



Lesões mais frequentes em ***CORREDORES DE RUA***

Artigo original: Fokkema T, Burggraaff R, Hartgens F, et al. Prognosis and prognostic factors of running-related injuries in novice runners: A prospective cohort study. *J Sci Med Sport*. 2019;22(3):259-263.

Objetivos: Investigar o prognóstico e os possíveis fatores prognósticos de lesões relacionadas a corrida (LRC) ou em corredores novatos.

Desenho: Estudo prospectivo de corte.

Métodos: Participação dos integrantes do Star to Run, um programa de 6 semanas para corredores novatos na Holanda. Antes de iniciar o programa, um questionário basal com dados demográficos, atividade física e percepção da saúde foi enviado para os corredores dispostos a participar do estudo. Foram realizados questionários de acompanhamento nas semanas 26 e 52, avaliando informações sobre lesões relacionadas a corrida e sua duração. Somente os participantes que apresentaram algum tipo de lesão durante o seguimento foram incluídos nas análises. Uma lesão com duração de 10 semanas ou menos foi considerada um prognóstico relativamente bom, enquanto uma lesão com duração maior de 10 semanas foi considerada um mau prognóstico. Para determinar as associações entre características basais e o prognóstico das lesões, e entre a localização da lesão e seu prognóstico, foram aplicadas análises multivariadas de regressão logística.

Resultados: 347 participantes (48,8%) apresentaram LRC durante o seguimento. A mediana de duração das LRCs foi de 8 semanas (alcance: 1 a 52 semanas). Os participantes com uma LRC prévia tinham maior risco de um pior prognóstico (OR: 2,31; IC95%: 1,12-4,79), enquanto lesões na panturrilha mostraram uma tendência a estarem associadas a um prognóstico relativamente bom (OR: 0,49; IC95%: 0,22-1,11).

Conclusões: A duração da LRC em corredores novatos é relativamente longa, e somente as lesões na panturrilha estão associadas a um bom prognóstico. Isso enfatiza a necessidade de prevenir as lesões em corredores novatos, com suporte adequado durante e depois de uma LRC, em especial para os corredores com lesões prévias.

Lesões mais frequentes em **CORREDORES DE RUA**

A evidência científica disponível permite afirmar que a realização de pelo menos 30 minutos diários de atividade física de moderada à intensa, na maior parte dos dias da semana, é um recurso para a melhoria da saúde e para a prevenção de doenças cardiovasculares.¹

A corrida de rua é uma das formas mais difundidas de atividade física no Ocidente² e, além dos benefícios reconhecidos sobre a saúde física, está associada a vantagens adicionais, como melhor bem-estar mental.² Porém a proporção de lesões é alta, especialmente em corredores não treinados, podendo causar absenteísmo no trabalho e uso de recursos do sistema de saúde.²

Diferentes estruturas do sistema muscular podem ser afetadas como consequência de uma lesão secundária à corrida de rua.³ As mais frequentes estão resumidas na **Figura 1**.³

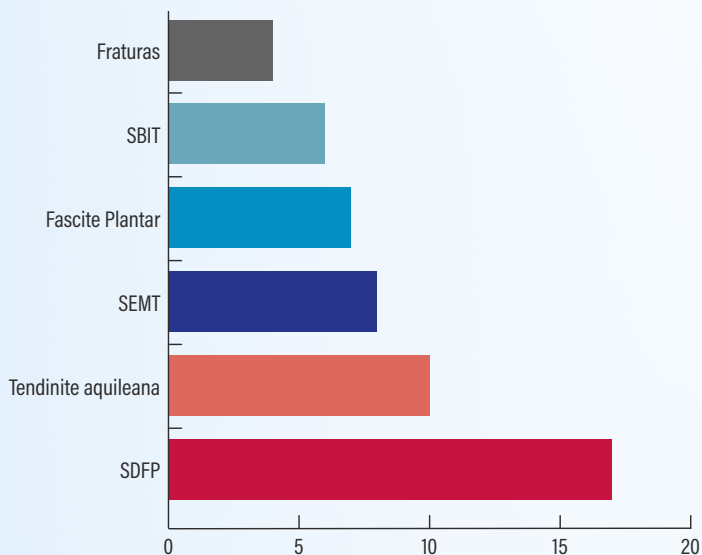


Figura 1. Porcentagem de lesões mais frequentes em corredores (adaptado da referência 3)

SBIT: síndrome da banda iliotibial ("joelho do corredor");
SEMT: síndrome de estresse medial tibial (canelite);
SDFP: síndrome femoropatelar (condromalacia patelar).

