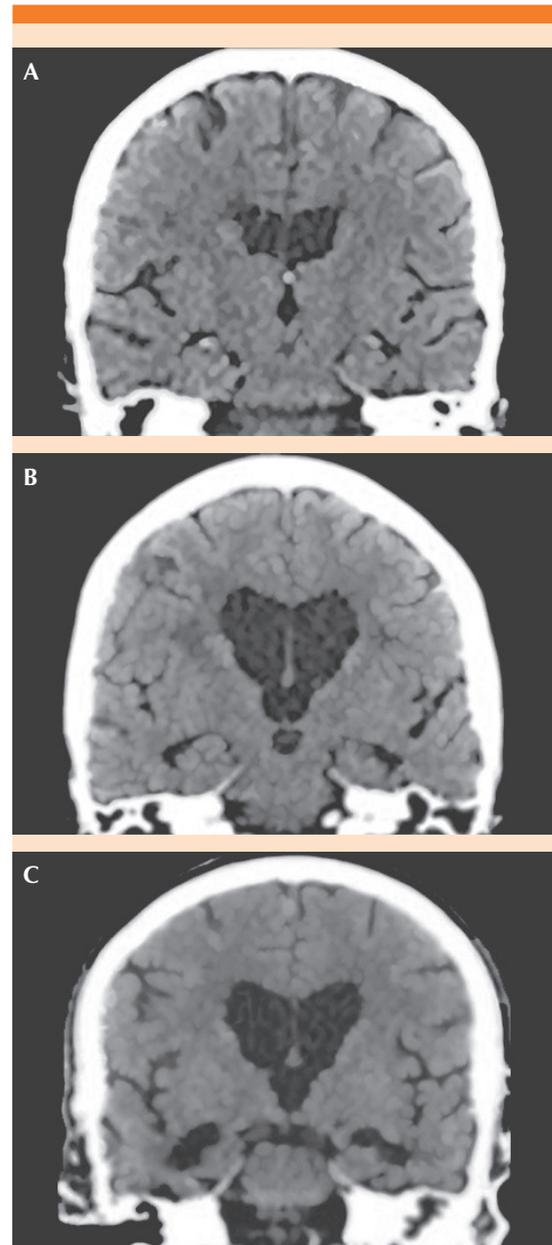


Figura 1. A. Tomografia computadorizada de crânio em corte coronal compatível com o envelhecimento normal. **B.** Tomografia computadorizada de crânio em corte coronal compatível com demência da doença de Alzheimer em fase inicial. **C.** Tomografia computadorizada de crânio em corte coronal compatível com demência da doença de Alzheimer em fase avançada. Adaptada de: Mortimer AM *et al.* Pract Neurol. 2013.⁸



dos lobos temporais se acentuando, bem como o aumento dos espaços líquóricos.⁸

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Francis PT, Nordberg A, Arnold SE. A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection: do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26(2):104-11.
2. Caramelli P, Laks J, Palmini AL, Nitrini R, Chaves ML, Forlenza OV, et al. Effects of galantamine and galantamine combined with nimodipine on cognitive speed and quality of life in mixed dementia: a 24-week, randomized, placebo-controlled exploratory trial (the REMIX study). *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(6):411-7.
3. Li DD, Zhang YH, Zhang W, Zhao P. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:472.
4. Grossberg GT, Edwards KR, Zhao Q. Rationale for combination therapy with galantamine and memantine in Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(7 Suppl 1):17S-26S.
5. Kaufer DI, Borson S, Kershaw P, Sadik K. Reduction of caregiver burden in Alzheimer's disease by treatment with galantamine. *CNS Spectr.* 2005;10(6):481-8.
6. Herrmann N, Rabheru K, Wang J, Binder C. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease. Post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(6):527-34.
7. Koola MM. Galantamine-Memantine combination in the treatment of Alzheimer's disease and beyond. *Psychiatry Res.* 2020;293:113409.
8. Mortimer AM, Likeman M, Lewis TT. Neuroimaging in dementia: a practical guide. *Pract Neurol.* 2013;13(2):92-103.
9. Zider. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento.
10. Coglive. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda. Bula do medicamento.



