



- S1 15 preguntas e respostas para combater a dor**
Bernardo Stolnicki
- S5 O manejo de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar**
Leonardo Gilardi
- S8 Comprimidos XR de paroxetina nos tratamentos da ansiedade e da depressão**
Carmita H. N. Abdo
- S14 Mitos e Verdades – Alzheimer**
Rodrigo Rizek Schultz
- S18 10 Pontos Chave: Topiramato**
Fabíola Dach
- S22 10 Pontos Chave: Sumatriptana + Naproxeno**
Célia Roesler
- S26 10 Pontos Chave – Cloridrato de buspirona**
Primo Paganini Neto
- S30 3X1 Obesidade e sobrepeso: Efetividade e Segurança no tratamento em longo prazo**
Alexandre Hohl
- S34 Revisão geral sobre a paroxetina e a evolução da paroxetina XR no tratamento dos pacientes**
Felipe de Medeiros Tavares
- S39 Dor e mecanismo da dor: uso do etoricoxibe para alívio da dor, função e qualidade de vida**
Julian Rodrigues Machado
- S42 Dor Lombar e Cervical - Etoricoxibe**
Julian Rodrigues Machado
- S45 O uso do etoricoxibe em Atletas de Elite. As recomendações do Comitê Olímpico Internacional**
Frederico Mancuso

Medicina Interna

de México



COLEGIO DE MEDICINA INTERNA DE MÉXICO AC

Consejo Directivo
2020-2021

Volumen 36
Suplemento 3, 2020

Presidente

Alfredo Cabrera Rayo

Vicepresidente

Nikos Christo Secchi Nicolás

Primer Secretario (Secretaría General)

Maria del Pilar Cruz Domínguez

Tesorero

José de Jesús Arredondo Sandoval

Segundo Secretario (Actividades Científicas)

Faustino Morales Gómez

Primer Vocal (Comunicación Social)

Julio César Jiménez Paredes

Segundo Vocal (Admisión y Filiales)

Karina Díaz Jiménez

Editor

Manuel Ramiro H.

Coeditores

Asisclo de Jesús Villagómez
J. Enrique Cruz Aranda

Consejo Editorial

David Kersenobich
Alberto Lifshitz G.
Adolfo Martínez-Palomo
Victor Hugo Olmedo-Canchola
Guillermo J. Ruiz-Argüelles
José Sifuentes Osornio
Roberto Tapia Conyer
Olga Lidia Vera Lastra
Niels Wachter R.

Comité Editorial Internacional

Jaime Merino (España)
Daniel Sereni (Francia)
Alberto Malliani (Italia)
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

Asisclo Villagómez Ortíz
Victor Hugo Córdova Pluma
Joaquín López Bárcena
Olga Lidia Vera Lastra

La revista **Medicina Interna de México** es el órgano oficial del Colegio de Medicina Interna de México. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP) número 04-2008-011713163100-102. Certificado de Licitud de Título número 11967 y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob) número 8375. Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro número PP09-1501. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica/html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en LILACS.

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

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. Impresa por Grupo Art Graph, S.A. de C.V., Av. Peñuelas 15-D, Col. San Pedrito Peñuelas, Querétaro 76148, Qro., Tel.:(442) 220 8969.

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



CONTEÚDO

- S1 15 perguntas e respostas para combater a dor**
Bernardo Stolnicki
- S5 O manejo de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar**
Leonardo Gilardi
- S8 Comprimidos XR de paroxetina nos tratamentos da ansiedade e da depressão**
Carmita H. N. Abdo
- S14 Mitos e Verdades – Alzheimer**
Rodrigo Rizek Schultz
- S18 10 Pontos Chave: Topiramato**
Fabiola Dach
- S22 10 Pontos Chave: Sumatriptana + Naproxeno**
Célia Roesler
- S26 10 Pontos Chave – Cloridrato de buspirona**
Primo Paganini Neto
- S30 3X1 Obesidade e sobrepeso: Efetividade e Segurança no tratamento em longo prazo**
Alexandre Hohl
- S34 Revisão geral sobre a paroxetina e a evolução da paroxetina XR no tratamento dos pacientes**
Felipe de Medeiros Tavares
- S39 Dor e mecanismo da dor: uso do etoricoxibe para alívio da dor, função e qualidade de vida**
Julian Rodrigues Machado
- S42 Dor Lombar e Cervical - Etoricoxibe**
Julian Rodrigues Machado
- S45 O uso do etoricoxibe em Atletas de Elite. As recomendações do Comitê Olímpico Internacional**
Frederico Mancuso



15 perguntas e respostas para combater a dor

Bernardo Stolnicki

1. QUAL A IMPORTÂNCIA DA DOR COMO SINTOMA NA PRÁTICA DIÁRIA?

A dor é um dos motivos mais frequentes de consulta no âmbito da Atenção Primária à Saúde. Esse sintoma afeta a maioria da população em algum momento de sua vida¹ e, em uma proporção proeminente de casos, pode evoluir para a cronicidade.²

2. A DOR É MEDIADA POR UM MECANISMO ÚNICO?

Pelo contrário, o conhecimento recente sobre a fisiopatologia subjacente à dor aguda e sua eventual transformação em dor crônica têm demonstrado a necessidade de uma abordagem multimodal, com medicamentos relacionados a diferentes mecanismos de ação.³

3. QUAIS SÃO AS VANTAGENS POSSÍVEIS DE UMA TERAPIA COMBINADA COM DROGAS COM DIFERENTES MECANISMOS DE AÇÃO?

São reconhecidas diferentes vantagens, dentre as quais se ressaltam a melhor dosagem (redução do número diário de comprimidos) e a otimização da adesão do paciente ao tratamento.³

4. A ASSOCIAÇÃO DE CODÉINA E PARACETAMOL É CONSISTENTE COM A ABORDAGEM DE DOR MULTIMODAL?

De fato, o paracetamol é um medicamento com efeitos antipirético e analgésico conhecidos, para os quais são identificados diferentes mecanismos de ação sobre a ciclo-oxigenase cerebral e as vias ini-

Especialista em Ortopedia e Traumatologia

Recebido: 01 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Stolnicki B. 15 perguntas e respostas para combater a dor. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S1-S4.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4694>

bidoras opioidérgicas e serotoninérgicas.³ Por sua vez, a codeína é um opioide fraco,³ que exerce suas ações a partir da interação com o receptor μ .⁴

5. A INDICAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO É POSSÍVEL TANTO NA DOR AGUDA COMO NA DOR CRÔNICA?

Em uma revisão sistemática com aplicação do sistema GRADE para avaliação dos estudos incluídos, concluiu-se que a associação de codeína e paracetamol é eficaz no tratamento de dor leve à moderada de diferentes causas, especialmente na dor pós-operatória.⁵

6. É NECESSÁRIA UMA DOSE ESPECÍFICA PARA ALCANÇAR O EFEITO DESEJADO?

Uma revisão *Cochrane* analisou a utilidade da codeína como monoterapia ou associada ao paracetamol em pacientes com dor oncológica, incluindo um espectro de doses que variam de 30 a 120 mg por dia.⁶ A dose máxima recomendada para humanos é de 360 mg por dia,⁷ portanto o intervalo de doses possíveis é amplo e flexível.

7. EM QUANTO TEMPO ATINGE-SE O EFEITO ANALGÉSICO?

A administração de paracetamol ou codeína em monoterapia é caracterizada por absorção rápida, o que permite obter atividade analgésica em cerca de 30 minutos. A indicação combinada de ambos os princípios terapêuticos não modifica essa propriedade farmacocinética e, portanto, mantém seu rápido início de ação.³

8. O QUE ACONTECE QUANDO A COMBINAÇÃO É INDICADA JUNTAMENTE COM OUTROS ANALGÉSICOS?

Em um estudo randomizado envolvendo 120 pacientes no período odontológico pós-operatório com dor moderada à intensa, a adição de diclofenaco (100 mg) à terapia com paracetamol e codeína aumentou ainda mais o efeito analgésico em relação a cada estratégia separadamente. Portanto, eles podem ser indicados em conjunto.⁸

9. OUTROS MEDICAMENTOS DE RESGATE SÃO NECESSÁRIOS PARA A DOR?

Para os pacientes com dor crônica, como na osteoartrite, geralmente é necessário o uso prolongado de analgésicos. Em uma coorte histórica com mais de 40 mil pacientes adultos do *Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database*, com idade média de 68 anos, o uso regular de paracetamol ou a associação codeína-paracetamol foi relacionado a uma redução estatisticamente significativa da necessidade do uso de resgates com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).⁹

10. ESSA ASSOCIAÇÃO É SEGURA PARA PACIENTES COM IDADE AVANÇADA?

As pessoas com mais idade costumam receber vários medicamentos. Nessa população especialmente vulnerável aos efeitos adversos dos AINEs (principalmente gastrointestinais e cardiovasculares), as evidências disponíveis permitem considerar o uso da combinação codeína-paracetamol para o tratamento ambulatorial da dor, dada as suas eficácia e segurança.¹⁰



11. A PRESCRIÇÃO ENCONTRA RESPALDO NOS DOCUMENTOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIA?

Tradicionalmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso de opiáceos fracos, como a codeína, geralmente associada ao paracetamol, como estratégia terapêutica para pacientes com dor leve à moderada.¹¹ Essa recomendação, inicialmente levantada como orientação de um especialista, foi subsequentemente ratificada pela experiência clínica e usada como base em diferentes diretrizes da prática clínica para a abordagem da dor crônica de causa não oncológica.^{12,13}

12. QUAL É O LUGAR DA ASSOCIAÇÃO CODEÍNA-PARACETAMOL NO MODELO DE “ELEVADOR” ANALGÉSICO?

O conceito clássico da “escada analgésica” da OMS não se adapta adequadamente a alguns tipos de dor, como a pós-operatória e muitas condições de dor aguda. Por outro lado, o conceito de “elevador analgésico” é baseado em quatro “botões” que devem ser pressionados de acordo com o grau de dor, seja leve, moderada, grave ou insuportável. A dor moderada tem como estratégia a associação de um opioide fraco (codeína) ao paracetamol, sem a necessidade de usar previamente os AINEs. Esse sistema fornece melhor rapidez na resposta analgésica.¹¹

13. EXISTEM DIFERENÇAS DE TOLERABILIDADE COM O TRAMADOL?

Os opiáceos fracos são frequentemente associados a vômitos e à constipação. Embora a codeína e o tramadol tenham alguma semelhança estrutural, a incidência desses eventos adversos difere entre os dois medicamentos. Em uma análise de um banco de dados de farmacovigilância da OMS em que foram incluídas cerca de 225 mil prescrições desses produtos, observou-se que tanto o vômito quanto a constipação eram

reações indesejadas significativamente mais frequentes entre os pacientes em uso de tramadol com paracetamol, em comparação com usuários de paracetamol-codeína.¹⁴

14. QUAL É A IMPORTÂNCIA QUE A OMS DÁ A ESSES ANALGÉSICOS?

A OMS desenvolve e atualiza uma lista de medicamentos que considera essenciais para um sistema básico de saúde, em termos de eficácia, segurança e relação custo-benefício. Na versão mais recente dessa lista (vigésima primeira edição, de 2019), a codeína e o paracetamol são considerados medicamentos essenciais.¹⁵

15. EXISTEM BENEFÍCIOS PARA O SISTEMA DE SAÚDE COM A UTILIZAÇÃO DESSA COMBINAÇÃO?

Foi relatado que a combinação de analgesia multimodal sob uma abordagem multidisciplinar pode otimizar os tempos de hospitalização e acelerar a recuperação.¹⁶ Em um estudo de custo-efetividade latino-americano, na perspectiva do sistema de saúde, verificou-se que a associação de codeína e paracetamol é mais eficaz e com um custo mais baixo na redução da dor aguda moderada a grave em comparação com o paracetamol associado a hidrocodona ou o tramadol.¹⁷

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calsina-Berna A, Moreno-Millán N, González-Barboteo J, Solsona-Díaz L, Porta-Sales J. Prevalencia de dolor como motivo de consulta y su influencia en el sueño: experiencia en un centro de atención primaria. *Aten Prim*. 2011;43(11):568-75.
2. Apkarian AV, Baliki MN, Farmer MA. Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(4): 360-7.
3. Mattia C, Coluzzi F. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):507-16.
4. McDonald J, Lambert DG. Opioid receptors. *Anaesth Crit Care Pa*. 2015;15(5):219-24.

5. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D, Cordischi C, Antonini EF, Alesi A, et al. Safety and efficacy of the combination Acetaminophen-Codeine in the treatment of pain of different origin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(16):2129-35.
6. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD006601.
7. DrugBank [Database]. Codeine. [Internet]. [s.l.]: DrugBank; [s.d.]. Disponible em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00318>. Acceso em: noviembre de 2019.
8. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66(6):625-35.
9. Vannacci A, Lombardi N, Simonetti M, Fornasari D, Faneli A, Cricelli I, et al. Regular use of acetaminophen or acetaminophen-codeine combinations and prescription of rescue therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based study in primary care. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(6):1141-8.
10. Kress HG, Untersteiner G. Clinical update on benefit versus risks of oral paracetamol alone or with codeine: still a good option? *Curr Med Res Opin.* 2017;33(2):289-304.
11. Torres LM, Calderón E, Pernía A, Martínez-Vázquez F, Micó JA. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2002;9(5):289-90.
12. Asociación Chilena para el Estudio del Dolor y Cuidados Paliativos. Recomendaciones nacionales para el diagnóstico, la prevención, el tratamiento del dolor crónico en pacientes adultos. [Internet]. [s.l.]: Asociación Chilena para el Estudio del Dolor y Cuidados Paliativos; [s.d.]. Disponible em: <http://bit.ly/31Zeyok>. Acceso em: noviembre de 2019.
13. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. La atención al paciente con dolor crónico no oncológico (DCNO) en atención primaria (AP). Documento de consenso. [Internet]. [s.l.]: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; [s.d.]. Disponible em: <http://bit.ly/30YGFDO>. Acceso em: noviembre de 2019.
14. Montastruc F, Benevent J, Chebane L, Rousseau V, Durrieu G, Sommet A, et al. Vomiting and constipation associated with tramadol and codeine: a comparative study in Vigibase®. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(12):1673-4.
15. World Health Organization (WHO). Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Disponible em: <http://bit.ly/2ASLTWf>. Acceso em: noviembre de 2019.
16. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med.* 2010;83(1):11-25.
17. Cristancho RA, Vecino AI, Misas JD. Cost/effectiveness evaluation of three fixed combinations of acetaminophen and opioids in the management of acute pain in Colombia. *Rev Colomb Anestesiol.* 2015; 43(1): 87-94.



O manejo de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar

Leonardo Gilardi

Caso Clínico

O tratamento do embotamento afetivo e recuperação da funcionalidade de paciente com episódios depressivos associados ao transtorno bipolar tipo I.

Apresentação clínica

L., 42 anos, profissionalmente ativa, vai a uma consulta devido um quadro clínico de cinco semanas de evolução, caracterizado por sentimentos de intensa tristeza ou vazio, com episódios de angústia e choro repentino. Ela comenta que nos últimos tempos não tem gostado mais de passeios em família e passa a maior parte do tempo na cama. Menciona, além disso, que, apesar de dormir mais do que o normal, ela se levanta cansada e não quer fazer nada. Sente que ela é um fardo para sua família e que é incapaz de realizar as tarefas domésticas. No trabalho teve problemas devido à falta de concentração durante as atividades como assistente administrativa. Desde o início do quadro, ela notou um aumento do peso corporal.

Histórias pessoal e familiar

- Casada, mãe de dois filhos.
- Trabalha como assistente administrativa desde os 24 anos de idade.
- Diagnóstico prévio de transtorno bipolar tipo I aos 25 anos. Desde então, foi hospitalizada duas vezes devido a episódios

Recebido: 01 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Gilardi L. O manejo de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S5-S7.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4684>

maníacos. Há três anos está sem tratamento farmacológico.

- Mãe diagnosticada com transtorno bipolar. Pai sem condições psiquiátricas.

Exame físico

ESTATURA: 1,62 m

PESO CORPORAL: 73 kg

CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA: 87 cm

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL: 28 kg/m²

PRESSÃO ARTERIAL: 140/95 mmHg

Exames clínicos	
Tipo	Valor
Hemoglobina	15.8 g/dl
Leucócitos	8.200/ml
Neutrófilos	4.500/ml
Linfócitos	2.600/ml
Plaqueta	222.000/ml
Glicose	122 mg/dl
Colesterol	165 mg/dl
Colesterol LDL	110 mg/dl
Colesterol HDL	39 mg/dl
Triglicérides	189 mg/dl

Diagnóstico atual e tratamento

Diagnosticado episódio de depressão associado ao transtorno bipolar tipo I. Para o início do tratamento, indicou-se lurasidona 20 mg uma vez ao dia. A dose foi aumentada para 40 mg durante a primeira semana e até 60 mg uma vez por dia no final da segunda semana. Além do tratamento farmacológico foi recomendada psicoterapia.