A maior parte dessas lesões corresponde a estruturas associadas com a articulação do joelho, especialmente em mulheres. Nos homens, as lesões do joelho e as da região tibial e maléolos ocorrem em proporções semelhantes (**Figura 2**).³

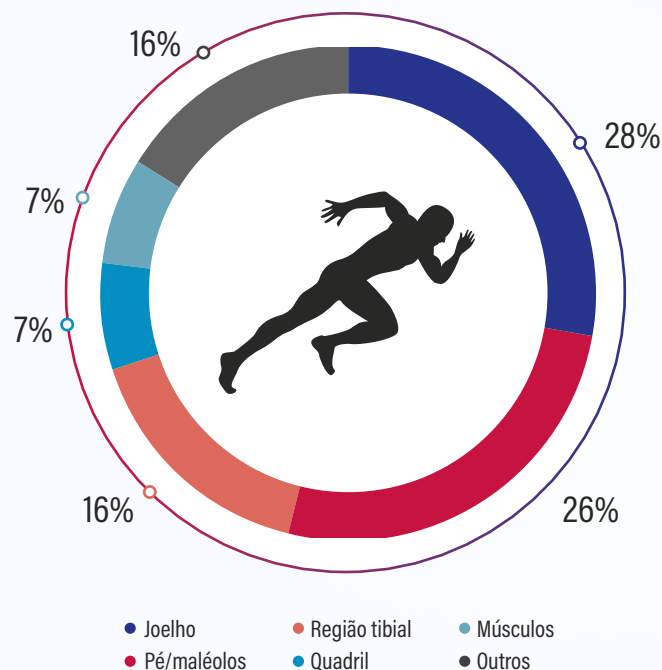


Figura 2. Localização mais frequente das lesões por localização anatômica (adaptado da referência 3)

Essas porcentagens são variáveis nos diferentes estudos considerados, já que a causa das lesões nos corredores é multifatorial.⁴ Entre os fatores que estão relacionados com um maior risco de lesões se destacam a idade mais avançada, o aumento do índice de massa corporal (IMC; sobrepeso, obesidade), a presença de alterações musculoesqueléticas não relacionadas com a prática de esportes e a pouca experiência dos corredores.⁴

A síndrome de dor femoropatelar (SDFP) é a lesão mais frequentemente descrita entre os corredores de rua³ e também é a causa mais comum de dor no joelho na prática clínica ambulatorial.⁵ O principal sintoma da SDFP é a dor localizada ao redor ou retropatelar, que aumenta com atividades que implicam na flexão do joelho, como ocorre durante a corrida, salto ou agachamento.⁵ O diagnóstico

é baseado no interrogatório do paciente e por exame físico, quando os exames complementares de imagem não são necessários para que se inicie o tratamento.⁵ Mesmo assim, é recomendada a realização de radiografias em pacientes com suspeita de artrose, com antecedentes cirúrgicos ou traumatismos na articulação do joelho.⁵ Deve-se ter atenção ao diagnóstico diferencial com síndrome da placa sinovial e tendinite patelar. Quando de sua suspeita em adolescentes, diferenciar da doença de Osgood-Schlatter.⁶

A tendinite aquileana é outra lesão que ocorre com grande frequência nos corredores.³ No geral, o diagnóstico se dá a partir da anamnese e do exame clínico, em especial quando o tendão apresenta edema localizado ou difuso.⁷ Os métodos como a ecografia ou a ressonância magnética podem ser úteis quando o diagnóstico semiológico não é preciso, mas é fundamental uma adequada interpretação das imagens no contexto clínico.⁷ Entre os diagnósticos diferenciais mais importantes, destacam-se a síndrome *Os trigonum*, a tenossinovite, a luxação fibular e a irritação do nervo sural.⁸ Essas afecções desencadeiam dor sobre o tendão e ao redor do mesmo, enquanto que a tendinite provoca dor geralmente limitada à própria estrutura do tendão.⁷