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9832>

O etoricoxibe no tratamento da dor

Dr. Anderson Alves Dias

RESUMO

Este artigo científico faz uma análise completa do fármaco etoricoxibe, um anti-inflamatório não esteroideal inibidor da COX-2, e sua aplicação no tratamento da dor. A publicação começa com um resumo de um estudo que compara a eficácia analgésica do etoricoxibe em duas dosagens (90 mg e 120 mg) em relação ao placebo, para o alívio da dor pós-operatória em fraturas mandibulares. Também há explicação do mecanismo de ação do etoricoxibe, destacando-se seu potencial anti-inflamatório, sua rápida absorção e seu perfil de segurança gastrointestinal. Verifica-se, ainda, a posologia recomendada para diferentes condições de dor, incluindo dor aguda, pós-operatória, osteoartrite e artrite reumatoide. Além disso, o artigo explora a eficácia do etoricoxibe em diversas situações, desde cirurgias de substituição de quadril até histerectomia abdominal total. Por fim, observa-se uma discussão sobre a relevância clínica do etoricoxibe como um tratamento eficaz para a dor aguda, com início rápido de ação e posologia conveniente.

ABSTRACT

This scientific article presents a thorough analysis of etoricoxib, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that selectively inhibits COX-2, focusing on its use in pain management. It begins by summarizing a study that compares the analgesic efficacy of two doses of etoricoxib (90 mg and 120 mg) with a placebo for relieving postoperative pain in mandibular fractures. The article also delves into the drug's mechanism of action, emphasizing its anti-inflammatory properties, rapid absorption, and favorable gastrointestinal safety profile. The recommended dosage for different pain conditions is also reviewed, including acute pain, postoperative pain, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis. The efficacy of etoricoxib is further explored in diverse clinical settings, such as hip replacement surgeries and total abdominal hysterectomies. Lastly, the article highlights the clinical relevance of etoricoxib as an effective treatment for acute pain, noting its rapid onset of action and convenient dosing regimen.

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

Recebido: 24 de abril de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência
equipmedica@mggrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: O etoricoxibe no tratamento da dor. Alves Dias A. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S52-S56.



Abstract¹

Artigo: Comparative Evaluation of Two Doses of Etoricoxib (90 mg and 120 mg*) as Pre-Operative Analgesic for Post-Operative Pain Relief in Mandibular Fracture Surgery Under General Anaesthesia: A Prospective, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial.

Autores: Goswami D, Sardar A, Baidya DK, Yadav R, Bhutia O, Roychoudhury A.

Fonte: Turk J Anaesthesiol Reanim. 2020 Feb;48(1):24-30.

Objetivos: Este estudo investigou a eficácia analgésica pós-operatória de etoricoxibe, nas dosagens de 90 mg e 120 mg*, comparada à do placebo, no modelo de dor de fratura mandibular.

Método: Um total de 63 pacientes adultos com fraturas mandibulares e programados para cirurgia maxilofacial foram alocados aleatoriamente para receber etoricoxibe 90 mg (E90), etoricoxibe 120 mg* (E120) e placebo (C), 1 hora antes da cirurgia. Os pacientes foram acompanhados até 24 horas após a cirurgia. Foram avaliados duração da analgesia, necessidade de analgésico intraoperatório e pós-operatório, escore de dor, satisfação pós-operatória do paciente e efeitos adversos.

Resultados: Os parâmetros demográficos basais foram semelhantes em todos os grupos. A duração da analgesia foi maior nos grupos E120* (6,00 ± 0,816 horas) e E90 (4,37 ± 1,008 horas) (p < 0,05), em comparação ao grupo placebo (2,60 ± 0,821 horas). A diferença média da duração da analgesia entre E120* e E90 foi de 1,62 (intervalo de confiança de 95%: 0,234–3,484; p > 0,05). A intensidade da dor pós-operatória foi significativamente menor nos grupos E120* e E90, em comparação ao C. Ambos os grupos de etoricoxibe necessitaram de menos suplemen-

tações analgésicas intraoperatória (p = 0,002) e pós-operatória (p = 0,001), em comparação ao grupo placebo. O escore de satisfação do paciente e a taxa de ocorrência de efeitos adversos significativos foram semelhantes entre os três grupos.

Conclusão: O etoricoxibe 90 mg é igualmente eficaz à versão de 120 mg*, com perfis de efeitos secundários semelhantes em um cenário gravemente agudo.

Comentário do Abstract: O etoricoxibe, além de um potente efeito anti-inflamatório, com segurança gastrointestinal, ainda apresenta um fator importante na analgesia. O trabalho anteriormente citado evidencia a potência analgésica no quadro de dor aguda causada pelo procedimento cirúrgico, demonstrando sua ação em curto prazo, com eficácia importante. Tal fato corrobora a possibilidade de uso da molécula em intervalo menor de tratamento.

*Arcoxia® 120 mg não é comercializado no Brasil

INTRODUÇÃO

O etoricoxibe pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) inibidores da COX-2, altamente seletivos. É usado principalmente para os tratamentos de dores, condições artríticas, incluindo artrite reumatoide e osteoartrite². Tem seu início de ação em 20–30 minutos e duração de ação ≥ 24 horas³.

