

## O extrato padronizado de *Hedera helix* como medicamento de primeira escolha no tratamento da tosse produtiva



Alejandra Miranda, «Hedra», acrílico sobre tela, 2007.

«Os dados sobre segurança e eficácia do extrato padronizado de *Hedera helix* permitem indicá-lo como tratamento primário da tosse produtiva pelos efeitos mucolítico e broncodilatador.»

Sergio Fazio, Uruguay. Pág. 4

### Expertos invitados

O extrato padronizado de *Hedera helix* como medicamento de primeira escolha no tratamento da tosse produtiva  
Sergio Fazio, Uruguay. Pág. 4

Succinato de metoprolol: beneficios e características

Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto, Brasil. Pág. 8

### Novedades seleccionadas

Associação tramadol/paracetamol no tratamento da dor pós-operatória  
International Association for the Study of Pain.  
IASP Taxonomy. Washington (DC): IASP; 2012. Pág. 11

Atualização para: A levofloxacino. Comparativo entre:  
750 mg (por 5 dias) e 500 mg (por 10 dias)  
Drugs 68(4):535-65, 2008. Pág. 13

Mecanismo de lesão musculoesquelética e prevalência de dor por uso de smartphones  
Applied Ergonomics 58:208-214, 2017. Pág. 14

O metoprolol CR/XL diminui a mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca  
Clinical Cardiology 22(Suppl. V):30-35, 1999. Pág. 16

Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado  
Leukemia & Lymphoma 1-9, Dic 2013. Pág. 17

Resumo do perfil de segurança de lenalidomida em pacientes com mieloma múltiplo ou síndrome mielodisplásica  
Expert Opinion on Drug Safety 11(1):107-120, 2012. Pág. 20

Más novedades seleccionadas. Pág. 21

### Presentaciones

Celecoxibe na dolor lombar. Pág. 30

Estudos Destacados Cardiologia. Pág. 31

Eventos recomendados. Pág. 33

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 6, Número 3 - Junio 2018

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

**Farmacología Clínica**  
Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch),  
Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,  
Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

**Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC Art Data Bases:**

Pág. 11 - Giuliano Delgado, «El grito 2», detalle, acrílico sobre tela, 2012; pág. 13 - Fernando Patrial «Tiempo», acrílico sobre cartón, 2008;  
pág. 14 - Jaime Zapata, «Celular», óleo sobre tela, 2005; pág. 16 - Alejandro Alonso Marcucci, «IL Cuore», acrílico sobre tela, 2006;  
pág. 17 - Dayron González, «Definitivo», técnica mixta sobre tela, 2011; pág. 20 - Francisco Navarro Méndez, «Lluvia», óleo sobre tela;  
pág. 21 - Wilber Ortega Aldaya, «Sin título», detalle, óleo sobre tela, 2010; pág. 23 - Paola Balario, «A-gradecimiento I», óleo sobre tela, 2008;  
pág. 25 - Antonio Arciniegas, «Figura y blanco I», detalle, técnica mixta sobre papel, 2010; pág. 26 - Edgar Soberón, «Alcatraces», óleo sobre  
lino, 2010; pág. 27 - Verges Rilla, «Intercontinental», detalle, pastel sobre tela, 2006.

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

## O extrato padronizado de *Hedera helix* como medicamento de primeira escolha no tratamento da tosse produtiva

*Standardized extract of Hedera helix as a first choice medication in the treatment of productive cough*

*“Os dados sobre segurança e eficácia do extrato padronizado de Hedera helix (Abrilar®) permitem indicá-lo como tratamento primário da tosse produtiva pelos efeitos mucolítico e broncodilatador. Os diferentes extratos de H. helix não são reprodutíveis; portanto, faz-se necessário o cuidado e o conhecimento sobre outras drogas disponíveis à base de hera.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Dr. Sergio Fazio**

Diretor Médico da Instituição Mega Pharma (Montevideu, Uruguai). Médico Pesquisador e Autor do Estudo: “Tolerance, Safety and Efficacy of Hedera helix Extract in Inflammatory Bronchial Diseases under Clinical Practice Conditions: A Prospective, Open, Multicentre Postmarketing Study in 9657 Patients.”

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p> <p> Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.</p>

**As doenças do trato respiratório apresentaram um aumento da prevalência mundialmente. Qual o papel do uso de fitoterápicos na mudança da morbidade dessas patologias?**

Para responder esta pergunta, é importante conhecer se realmente existe um aumento da prevalência das doenças respiratórias.