A síndrome da banda iliotibial (SBIT) é a segunda causa de dor mais frequente em corredores. Sua causa é multifatorial e teoricamente pode ocorrer em razão da fricção excessiva da banda iliotibial distal contra a superfície do epicôndilo femoral lateral.⁸ Diferentemente da SDFP, em que a dor é descrita na face anterior do joelho, entre a patela e a superfície da tróclea femoral,⁵ a SBIT é a causa mais comum de dor na face lateral da articulação em corredores.⁹ Entre os fatores de risco relacionados com essa patologia estão os desvios cinéticos nos planos frontal e transversal do joelho, assim como fraqueza das musculaturas abduzora posterior do quadril ipsilateral.⁹ Outras variáveis incluem o sexo, o nível de rendimento, a distância e o tempo semanal dedicados ao exercício.¹⁰ O diagnóstico pode ser realizado a partir de interrogatório e exame físico.¹⁰

A síndrome do estresse tibial medial (SEMT), popularmente chamada de "canelite", é uma lesão frequente, sendo uma das causas mais comuns de dor nas pernas por esforço em atletas,¹¹ e refere-se à dor na borda tibial posteromedial durante o exercício.¹² A causa da SEMT

é multifatorial e envolve erros de treinamento e outras anormalidades biomecânicas.¹¹ Patofisiologicamente, pode ser explicado pela periostite da tibia, causada pela sobrecarga tibial. A pronação excessiva do pé e o sexo feminino são fatores de maior predisposição, e o diagnóstico é realizado a partir de história clínica e exame físico.¹²

Por fim, a fascite plantar pode ser resultado de pequenas lesões repetitivas da fáscia, que fornece força e suporte biomecânico para o arco do pé.¹³ Como se descreve para a maior parte das lesões relacionadas com a corrida de rua, o interrogatório e o exame clínico são suficientes para o diagnóstico na maior parte dos casos.¹³ É característica a dor na planta do pé durante a semiologia. Os exames complementares de imagem são indicados quando há suspeita de lesão óssea ou de feixe nervoso.¹³

Na presença das lesões associadas com o hábito recreativo de correr, é indicada a realização de fisioterapia específica para cada tipo de lesão. De forma independente à abordagem ortopédica específica, o alívio da dor é uma das metas iniciais do tratamento, em especial no período agudo. Classicamente aplica-se o protocolo PRICE (Proteção, Repouso, Gelo, Compressão e Elevação do membro) associado ao uso de anti-inflamatórios. A ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2) é uma enzima envolvida na biotransformação das prostaglandinas; o aumento dos níveis dessas substâncias desempenha um papel relevante na perfusão do tecido conjuntivo durante a sobrecarga física.¹⁴ **O etoricoxibe é um inibidor seletivo da COX-2, de demonstrada eficácia analgésica e anti-inflamatória.¹⁰ Além do controle da dor, a administração desse fármaco em lesões agudas decorrentes de esportes dos membros inferiores parece estar vinculada com a redução da morbidade.¹⁰ Por outro lado, em modelos clínicos de dor aguda, o etoricoxibe é mais bem tolerado que os anti-inflamatórios não esteroides não seletivos, com menor necessidade de uso simultâneo de gastroprotetores.¹⁵**

Portanto, com o crescente aumento de praticantes dessa modalidade esportiva nos últimos anos, a disponibilidade de estratégias para o tratamento inicial de lesões frequentes é de grande importância. **O etoricoxibe é um fármaco seguro, eficaz e bem tolerado^{16,17} como tratamento da dor para esses pacientes.**