Além do mecanismo periférico anti-inflamatório, a molécula também demonstrou ter um modo de ação central no alívio da dor⁴. Em outro estudo sobre o etoricoxibe, observou-se que a absorção da molécula é rápida, com até 100% de biodisponibilidade e pico máximo de ação após cerca de 1 hora. Depois de uma refeição rica em gordura, a absorção é retardada, mas não reduzida, indicando que o fármaco pode

ser administrado independentemente da dieta. Foi relatado que o citocromo P450 (CYP) 3A4 é essencial para a maior parte (40%-90%) do metabolismo do etoricoxibe, mas, nesse sentido, outras isoenzimas também são responsáveis pelo processo, como CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 e CYP2C19. De acordo com os resultados, a excreção renal é a principal via para a remoção dos metabólitos do etoricoxibe, completamente metabolizados e excretados principalmente na urina, com cerca de 1% da dose oral recuperada intacta².

Segurança

O uso dos inibidores seletivos da COX-2, como o etoricoxibe, é uma estratégia para reduzir a toxicidade gastroduodenal relacionada aos AINEs⁵. Por ser um inibidor seletivo da COX-2, não inibe a função plaquetária e não aumenta a perda sanguínea¹.

O uso da molécula em curto prazo, além de permitir um alívio importante da dor, diminui a chance de eventos adversos⁶.

Posologia

O etoricoxibe deve ser tomado uma vez ao dia, com ou sem alimentos⁷. No tratamento da dor aguda, a dose recomendada é de 90 mg, uma vez ao dia, e possui importante efeito terapêutico quando utilizado por 5 dias⁸. Para o alívio da dor após uma cirurgia dentária, a dose indicada é de 90 mg, uma vez ao dia, limitada ao máximo de 3 dias de tratamento⁹. No alívio da dor após cirurgia ginecológica abdominal, a dose sugerida é de 90 mg, uma vez ao dia, limitada ao máximo de 5 dias⁷. Para o tratamento da osteoartrite e o alívio da dor crônica, a dose indicada é de 60 mg, uma vez ao dia. Nos casos de artrite reumatoide e espondilite anquilosante, recomendam-se 60 mg ou 90 mg, uma vez ao dia⁷. Não devem

ser empregadas doses maiores do que as das condições citadas. Em casos de doença leve do fígado, a dose máxima diária é de 60 mg; para doença moderada do fígado, não se deve tomar mais que 60 mg, em dias alternados⁷.

Eficácia

A dose de 90 mg de etoricoxibe, usada no pós-operatório imediato de artroplastia total do joelho e nos 6 dias consecutivos, resultou em maior controle da dor em comparação ao placebo, com melhorias na intensidade da dor em repouso e redução no uso de opioides, com perfil de segurança e tolerabilidade semelhante ao do placebo¹⁰.

No estudo de histerectomia abdominal total, etoricoxibe 90 mg foi administrado antes da cirurgia e por mais 4 dias. As pacientes apresentaram intensidade de dor significativamente menor em repouso (média durante os 3 primeiros dias) em comparação com placebo¹¹.

O estudo de Daniels *et al.* comparou doses de 90 mg e 120 mg de etoricoxibe em contexto de dor pós-operatória¹². Ao contrapor as duas doses de etoricoxibe com ibuprofeno e paracetamol/codeína, os autores descobriram que ambas as dosagens de etoricoxibe eram superiores às de paracetamol/codeína e não inferiores às de ibuprofeno. Também se constatou que não havia diferença estatística significativa entre as duas dosagens do etoricoxibe¹².

O etoricoxibe tem sido utilizado como analgésico preventivo em cirurgia ortopédica, artroscopia e colecistectomia laparoscópica^{1,6,10,13}, demonstrando sua eficácia na redução da dor pós-operatória. A mesma eficácia no tratamento da dor foi encontrada quando comparado etoricoxibe nas doses de 90 mg e 120 mg, porém com menos efeitos colaterais na dose de 90mg¹.