Acompanhamento da paciente

Na avaliação da paciente ao final do primeiro mês de tratamento, L. comenta que seus sentimentos de angústia e tristeza diminuíram e que passa menos tempo dormindo ou trancada no quarto. No último mês, ela planejou dois passeios em família e melhorou o desempenho no trabalho.

Exame físico após o tratamento

ESTATURA: 1,62 m

PESO CORPORAL: 71 kg

CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA: 87 cm

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL: 27 kg/m²

PRESSÃO ARTERIAL: 135/90 mmHg

Exames clínicos	
Tipo	Valor
Hemoglobina	15.6 g/dl
Leucócitos	8.000/ml
Neutrófilos	4.300/ml
Linfócitos	2.400/ml
Plaqueta	218.000/ml
Glicose	115 mg/dl
Colesterol	163 mg/dl
Colesterol LDL	110 mg/dl
Colesterol HDL	45 mg/dl
Triglicérides	195 mg/dl

Análise do caso clínico

As avaliações da história pessoal e do quadro clínico da paciente estabeleceram o diagnóstico de um episódio depressivo associado ao transtorno bipolar tipo I. A paciente se encontrava



com sobrepeso e com síndrome metabólica associada. Considerando o diagnóstico, o exame físico e os resultados dos exames laboratoriais, decidiu-se pelo início do tratamento com lurasidona.

Benefícios da lurasidona

- É recomendada como tratamento de primeira linha na abordagem da depressão bipolar tipo I pela última versão das diretrizes do CANMAT.¹
- É mais eficaz que a ziprasidona no tratamento da depressão bipolar.²
- Reduz o risco de hospitalização em pacientes com transtorno bipolar tipo I comparada com outros antipsicóticos atípicos.³
- Está associada a um menor risco de ganho de peso corporal versus quetiapina ou olanzapina.²
- Tem menor incidência de sonolência em comparação com quetiapina e ziprasidona.²
- Está associada a um baixo risco de síndrome metabólica em pacientes com depressão bipolar I.¹
- Melhora dos sintomas depressivos em longo prazo, com baixo risco de recaída comparado com dados históricos e sem alterações significativas no peso corporal e nos parâmetros metabólicos.⁴

REFERÊNCIAS

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97-170.
2. Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(8):586-601.
3. Ng-Mak D, Halpern R, Rajagopalan K, Loebel A. Hospitalization risk in bipolar disorder patients treated with lurasidone versus other atypical antipsychotics. *Curr Med Res Opin.* 2018;22(2):1-9.
4. Pikalov A, Tsai J, Mao Y, Silva R, Cucchiaro J, Loebel A. Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: safety and effectiveness over 2 years of treatment. *Int J Bipolar Disord.* 2017;5(1):9.



Comprimidos XR de paroxetina nos tratamentos da ansiedade e da depressão

Carmita H. N. Abdo

INTRODUÇÃO

A ansiedade ou o medo patológico corresponde à resposta inadequada, em intensidade e duração, frente a um determinado estímulo (situação, circunstância da vida, objeto), impedindo um enfrentamento efetivo. Disto resulta intenso desconforto e/ou sofrimento. Tal quadro ocorre na maioria dos dias, por várias semanas ou meses.¹

A depressão, uma condição complexa, caracteriza-se por crises de choro, lentificação ou agitação psicomotora, isolamento social, baixa autoestima, dificuldades de concentração e para tomar decisões, memória diminuída, ideias de prejuízo e de suicídio. Resulta de humor depressivo ou instável, sensação de falta de energia e incapacidade para sentir satisfação nas atividades cotidianas, com sofrimento psíquico acentuado.¹ Os sintomas físicos são frequentes: alterações de sono (insônia mais frequentemente que hipersonia), do apetite (inapetência mais que excesso alimentar), do interesse sexual (geralmente diminuído), fadiga crônica, dores generalizadas ou localizadas.^{1,2}

Ansiedade associada à depressão é fator de pior prognóstico (maior risco de tentativas de suicídio, maior prejuízo das atividades e pior resposta terapêutica).³

A paroxetina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* em 1992, sendo hoje amplamente utilizada na prática clínica em todo o mundo.⁴ É o inibidor mais potente da recaptção de serotonina entre os ISRSs disponíveis. Tem propriedades antidepressivas e ansiolíticas. Está disponível no Brasil em formulações de liberação imediata (paroxetina IR) e de liberação controlada (paroxetina XR). Esta última formulação foi desenvolvida para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, diminuindo a náusea induzida por ISRS.⁵ Desde 2010, a paroxetina XR foi aprovada para uso em mais de 40 países.⁴

Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Recebido: 25 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
H. N. Abdo C. Vantagens dos comprimidos XR no tratamento da ansiedade e depressão. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S8-S13.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4685>



A paroxetina IR está aprovada para os tratamentos de depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de estresse pós-traumático e fobia social em adultos.⁵ Já a formulação XR, aprovada nos Estados Unidos em 2002 para o tratamento de depressão, também está recomendada para o tratamento de adultos com transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico e transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM).⁵

FUNDAMENTAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE DOSAGEM XR

Existem várias razões para controlar a taxa e o local de absorção de um fármaco após a administração oral, conforme mostra a **Tabela 1**. Alguns dos objetivos são inter-relacionados, conseguindo os resultados desejados de melhora da tolerabilidade e da adesão à medicação, dois dos principais problemas encontrados durante a farmacoterapia de transtornos psiquiátricos.⁶

Tabela 1. Fundamentação para controlar a taxa e o local de absorção oral de fármacos (adaptado de: DeVane CL. Psychopharmacol Bull; 2003)⁶

Melhorar a adesão ao medicamento, diminuindo o número de doses diárias.
Atenuar concentrações máximas séricas e manter concentrações minimamente eficazes por um período mais longo.
Reduzir eventos adversos dos efeitos locais ou sistêmicos dos medicamentos.
Minimizar a variabilidade e a influência da administração pré-sistêmica [efeitos de primeira passagem].
Minimizar os efeitos de alimentos, antiácidos ou outras barreiras físicas à absorção.
Prolongar a meia-vida de exposição ou eliminação sistêmica.
Minimizar os efeitos das interações medicamentosas.
Minimizar a responsabilidade de abuso de um medicamento.

A concentração na qual um medicamento entra na circulação sistêmica é reduzida, prolongando-se o período no qual uma forma de dosagem oral libera esse medicamento para dissolução em solução e subsequente absorção gastrointestinal. Isso atrasa a concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e diminui sua magnitude em comparação com uma formulação IR (**Figura 1**).⁶ Um benefício importante da formulação XR é a possibilidade de diminuição do tempo no qual as concentrações plasmáticas de medicamentos excedem algum limiar mínimo, que produza um evento adverso. Isso pode se traduzir em melhora acentuada da tolerabilidade.⁷

A $C_{máx}$ diminui e ocorre mais tarde, mas a área sob a curva (AUC) da concentração versus o tempo, bem como a taxa de eliminação, são semelhantes entre as duas formas de dosagem.

VANTAGENS DAS FORMULAÇÕES XR

Nas formas convencionais, a concentração do fármaco apresenta um aumento na corrente

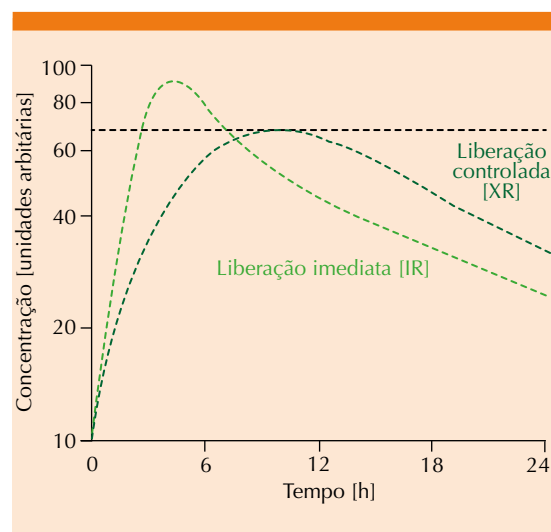


Figura 1. Efeito idealizado de diminuir a taxa, mas não a integração, da absorção oral de um medicamento por uso de uma formulação XR (adaptado de: DeVane CL. Psychopharmacol Bull; 2003).⁶

sanguínea, atinge um pico máximo e então declina (**Figura 2**).⁸ Cada fármaco possui uma faixa de ação terapêutica, acima da qual ele é tóxico e abaixo da qual ele é ineficaz. Os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas, o que se torna mais crítico se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica.⁹ Nesse aspecto reside uma das grandes vantagens dos sistemas de liberação controlada sobre os métodos convencionais, pela manutenção da concentração terapêuticamente efetiva no sistema circulatório por um tempo mais extenso.^{10,11}

Genericamente, os fármacos que mais se adaptam à liberação controlada apresentam as seguintes características: velocidades médias de absorção e excreção; absorção uniforme no trato gastrointestinal e em doses relativamente pequenas; margem de segurança relativamente larga; utilização no tratamento de doenças crônicas (em vez de agudas).¹³

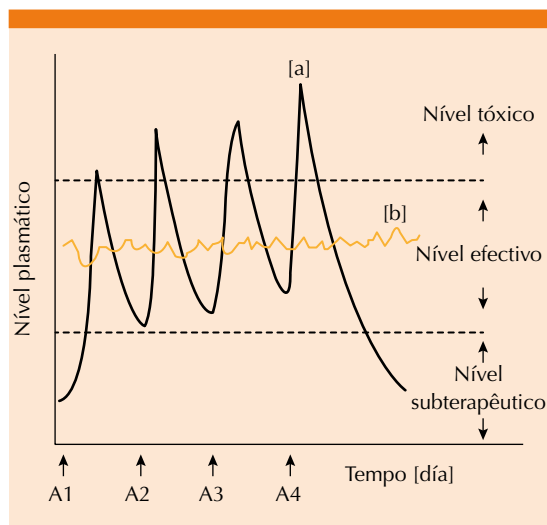


Figura 2. Comparação ilustrativa das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidose (a) e sistema de liberação controlada (b), sendo A a administração do fármaco (adaptado de: Thacharodi D, et al. Biomaterials; 1996.8 Rao KP, et al. Lat Am J Pharm; 2007).¹²

Na **Tabela 2** estão resumidas algumas das vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos.

PAROXETINA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA (XR)

Características da formulação

A paroxetina XR é apresentada em um comprimido revestido por película que contém uma matriz degradável, projetada para controlar a taxa de dissolução da droga por um período de aproximadamente quatro a cinco horas.¹⁵ Além de controlar a liberação do medicamento in vivo, o revestimento retarda o início da liberação, até que o comprimido de paroxetina XR passe pelo estômago. A dose de paroxetina XR a ser administrada deve ser cerca de 25% maior que a da formulação IR, a fim de obter uma dose equivalente.⁷

Tabela 2. Vantagens dos sistemas de liberação controlada de fármacos (adaptada de: Vendruscolo CW, et al. Int J Pharm; 2005;13 Chavanparil MD, et al. Int J Pharm, 2006).¹⁴

Tipo	Vantagens
Farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> • Nível terapêutico com baixa oscilação • Impedem níveis tóxicos e efeitos colaterais locais e sistêmicos • Evita níveis subterapêuticos • Aumenta concentrações plasmáticas de princípios ativos de meia-vida plasmática relativamente curta • Maior segurança na utilização de alguns fármacos de elevada potência
Eficácia [adesão do paciente]	<ul style="list-style-type: none"> • Maior comodidade pela diminuição do número de administrações diárias • Maior adesão do paciente ao tratamento • Administração noturna pode ser evitada • Menos efeitos indesejados



Farmacocinética

Em um estudo sobre dose oral única, indivíduos saudáveis dos sexos masculino e feminino (n = 23) receberam comprimidos de paroxetina XR em quatro doses: 12,5, 25, 37,5 e 50 mg. A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e a área total sob a curva [AUC(0-∞)] aumentaram desproporcionalmente com a dose, um fenômeno também observado com formulações de liberação imediata.¹⁶ Nessas doses, as médias da $C_{máx}$ e da AUC(0-∞) foram 2,0, 5,5, 9,0 e 12,5 ng/mL e 121, 261, 338 e 540 ng × hr/mL, respectivamente. Essa desproporcionalidade sugere que uma ou mais enzimas responsáveis pelo metabolismo da paroxetina sejam prontamente saturadas. O tempo do pico de concentração ($t_{máx}$) foi observado entre seis e dez horas após a dose, refletindo uma redução na taxa de absorção em comparação com as formulações de liberação imediata. O tempo médio de eliminação ($t_{1/2}$) foi de 15 a 20 horas no intervalo de doses únicas de paroxetina XR. A biodisponibilidade dos comprimidos de paroxetina não foi afetada pelos alimentos.¹⁶

Eficácia e tolerabilidade

A troca da fórmula do medicamento pode ser uma opção útil quando um antidepressivo inicial é insuficiente para melhorar os sintomas de depressão do paciente, segundo estudo publicado em 2018.¹⁷ Outros estudos demonstraram que a paroxetina XR é superior à paroxetina IR quanto à tolerabilidade e à eficácia, estando associada a menos efeitos adversos e às melhoras efetivas dos sintomas de depressão e ansiedade, com menor risco.^{18,19} A satisfação com paroxetina também melhorou em aproximadamente 70% dos pacientes após a mudança para o tratamento com XR.¹⁷ Em função desses resultados, a mudança de paroxetina IR para paroxetina XR deve ser considerada na prática clínica para pacientes com depressão que tiveram uma resposta parcial ou para aqueles que sofrem efeitos adversos.

A **Tabela 3** apresenta as características e as propriedades da paroxetina XR.

As formulações XR são preferidas às de liberação imediata devido à diminuição da variabilidade nos níveis plasmáticos entre as doses.²⁰

Boa tolerabilidade (particularmente nos estágios iniciais do tratamento), orientação do paciente e qualidade do relacionamento médico-paciente são fatores determinantes da adesão ao tratamento. Antidepressivos de formulação XR têm o potencial de melhorar a tolerabilidade no início do tratamento, um dos períodos mais comuns de abandono. Os efeitos adversos dessas formulações são frequentemente mais favoráveis, porque elas têm picos de concentração plasmática mais baixos quando comparadas às formulações de liberação imediata.^{7,21}

Um estudo reporta que pacientes que receberam paroxetina XR tiveram 28% menos probabilidade de interromper o tratamento durante um período de 180 dias quando comparados àqueles que receberam ISRSs de liberação imediata.²

Tabela 3. Características e propriedades da paroxetina XR (adaptada de: Bang LM, et al. Drugs; 2004).¹⁵

Indicações	
Mecanismo de ação	
Transtorno depressivo, transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico e transtorno disfórico pré-menstrual	
Inibidor seletivo da recaptção da serotonina [ISRS]	
Posologia	
Dose recomendada	12,5 ou 25 mg/dia titulada até o máximo de 25-75 mg/dia
Via de administração	Oral
Frequência de administração	Uma vez ao dia

PAROXETINA XR E QUADROS PSIQUIÁTRICOS

A formulação XR atrasa a liberação da paroxetina até que o comprimido passe pelo estômago; o medicamento é liberado após quatro a cinco horas.¹⁵

Em estudos bem desenvolvidos, controlados por placebo, com pacientes com transtorno depressivo (incluindo um estudo com idosos),^{7,23,24} transtorno de ansiedade social²⁵ ou transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM),²⁶⁻²⁸ a paroxetina XR foi consistentemente superior ao placebo quanto aos parâmetros primários (score total da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D); score total da Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS); score de Impressões Globais Clínicas — Melhora Global (CGI para transtorno de ansiedade social); score de humor e escala visual analógica (para TDPM). A duração do tratamento foi de 12 semanas ou, no TDPM, durante três ciclos menstruais (administração intermitente ou contínua).²⁶⁻²⁸

A paroxetina XR também demonstrou eficácia em estudos bem desenhados com pacientes com transtorno do pânico com ou sem agorafobia.^{16,29}

O fármaco foi bem tolerado em ensaios clínicos, com um perfil de evento adverso típico dos ISRS, sendo a náusea significativamente menor do que com a paroxetina IR, na primeira semana de tratamento.¹⁵

DOSE E ADMINISTRAÇÃO

A paroxetina XR deve ser administrada uma vez ao dia, de preferência pela manhã, com ou sem alimentos. No TDPM pode ser administrada diariamente durante todo o ciclo menstrual. As doses iniciais recomendadas são de 12,5 mg/dia para pacientes com transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico ou

TDPM e de 25 mg/dia para pacientes com transtorno depressivo. Naqueles que não respondem adequadamente, a dose pode ser aumentada em 12,5 mg/dia (em intervalos de \pm uma semana) para valores máximos de 25, 37,5, 62,5 e 75 mg/dia para pacientes com TDPM, transtorno de ansiedade social, transtorno depressivo e transtorno do pânico, respectivamente. Idosos e debilitados, bem como aqueles com comprometimentos renal ou hepático grave, devem receber dose inicial de 12,5 mg/dia, titulada para um máximo de 50 mg/dia, conforme necessário.¹⁶ A eficácia e a tolerabilidade de paroxetina XR em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. O uso concomitante com inibidores da monoaminoxidase ou tioridazina é contraindicado. Os empregos simultâneos de paroxetina XR e triptofano não são recomendados.