Referências Bibliográficas: 1. Laukkanen JA, Rauramaa R, Makikallio TH, Toriola AT, Kurl S. Intensity of leisure-time physical activity and cancer mortality in men. *Br J Sports Med.* 2011 Feb;45(2):125-9. 2. Fokkema T, Burggraaf R, Hartgens F, Kluitenberg B, Verhagen E, Backx FJG, et al. Prognosis and prognostic factors of running-related injuries in novice runners: a prospective cohort study. *J Sci Med Sport.* 2019;22(3):259-63. 3. Francis P, Whatman C, Sheerin K, Hume P, Johnson MI. The proportion of lower limb running injuries by gender, anatomical location and specific pathology: a systematic review. *J Sports Sci Med.* 2018; 8:21-31. 4. Pérez-Morcillo A, Gómez-Bernal A, Gil-Guillén VF, Alfaro-Santafé J, Alfaro-Santafé JV, Quesada JA, et al. Association between the Foot Posture Index and running related injuries: A case-control study. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2019;61:217-21. 5. Dixit S, Difiori JP, Burton M, Mines B. Management of patellofemoral pain syndrome. *Am Fam Physician.* 2007;75(2):194-202. 6. Smith TO, McNamara J, Donell ST. The contemporary management of anterior knee pain and patellofemoral instability. *Knee.* 2013;20 S1 S3-S15. 7. Alfredson H, Cook J. A treatment algorithm for managing Achilles tendinopathy: new treatment options. *Br J Sports Med.* 2007;41(4):211-6. 8. Aderem J, Louw QA. Biomechanical risk factors associated with iliotibial band syndrome in runners: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:356. 9. Baker RL, Fredericson M. Iliotibial band syndrome in runners: biomechanical implications and exercise interventions. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2016;27(1):53-77. 10. van der Worp MP, van der Horst N, de Wijer A, Backx FJ, Nijhuis-van der Sanden MW. Iliotibial band syndrome in runners: a systematic review. *Sports Med.* 2012;42(11):969-92. 11. Galbraith RM, Lavallee ME. Medial tibial stress syndrome: conservative treatment options. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2009;2(3):127-33. 12. Moen MH, Tol JL, Weir A, Steunebrink M, De Winter TC. Medial tibial stress syndrome: a critical review. *Sports Med.* 2009;39(7):523-46. 13. Muth CC. Plantar fasciitis. *JAMA.* 2017;318(4):400. 14. Maquirriain J, Kokalj A. Acute Achilles tendinopathy: effect of pain control on leg stiffness. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2014;14(1):131-6. 15. Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(2):265-84. 16. Leclercq P, Malaise MG. Etoricoxib (Arcoxia). *Rev Med Liege.* 2004;59(5):345-9. 17. Grosser T, Smyth EM, Fitz-Ferald GA. Chapter 34: Anti-Inflammatory, Antipyretic and Analgesic Agents. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B (eds). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition. 2011.



PADRÃO DAS LESÕES MAIS FREQUENTES EM

ACIDENTES DE MOTOCICLETA

SUPERA

ACIDENTES DE MOTOCICLETA

O risco de mortalidade em uma colisão de trânsito é até **35 vezes maior para indivíduos que pilotam uma motocicleta**, comparado àquele inerente a qualquer outro veículo motorizado¹.

FATORES DE RISCO RELACIONADOS A LESÕES EM ACIDENTES DE MOTOCICLETA^{1,2}



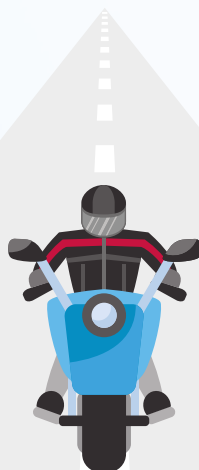
NÃO MODIFICÁVEIS

- Idade abaixo dos 24 anos
- Sexo masculino
- Baixa visibilidade na estrada
- Baixa visibilidade de outros veículos
- Histórico de acidentes anteriores



MODIFICÁVEIS

- Falta de uso de capacete e de outras medidas de proteção
- Consumo de álcool e de drogas
- Falta de experiência do motorista
 - Velocidade de condução (muito lenta ou muito rápida)
- Condições ruins das estradas (iluminação, área rural etc.)