A prevalência de uma doença é o número total dos indivíduos que apresentam a doença durante um período, dividido pela população durante o período e lugar. É uma porcentagem. A prevalência não deve ser confundida com a incidência. A incidência é uma medida do número de casos novos de uma doença em um determinado período.

Infelizmente, em nosso continente, não existe um seguimento epidemiológico metódico ou persistente dos casos de infecções do trato respiratório, alto ou baixo, que permita afirmar alterações da prevalência. Seguramente, isso pode ser explicado pela diversidade geográfica e pelas circunstâncias socioeconômicas.

A exposição midiática dos casos de gripe pelo vírus H1N1 ou pelo coronavírus pode dar a impressão de que a prevalência ou a gravidade das infecções respiratórias tem aumentado, porém se você olhar os números do Uruguai, Argentina ou Chile, que apresentam um seguimento epidemiológico aceitável, não se observam grandes alterações.

No entanto, atualmente a América Latina possui mais de 600 milhões de habitantes, comparada com 400 milhões no início da década de 90. Este aumento populacional evidentemente se traduz em aumento dos casos de todas as doenças e das demandas dos serviços de saúde. Em 20 anos, nossa população aumentou em 50%, porém a estrutura sanitária não aumentou na mesma proporção.

A população da América Latina hoje não está mais doente como há 20 anos, porém a quantidade de casos de doenças respiratórias tem aumentado, da mesma forma que ocorre com outras doenças.

É importante considerar certa dissociação entre o aumento da população e a capacidade de atendimento dos serviços de saúde. Esta dissociação faz com que haja proporcionalmente menos médicos e menos recursos disponíveis para atender uma população em crescimento. Isto promove a necessidade de alternativas terapêuticas eficazes, acessíveis e seguras que permitam atender às necessidades de uma população crescente e que está exposta a frequentes alertas epidemiológicos que causam pressões adicionais sobre o sistema de saúde.

Nesse sentido, as alternativas fitoterápicas seguras e bem documentadas, com provas clínicas e experimentais, particularmente o extrato de *Hedera helix*, tem papel muito importante na atenção primária, já que são muito seguras e com boa eficácia. O extrato tem ação terapêutica comprovada, possui efeitos benéficos sobre as doenças respiratórias e pode aliviar a sobrecarga dos sistemas de atenção primária e, eventualmente, também de níveis superiores, ao reduzir a morbidade ou a incidência de complicações.

**Postula-se que os produtos fitoterápicos são seguros e eficazes para o tratamento da tosse. Qual o fundamento desta observação?**

Os produtos de origem natural são utilizados desde tempos remotos. A hera (*Hedera helix*), por exemplo, é utiliza-

da na Europa desde a Idade Média. Existem muitos outros exemplos de agentes terapêuticos utilizados atualmente cujo achado deve-se ao uso empírico de ervas, tais como a digoxina ou a reserpina. Entretanto, considerando a origem natural, todas estas substâncias precisam ser padronizadas para se adequar ao consumo humano. É diferente consumir folhas de hera e empregar um extrato concentrado e titulado com uma quantidade bem conhecida de princípios ativos ou heterosídeos.

À segurança das folhas de hera, adiciona-se o processo farmacotécnico. Não é conveniente consumir ervas naturais com fins medicinais, sempre devemos preferir extratos titulados e padronizados; isso nos dá garantias de segurança e eficácia terapêutica.

### **Os extratos de *H. helix* são indicados para o tratamento da tosse produtiva. ¿Existem estudos com metodologia adequada para avaliar estes dados?**

Além das descrições históricas, que são precisas, porém empíricas, o primeiro estudo clínico indexado com *H. helix* em doença respiratória foi o "Use of English ivy, *Hedera helix* L., in the treatment of whooping cough" (O uso da hera inglesa, *Hedera helix* L., no tratamento da coqueluche) publicado por Lys e colaboradores em 1950. Existem pelo menos outros três estudos sobre a coqueluche (1952, 1954, 1958) que descrevem ação terapêutica sobre a tosse desta doença, que naquela época era epidêmica e de grande morbidade.

Recentemente, durante a última década, foram publicados, em revistas indexadas, diversos estudos clínicos sobre seu uso na bronquite aguda.