Na descontinuação da paroxetina XR, recomenda-se redução gradual da dose, em vez de interrupção abrupta.¹⁶

CONCLUSÃO

Entre as vantagens da formulação XR de paroxetina, destaca-se a manutenção da concentração terapêuticamente efetiva no sistema circulatório por mais tempo. Essa característica evita doses subterapêuticas ou tóxicas.

Outras vantagens são: propiciar melhor tolerabilidade desde o início do tratamento (facilitando a adesão) e maior conforto ao paciente, por menor número de administrações diárias.

A paroxetina XR está aprovada para transtorno depressivo, transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico e TDPM. Demonstrou eficácia, em ensaios clínicos bem desenhados, em pacientes com esses transtornos, incluindo idosos com depressão. Comprovou, também, ser bem tolerada.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Sato S, Yeh TL. Challenges in treating patients with major depressive disorder: the impact of biological and social factors. *CNS Drugs*. 2013;27 Suppl 1:S5-10.
- Hettema JM. The nosologic relationship between generalized anxiety disorder and major depression. *Depress Anxiety*. 2008;25(4):300-16.
- Higuchi T, Hong JP, Jung HY, Watanabe Y, Kunitomi T, Kamijima K. Paroxetine controlled-release formulation in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japan and Korea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(7):655-63.
- Pae CU, Patkar AA. Paroxetine: current status in psychiatry. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(2):107-20.
- DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of paroxetine and paroxetine CR. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37 Suppl 1:29-41.
- Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dube EM. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:577-84.
- Thacharodi D, Rao KP. Rate-controlling biopolymer membranes as transdermal delivery systems for nifedipine: development and in vitro evaluations. *Biomaterials*. 1996;17(13):1307-11.
- Fond G, Macgregor A, Miot S. Nanopsychiatry - the potential role of nanotechnologies in the future of psychiatry: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(9):1067-71.
- Tanaka N, Imai K, Okimoto K, Ueda S, Tokunaga Y, Ohike A, et al. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine. *J Control Release*. 2005;108(2-3):386-95.
- Tanaka N, Imai K, Okimoto K, Ueda S, Tokunaga Y, Ohike A, et al. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): in vivo evaluation. *J Control Release*. 2006;112(1):51-6.
- Lyra MA, Soares-Sobrinho JL, Brasileiro MT, Roca MF, Baraza JA, Viana OS, et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. *Lat Am J Pharm*. 2007;26(5):784-93.
- Vendruscolo CW, Andreazza IF, Ganter JL, Ferrero C, Bresolin TM. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *Int J Pharm*. 2005;296(1-2):1-11.
- Chavanpatil MD, Jain P, Chaudhari S, Shear R, Vavia PR. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastro-retentive drug delivery system for ofloxacin. *Int J Pharm*. 2006;316(1-2):86-92.
- Bang LM, Keating GM. Paroxetine controlled release. *CNS Drugs*. 2004;18(6):355-64.
- Paxil CR (paroxetine-controlled release tablets). [Bula profissional]. Research Triangle Park, North Carolina: Glaxo-SmithKline; 2014. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/80223/download>. Acesso em: 02 de abril de 2020.
- Otsubo T, Watanabe Y, Hongo S, Inoue M, Akimoto K, Murakami K, et al. Comparative effectiveness of switching paroxetine formulation for treatment of major depressive disorder: an open-label multicenter study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:955-66.
- Kato M, Kimura T, Kimura T, Hara T. Safety and effectiveness of controlled-release paroxetine in routine clinical practice: results of a postmarketing surveillance study of patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:435-52.
- Sheehan DV, Eaddy MT, Shah MB, Mauch RP. Differences in total medical costs across the SSRIs for the treatment of depression and anxiety. *Am J Manag Care*. 2005;11(12 Suppl):S354-61.
- DeVane CL. Immediate release versus controlled release formulations: Pharmacokinetics of newer antidepressants in relation to nausea. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 18:14 9.
- Nemeroff CB. Improving antidepressant adherence. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 18:25-30.
- Eaddy M, Bramley T, Regan T. Time to antidepressant discontinuation: a comparison of controlled-release paroxetine and immediate-release selective serotonin-reuptake inhibitors. *Manag Care Interface*. 2003;16(12):22-7.
- Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD. Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1065-74.
- Trivedi MH, Pigotti TA, Perera P, Dillingham KE, Carfagno ML, Pitts CD. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled-release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1356-64.
- Lepola U, Bergtholdt B, St Lambert J, Davy KL, Ruggiero L. Controlled-release paroxetine in the treatment of patients with social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):222-9.
- Cohen LS, Soares CN, Yonkers KA, Bellew KM, Bridges IM, Steiner M. Paroxetine controlled release for premenstrual dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med*. 2004;66(5):707-13.
- Steiner M, Hirschberg AL, Bergeron R, Holland F, Gee MD, Van Erp E. Luteal phase dosing with paroxetine controlled-release (CR) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):352-60.
- Yonkers KA, Brian H, Bellew KM, Rolfe TE, Steiner M, Heller V. Paroxetine controlled release is effective in treating premenstrual dysphoric disorder: a pooled analysis of three trials. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):1105-15.
- Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):34-40.



Mitos e Verdades – Alzheimer

Rodrigo Rizek Schultz

INTRODUÇÃO

A *Alzheimer's Disease International* (ADI) estima que a cada três segundos alguém no mundo desenvolva demência. Quanto à prevalência, há um consenso de que globalmente existam cerca de 50 milhões de pessoas vivendo com essa condição. E esse índice deverá aumentar para 152 milhões em 2050 se estratégias efetivas de redução de risco não forem implementadas. Em relatório relativamente recente publicado em 2015 pela ADI, entidade maior no assunto, estimou-se que o número global anual de horas de cuidados informais prestados às pessoas com demência que vivem em seus próprios domicílios foi de cerca de 82 bilhões de horas, correspondendo a 2.089 horas por ano ou seis horas por dia. Isso é o equivalente a mais de 40 milhões de trabalhadores exercendo suas atividades em período integral no ano de 2015, um número que aumentará para 65 milhões em 2030.¹ Em pesquisa mundial, a maior já realizada por abranger 70.000 pessoas em 155 países, foram obtidos alguns resultados impressionantes, demonstrando como a população está equivocada: dois em cada três indivíduos acreditam que a demência seja um processo relacionado ao envelhecimento normal, sendo que 62% dos profissionais da saúde também pensam dessa maneira.² Ou seja, essas informações demonstram haver um enorme equívoco em função de uma carência de conhecimento sobre a questão. É absolutamente comprovado o impacto que esse grupo de

Presidente da Associação Brasileira de Alzheimer – ABRAZ Nacional.
Presidente da Federação Brasileira das Associações de Alzheimer - FEBRAZ.
Professor Titular de Neurologia da Disciplina de Clínica Médica da Universidade de Santo Amaro – UNISA

Recebido: 15 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Rizek Schultz R. Mitos e Verdades – Alzheimer. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 2): S14-S17.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4693>



doenças proporciona, principalmente a falta de um diagnóstico precoce, como da doença de Alzheimer (DA). Logo, o resultado imediato é a ausência de tratamento, seja ele farmacológico ou não farmacológico, e muitas e muitas pessoas e familiares são impactados negativamente, tendo seus problemas progredindo e sem orientações adequadas. Além dessa questão, é necessário dizer que muitos dos pacientes que se encontram em tratamento fazem uso de substâncias sem evidências de comprovação de eficácia, ou se utilizam de drogas aprovadas pelos órgãos reguladores, porém em subdoses ou no momento inoportuno da DA. Para uma evolução mais favorável é fundamental a compreensão dos mecanismos relacionados a cada droga e o conhecimento das evidências descritas para cada uma delas, bem como, evidentemente, da fisiopatologia da própria doença.^{1,2}

MITO: Os profissionais de saúde entendem que a demência é um processo patológico, mais comum em idosos.

VERDADE: Um estudo realizado em 155 países mostrou que 62% dos profissionais da saúde acreditam que a demência é um processo relacionado ao envelhecimento normal, o que pode resultar em atraso no diagnóstico da DA.²

O desenvolvimento e a obtenção de uma nova droga para o tratamento da DA é uma tarefa árdua. Primeiramente, deve-se ressaltar que para qualquer medicamento chegar às farmácias e ser utilizado pela população que tem necessidade, há um processo longo e rigoroso, envolvendo pesquisas de moléculas potencialmente interessantes e a caminhada por todas as fases do estudo com devidas análises responsáveis. Em relação à DA, por se tratar de uma doença multifatorial e com numerosos genes relacionados, essa tarefa é significativamente maior. Existem teorias sobre os mecanismos relacionados à doença, sendo que as drogas nos diversos estudos em andamento

atuam de maneiras significativamente diferentes. O aspecto positivo seria de que há diversas frentes, sendo possível que uma ou algumas delas sejam vitoriosas. Não sabemos em quanto tempo teremos uma nova droga.³

MITO: Nos últimos anos, diversos novos fármacos se tornaram disponíveis para o tratamento da DA.

VERDADE: Embora diversos alvos farmacológicos estejam sendo estudados, o último fármaco aprovado para o tratamento foi em 2003, ou seja, há 17 anos.³

MITO: Os fármacos atualmente utilizados para a DA deixarão de ser utilizados em um futuro próximo.

VERDADE: Muito provavelmente, os próximos fármacos para a DA serão modificadores de doença, retardando seu início e/ou fazendo com que a evolução seja mais lenta, sendo destinados aos pacientes que se encontram em fase inicial da DA, com comprometimento cognitivo leve, ou para indivíduos com DA assintomáticos, em uma fase pré-clínica. Portanto os medicamentos atualmente existentes também continuarão sendo utilizados, sejam em fases iniciais ou ao longo de toda a doença, baseando-se em suas atividades colinérgica e glutamatérgica.³

Na DA, ocorrem anormalidades e interferências em diferentes regiões das vias colinérgicas. Inicialmente, há um precoce acometimento e uma perda neuronal no nucleus basalis de Meynert, além de outros núcleos similares, o que ocasiona uma diminuição da colina-acetil-transferase e consequente redução na capacidade de síntese da acetilcolina. Adicionalmente, e já nas fases iniciais da doença, ocorre perda de receptores nicotínicos. O resultado final é uma redução da atividade colinérgica. Essa questão foi considerada no início, quando da compreensão

da fisiopatologia da DA a partir de evidências experimentais, e concluiu-se que parte dos sintomas da DA decorriam desse déficit, portanto, sua correção poderia trazer melhora clínica. Dessa forma surgiram as drogas inibidoras da acetilcolinesterase (IACHÉ).⁴

MITO: O sistema colinérgico tem papel pouco relevante na fisiopatologia da DA.

VERDADE: Precocemente, há redução da capacidade de síntese da acetilcolina e perda de receptores nicotínicos. O resultado é uma diminuição da atividade colinérgica, sendo essas alterações responsáveis por parte dos sintomas. Assim, o uso de inibidores da acetilcolinesterase, como a galantamina, associa-se à melhora clínica.⁴

Os IACHÉ tiveram aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) e da Anvisa há muitos anos. Seus benefícios foram demonstrados em ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, para as fases iniciais e intermediárias, e posteriormente para as etapas avançadas da DA. Os estudos foram, a princípio, desenhados por períodos de seis a doze meses, porém, com o passar do tempo, muitos pacientes continuaram sendo acompanhados, de maneira que milhares foram seguidos após anos em uso dessas medicações.⁵ Esse acompanhamento serviu para um maior conhecimento dessas drogas quanto à eficácia, à ocorrência de efeitos adversos, ao mecanismo de ação, às limitações e aos questionamentos, como quanto ao uso para o comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer. Assim sendo, metanálises e protocolos de orientações de conduta confirmaram serem essas drogas um tratamento-padrão para a DA.⁵⁻⁷ O grupo dos IACHÉ é formado por: galantamina, rivastigmina e donepezila. As três substâncias têm perfil similar, com algumas pequenas diferenças quanto ao mecanismo de ação. Todas agem inibindo

a enzima que degrada a acetilcolina na fenda sináptica.⁵

A galantamina atua inibindo a acetilcolinesterase, além de também funcionar como um modulador alostérico de receptores nicotínicos, possivelmente aumentando a transmissão colinérgica por estimulação da transmissão nicotínica pré-sináptica.⁵

MITO: A galantamina só está indicada para pacientes com demência mista.

VERDADE: A galantamina é usada para o tratamento da demência de Alzheimer de intensidade leve à moderada, com ou sem doença vascular cerebral relevante.⁵⁻⁸

MITO: Se houver insucesso do tratamento com um inibidor da acetilcolinesterase, haverá falha similar a outros fármacos da mesma classe.

VERDADE: Pacientes que não responderam ou foram intolerantes a um inibidor da acetilcolinesterase podem se adaptar e ter resposta favorável a outro fármaco da classe.⁹

MITO: A galantamina foi aprovada para uso nas fases leve e moderada da DA.

VERDADE: Seu uso é feito desde as fases iniciais da DA. Os demais inibidores da acetilcolinesterase têm a aprovação de alguns **dos órgãos de controle mundiais para as fases mais avançadas**, justamente por demonstrarem benefícios à cognição, ao comportamento ou à funcionalidade.^{10,11}

MITO: A galantamina pode ser suspensa quando o paciente iniciar o uso de memantina.

VERDADE: É importante que o inibidor da acetilcolinesterase seja mantido junto com a memantina, já que a sua interrupção se associa aos declínios funcional e cognitivo.¹²



MITO: Nas fases mais avançadas da DA, o tratamento dos distúrbios comportamentais deve ser realizado apenas com drogas psiquiátricas, como antidepressivos ou antipsicóticos.

VERDADE: A resposta dos pacientes a essas drogas nem sempre é satisfatória. Assim, os inibidores da acetilcolinesterase vêm a contribuir com as dificuldades relacionadas aos distúrbios comportamentais.^{13,14} Há evidências de que, apesar do progressivo e acentuado déficit colinérgico com o avançar dos anos, os inibidores da acetilcolinesterase mantêm seu potencial.^{10,11}

CONCLUSÃO

A galantamina é usada para o tratamento da demência do tipo Alzheimer de intensidade leve à moderada com ou sem doença vascular cerebral relevante, proporcionando benefícios à cognição, ao comportamento e à funcionalidade. Medicação bem tolerada e eficaz na DA, é importante ser introduzida quando os sintomas se iniciam, pois as evidências são de que a galantamina proporciona significativa melhora na qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alzheimer's Disease International (ALZ). World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. [Internet]. Londres: ALZ; 2015. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. Acesso em: 17 fev 2020.
2. Alzheimer's Disease International (ALZ). World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. [Internet]. Londres: ALZ; 2019. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>. Acesso em 17 fev 2020.
3. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement (NY)*. 2019;5:272-93.
4. Nordberg A. Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Biol Psychiatry*. 2001;49(3):200-210.
5. 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.
6. Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med*. 2014;275(3):251-83.
7. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169(6):557-64.
8. Coglive®. [Bula]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda.; 2020.
9. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):211-25.
10. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(2):131-45.
11. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease. A meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(2):210-6.
12. Tariot PN. Cessation of donepezil is associated with clinical decline in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease compared to continuation of donepezil or addition or substitution of memantine. *Evid Based Med*. 2013;18(2):62-3.
13. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Xu Y, Ieni JR, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(6):559-69.
14. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft A, Frölich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):39-47.



10 Pontos Chave: Topiramato

Fabíola Dach

A migrânea é uma doença caracterizada pela presença de cefaleia, sintomas gastrointestinais, disfunções autonômicas e, em alguns casos, aura.¹ Afeta aproximadamente 15% da população brasileira², pode ser bastante incapacitante³ e tem sido estimada como a condição neurológica com maior custo, em torno de 27 bilhões de dólares por ano.⁴

Clinicamente é dividida nas formas episódica e crônica. A migrânea crônica é definida como presença de, no mínimo, 15 dias de cefaleia/mês, por período maior que três meses, sendo necessário que em prazo maior ou igual a oito dias do mês haja crises típicas de migrânea.¹ É a forma mais incapacitante,⁵ ocorre em torno de 2% da população em geral e é de 2,5 a 6,5 vezes mais comum em mulheres.⁶ Estima-se que a cada ano 3% dos migranosos progridem da forma episódica para a crônica.⁷ Dentre os riscos modificáveis para a cronificação estão o uso de analgésicos, a obesidade e o número de dias de dor por mês⁸. Indivíduos com períodos maiores que quatro dias de cefaleia/mês estão em risco exponencial para a cronificação.⁹

O topiramato (100 mg/dia) é uma droga anticonvulsivante com nível A de evidência no tratamento profilático da migrânea episódica¹¹ e crônica, com ou sem uso excessivo de analgésicos.¹² Seus efeitos colaterais mais comuns são parestesias, náuseas, tontura e distúrbio de atenção, contudo na maioria das vezes são transitórios e razoavelmente bem tolerados.¹³

Em resumo, o topiramato é eficaz na redução do número mensal de dias de cefaleia, tanto na migrânea episódica como na crônica; sua eficácia independe da presença do uso abusivo de analgésicos.