Traumas relacionados a acidentes de motocicleta geralmente são múltiplos, incluindo lesões no crânio, no tórax, no abdômen e nas extremidades². A gravidade de tais situações é muito variável, partindo de simples abrasões até a morte³. O trauma cranioencefálico é a principal causa de mortalidade nesses casos (50% das mortes são atribuídas a essa lesão)^{2,4}, mas o uso de capacete reduz esse risco em cerca de 80%³.

Da mesma forma, lesões na coluna cervical são mais frequentes em acidentes fatais, em comparação com outras lesões da coluna vertebral⁵. Mais constantemente, os condutores de motocicletas com lesões na coluna vertebral são jovens do sexo masculino, com alto risco de déficit neurológico sequencial, especialmente quando o nível da lesão corresponde à coluna torácica⁶. Em estudo epidemiológico realizado no Brasil, verificou-se que a incidência de lesões na medula espinhal por acidentes de motocicleta aumentou paralelamente à quantidade circulante desses veículos⁶.

Entretanto as lesões nos membros inferiores são as mais frequentes quando se consideram todos os acidentes de motocicleta⁷. Nesses pacientes, fraturas são o desfecho mais frequente, geralmente associadas à incapacidade, ao alto custo e às limitações para o retorno ao trabalho². Dentre as fraturas mais comuns dos membros inferiores, evidenciam-se as tibiais e as femorais⁸. Diferentemente das lesões causadas por quedas, a energia transmitida ao esqueleto em uma colisão de motocicleta é alta, com um ponto de impacto que não se limita a uma área específica⁹.

Por outro lado, lesões faciais são relatadas em quase um quarto de todos os acidentes de motocicleta, embora a proporção seja maior naqueles com lesão cerebral traumática¹⁰. A coexistência de fraturas de face e crânio aumenta o risco de sequelas neurológicas nesses pacientes, razão pela qual se recomenda aumentar a vigilância relativa a lesões cerebrais em indivíduos que sofreram trauma facial, mesmo naqueles que usavam capacete¹⁰.

Independentemente do tratamento específico de cada lesão esquelética, neurológica ou traumática, a abordagem da dor é um dos elementos mais importantes para o paciente traumatizado, não apenas em termos de conforto, mas também em relação à cicatrização, à resposta do organismo ao estresse, à duração da hospitalização e à minimização das consequências negativas, como incapacidade ou dor crônica¹¹. Os anti-inflamatórios não esteroidais são medicamentos amplamente utilizados para o tratamento da dor¹². O etoricoxibe é um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2), que atinge seu pico de absorção na primeira hora de administração por via oral e é caracterizado por sua longa meia-vida (em torno de 24 horas) para todas as doses disponíveis^{12,13}. Isso permite sua administração em dose diária, com estabilização da dose atingida após aproximadamente sete dias de administração uma vez ao dia¹². Além disso, o programa MEDAL combinou dados agrupados de três 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 esteroidal. 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 três 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 cardiovasculares (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 primária¹⁴.

O efeito terapêutico do etoricoxibe e perfil de segurança cardiovascular são comparáveis ao diclofenaco, porém com perfil de segurança gástrico superior e menor risco de hepatotoxicidade¹⁵.

Foi confirmada a tolerabilidade gastrointestinal do etoricoxibe: as porcentagens de acontecimentos clínicos confirmados por 100 doentes/ano do trato digestivo superior foram de 0,67 (IC 95%: 0,57 - 0,77) com etoricoxibe e de 0,97 (IC 95%: 0,85 - 1,10) com diclofenaco, com risco relativo de 0,69 (IC 95%: 0,57 - 0,83)¹⁴. Da mesma forma, o etoricoxibe não modifica a atividade das plaquetas¹⁵, o que constitui uma vantagem para pacientes que podem necessitar de resolução cirúrgica de seus ferimentos.

Finalmente, tanto nos modelos de inflamação aguda (diretamente relacionada à lesão em um acidente de motocicleta) quanto na inflamação crônica (também chamada lenta ou de grau baixo)¹⁶, a indicação de anti-inflamatórios como o etoricoxibe permite a redução da dor¹⁶.