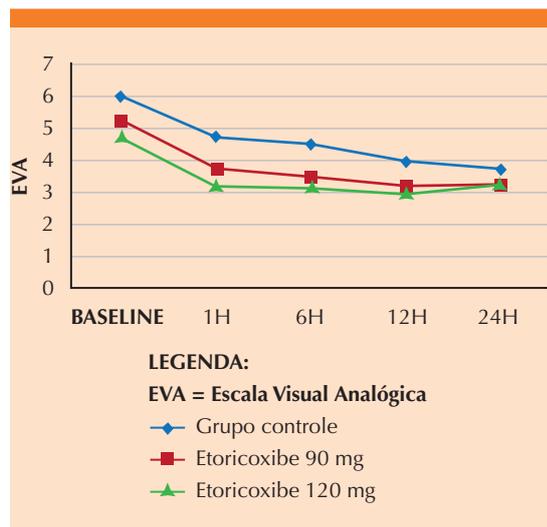


Figura 1. Intensidade da dor entre os grupos. Adaptada de: Goswami D *et al.* Turk J Anaesthesiol Reanim; 2020.¹

Interações medicamentosas

A monitorização da toxicidade relacionada ao metotrexato deve ser considerada quando houver administração concomitante de doses diárias acima de 90 mg de etoricoxibe. Até o momento, não há evidência científica de toxicidade quando utilizada a dosagem de 90 mg em associação com o metotrexato⁷.

A molécula pode ser administrada concomitantemente com ácido acetilsalicílico, em baixas doses, para a profilaxia cardiovascular. Alguns relatos sugerem que a associação de inibidores seletivos da COX-2 pode diminuir os efeitos dos anti-hipertensivos diuréticos, dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECAs) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRAs)⁷.

CONCLUSÃO

O etoricoxibe 90 mg é eficaz e possui rápido início de ação, tornando-se uma opção terapêutica

importante no tratamento da dor aguda^{1,2}. Tem biodisponibilidade de 100%, com pico de ação em 1 h², com redução da necessidade de uso de opioides¹⁰. Como grande vantagem, possui a posologia de dose única diária⁷, com evidência científica de importantes efeitos analgésico e anti-inflamatório, com rápido início de ação (20-30 minutos)¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goswami D, Sardar A, Baidya DK, Yadav R, Bhutia O, Roychoudhury A. Comparative Evaluation of Two Doses of Etoricoxib (90 mg and 120 mg) as Pre-Emptive Analgesic for Post-Operative Pain Relief in Mandibular Fracture Surgery Under General Anaesthesia: A Prospective, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2020 Feb;48(1):24-30.
- Prajapati M, Yamgar DB, Desale MN, Fegade B. A Review on Various Analytical Methodologies for Etoricoxib. *Adv J Grad Res.* 2021 Dec. 23;11(1):61-70.
- White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 2002;94(3):577-85.
- Arendt-Nielsen L, Egsgaard LL, Petersen KK. Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2016;157(8):1634-44.
- Vilela SF, Magalhães ALS, da Fonseca Neto GA, Silva PIG, Morais FG, Magalhães ACS, et al. O uso de AINES, incluindo aspirina, na prevenção primária da toxicidade gastroduodenal. *Braz J Surg Clin Res.* 2021;34(3):42-7.
- Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, Jove M, Rhondeau SM, Kotey P, et al. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2005 Oct;101(4):1104-11.
- Arcoxia® (etoricoxibe). [Bula do Profissional]. Aparecida de Goiânia, GO: Supera RX Medicamentos Ltda.; 2014.
- Drescher MJ, Wimpfheimer Z, Abu Khalef S, Gammaitoni A, Shehadeh N, Torgovicky R. Prophylactic etoricoxib is effective in preventing "first of Ramadan" headache: a placebo-controlled double-blind and randomized trial of prophylactic etoricoxib for ritual fasting headache. *Headache.* 2012 Apr;52(4):573-81.
- Brown JD, Daniels SE, Bandy DP, Ko AT, Gammaitoni A, Mehta A, et al. Evaluation of multiday analgesia with etoricoxib in a double-blind, randomized controlled trial using the postoperative third-molar extraction dental pain model. *Clin J Pain.* 2013 Jun;29(6):492-8.
- Rawal N, Viscusi E, Peloso PM, Minkowitz HS, Chen L, et al. Evaluation of etoricoxib in patients undergoing total

- knee replacement surgery in a double-blind, randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Oct 24;14:300.
11. Viscusi ER, Frenkl TL, Hartrick CT, Rawal N, Kehlet H, Papanicolaou D, et al. Perioperative use of etoricoxib reduces pain and opioid side-effects after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study. *Curr Med Res Opin*. 2012 Aug;28(8):1323-35.
 12. Daniels SE, Bandy DP, Christensen SE, Boice J, Losada MC, Liu H, Mehta A, Peloso PM. Evaluation of the dose range of etoricoxib in an acute pain setting using the postoperative dental pain model. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):1-8.
 13. Puura A, Puolakka P, Rorarius M, Salmelin R, Lindgren L. Etoricoxib pre-medication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Jul;50(6):688-93.