Professora responsável pelos ambulatórios de cefaleia do adulto e da infância do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia. Membro da *American Headache Society*. Membro da *International Headache Society*.

Recebido: 25 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Dach F. 10 Pontos Chave: Topiramato. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S18-S21.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4692>



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
2. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):646-57.
3. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol*. 2000;57(3):418-20.
4. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12(Suppl 1):1-27.
5. Lipton RB, Stewart WF, Sawyer J, Edmeads JG. Clinical utility of an instrument assessing migraine disability: the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2001;41(9):854-61.
6. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
7. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48(1):7-15.
8. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48(1):16-25.
9. Limmroth V, Biondi D, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate in patients with episodic migraine: Reducing the risk for chronic forms of headache. *Headache*. 2007;47(1):13-21.
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
11. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD010610.
12. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalgia*. 2009;29(10):1021-7.
13. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*.

- 1 - Mecanismo de ação

O topiramato atua na prevenção de episódios de migrânea ao inibir os canais de sódio, aumentando o influxo de cloro induzido pelo ácido

gama-aminobutírico, e por seus efeitos inibitórios sobre os receptores de glutamato e sobre os canais de cálcio voltagem-dependentes.^{1,2}

- 2 - Eficácia demonstrada em estudo randomizado, duplo-cego e controlado

Em um estudo randomizado com 487 pacientes, o topiramato promoveu redução do número de crises mensais de migrânea nas doses de 100 mg/dia (de $5,4 \pm 2,2$ para $3,3 \pm 2,9$; $p < 0,001$) e 200 mg/dia (de $5,6 \pm 2,6$ para $3,3 \pm 2,9$; $p < 0,001$). Uma proporção maior de pacientes dos grupos “topiramato 100 mg” (54,0%) e “200 mg” (52,3%) apresentam redução $\geq 50\%$ das crises de migrânea em comparação ao grupo “placebo” (22,6%; $p < 0,001$).³

- 3 - Eficácia na migrânea crônica

Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, com duração de 16 semanas, incluiu 306 pacientes com 15 ou mais episódios de cefaleia por mês (pelo menos metade com características de migrânea). O topiramato promoveu reduções significativas dos números de dias e de crises de migrânea ($p \leq 0,01$) em comparação ao placebo.⁴

- 4 - Melhora da qualidade de vida e do funcionamento

Uma análise conjunta de três estudos randomizados e controlados, com um total de 734 pacientes e seguimento de seis meses, mostrou que o topiramato melhora significativamente a funcionalidade e a qualidade de vida (conforme demonstrado por melhora do Questionário Específico de Migrânea – MSQ – em seus três domínios – restrição, prevenção e emocional).⁵

- 5 - Eficácia em pacientes com migrânea crônica e abuso de medicamentos

Uma análise de subgrupo de pacientes com abuso de medicamentos para alívio da dor mostrou

que o topiramato se associa à redução de $3,5 \pm 7,1$ do número de dias por mês com crises em relação ao basal, em comparação ao aumento de $0,8 \pm 4,8$ dias com o placebo ($p = 0,03$).⁶ Um estudo norte-americano também mostrou redução dos dias com crises com o topiramato, em comparação ao placebo, em pacientes com abuso de medicamentos ($p = 0,037$).⁷

- 6 - Eficácia na redução da frequência de crises

Uma metanálise de 17 estudos prospectivos e controlados (total de 1.737 pacientes) mostrou que o topiramato promove redução considerável da frequência de crises de migrânea e se associa ao dobro do número de respondedores em comparação ao placebo (Risco relativo: 2,02; intervalo de confiança: 1,57 – 2,60; número necessário tratar: 4).⁸

- 7 - Menor necessidade de atendimentos de urgência e hospitalização

Um estudo de prática clínica “mundo real”, com 2.645 pacientes, mostrou que o uso do topiramato se associou à redução de 46% da necessidade de atendimento de urgência, à diminuição de 39% de realização de exames de imagem e a 33% menos internações hospitalares.⁹

- 8 - Recomendado pelas diretrizes

O topiramato é recomendado pelas diretrizes de prevenção de episódios de migrânea da *American Academy of Neurology* como nível A, sendo considerado um fármaco que possui evidências fortes de sua eficácia.¹⁰

- 9 - Fácil titulação da dose

O tratamento profilático da migrânea deve ser iniciado com 25 mg, em dose noturna, durante uma semana. Após, deve-se aumentar a dose

em 25 mg/dia, uma vez por semana, até obter o resultado clínico desejado. A administração deve ser feita em duas doses diárias. Alguns pacientes já obtêm resultado com dose diária total de 50 mg/dia (25 mg, a cada 12 horas), e a dose máxima é de 200 mg/dia (100 mg a cada 12 horas).¹¹

- 10 – Segurança

O topiramato é estudado há mais de duas décadas, inclusive com vigilância pós-comercialização, sendo bem estabelecido seu perfil de segurança e tolerabilidade.¹ Eventos adversos, quando ocorrem, são geralmente de intensidades leve/moderada e dose-dependentes. Os resultados indesejados são mais frequentes durante a fase de titulação do fármaco e, se não ocorrem nas primeiras seis semanas de uso, pouco provavelmente ocorrerão após.¹

- Migrânea

A migrânea é a terceira doença mais comum em todo o mundo, sendo a principal causa de incapacidade em pessoas com menos de 50 anos de idade e representa um importante problema de saúde pública, com custos diretos e indiretos.^{1,12} Os objetivos do tratamento profilático da migrânea são a redução da frequência das crises e as diminuições da duração e da intensidade delas. Outros benefícios incluem a melhora do funcionamento e a diminuição da incapacidade.¹

- Topiramato

O topiramato é um fármaco anticonvulsivante que age na prevenção de episódios de migrânea^{1,2}, sendo recomendado pelas diretrizes atuais como nível A, com fortes evidências para seu uso.¹⁰ Diversos estudos clínicos randomizados e metanálise demonstraram que o topiramato se associa à redução do número de episódios de migrânea, assim como às diminuições da intensidade e da duração das crises em adultos,^{1,3,8}



sendo também eficaz na migrânea crônica.⁴ O topiramato ainda reduz a incapacidade e melhora a qualidade de vida, diminuindo a necessidade de procura por atendimento de urgência por causa da dor.^{5,9}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*. 2017;57(1):165-78.
2. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(2):120-42.
3. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490-5.
4. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170-80.
5. Diamond M, Dahlöf C, Papadopoulos G, Neto W, Wu SC. Topiramate improves health-related quality of life when used to prevent migraine. *Headache*. 2005;45(8):1023-30.
6. Diener HC, Bussone G, Van Oene J, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby P, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007; 27(7):814-23.
7. Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Bigal ME, Bussone G, Silberstein SD, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia*. 2009;29(10):1021-7.
8. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD010610.
9. Silberstein SD, Feliu AL, Rupnow MF, Blount AC, Boccuzzi SJ. Topiramate in migraine prophylaxis: long-term impact on resource utilization and cost. *Headache*. 2007;47(4):500-10.
10. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337-45.
11. Égide®. [Bula]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda.; 2016.
12. Peres MFP, Queiroz LP, Rocha-Filho PS, Sarmento EM, Katsarava Z, Steiner TJ. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys. *J Headache Pain*. 2019;20(1):85.



10 Pontos Chave: Sumatriptana + Naproxeno

Célia Roesler

A migrânea ocupa a segunda posição entre as doenças que mais causam anos de incapacidade e o sexto lugar entre as mais prevalentes.¹ No Brasil, afeta cerca de 15% da população², sendo que a prevalência global é estimada entre 2,6% e 21,7%.³ Quando tratamos uma crise de migrânea não queremos somente o alívio da dor, mas também sua ausência em, pelo menos, duas horas.

Por isso, orientamos ao paciente que use a medicação da crise nos primeiros sinais de que ela vai aparecer, pois, o que observamos na prática clínica é que aqueles pacientes que utilizam a medicação logo no início da dor, obtém resultados melhores. Drogas com diferentes mecanismos de ação podem ter efeitos adicionais, sendo mais eficazes que uma substância isolada, além de permitirem o uso de doses menores.⁴ Portanto, a terapia combinada (sumatriptana + naproxeno sódico) reduz significativamente a porcentagem da recorrência da migrânea,⁵ melhorando a qualidade de vida e a produtividade dos que sofrem com essa doença.^{6,7}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD 2016 Disease and Injuri Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 194 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*.2017 Sep 16;390(10100):1211-59.
2. Queiroz L, Peres MF, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, et al. A Nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia*.2009 Jun;29(6):642-9.
3. Yeh WZ, Blizzard L, Taylor BV. What is the actual prevalence of migraine? *Brain Behav*.2018 Jun;8(6):e00950.
4. Pascual J, Leira R, Lainez JM. Combination therapy for chronic migraine *Cephalalgia*. 2003;23:961-2.

Membro titular da Academia Brasileira de Neurologia.
Membro da *International Headache Society*.
Membro da Sociedade Brasileira de Cefaleia.
Secretária do Departamento Científico de Cefaleia da Academia Brasileira de Neurologia (ABN).

Recebido: 25 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipmedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Roesler C. 10 Pontos Chave: Sumatriptana + Naproxeno. *Med Int Méx*. 2020; 36 (Supl. 3): S22-S25.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4691>



5. Krymchantowski AV, Bigal ME. Polytherapy in the preventive and acute treatment of migraine: fundamentals for changing the approach. *Expert Rev Neurother.* 2006 Mar;6(3):283-9.

- 1 – Sumatriptana

A sumatriptana é um agonista serotoninérgico com ação seletiva sobre os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, que estão presentes nos vasos sanguíneos intracranianos, na substância nigra, nos gânglios da base e em nervos sensitivos do sistema trigêmeo.^{1,2} A sumatriptana promove alívio da dor por vasoconstricção de vasos sanguíneos cranianos dilatados, redução da inflamação neurogênica, inibição das liberações de serotonina e neuropeptídeos e inibição da sinalização central da dor no sistema trigeminovascular.^{1,2} Apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente duas horas.¹

- 2 – Naproxeno

O naproxeno é um anti-inflamatório não esteroide com ação analgésica.^{1,2} Age reduzindo os precursores das prostaglandinas ao inibir a enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2).^{1,2} Apresenta meia-vida de eliminação de aproximadamente 19 horas.¹

- 3 - Alívio rápido da cefaleia associada à migrânea

Em dois grandes estudos multicêntricos conjuntos (n = 1.461 e n = 1.495), a combinação sumatriptana + naproxeno, em dose única, associou-se à maior proporção de pacientes com alívio da dor (65% e 57% nos estudos 1 e 2, respectivamente) em até duas horas do que o placebo (28% e 29%; p < 0,001 para ambos). A combinação também foi mais eficaz que os usos isolados de sumatriptana (55% e 50%; p = 0,009 e p = 0,03, respectivamente) e naproxeno (44% e 43%; p < 0,001 para ambos).³

- 4 - Eficácia sustentada

O alívio da dor observado nas primeiras horas nos dois estudos multicêntricos se manteve durante 24 horas após o uso de dose única de sumatriptana + naproxeno, sendo a combinação mais eficaz que o placebo (p < 0,001). A associação ainda foi mais eficaz em manter o paciente sem náuseas (p < 0,001), fonofobia (p < 0,001) e fotofobia (p < 0,001).³

- 5 - Eficácia para pacientes com migrânea que não responderam ao uso isolado de triptano

Dois estudos randomizados e duplos-cegos demonstraram que a associação entre sumatriptana e naproxeno foi superior ao placebo no alívio sustentado (dor entre duas e 24 horas após uso) da dor e no alívio imediato da dor duas horas depois do uso em pacientes que descontinuaram a utilização prévia de triptano (uso prévio de 3,3 triptanos em média) por falta de resposta ou intolerância.⁴

- 6 - Redução da recorrência dos sintomas

Em estudo que incluiu pacientes com história de recorrência de sintomas após uso de triptano, o emprego da combinação sumatriptana + naproxeno se associou à taxa de recorrência de apenas 14,2%, em comparação ao índice de 62,5% com a utilização de triptano isolado (p < 0,0001).⁵ Em estudo randomizado posterior, o uso de sumatriptana + naproxeno se associou à taxa de recorrência de 25,5% versus 59% com sumatriptana/placebo.⁵

- 7 - Redução dos sintomas associados à cefaleia na migrânea

Um estudo cruzado, randomizado e controlado com placebo, que avaliou diversas crises

de migrânea, mostrou que a combinação sumatriptana + naproxeno se associa a menos episódios de náuseas, fonofobia e fotofobia, em comparação ao placebo.⁶ Outros dois estudos randomizados, duplos-cegos e controlados (n = 576 e 535, respectivamente), confirmaram a eficácia na redução desses sintomas, e mostram, também, alívio daqueles não tradicionais, como dor cervical.⁷

- 8 - Melhora da produtividade e da funcionalidade

Estudos randomizados que avaliaram a produtividade demonstraram que a combinação sumatriptana + naproxeno se associa à menor perda da produtividade total do que o placebo ($p < 0,001$) e do que os usos isolados de naproxeno ($p = 0,016$) ou sumatriptana ($p = 0,002$).⁸ Além disso, uma maior proporção de pacientes que apresentavam comprometimento importante do funcionamento e que foram tratados com sumatriptana + naproxeno apresentaram melhora mais evidente da funcionalidade em comparação aos que receberam placebo ($p < 0,001$).⁸

- 9 - Eficácia na migrânea associada ao ciclo menstrual

Dois estudos multicêntricos, randomizados e controlados, com mulheres com migrânea associada à menstruação e dismenorria, demonstraram que o uso de sumatriptana + naproxeno, administrada em até uma hora após início dos sintomas, associa-se à maior proporção de pacientes sem dor após duas horas (42% vs. 23% no grupo “placebo” e 52% vs. 22% no grupo “placebo”; $p < 0,001$ para ambos os estudos). A superioridade de sumatriptana + naproxeno, em comparação ao placebo, manteve-se por 48 horas ($p = 0,04$ e $p < 0,001$).⁹

- 10 - Perfil favorável de efeitos adversos

Os estudos randomizados e controlados em longo prazo demonstraram que a combinação sumatriptana + naproxeno é, em geral, segura e bem tolerada, com perfil favorável de efeitos adversos.^{1,2} Em relação à segurança cardiovascular, eventos cardiovasculares são raros com triptanos, e o naproxeno não parece alterar o risco cardiovascular.² Finalmente, por sua ação seletiva sobre os receptores serotoninérgicos 5HT_{1B} e 5HT_{1D}^{1,2}, a sumatriptana se associa à melhor tolerabilidade e a menos efeitos adversos do que os agentes não seletivos, como os derivados do ergot, os quais, por sua atividade parcial sobre receptores triptaminérgicos, dopaminérgicos e alfa-adrenérgicos, podem causar vasoconstrição periférica e intracraniana, assim como depressão de centros vasomotores cerebrais, aumentando o risco de efeitos adversos cardiovasculares e vasculares periféricos.¹⁰

- Migrânea

A migrânea é uma cefaleia primária, geralmente de forte intensidade e com característica pulsátil, frequentemente acompanhada de náuseas, fotofobia e fonofobia. É comum em adultos e também em crianças e adolescentes.¹

A migrânea, além do comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, associa-se à perda da funcionalidade e ao absenteísmo profissional, sendo atualmente a principal causa de incapacidade em indivíduos com menos de 50 anos de idade.¹¹

A terapia da migrânea envolve três aspectos: evitar fatores desencadeantes de crises, iniciar tratamento das crises agudas e a abordagem profilática nos indivíduos com crises frequentes e graves.¹² A combinação sumatriptana + naproxeno tem se mostrado eficaz e segura, em



dose única, no tratamento das crises agudas de migrânea.¹⁻⁵

- Sumatriptana + Naproxeno

A combinação sumatriptana + naproxeno inclui um triptano com ação seletiva sobre os receptores 5HT_{1B} e 5HT_{1D}, o que potencialmente diminui a incidência de eventos adversos, e um anti-inflamatório não esteroide com meia-vida prolongada.^{1,2}

A sumatriptana + naproxeno, em dose única, promove alívio rápido e sustentado da cefaleia em adultos^{1,3}, além de se associar à melhora de outros sintomas, como náuseas, fonofobia e fotofobia^{6,7} e prevenir a recorrência de tais sinais.⁵ De forma importante, a combinação também se mostrou eficaz em pacientes não respondedores ao uso isolado de triptano.⁴

Como resultado de sua eficácia, a combinação se associa também às melhoras da produtividade e da funcionalidade, que frequentemente estão comprometidas nesses pacientes.⁸

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Syed YY. Sumatriptan/Naproxen Sodium: A Review in Migraine. *Drugs*. 2016;76(1):111–21.
2. Khoury CK, Couch JR. Sumatriptan-naproxen fixed combination for acute treatment of migraine: a critical appraisal. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:9-17.
3. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA*. 2007;297(13):1443-54.
4. Mathew NT, Landy S, Stark S, Tietjen GE, Derosier FJ, White J, et al. Fixed-dose sumatriptan and naproxen in poor responders to triptans with a short half-life. *Headache*. 2009;49(7):971-82.
5. Krymchantowski AV. Naproxen sodium decreases migraine recurrence when administered with sumatriptan. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2B):428-30.
6. Lipton RB, Dodick DW, Adelman JU, Kaniecki RG, Lener SE, White JD, et al. Consistency of response to sumatriptan/naproxen sodium in a placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*. 2009;29(8):826-36.
7. Silberstein SD, Mannix LK, Goldstein J, Couch JR, Byrd SC, Ames MH, et al. Multimechanistic (sumatriptan–naproxen) early intervention for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;71(2):114–21.
8. Landy S, DeRossett SE, Rapoport A, Rothrock J, Ames MH, McDonald SA, et al. Two double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled, single-dose studies of sumatriptan/naproxen sodium in the acute treatment of migraine: function, productivity, and satisfaction outcomes. *MedGenMed*. 2007;9(2):53.
9. Mannix LK, Martin VT, Cady RK, Diamond ML, Lener SE, White JD, et al. Combination treatment for menstrual migraine and dysmenorrhea using sumatriptan naproxen: two randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2009;114(1):106–13.
10. Khoury CK, Couch JR. Sumatriptan-naproxen fixed combination for acute treatment of migraine: a critical appraisal. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:9-17.
11. Peres MFP, Queiroz LP, Rocha-Filho PS, Sarmiento EM, Katsarava Z, Steiner TJ. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from twonational surveys. *J Headache Pain*. 2019;20(1):85.
12. Charles A. Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(6):553-61.