Os acidentes de moto estão associados a diversos tipos de traumas². A indicação de uma boa analgesia desde o primeiro momento melhora o prognóstico e a capacidade física dos pacientes afetados¹¹. O etoricoxibe é um inibidor seletivo da COX-2, de dose única diária¹³. O programa MEDAL, cujo desfecho primário era a avaliação da não inferioridade do etoricoxibe versus o diclofenaco para os parâmetros de segurança e eficácia cardiovasculares (etoricoxibe nas doses de 60 e 90 mg, apresentou taxas comparáveis de eventos cardiovasculares trombóticos em comparação com diclofenaco 150 mg); foi demonstrado também um reduzido risco de lesões gastrointestinais quando comparado com outros anti-inflamatórios¹⁴; resultados semelhantes foram descritos em outros estudos¹⁷. O equilíbrio entre a elevada eficácia do etoricoxibe¹⁶ e seu adequado perfil de segurança e tolerabilidade^{14,15} tornam este fármaco uma ferramenta terapêutica de grande utilidade no enfoque desses pacientes.

Referências Bibliográficas: 1. National Highway Traffic Safety Administration. Traffic Safety Facts 2007: Motorcycles. Washington, DC: National Highway Traffic Safety Administration; 2007. 2. Lin MR, Kraus JF. A review of risk factors and patterns of motorcycle injuries. *Accid Anal Prev.* 2009;41(4):710-22. 3. Besse M, Denari R, Villani A, San Roque M, Rosado J, Sarotto AJ. Accidentes de moto: costo médico/económico en un hospital municipal de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires).* 2018;78(3):158-62. 4. Abedi L, Sadeghi-Bazargani H. Epidemiological patterns and risk factors of motorcycle injuries in Iran and Eastern Mediterranean Region countries: a systematic review. *Int J Inj Contr Saf Promot.* 2017;24(2):263-70. 5. Ankarath S, Giannoudis PV, Barlow I, Bellamy MC, Matthews SJ, Smith RM. Injury patterns associated with mortality following motorcycle crashes. *Injury.* 2002;33(6):473-7. 6. Bittencourt de Oliveira TA, dos Santos Andrade SM, Oliveira Prado G, Fernandes RB, Gusmão MS, França Gomes EG, et al. Epidemiologia das fraturas da coluna vertebral em vítimas de acidente motociclístico. *Coluna.* 2016;15(1):65-7. 7. Wladis A, Boström L, Nilsson B. Injuries in 8927 patients admitted after motor-cycle crashes in Sweden 1987-1994 inclusive. *Eur J Surg.* 2002;168(3):178-92. 8. Peek C, Braver ER, Shen H. Lower extremity injuries from motorcycle crashes: a common cause of preventable injury. *J Trauma.* 1994;37(3):358-64. 9. Chang MW, Liu HT, Huang CY, Chien PC, Hsieh HY, Hsieh CH. Location of femoral fractures in patients with different weight classes in fall and motorcycle accidents: a retrospective cross-sectional analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(6):pii:E1082. 10. Kraus JF, Rice TM, Peek-Asa C, McArthur DL. Facial trauma and the risk of intracranial injury in motorcycle riders. *Ann Emerg Med.* 2003;41(1):18-26. 11. Griffioen MA, O'Brien G. Analgesics administered for pain during hospitalization following lower extremity fracture: A review of the literature. *J Trauma Nurs.* 2018;25(6):360-5. 12. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in man. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(3):268-76. 13. ARCOXIA: etoricoxibe. São Paulo: Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Bula de Remédio. 14. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of 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.* 2007;369(9560):465-73. 15. Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(2):265-84. 16. Pahwa R, Jialal I. Chronic Inflammation. [Updated 2019 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173>. Acesso em: outubro de 2019. 17. 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.

PERGUNTAS MAIS FREQUENTES

ALZHEIMER

Artigo original: Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;69:459-69.

OBJECTIVE:

To evaluate the efficacy and safety of donepezil for severe Alzheimer disease (AD).