10 Pontos Chave – Cloridrato de bupirona

Primo Paganini Neto

Discorrer sobre o agonismo 5HT1A como sendo o único mecanismo de ação da bupirona seria reduzir seu vasto campo de atuação no alívio de sintomas psiquiátricos.¹ De fato, há o agonismo total 5HT1A pré-sináptico, que permite que os estoques de serotonina sejam repostos, além do agonismo parcial 5HT1A pós-sináptico; sabe-se que tal receptor está implicado na resolução de sintomas depressivos e cognitivos. Porém há que se considerar, também, o antagonismo 5HT2A.¹ O receptor 5HT2A está presente nos neurônios de noradrenalina, dopamina e glutamato, e é através dele que a serotonina exerce sua função inibitória em tais neurotransmissores. Assim, seu bloqueio eleva os tônus noradrenérgico, dopaminérgico e glutamatérgico.^{1,2} O bloqueio 5HT2A também explica a baixa taxa de disfunção sexual quando a bupirona é utilizada em associação aos inibidores seletivos de recaptção de serotonina.³ Inicialmente elaborada para tratamento de sintomas psicóticos, a bupirona também antagoniza receptores D2, D3 e D4.³ Os estudos de eficácia demonstram sua importância no tratamento da ansiedade generalizada, entretanto as propriedades farmacológicas da bupirona vão além do alívio de tal condição devido ao seu mecanismo de ação multimodal. A bupirona possui um metabólito ativo que bloqueia os receptores alfa-2, o que sabidamente eleva os níveis de noradrenalina e serotonina.² Além disso, conforme observado com outros psicotrópicos, proporciona neurogênese no giro denteado do hipocampo.³ O mecanismo de ação da bupirona, associado às evidências de eficácia dos estudos clínicos, coloca essa molécula em uma posição central nos tratamentos de quadros ansiosos.³

Médico psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/ HCFMUSP)

Recebido: 01 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Paganini Neto P. 10 Pontos Chave – Cloridrato de bupirona. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S26-S29.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4689>



REFERÊNCIAS

1. Loane C, Politis M. Buspirone: What is it all about? *Brain Res.* 2012;1461:111-8.
2. Stahl SM. *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas.* 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
3. Howland RH. Buspirone: Back to the Future. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2015;53(11):21-4.

- 1 - Principais ações da buspirona

A buspirona apresenta ação agonista parcial sobre os receptores de serotonina (1A) pós-sinápticos, ação antagonista sobre receptores dopaminérgicos pré-sinápticos e ação agonista sobre os receptores alfa-1-adrenérgicos. Não se liga a receptores benzodiazepínicos e não influencia a atividade inibitória do ácido gama-aminobutírico, além de não possuir efeitos anticolinérgicos ou anti-histamínicos.^{1,2}

- 2 - Eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

Um estudo randomizado e duplo-cego mostrou que a buspirona se associa à redução significativa (14 pontos) da pontuação da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) ($p < 0,0001$) em pacientes com TAG, sendo que a melhora significativa é observada desde a primeira semana de tratamento ($p < 0,0001$).³ Em análise conjunta de seis estudos duplos-cegos ($n = 367$), pacientes com TAG moderada/grave apresentaram diminuição mais acentuada da pontuação total HAM-A com a buspirona do que com o placebo (-14,6 vs. -8,9 pontos com buspirona e placebo, respectivamente; $p < 0,001$) após quatro semanas de tratamento. A redução foi considerável tanto dos sintomas psíquicos como dos somáticos.⁴

- 3 - Eficácia semelhante à dos benzodiazepínicos no TAG

Na análise conjunta de estudos duplos-cegos realizada por Cohn e col., (1989) as reduções

da pontuação HAM-A foram semelhantes com buspirona e diazepam após quatro semanas de tratamento.⁴ Dessa forma, a buspirona representa uma opção eficaz e não associada aos efeitos adversos conhecidos dos benzodiazepínicos.²

- 4 - Eficácia em longo prazo no tratamento do TAG

Um grande estudo multicêntrico ($n = 700$), com seguimento de 12 meses, mostrou que a buspirona se associa à redução significativa da ansiedade, em avaliações pela escala HAM-A e por escalas de opiniões do paciente (*Patient Opinion of Improvement*) e do médico (*Physician Global Opinion of Improvement*) em pacientes com TAG de longa duração.⁵

- 5 - Eficácia demonstrada em metanálise no tratamento do TAG

Uma metanálise importante de estudos randomizados publicada na *The Lancet*, em 2019, mostrou que a buspirona é eficaz para adultos com transtornos de ansiedade generalizada. A buspirona se associou à diminuição de -2,37 (de -3,83 a -0,91) na escala HAM-A em comparação ao placebo.⁶

- 6 - Ausência de sintomas de abstinência com interrupção do fármaco

Um estudo randomizado, duplo-cego e comparativo, com pacientes que foram diagnosticados com TAG, mostrou que a buspirona não se associa a sintomas de abstinência, enquanto estes ocorrem nos pacientes em uso de benzodiazepínicos. Após a substituição do fármaco ativo por placebo (de forma cega), os pacientes do grupo “buspirona” não apresentaram piora nas escalas CPRS (*Comprehensive Psychopathological Rating Scale*) ou BSA (*Brief Scale for Anxiety*), enquanto no grupo “diazepam” houve

piora na pontuação das escalas após interrupção do fármaco ($p < 0,001$).⁷

- 7 - Melhora de sintomas depressivos associados ao TAG

Em estudo randomizado, duplo-cego e controlado, a bupiriona se associou à redução dos sintomas depressivos de pacientes com TAG, com diminuição de 52% da pontuação da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D).³ Esses achados foram confirmados em estudo multicêntrico que mostrou uma queda de 5,7 pontos na escala HAM-D, significativamente superior àquela obtida com o placebo ($p < 0,05$).⁸

- 8 - Eficácia no tratamento do TAG em indivíduos com síndrome de dependência do álcool

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado mostrou que a bupiriona é eficaz e superior ao placebo na melhora dos sintomas de ansiedade, avaliados pela escala HAM-A (diferença: -2,60; $p = 0,013$) em tratamento iniciado imediatamente após o abandono do abuso do álcool.⁹ Outro estudo também mostrou melhora da ansiedade (redução da pontuação HAM-A ($p = 0,006$)) em pacientes com abuso leve a moderado de álcool.¹⁰

- 9 - Ausência de efeitos sedativos

A bupiriona não causa sedação e não se associa à piora psicomotora ou à lentificação da reação mental, diferentemente dos benzodiazepínicos. Esse perfil faz com que ela seja particularmente útil em idosos, por não aumentar o risco de quedas ou fraturas por efeito sedativo ou hipotensão ortostática.¹¹

- 10 – Segurança

A incidência de efeitos adversos com a bupiriona é de aproximadamente 10%, sendo comparável

àquela observada com o placebo. A ocorrência de fadiga é de três a quatro vezes menor do que com benzodiazepínicos. Os sintomas mais frequentes são distúrbios gastrointestinais (6,0%), tontura (6,6%) e cefaleia (4,9%). Os efeitos adversos são mais frequentes no início do tratamento e tendem a diminuir com o uso.¹²

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um dos mais comuns na prática clínica, com prevalências de 7,7% em mulheres e de 4,6% em homens, durante a vida.¹³ De acordo com o DSM-V, o diagnóstico do TAG é feito conforme os critérios abaixo:¹⁴

- Ansiedade e preocupação excessivas que ocorrem na maioria dos dias por pelo menos seis meses.
- O indivíduo acha difícil controlar a preocupação.
- A ansiedade e a preocupação estão associadas com três ou mais dos seguintes sintomas: inquietação ou se sentir no limite; cansaço fácil; dificuldade de concentração ou sentir que a mente sofre um “apagão”; irritabilidade; tensão muscular e distúrbio do sono.
- A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento significativo ou comprometimento dos funcionamentos social, profissional ou de outras áreas.
- O distúrbio não é atribuível a substâncias ou doenças clínicas.
- O distúrbio não é mais bem explicado por outro transtorno psiquiátrico.

Loane e col. (2012) definiram recentemente a bupiriona como um fármaco antigo com um futuro interessante.² A bupiriona é um medicamento com características únicas, bom



perfil de segurança e eficácia.² Estudos clínicos randomizados e uma metanálise demonstraram sua eficácia no tratamento do TAG, tanto na abordagem em curto prazo como em períodos mais longos.²⁻⁶

REFERÊNCIAS

1. Howland RH. Buspirona: Back to the future. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2015;53(11):21-4.
2. Loane C, Politis M. Buspirona: what is it all about? *2012;1461:111-8.*
3. Sramek JJ, Frackiewicz EJ, Cutler NR. Efficacy and safety of two dosing regimens of buspirona in the treatment of outpatients with persistent anxiety. *Clin Ther.* 1997;19(3):498-506.
4. Cohn JB, Rickels K. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirona, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr Med Res Opin.* 1989;11(5):304-20.
5. Feighner JP. Buspirona in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 1987;48(Suppl):3-6.
6. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;393(10173):768-77.
7. Murphy SM, Owen R, Tyrer P. Comparative assessment of efficacy and withdrawal symptoms after 6 and 12 weeks' treatment with diazepam or buspirona. *Br J Psychiatry.* 1989;154:529-34.
8. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, Hornig-Rohan M, Amsterdam JD, Stahl SM, et al. Efficacy of buspirona in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry.* 1996;57(7):287-91.
9. Tollefson GD, Montague-Clouse J, Tollefson SL. Treatment of comorbid generalized anxiety in a recently detoxified alcoholic population with a selective serotonergic drug (buspirona). *J Clin Psychopharmacol.* 1992;12(1):19-26.
10. Bruno F. Buspirona treatment of alcoholic patients. *Psychopathology.* 1989;22(Suppl 1):49-59.
11. Pecknold, JC. A Risk-Benefit Assessment of Buspirona in the Treatment of Anxiety Disorders. *Drug Saf.* 1997;16(2):118-132.
12. Goa KL, Ward A. Buspirona. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs.* 1986;32(2):114-29.
13. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician.* 2015;91(9):617-24.
14. American Psychiatric Association. Anxiety Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).* 5th. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013



3X1 Obesidade e sobrepeso: Efetividade e Segurança no tratamento em longo prazo¹⁻⁴

Alexandre Hohl

RESUMO DO ARTIGO

Resumo feito com base no artigo original: Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Galieva MO. *Obes Facts*. 2018;11(4):335-43.

A eficácia e a segurança da terapia com sibutramina em longo prazo na prática clínica de rotina foram avaliadas no robusto estudo PRIMAVERA. Os autores acompanharam 98.774 pacientes (82,3% mulheres, 17,7% homens) de 142 cidades da Federação Russa. A idade média dos pacientes foi de $39,39 \pm 10,38$ anos, o peso corporal médio foi de $99,1 \pm 14,28$ kg e o Índice de Massa Corporal (IMC) médio foi de $35,7 \pm 4,41$ kg/m². A duração da terapia com sibutramina foi determinada pelos médicos participantes do estudo: 59,3% dos pacientes tomaram o medicamento por seis meses, 37,7% deles por 12 meses e 3% fizeram tratamento por apenas três meses. A redução do IMC correlacionou-se com a duração do tratamento: $3,4 \pm 1,53$ kg/m² após três meses de terapia, $5,4 \pm 2,22$ kg/m² depois de seis meses e $7,2 \pm 3,07$ kg/m² em 12 meses. As reduções do peso corporal após três, seis e 12 meses de tratamento foram de 9,5%, 15,1% e 19,7%, respectivamente. A perda de peso corporal associada à terapia com sibutramina foi acompanhada por uma leve diminuição da pressão arterial e não levou a nenhum aumento significativo da frequência cardíaca. Em conclusão, os autores confirmaram a falta de crescimento do risco do uso de sibutramina na prática clínica de rotina para pacientes sem doença cardiovascular subjacente e baixa taxa de eventos adversos.

Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) - Gestão 2015/2016 Mestre em Neurociências - Doutor e pós-doutor em Ciências Médicas - Professor de Endocrinologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Recebido: 01 de Agosto de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Hohl A. 3X1 Obesidade e sobrepeso: Efetividade e Segurança no tratamento em longo prazo¹⁻⁴. *Med Int Méx*. 2020; 36 (Supl. 3): S30-S33.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4688>



COMENTÁRIO

Apesar de existir uma estratégia global para nutrição, atividade física e saúde, o número de pessoas com sobrepeso e obesidade está se multiplicando ano a ano. Conforme relatado em 2016 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 13% da população mundial adulta estava obesa, sendo que no período de 2017-2018 a prevalência de obesidade nos Estados Unidos ultrapassou 42% entre os adultos. No nosso meio, o número de brasileiros com obesidade cresceu 67,8% entre 2006 e 2018, aumentando o predomínio de 11,8% para 19,8% no mesmo período¹⁻⁴.

A farmacoterapia no tratamento da obesidade é usada para aumentar o número de pacientes que alcançam resultados clinicamente significativos. Dado que a obesidade está frequentemente associada a distúrbios funcionais no hipotálamo e em outros centros responsáveis pelo comportamento alimentar, bem como a certas alterações do metabolismo dos neurotransmissores, a prescrição de medicamentos de ação central parece ser bem justificada⁵.

A sibutramina tem sido usada na prática clínica de rotina há mais de 20 anos⁵. Uma recente metanálise de estudos randomizados controlados por placebo demonstrou que a eficácia do tratamento da obesidade aumenta substancialmente após a administração de sibutramina. Os números de pacientes que alcançaram uma redução de peso em 5% e 10% do seu peso inicial cresceram 32% e 18%, respectivamente⁶. A terapia com sibutramina também afeta os resultados em longo prazo, com um aumento de 10 a 30% do número de pessoas que mantêm com sucesso sua diminuição de peso corporal ("bem-sucedido" significa a manutenção de 80 a 100% do peso perdido). Os efeitos metabólicos da sibutramina incluem decréscimo na circunferência da cintura, diminuição do nível

de triglicerídeos (TG), diminuição dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e reduções dos valores dos valores de glicohemoglobina (HbA1C) e glicemia de jejum em pacientes com o tipo 2 diabetes mellitus (DM2) e obesidade⁵.

Em tempos de pandemia, várias das morbidades relacionadas à obesidade estão associadas a maior risco de morte por doença de coronavírus 2019 (COVID-19). Pacientes obesos apresentam piores resultados com a infecção por COVID-19, incluindo insuficiência respiratória, necessidade de ventilação mecânica e maior mortalidade. Os médicos precisam ser mais agressivos ao tratar pacientes obesos, especialmente obesos graves, com infecção por COVID-19⁷. Nunca foi tão importante manter um peso saudável.

CASO CLÍNICO

Identificação: M.J.S., mulher, 33 anos, casada, empresária.

Queixa principal: "Obesidade".

História médica atual: Paciente com história de sobrepeso iniciada na adolescência e que foi se agravando com o passar dos anos. Fez várias tentativas de dietas, com alguma perda de peso seguida do "efeito sanfona". Diz que não come muito e não tem compulsão alimentar. Refere que o excesso de peso impacta negativamente a sua autoestima e o seu humor. Relata ingestão excessiva de carboidratos, particularmente doces. História de duas gestações (G2C2A0) com ganho de mais de 20 kg em cada uma delas (e nunca voltava ao seu peso anterior no puerpério). Usa DIU de cobre e prata como método anticoncepcional. Decidiu procurar um endocrinologista pela primeira vez para fazer uma avaliação médica, pois sente que "já não é uma pessoa saudável". Nunca usou medicamento para perda de peso. História médica pregressa: Duas cesarianas prévias.

História médica familiar: Pai falecido [infarto agudo do miocárdio (IAM) aos 58 anos]. Mãe com DM2 e hipotireoidismo (60 anos). Atividade física: Faz caminhada três vezes por semana, irregularmente. Ingere vinho de duas a três vezes por semana. Nega tabagismo.

EXAME FÍSICO:

PA: 120 x 80 mmHg	FC: 68 bpm	PESO: 81 kg
ALTURA: 1,61 m	IMC: 32 kg/m ²	CINTURA/ABDOME: 94 cm
TIREÓIDE: normotireoides, sem nódulos	AC E AP: sem hipertúndulos	ABDOME: globoso, indolor

PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; AC: ausculta cardíaca; AP: ausculta pulmonar.

EXAMES LABORATORIAIS:

GLICEMIA DE JEJUM: 185 mg/dL	GLICEMIA 2H PÓS 75G DE GLICOSE: 139 mg/dL	HEMOGLOBINA GLICADA: 6,4%
COLESTEROL TOTAL: 205 mg/dL	HDL-COLESTEROL: 68 mg/dL	LDL-COLESTEROL: 104 mg/dL
TRIGLICERÍDEOS: 185 mg/dL	TGO: 64 U/L	TGP: 59 U/L
CREATININA: 0,9 mg/dL	URINA E: normal	TFGe: 84 mL/min/1,73m ²
TSH: 1,6 mIU/L		

TGO: transaminase glutâmico-aspartática; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TSH: hormônio estimulador da Tireoide.

EXAMES DE IMAGEM:

ULTRASSOM DE ABDOME TOTAL:
Esteatose hepática grau I
Litase biliar

EXAME FÍSICO:

PA: 120 x 80 mmHg	FC: 72 bpm	PESO: 74 kg (perda de 7 kg = 8,6% do peso inicial)
ALTURA: 1,61 m	IMC: 28,7 kg/m ²	CINTURA/ABDOME: 87 cm (perda de 7 cm em 4 meses de tratamento)

PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal.

EXAMES LABORATORIAIS:

GLICEMIA DE JEJUM: 8 mg/dL		HEMOGLOBINA GLICADA: 5,7%
COLESTEROL TOTAL: 130 mg/dL	HDL-COLESTEROL: 72 mg/dL	LDL-COLESTEROL: 52 mg/dL
TRIGLICERÍDEOS: 100 mg/dL	TGO: 49 U/L	TGP: 44 U/L

TGO: transaminase glutâmico-aspartática; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica.

Na continuidade do tratamento, além da dieta e da atividade física, optou-se por manter o uso da sibutramina (dose de 10 mg ao dia) com o objetivo de atingir um peso dentro da faixa da normalidade (IMC < 25 kg/m² e cintura abdominal < 80 cm).

CONCLUSÃO

A obesidade impõe limitações à vida cotidiana e interfere na habilidade para trabalhar e/ou estudar, na vida social, na satisfação/preocupação dos familiares e amigos, na autoestima e no bem-estar mental. Apesar do conhecimento crescente acerca da patogênese da obesidade, as modalidades terapêuticas disponíveis ainda são limitadas. As adesões às orientações dietéticas e à prática de atividades físicas são baixas em longo prazo, sem um acompanhamento profissional adequado. A sibutramina é uma das poucas drogas aprovadas no nosso meio para o controle da obesidade, com ótima efetividade, e traz uma experiência de uso de mais de 20 anos entre os médicos no Brasil. Destacam-se os benefícios da perda de peso obtida com o uso de sibutramina, além da redução de limitações às atividades e diminuição de riscos à saúde.

REFERÊNCIAS

1. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Lancet. 2017 Dec 16;390(10113):2627-42.

CASO CLÍNICO – EVOLUÇÃO

A paciente recebeu orientação nutricional especializada e foi incentivada a buscar uma meta de 250 minutos de atividade física regular por semana. Foi prescrita sibutramina 10 mg, um comprimido ao dia.

Após um mês, a paciente retorna com uma perda ponderal de 2,5 kg e 2 cm de cintura abdominal. Nega efeitos adversos associados ao uso da sibutramina. Por ainda apresentar alguns períodos com abuso de doces, optou-se por aumentar a dose da sibutramina para 15 mg ao dia.

A paciente retorna após quatro meses de tratamento trazendo novos exames complementares, com uma aderência à dieta muito boa e fazendo cerca de 200 minutos de atividade física por semana. Relata estar muito feliz com o resultado e com sua nova condição de saúde.



2. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020 Feb;(360):1-8.
3. Hohl A, Usuy Jr E, Ronsoni MF, Lee S, Ramos A. Epidemiologia da obesidade e da esteatose hepática. In: Campos JM, Usuy Jr EN, Silva LB, editores. Gastroenterologia e Endoscopia Bariátrica Terapêutica. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Thieme Revinter; 2017. v. 1. p. 10-20.
4. Ministério da Saúde (BR); Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. VIGITEL Brasil 2018 - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>. Acesso em: junho de 2020.
5. Baretic M. Obesity drug therapy. Minerva Endocrinol. 2013 Sep;38(3):245-54.
6. Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Galieva MO. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. Obes Facts. 2018;11(4):335-43.
7. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. Mayo Clin Proc. 2020. Jul;95(7):1445-53.



Revisão geral sobre a paroxetina e a evolução da paroxetina XR no tratamento dos pacientes

Felipe de Medeiros Tavares

BREVE HISTÓRICO DA MOLÉCULA

A paroxetina é um psicofármaco que pertence à classe dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs) que foi lançada no mercado norte-americano em 1992^{1,2}. Embora seja considerada um ISRS, apresenta algumas propriedades que a distinguem dos demais representantes do grupo. Além de possuir uma potente inibição da recaptura de serotonina pré-sináptica, apresenta também inibição da recaptura de noradrenalina, desde que usada em doses elevadas (**Figura 1**). Essa característica de inibir a noradrenalina em doses mais elevadas proporciona um considerável efeito antidepressivo à paroxetina³⁻⁵.

PRINCIPAIS INDICAÇÕES DA PAROXETINA

A paroxetina está indicada para o tratamento de uma ampla gama de transtornos mentais. Dentre todos os ISRSs, ela é a preferida para tratar os transtornos de ansiedade, já que possui propriedades de tranquilização e sedação, as quais surgem precocemente no tratamento. Sua faixa terapêutica é ampla, variando de 20 mg/dia até 60 mg/dia. Para o tratamento do transtorno de pânico, a recomendação é iniciar com baixas doses, como 10 mg/dia, podendo chegar até a 60 mg/dia após incrementos de 10 mg/semana. Já para a fobia social e os demais transtornos de ansiedade, a dose inicial recomendada é de 20 mg/dia, podendo chegar a 60 mg/dia, se necessário. Nesse caso, também se recomenda fazer incrementos de 10 mg/ semana⁵.

Título de Especialista em Psiquiatria; Título de Especialista em Psicogeriatria e Psiquiatria Forense pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) e pela Associação Médica Brasileira (AMB); Mestrado pelo Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS-UERJ); *International member: American Psychiatric Association (APA) e Royal College of Psychiatrists (RCPsych)*.

Recebido: 25 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
de Medeiros Tavares F. Revisão geral sobre a paroxetina e a evolução da paroxetina XR no tratamento dos pacientes. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S34-S38.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4686>



Já para o tratamento da depressão, o indicado é iniciar com 20 mg ao dia, podendo chegar a 50 mg/dia. As dosagens maiores são prescritas para quadros depressivos mais graves, já que o bloqueio da recaptura da noradrenalina é recrutado^{3,5}.

O fármaco apresenta propriedades discretamente sedativas, podendo promover, assim, a melhoria da qualidade do sono (ao contrário, por exemplo, da sertralina, que, a despeito de ser também ISRS, geralmente é ativadora). A paroxetina pode ser o tratamento de escolha para quadros ansiosos comórbidos aos episódios depressivos⁴⁻⁶.

Em doses maiores (acima de 20 mg/dia), a paroxetina exibe atuação sobre outros sistemas de

neurotransmissão, mormente o noradrenérgico, o que poderia explicar, ao menos em parte, a sua eficácia sobre os diversos transtornos mencionados³⁻⁶.

EFICÁCIA DA PAROXETINA FRENTE A OUTROS PSICOFÁRMACOS

Numerosos são os estudos comparando a paroxetina com o placebo e com outras drogas ativas, tais como demais ISRSs, antidepressivos tricíclicos (ADTs), a exemplo da imipramina, e, também, contrapondo-a aos antidepressivos duais (IRSNs), como a venlafaxina.³ Diversas pesquisas mostram que a paroxetina tem eficácia comparável à das demais moléculas mencionadas para os tratamentos de transtornos depressivos (incluindo os quadros mais graves) e de transtornos de ansiedade, e se diferencia do placebo quanto à eficácia, inclusive em longo prazo, nos quadros depressivos comórbidos à ansiedade^{3,6}. Consiste, portanto, em uma molécula amplamente estudada, cujas eficácia e segurança são bastante consagradas¹. Sua tolerabilidade satisfatória, principalmente a da paroxetina de liberação prolongada (XR)⁷, faz dela um dos ISRSs preferidos pelos psiquiatras, uma vez que é mais bem tolerada. Mais adiante descreveremos as características dessa formulação.

A PAROXETINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA (XR) NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade são os transtornos mentais mais frequentes na população em geral. Particularmente, na vigência da pandemia do novo coronavírus (Sars-CoV-2), os estudos têm apontado para um importante crescimento desses quadros clínicos na população⁸. Além disso, há pesquisas que evidenciam que há agravamento desses quadros em quem já era paciente, a exemplo do transtorno de pânico e do transtorno de estresse pós-traumático⁹.

A paroxetina possui indicação aprovada pelos órgãos regulamentadores (*Food and Drug Administration/FDA* e Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ANVISA) para os mais diversos tipos de transtornos de ansiedade^{5,7}. Sua ação nesses quadros é precoce e sustentada em longo prazo. Trata-se da molécula que possui mais indicações clínicas para transtornos de ansiedade, em bula, dentre todos os ISRSs⁷.

Os benzodiazepínicos são moléculas bastante consagradas para o tratamento dos transtornos de ansiedade. Entretanto o uso em longo prazo está associado à perda da eficácia (taquifilaxia), culminando com a necessidade de incrementos nas dosagens (tolerância). Ademais, possuem diversos efeitos adversos, tais como alterações nos domínios cognitivos, ansiedade de rebote e síndrome de abstinência. Existe, ademais, preocupação com o uso de benzodiazepínicos por idosos e pacientes com histórico de dependência química¹⁰.

Assim, a paroxetina de liberação prolongada (XR) consiste em uma opção elegante frente ao uso dos benzodiazepínicos, pois o início de ação da paroxetina XR nos quadros ansiosos é rápido, eficaz e sustentável em longo prazo. A paroxetina não atua sobre os receptores gabaérgicos, livrando, assim, o paciente dos efeitos adversos e do risco de dependência associado aos benzodiazepínicos^{3,5}.

A prescrição de benzodiazepínicos é comum no início do tratamento com um ISRS, seja nos quadros depressivos ou nos ansiosos, visando a reduzir os efeitos colaterais provocados pelos ISRSs (ativação, insônia, piora inicial dos sintomas ansiosos, inclusive ataques de pânico). O emprego de paroxetina de liberação prolongada, porém, reduz a necessidade de se prescrever um benzodiazepínico nessas circunstâncias, pelas características vantajosas que a molécula apresenta^{3,5}.

A paroxetina de ação prolongada demonstra eficácia e segurança para pacientes portadores de quadros depressivos e dos mais diversos quadros ansiosos, consoante apontamos anteriormente. A literatura mostra que a paroxetina de liberação prolongada é bastante utilizada na prática clínica, com êxito sobretudo para aqueles pacientes deprimidos que se apresentam com quadros ansiosos comórbidos (depressões com características ansiosas), dispensando a prescrição concomitante de benzodiazepínicos também nessas circunstâncias^{1,3,5}.

VANTAGENS DA PAROXETINA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA (COMPRIMIDOS XR)

Existem duas formulações de paroxetina disponíveis no mercado: a de liberação imediata (IR) e a de liberação prolongada (XR). Esta última foi desenvolvida para melhorar a tolerabilidade, particularmente, quanto aos efeitos gastrointestinais. Essa formulação permite a absorção mais distal no sistema gastrointestinal quando comparada àquela de liberação imediata. Assim, as taxas de náusea, por exemplo, são significativamente menores para a paroxetina XR quando comparada à paroxetina de liberação imediata¹¹. Esse mesmo estudo de Golden¹² aponta que a paroxetina XR é efetiva e bem tolerada, exibindo melhora sintomática já a partir da primeira semana de tratamento. A paroxetina de liberação prolongada também esteve associada a baixos níveis de abandono de tratamento em virtude de efeitos colaterais. Em parte, as menores incidências de efeitos colaterais e das taxas de abandono do tratamento podem ser explicadas pela ausência de pico plasmático da paroxetina XR quando comparada àquela de liberação imediata. Ademais, a paroxetina de liberação prolongada está relacionada a menores índices de efeitos indesejáveis quando o tratamento é interrompido (também conhecidos como sintomas de retirada)⁵.

A paroxetina de liberação prolongada (XR) consiste em uma forma farmacêutica sólida de uso oral (FFSO). Trata-se de um sofisticado mecanismo, cuja matriz é hidrofílica (**Figura 2**), e que permite a liberação controlada do conteúdo do comprimido, pois contém um revestimento entérico que protege o princípio ativo contra o pH do estômago¹³. Uma vez dentro do duodeno, a matriz hidrofílica começa a se degradar gradualmente, ao longo de aproximadamente cinco horas¹⁴.

Assim, em virtude das características muito satisfatórias mencionadas, a paroxetina na formulação XR (liberação prolongada) favorece significativamente a adesão ao tratamento, quando comparada à formulação de liberação imediata.

CONCLUSÃO

A paroxetina é um fármaco com eficácia consagrada para os tratamentos de quadros depressivos

e de diversos tipos de transtornos de ansiedade. Também é utilizada com frequência em quadros depressivos com ansiedade associada. A formulação da paroxetina de liberação prolongada (XR) consiste em uma alternativa interessante aos comprimidos convencionais, pois apresenta características que diminuem a incidência de efeitos colaterais gastrintestinais, favorecendo, assim, a tolerabilidade e aumentando, consequentemente, a adesão ao tratamento^{13,14}.

BIBLIOGRAFIA

1. Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L. Medicamentos: informações básicas - Paroxetina. Psicofármacos: consulta rápida. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 279-81.
2. Zohar J, Stahl S, Möller HJ, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, et al; European College of Psychopharmacology (ECNP) Neuroscience Applied. Neuroscience based Nomenclature (NbN2R) - Second edition. [Internet]. The Netherlands: ECNP; 2018. Disponível em: <https://nbn2r.com/>. Acesso em: maio de 2020.
3. Ehmke CJ, Nemeroff CB. Paroxetine. In: Schatzberg, A F; Nemeroff, C B. Textbook of Psychopharmacology. 5th edition. Arlington: American Psychiatric Association; 2017. p. 385-418.