METHODS:

Patients with severe AD (Mini-Mental State Examination [MMSE] scores 1 to 12 and Functional Assessment Staging [FAST] scores ≥ 6) were enrolled in this multinational, double-blind, placebo-controlled trial at 98 sites. Patients were randomized to donepezil 10 mg daily or placebo for 24 weeks. Primary endpoints were the Severe Impairment Battery (SIB) and Clinician's Interview-Based Impression of Change-Plus caregiver input (CIBIC-Plus). Secondary endpoints included the MMSE, the Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living-severe version (ADCS-ADL-sev), the Neuropsychiatric Inventory (NPI), the Caregiver Burden Questionnaire (CBQ), and the Resource Utilization for Severe Alzheimer Disease Patients (RUSP). Efficacy analyses were performed in the intent-to-treat (ITT) population using last post-baseline observation carried forward (LOCF). Safety assessments were performed for patients receiving ≥ 1 dose of donepezil or placebo.

RESULTS:

Patients were randomized to donepezil (n = 176) or placebo (n = 167). Donepezil was superior to placebo on SIB score change from baseline to endpoint (least squares mean difference 5.32; p = 0.0001). CIBIC-Plus and MMSE scores favored donepezil at endpoint (p = 0.0473 and p = 0.0267). Donepezil was not significantly different from placebo on the ADCS-ADL-sev, NPI, CBQ, or RUSP. Adverse events reported were consistent with the known cholinergic effects of donepezil and with the safety profile in patients with mild to moderate AD.

CONCLUSION:

Patients with severe AD demonstrated greater efficacy compared to placebo on measures of cognition and global function.

PERGUNTAS MAIS FREQUENTES

ALZHEIMER

A ABORDAGEM DA DOENÇA DE ALZHEIMER (DA) NA AMÉRICA LATINA É REALMENTE IMPORTANTE?

R Em comparação com outras regiões, a América Latina está passando por uma acelerada mudança demográfica com o envelhecimento da população. Estima-se que o número de pessoas com demência aumentará de 7,8 milhões (dados de 2013) para cerca de 27 milhões até meados deste século. Atualmente, a prevalência de demências na região é de 7,1%, sendo a DA a mais frequente¹.

QUAL É A RELEVÂNCIA ESPECÍFICA DA NEUROTRANSMISSÃO COLINÉRGICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER?

R A acetilcolina presente no espaço sináptico é degradada pela AChE para recuperar a colina e o acetato. Ressalta-se que pacientes com DA apresentam uma redução significativa da população neuronal colinérgica. Embora o acúmulo de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides sejam os parâmetros clássicos da DA, a perda das sinapses colinérgicas é o principal correlato da progressão da condição, contribuindo para a perda de memória e para o déficit de atenção².

O QUE ACONTECE COM AS VIAS DO RECEPTOR NMDA?

R Os receptores de NDMA estão ligados à aprendizagem e à memória, bem como à plasticidade neuronal. Enquanto a ativação dos receptores NMDA tem efeitos neuroprotetores, foi descrito que a sua hiperativação fora do espaço sináptico pode induzir a disfunção da membrana mitocondrial e até a morte celular. As alterações funcionais desses receptores (no contexto da sinapse glutamatérgica) estão envolvidas na patogênese da DA³.

ATUALMENTE, QUAIS SÃO AS ESTRATÉGIAS MAIS ADEQUADAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER?

R Os medicamentos aprovados para pacientes com DA são aqueles que atuam nos sistemas colinérgico e glutamatérgico. Os inibidores da AChE, como a donepezila, são considerados a terapia de primeira escolha nas formas de leve à moderada dessa condição, estimulando a neurotransmissão colinérgica. O efeito mais destacado da donepezila, segundo demonstram os estudos clínicos, é a melhora da função neuropsiquiátrica e cognitiva, com redução na carga dos cuidadores⁴.

EM QUAIS CASOS É PREFERÍVEL O USO DA DONEPEZILA?

R Diferente de outras estratégias farmacológicas, a donepezila é aprovada para o tratamento de todas as etapas da doença de Alzheimer⁵. Além de todos os benefícios demonstrados em curto e médio prazo, dispõe de evidência observacional, que permite inferir vantagens de seu uso a longo prazo⁵.