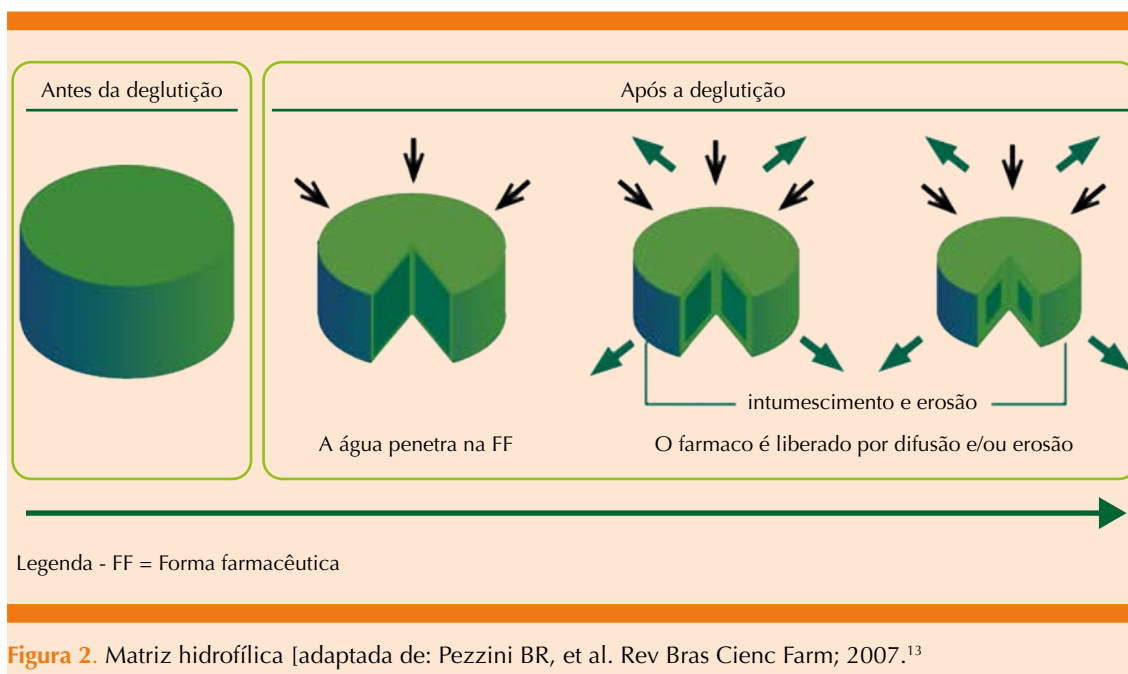


Figura 2. Matriz hidrofílica [adaptada de: Pezzini BR, et al. Rev Bras Cienc Farm; 2007.¹³

4. Stahl SM. Paroxetine. In: Stahl's Illustrated: antidepressants. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 52-3.
5. Stahl SM. Paroxetine. In: The prescriber's guide: Stahl's Essential Psychopharmacology. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p.451-8.
6. Stahl SM. Paroxetine. In: Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 298-9.
7. Roxetin XR®. [Bula]. Aparecida de Goiânia – GO: Supera RX Medicamentos LTDA.; 2016. Disponível em: https://superafarma.com.br/wp-content/uploads/dlm_uploads/2019/07/roxetin-20-mg-bula-paciente.pdf. Acesso em: maio de 2020.
8. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020 May 8;20764020927051. doi: 10.1177/0020764020927051. [Epub ahead of print].
9. Ozamiz-Etxebarria N, Dosal-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, Idoiaga-Mondragon N. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica*. 2020 Apr 30;36(4).
10. Piccin J, Costa MLB, Manfro GG. Benzodiazepínicos e hipnóticos. In: Associação Brasileira de Psiquiatria; Nardi AE, Silva AG, Quevedo JL, organizadores. PROPSIQ – Programa de Atualização em Psiquiatria. Ciclo 4. Sistema de Educação Continuada à Distância, v. 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. 0.83-127.
11. Higuchi T, Hong JP, Jung HY, Watanabe Y, Kunitomi T, Kamijima K. Paroxetine controlled-release formulation in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japan and Korea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011 Dec; 65(7):655-63.
12. Golden RN, Nemeroff CB, McSorley P, Pitts CD, Dubé EM. Efficacy and Tolerability of Controlled-release and Immediate-release Paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psych*. 2002;63(17):577-84.
13. Pezzini BR, Silva MAS, Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev Bras Cienc Farm*. 2007;43(4):491-502.
14. Bang L, Keating GM. Paroxetine controlled release. *CNS Drugs*. 2004;18(6):355-64.



Dor e mecanismo da dor: uso do etoricoxibe para alívio da dor, função e qualidade de vida

Julian Rodrigues Machado

MECANISMO DA DOR

O etoricoxibe como AINE seletivo da inibição de COX-2, tem demonstrado uma ampla aplicabilidade na analgesia. Estudos pivotais já demonstravam essa capacidade⁴, além de alto poder anti-inflamatório o que realmente era de se esperar pela seletividade com a COX-2.⁴ Estudos demonstram eficácia com segurança no tratamento de osteoartrite primária, doença que apresenta nível inflamatório elevado, associado muitas vezes a dor intensa⁵. A eficácia anti-inflamatória do etoricoxibe se demonstra não apenas pela redução da dor que é evidente, mas também na melhora do edema, arco de movimento e função articular⁵. Etoricoxibe 60 mg avaliado por 12 semanas, apresentou melhoras significativas nas múltiplas avaliações de dor, inflamação, redução rigidez articular, redução da sensibilidade articular, melhora da mobilidade [osteoartrite (OA) e da artrite reumatoide (AR)].⁶ Etoricoxibe 90 mg avaliado por 12 semanas, apresentou reduções clinicamente significativas no número de articulações dolorosas e edemaciadas e melhora sobre a atividade da doença (AR).⁶

No estudo de Arendt-Nielsen, a diferença do limiar de sensibilidade à dor no ponto mais sensível do joelho, observada entre etoricoxibe e placebo foi de 24,9 (p=0,0125), os resultados sugerem que o etoricoxibe aumenta o limite de sensibilidade à dor. (**Figura 1**).⁷

Neste estudo, observou-se que o etoricoxibe se associou à diminuição de 31,8% da dor em 24 horas, além de redução da dor ao caminhar e ao subir escadas (**Figura 2**).⁷

Recebido: 25 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Rodrigues Machado J. Dor e mecanismo da dor: uso do etoricoxibe para alívio da dor, função e qualidade de vida. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S39-S41.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4687>

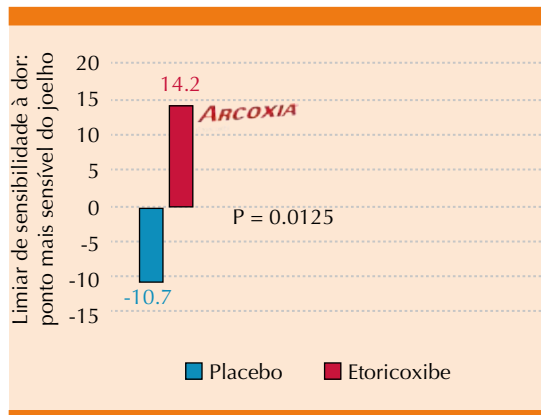


Figura 1. O etoricoxibe se associou a aumento do limiar de sensibilidade à dor, em comparação ao placebo. Valores negativos indicam aumento da sensibilidade à dor. Adaptado de: Arendt-Nielsen L, et al. Pain; 2016.⁷

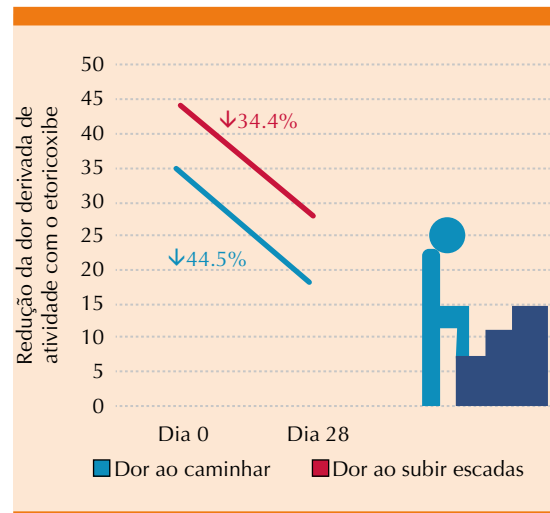
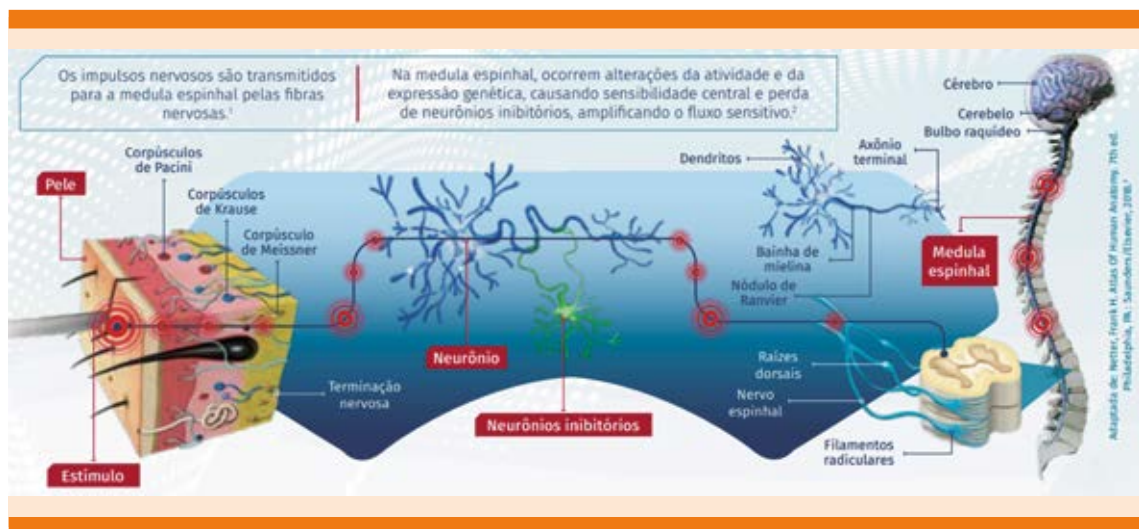
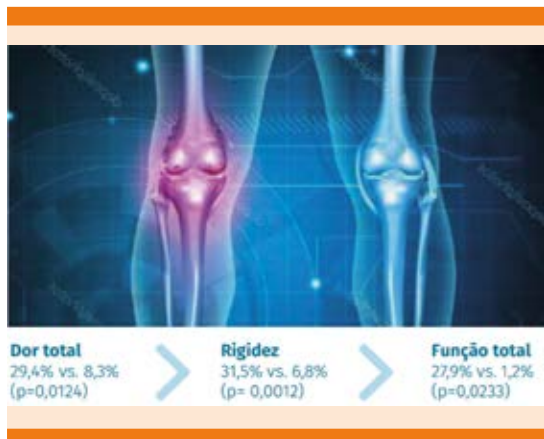


Figura 2. Redução da dor no joelho ao caminhar e subir escadas com o uso do etoricoxibe.⁶ Adaptado de: Arendt-Nielsen L, et al. Pain; 2016.⁷

O etoricoxibe reduziu de 28,6% para 3,6% a classificação total do questionário WOMAC (p = 0,0061). Individualmente a resposta ao

etoricoxibe produziu uma diferença maior na comparação com o placebo:⁷





REFERÊNCIAS

1. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J*. 2014;90(1062):222-7.
2. Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri*. 2009;21(1):1-9.
3. Netter, Frank H. *Atlas Of Human Anatomy*. 7th ed. Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier, 2018.
4. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, Reicin AS. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945-51. Epub 2006 Dec 1.
5. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, Lines CR, Gertz BJ, Curtis S; Etoricoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1623-30.
6. Arcoxia®. [Bula]. São Paulo: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.; 2014.
7. 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.



Dor Lombar e Cervical - Etoricoxibe

Julian Rodrigues Machado

COMENTÁRIO

O etoricoxibe é um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), possui bom perfil de eficácia no tratamento da dor associada a diversas condições clínicas e que não se associa aos efeitos adversos causados pela inibição da COX-1, como alteração da função plaquetária ou risco de lesão da mucosa gástrica.¹ O etoricoxibe demonstrou bom perfil de eficácia no tratamento de doenças reumatológicas, como osteoartrite, artrite reumatoide e espondilite anquilosante, sendo considerado um dos anti-inflamatórios de primeira linha no tratamento da dor associada a essas doenças, com melhora ainda, da funcionalidade e da qualidade de vida dos pacientes.²⁻⁴ Em pacientes com osteoartrite tratados com AINEs, a substituição da terapia pelo etoricoxibe mostrou que mais de 50% dos pacientes relataram uma redução significativa (30%) na pontuação de dor WOMAC (*Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index*) ao caminhar em superfícies planas.⁴ A incapacidade em atividades diárias e a interferência da dor também melhoram significativamente com o tratamento com etoricoxibe.⁴ Além disso, a terapia analgésica com etoricoxibe foi bem tolerada com uma prevalência de eventos adversos menor que 5%.⁴

- Tanto a lombalgia (dor lombar) quanto a cervicália (dor cervical) são caracterizadas por uma prevalência muito alta e por serem causas de absenteísmo no trabalho.⁵
- Os músculos esqueléticos axiais desempenham as funções de sustentação de peso, rotação e outros movimentos e podem ser

Recebido: 14 de novembro 2019

Aceito: 10 de dezembro 2019

Correspondência

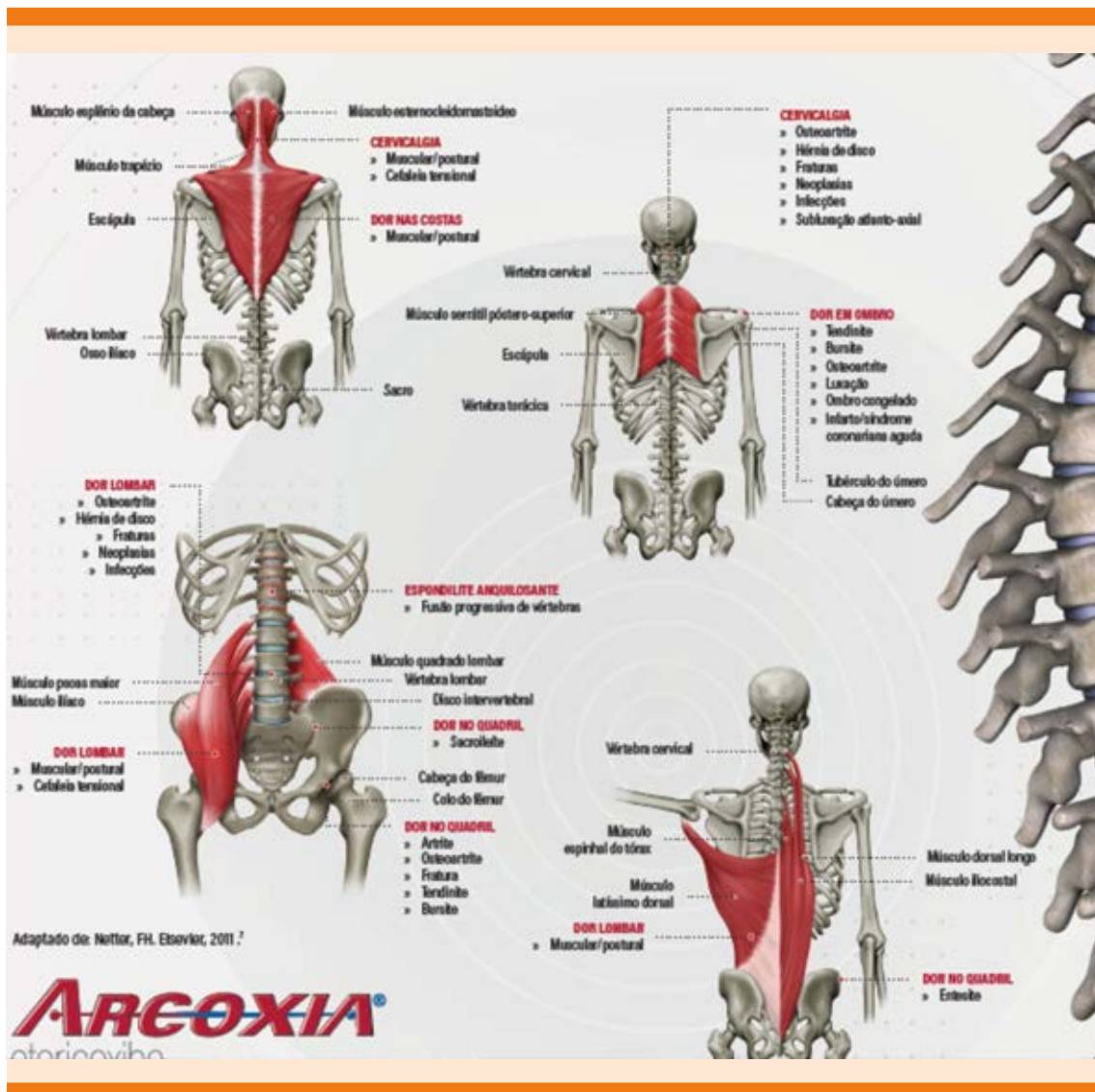
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Rodrigues Machado J. Dor Lombar e Cervical - Etoricoxibe. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S42-S44.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4683>



- propensos a lesões agudas ou progressivas devido à sobrecarga.⁵
- Os três tipos de músculos relacionados à coluna vertebral são os extensores (como os glúteos e os dorsais), os flexores (iliopsoas e outros) e os rotadores (oblíquos).⁵
- A redução da síntese de prostaglandinas pela inibição da ciclo-oxigenase (COX) é o principal mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).⁶
- Inibidores seletivos da COX-2 estão associados a uma menor prevalência de eventos adversos gastrointestinais.⁶
- O etoricoxibe melhora significativamente a dor e a incapacidade em pessoas com lombalgia crônica desde a primeira semana de tratamento.³
- A administração de uma dose de manutenção de 60 ou 90 mg por dia manteve esses benefícios, por três meses, em um



estudo comparativo randomizado com placebo.³

- A magnitude da redução da dor foi correlacionada com a melhora da funcionalidade física nesses pacientes.³
- Em pessoas com espondilite anquilosante, que requerem uso prolongado de AINEs, o etoricoxibe é superior ao placebo em médio prazo e pelo menos comparável ao uso de naproxeno por períodos de até um ano, dentro da estrutura de um perfil adequado de segurança e tolerabilidade.⁸
- Em relação à segurança do etoricoxibe, o programa MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) demonstrou que a taxa de eventos trombóticos cardiovasculares é semelhante à relatada para o diclofenaco. No entanto o risco de eventos adversos clínicos gastrointestinais foi menor para o etoricoxibe (*hazard ratio*: 0,69).^{9*}

REFERÊNCIAS

1. Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs*. 2009;69(11):1513-32.
2. Kwiatkowska B, Majdan M, Mastalerz-Migas A, Niewada M, Skrzydło-Radomańska B, Mamcarz A. Status of etoricoxib in the treatment of rheumatic diseases. Expert panel opinion. *Reumatologia*. 2017;55(6):290-7.
3. Pally RM, Seger W, Adler JL, Ettlinger RE, Quaidoo EA, Lipetz R, et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low backpain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):257-66.
4. Lin HY, Cheng TT, Wang JH, Lee CS, Chen MH, Lei V, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(2):144-50.
5. American Association of Neurological Surgeons. Neurosurgical Conditions and Treatment: Spinal Pain. [Internet].

Rolling Meadows, IL: American Association of Neurological Surgeons; 2020. Disponível em: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Spinal-Pain>. Acesso em: março de 2020.

6. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190798.
7. Netter, FH. Atlas De Anatomia Humana. 5 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2011.
8. Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1205-15.
9. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al; MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771-81.*

* Resumo do Estudo (Cannon et al): O programa MEDAL combinou dados agrupados de 3 estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por comparador ativo: o estudo MEDAL, o estudo de Eficácia e Tolerância Gastrointestinal de Etoricoxibe vs Diclofenaco Sódico (EDGE I) e o estudo EDGE II. O estudo incluiu 34.701 pacientes com osteoartrite (OA) ou artrite reumatoide (AR) que precisavam de tratamento crônico com uma droga anti-inflamatória não esteroide. Os grupos de tratamento eram designados para receber ARCOXIA 60 mg ou 90 mg ou diclofenaco 150 mg (75 mg duas vezes ao dia ou 50 mg 3 vezes ao dia). A duração média da exposição foi de 18,2 meses para ARCOXIA e 17,1 meses para diclofenaco. O objetivo primário do programa MEDAL era comparar eventos CV trombóticos com o tratamento em longo prazo com ARCOXIA e diclofenaco. A hipótese primária era que ARCOXIA era não-inferior ao diclofenaco, definido como um limite superior de <1,3 para o intervalo de confiança de 95% (IC) da razão de risco para eventos CV trombóticos na população conforme o protocolo. O evento CV trombótico foi definido como a primeira ocorrência dos seguintes eventos fatais e não-fatais: infarto do miocárdio (IM), angina *pectoris* instável, trombo intracardíaco, parada cardíaca com reanimação, derrame trombótico, trombose vascular cerebral, ataque isquêmico temporário, trombose venosa periférica, embolia pulmonar, trombose arterial periférica ou morte súbita e/ou inexplicável. Outros desfechos de segurança incluíram descontinuações devido à hipertensão, edema, disfunção renal, eventos adversos gastrointestinais (GI) e anormalidades no teste de função hepática ou outros eventos hepáticos. A população conforme o protocolo foi usada na análise primária.



O uso do etoricoxibe em Atletas de Elite. As recomendações do Comitê Olímpico Internacional

Frederico Mancuso

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica do MP Grupo – Medpharma Publishers com adequação e supervisão do Dr. Frederico Mancuso – CRM-SP 97.244, com base no artigo original: *International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes*.

Autores: Hainline B, Derman W, Vernec A, Budgett R, Deie M, Dvořák J, et al.

Fonte: British Journal of Sports Medicine. 2017;51(17):1245–58.

Dor

A dor é uma sensação desagradável, com efeitos emocionais, geralmente acompanhada de lesão de tecido nos atletas¹. Podemos considerá-la uma experiência subjetiva, que depende de interações complexas entre fatores neurobiológicos, cognitivos, afetivos e ambientais².

A dor pode ser classificada em:

Nociceptiva: é o tipo mais comum associada ao esporte, decorre de lesão de tecido ou inflamação^{1,3,4}. Os mediadores inflamatórios promovem a sensibilização dos nociceptores³.

Neuropática: ocorre por lesão do sistema nervoso somatossensitivo. É mais comum após lesão de medula espinhal⁵.

A dor associada à lesão decorrente de atividade esportiva pode ser aguda (até seis semanas), subaguda (de seis a 12 semanas) ou crônica (\geq 12 semanas)².

A lesão esportiva é definida como queixas musculoesqueléticas novas ou recorrentes que ocorrem durante treinos ou competições

Recebido: 14 de novembro 2019

Aceito: 10 de dezembro 2019

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como

Mancuso F. O uso do etoricoxibe em Atletas de Elite. As recomendações do Comitê Olímpico Internacional. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 3): S45-S49. <https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4682>

e que necessitam de atendimento médico⁶. A lesão traumática aguda se refere a um evento isolado que causa macrotrauma único em um tecido previamente saudável⁷. Lesões por *overuse* (uso excessivo) ocorrem por cargas submáximas repetitivas impostas ao sistema musculoesquelético, sem recuperação adequada entre elas^{8,9}.

A lesão resulta da diferença entre o volume e a intensidade do estresse ou da força aplicada ao corpo e a capacidade do corpo de dissipar esse estresse ou essa força². A lesão pode resultar de microtraumas repetidos sobre tecido saudável ou da aplicação reiterada de forças menores em tecido já lesionado².

Lesões recorrentes subagudas e condições degenerativas crônicas podem formar um “*continuum*” de lesões por excesso de uso¹⁰. Embora as condições degenerativas possam se desenvolver independentemente das lesões esportivas, algumas podem resultar de lesões repetidas e/ou excesso de uso¹¹.

Estratégias não farmacológicas para o tratamento da dor em atletas

O tratamento não farmacológico deve ser considerado desde os estágios iniciais da dor e deve ser mantido além da fase aguda². Tal abordagem deve ser realizada com técnicas baseadas em evidências, após as identificações de fatores biológicos, psicossociais e contextuais que contribuem para a dor².

A fisioterapia é importante, especialmente nas fases subaguda e crônica^{2,12,13}. Ela tem papel nas melhoras da força e da resistência, bem como na correção de fatores biomecânicos que contribuem para a dor e a lesão^{2,14,15}.

A fisioterapia pode utilizar diversas técnicas, como terapia com laser de baixa intensidade,

crioterapia, terapias com ultrassom, entre outras que podem ter algum papel no tratamento². A resposta a essas modalidades variam individualmente².

Os exercícios podem avaliar a dor, incluindo treinamento de força, além de evitar o descondicionamento². Eles podem ativar opioides endógenos, sistemas canabinoides e vias antinociceptivas, além de ter efeitos anti-inflamatórios e ajudar a superar o medo de novas lesões^{2,16}.

Estratégias psicológicas podem ser iniciadas logo após a lesão e ajudar na reabilitação esportiva, como o treinamento de habilidades de relaxamento muscular e autoafirmações positivas. Essa abordagem também é importante na identificação das preocupações dos atletas e de fatores ambientais relevantes para a recuperação².

Outro problema que pode agravar a dor é o sono prejudicado. Há uma relação recíproca entre sono e dor: a dor compromete o sono, enquanto um sono ruim aumenta a dor^{2,17,18}. Estratégias para melhorar o sono podem melhorar a dor e a condição geral do atleta².

Tratamento farmacológico da dor

O tratamento deve ser individualizado, considerando as implicações da dor e seu tratamento em curto e longo prazos². As regras e regulamentos devem ser considerados na escolha do fármaco para atletas competitivos, tomando o cuidado de conhecer quais são as substâncias proibidas na prática de cada modalidade².

A WADA atualiza anualmente a lista de substâncias proibidas para atletas. Elas devem preencher dois dos três seguintes critérios para serem desautorizadas: oferecer melhora ou potencial de melhorar o desempenho esportivo, representar um risco à saúde e incentivar, pelo uso, práticas contrárias ao “espírito esportivo”².



Exceções de uso terapêutico permitem que uma substância proibida seja utilizada para o tratamento de uma doença clínica ou lesão legítima. Para isso, devem ser preenchidos os seguintes critérios: a ausência de tratamento poderia prejudicar a saúde do atleta, o tratamento não irá melhorar o desempenho esportivo, além de fazer com que o atleta retorne ao seu nível normal de saúde, e ausência de alternativa terapêutica aceitável².

O fármaco deve ser apenas um dos componentes do tratamento da dor, em associação com medidas não farmacológicas. Os medicamentos devem ser usados pelo menor tempo possível e na menor dose eficaz². Não se devem utilizar analgesia profilática e medicações com o objetivo de prevenir lesões².

Atletas com lesões graves e dor importante devem receber analgesia imediata, no local da prática esportiva². Assim, o médico presente no evento esportivo deve ter um plano de ação imediato, com medicações prontas para o tratamento da dor aguda².

Fármacos têm papel importante no tratamento do atleta com dor aguda que considera voltar à prática esportiva no mesmo dia². Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como o etoricoxibe e anestésicos locais são habitualmente utilizados nessas situações². É fundamental que a analgesia não aumente o risco de piorar a lesão quando o atleta volta a competir².

Na dor leve/moderada os AINEs possuem ação analgésica mais potente do que a do paracetamol, e o uso combinado pode oferecer maior analgesia do que o emprego isolado de um deles^{2,19}. O paracetamol é utilizado em dose alta, com dose de ataque de 2 g, seguida de 1 g a cada quatro ou seis horas². O etoricoxibe é recomendado na dose de 90 mg em tomada única diária².

Se houver hematoma associado à lesão, devem-se evitar AINEs tradicionais, pois podem aumentar o sangramento, porém paracetamol e AINEs COX-2 seletivos, como o etoricoxibe, podem ser utilizados².

Na dor moderada/importante, o paracetamol e os AINEs, como o etoricoxibe, permanecem como opção terapêutica².

Tratamento da dor após o dia da lesão

Os fármacos não devem ser utilizados isoladamente no tratamento da dor aguda². É fundamental fazer o diagnóstico da lesão, encontrando a causa da dor, e iniciar a reabilitação. Os fármacos devem ser utilizados por, no máximo, cinco dias². O alívio da dor também é importante para facilitar a mobilização precoce².

Os medicamentos mais apropriados para a dor aguda leve/moderada, utilizados não apenas no dia de ocorrência da lesão, são o paracetamol e os AINEs orais, como o etoricoxibe².

Dores subaguda e crônica

A dor crônica pode estar associada a fatores psicossociais, como distúrbios do humor e/ou sono, medos da dor ou de uma nova lesão, preocupação em atingir os níveis de desempenho pré-lesão e a percepção de estar afastado das atividades esportivas².

Devem-se considerar a avaliação por médico especialista e a presença de dor neuropática, a qual é tratada com anticonvulsivantes ou antidepressivos². A dor localizada pode ser tratada com capsaicina ou adesivos de lidocaína².

Estratégias para manejo da dor quando se espera recuperação prolongada

Como mencionado anteriormente, a dor é uma experiência que pode ser influenciada por di-

versos aspectos, como atividade nociceptiva e fatores cognitivos e afetivos, de forma que ela não necessariamente tem relação linear com o estímulo nociceptivo². Também deve ser considerado o desejo dos atletas de obterem o melhor desempenho possível².

O planejamento terapêutico deve ser comunicado abertamente ao atleta e a outros profissionais envolvidos na sua recuperação, incluindo menção à previsão de retorno à prática esportiva. Devem-se incluir explicações sobre a lesão e a dor associada a ela, assim como expectativas realísticas sobre a evolução².

A maioria dos atletas se recupera da lesão conforme previsto, porém é necessário acompanhar de perto a recuperação para identificar qualquer desvio desse processo. Se a dor não melhorar conforme esperado ou mudar suas características, é necessário reavaliar se o diagnóstico inicial estava correto, se a lesão está cicatrizando como desejado e tentar identificar se há a presença de outros fatores que possam estar influenciando a dor².

Conclusão

A estratégia de tratamento da dor em atletas deve ser criteriosa, individualizada e guiada pela sua intensidade e expectativa de retorno à prática esportiva. Deve-se respeitar à lista de substâncias proibidas – consideradas como *doping* – ao tratar atletas que participam de competições².

Recomendações COI

O etoricoxibe é um inibidor seletivo da ciclooxigenase 2 (COX-2) com eficácia semelhante à de anti-inflamatórios não esteroides não seletivos, mas sem os efeitos adversos associados à inibição da COX-1, como alteração da função plaquetária ou risco de lesão da mucosa gástrica¹.

O fármaco é recomendado pelo *International Olympic Committee* para o tratamento da dor leve/moderada causada por lesões associadas à prática esportiva, sendo uma medicação permitida pelo controle *antidoping*² para a abordagem da dor aguda associada ao esporte, retorno no mesmo dia à atividade física². É importante notar que, sob o conceito de lesão esportiva, o COI define os desconfortos musculoesqueléticos novos ou recorrentes que surgem durante a prática esportiva ou no contexto do treinamento. O relatório do COI acrescenta que inibidores seletivos da COX-2, como o etoricoxibe, ainda têm como vantagem o fato de não piorar o sangramento no caso de lesões hemorrágicas².

REFERÊNCIAS

1. Hainline B, Turner J, Caneiro J, Stewart M, Lorimer Moseley G. Pain in elite athletes: neurophysiological, biomechanical and psychosocial considerations. *Br J Sports Med.* 2017;51(17):1259–64.
2. Hainline B, Derman W, Vernec A, Budgett R, Deie M, Dvořák J, et al. International Olympic Committee consensus statement on pain management in elite athletes. *Br J Sports Med.* 2017;51(17):1245–58.
3. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain* 2008;137(3):473–7.
4. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011;152(10):2204–5.
5. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain.* 2016;157(7):1382–6.
6. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron.* 2007;55(3):377–91.
7. Swenson DM, Yard EE, Fields SK, Comstock RD. Patterns of recurrent injuries among US high school Athletes, 2005-2008. *Am J Sports Med.* 2009;37(8):1586–93.
8. Prien A, Mountjoy M, Miller J, Boyd K, van den Hoogenband C, Gerrard D, et al. Injury and illness in aquatic sport: how high is the risk? A comparison of results from three FINA World Championships. *Br J Sports Med.* 2017 Feb;51(4):277- 82.
9. DiFiori JP, Benjamin HJ, Brenner J, Gregory A, Jayanthi N, Landry GL, et al. Overuse injuries and burnout in youth sports: a position statement from the American Medical Society for Sports Medicine. *Clin J Sport Med.* 2014;24(1):3–20.



10. Hulin BT, Gabbett TJ, Lawson DW, Caputi P, Sampson JA. The acute:chronic workload ratio predicts injury: high chronic workload may decrease injury risk in elite rugby league players. *Br J Sports Med.* 2016;50(4):231–6.
11. Fagher K, Jacobsson J, Timpka T, Dahlström Ö, Lexell J. The Sports-Related Injuries and Illnesses in Paralympic Sport Study (SRIIPSS): a study protocol for a prospective longitudinal study. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2016;8(1):28–37.
12. Grant ME, Steffen K, Glasgow P, Phillips N, Booth L, Galligan M. The role of sports physiotherapy at the London 2012 Olympic Games. *Br J Sports Med.* 2014;48(1):63–70.
13. Rajan P, Bellare B. Referring doctors' perspectives about Physiotherapy management for chronic musculoskeletal pain. *Int J Ther Rehabil Res.* 2013;2:15–21.
14. Spetch LA, Kolt GS. Adherence to sport injury rehabilitation: implications for sports medicine providers and researchers. *Phys Ther Sport.* 2001;2(2):80–90.
15. Lentz TA, Zeppieri G, George SZ, Tillman SM, Moser MW, Farmer KW, et al. Comparison of physical impairment, functional, and psychosocial measures based on fear of reinjury/lack of confidence and return-to-sport status after ACL reconstruction. *Am J Sports Med.* 2015 Feb;43(2):345–53.
16. te Wierike SC, van der Sluis A, van den Akker-Scheek I, Elferink-Gemser MT, Visscher C. Psychosocial factors influencing the recovery of athletes with anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(5):527–40.
17. Kelly GA, Blake C, Power CK, O'keeffe D, Fullen BM. The association between chronic low back pain and sleep: a systematic review. *Clin J Pain.* 2011;27(2):169–81.
18. Okifuji A, Hare BD. Do sleep disorders contribute to pain sensitivity? *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(6):528–34.
19. Feucht CL, Patel DR. Analgesics and anti-inflammatory medications in sports: use and abuse. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57(3):751–74.