O TRATAMENTO PODE SER ÚTIL INCLUSIVE EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER DE GRAU SEVERO?

R Sim, quando a donepezila foi utilizada em pacientes com formas graves da doença [Mini Exame do Estado Mental ≤ 12 e FAST (Functional Assessment Scale) ≥ 6 pontos], observou-se melhora significativa em escalas de funcionalidade validadas, em comparação com o placebo. Neste subgrupo de pacientes, o perfil de segurança é similar ao descrito em indivíduos com doença de Alzheimer de leve a moderada⁶.

QUAL A IMPORTÂNCIA DA CONTINUIDADE DA FARMACOTERAPIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER?

R A duração do tratamento com donepezila em doses estáveis durante 12 meses está associada a melhores resultados quando comparada com sua interrupção ou redução da dose. Além disso, tem sido relatado que a interrupção da terapia com essa droga em pacientes com DA de moderada à grave aumenta o risco de hospitalização em instituições geriátricas, com consequentes impactos social e econômico⁷.

A DONEPEZILA PODE SER INDICADA NO INÍCIO DO TRATAMENTO?

R Sim, há evidências que garantem sua eficácia e segurança, inclusive em indivíduos com doença de Alzheimer leve (Mini Exame do Estado Mental de 26 pontos). Estes benefícios cognitivos se associaram com adequada tolerabilidade, comprovada em estudos de seguimento a longo prazo em modelos de extensão aberta, prolongados por até 5 anos⁸.

COMENTÁRIO MÉDICO

**DRA. CÉLIA
ROESLER**
NEUROLOGISTA
CRM 37.949

Na América Latina, a proporção de casos de demência vêm aumentando, no contexto de diferentes mudanças demográficas¹. A doença de Alzheimer é uma das formas mais comuns de demência¹, portanto é importante dispor de tratamentos úteis e seguros. A donepezila é um fármaco que atua através do aumento da neurotransmissão colinérgica, o que contribui para otimização das alterações de memória e de atenção, típicos da doença de Alzheimer⁴. Além destes benefícios cognitivos, a donepezila pode melhorar aspectos da funcionalidade neuropsiquiátrica dos indivíduos afetados⁴. De acordo com os dados disponíveis, é possível utilizar a donepezila em diversas etapas da doença (leve, moderada ou severa), já que o tratamento é benéfico não somente em curto prazo, como também em períodos prolongados^{5,7}. O perfil de segurança deste medicamento é previsível e similar em todas as etapas da doença. Além dos benefícios ao paciente, a donepezila também foi relacionada com uma menor carga para os cuidadores⁴, com potencial redução de custos sociais e econômicos associados à doença de Alzheimer, ao reduzir o as internações em clínicas geriátricas⁷. Neste contexto, a donepezila pode ser considerada uma terapia de primeira linha em indivíduos com doença de Alzheimer leve, moderada ou severa^{4,6}.

Abreviações: AChE: acetilcolinesterase; DA: doença de Alzheimer; NMDA: N-metil-D-aspartato

Referências: 1. Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological evidence and implications for public policy. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:221. 2. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(1):101-15. 3. Zhang Y, Li P, Feng J, Wu M. Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2016;37(7):1039-47. 4. Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: A review of clinical trials. *Scientific World Journal.* 2013;925702. eCollection 2013. 5. Shaji KS, Sivakumar PT, Rao GP, Paul N. Clinical Practice Guidelines for Management of Dementia. *Indian J Psychiatry.* 2018;60(Suppl 3):S312-S328. 6. Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;69:459-69. 7. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: Secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1171-81. 8. Doody RS, Cummings JL, Farlow MR. Reviewing the role of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(7):773-81.

Copyright © DDS Comunicação e Serviços Editoriais LTDA, 2019.

Indexado na SIIC Data Bases – https://www.siicalud.com/pdf/up_dds76790_022819.pdf.

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que o escreveram e não reflete, necessariamente, a opinião do Laboratório Supera.

Material desenvolvido pelo comitê médico da DDS, com supervisão da Dra. Célia Roesler (CRM 37.949).

Direitos autorais sobre as páginas 2 e 3 do projeto. DDS98.