Em uma revisão sobre o tema (Holzinger e cols., 2011), foram levantadas 263 publicações. Destas, os autores utilizaram 10 estudos clínicos na revisão. Os estudos foram publicados entre 1985 e 2009 e se originaram em diferentes países (Alemanha: n = 5; América Latina: n = 2; Suíça: n = 2; Ucrânia: n = 1).

Estes estudos incluíram um total de 17 463 pacientes em tratamento ou indivíduos de grupo controle. Três destes estudos incluíram apenas crianças, enquanto que dois incluíram apenas adultos; nos cinco estudos restantes foram incluídos tanto crianças como adultos.

A eficácia do extrato de *H. helix* no tratamento da tosse produtiva foi demonstrada. Adicionalmente, Haberlein demonstrou, em 2005, seu mecanismo de ação nos receptores brônquicos, o qual representa a base farmacodinâmica sólida que suporta a eficácia do extrato.

### **¿Quais são as principais dificuldades na realização de estudos científicos multicêntricos?**

Os estudos clínicos multicêntricos necessitam muito tempo, dedicação, inversão econômica e disciplina. É necessário selecionar diferentes centros clínicos especializados na doença que se deseja estudar, em diferentes países, e recrutar os melhores clínicos de cada centro para participarem do estudo. É fundamental que todos os procedimentos estejam padronizados e escritos. Todos os pesquisadores devem utilizar os mesmos procedimentos e critérios, administrando as escalas da mesma forma. Ainda, é necessário monitorizar a evolução do estudo, o que requer seguir de perto o trabalho de cada um dos pesquisadores envolvidos. Também é necessário reunir todos os dados, analisa-los, processá-los e extrair as conclusões. Fazer um estudo clínico em 10 centros equivale a realizar 10 estudos clínicos.

A complexidade aumenta exponencialmente quando estes centros estão distribuídos em vários países, o qual implica em submeter o protocolo do estudo a múltiplas autoridades e comitês de ética e cobrir diversos aspectos legais e logísticos. Em contrapartida, os estudos multicêntricos permitem demonstrar respostas clínicas claramente atribuíveis a um medicamento e que podem ser isoladas de padrões culturais

ou outros fatores extrínsecos induzidos por padrões locais de conduta. Assim, os estudos multicêntricos são considerados evidência nível A e são considerados fundamentais para o avanço da medicina científica.

### **Você realizou um estudo com Abrilar, avaliando 9657 pacientes. Por favor, resuma brevemente os materiais e métodos do protocolo realizado por seu grupo de estudo.**

Trata-se de um estudo clínico multicêntrico, internacional, prospectivo, aberto, não comparativo, de fase IV ou pós-comercialização, com o objetivo de estudar a eficácia e a segurança de um extrato titulado de *H. helix* na doença inflamatória brônquica diagnosticada e tratada na prática clínica habitual.

O estudo incluiu 9657 pacientes (dos quais 5181 eram crianças) com diagnóstico de bronquite. Os pacientes foram tratados com um xarope de extrato de folhas secas de hera.

Foi utilizado um xarope padronizado de *H. helix* (marca Abrilar®) contendo 7 mg/ml de extrato de folhas secas de hera, durante 7 dias. As doses foram determinadas pela idade do paciente: 0 a 5 anos: 2.5 ml 3x/dia; 6 a 12 anos: 5 ml 3x/dia; > 12 anos e adultos: 7.5 ml 3x/dia.

As condições experimentais foram desenhadas para reproduzir a prática clínica habitual. Assim, os médicos poderiam alterar a dose ou interromper o tratamento conforme a resposta clínica do paciente, ou usar antibiótico concomitante.

Os sintomas basais foram documentados e realizou-se um controle passivo; os pacientes foram instruídos a comparecerem a uma segunda consulta, programada para 7 dias após. Posteriormente, os médicos registraram parâmetros de tolerância, segurança e eficácia em escalas padronizadas e validadas.

A ferramenta de avaliação foi uma pesquisa de percepção, que os médicos deveriam responder através de um questionário que representava os efeitos adversos, interrupção do tratamento, eficácia e tolerância.

Os sintomas considerados para avaliar a eficácia foram: tosse, expectoração, dispneia e dor torácica ventilatório-dependente, antes e após o tratamento com o xarope do estudo.

A eficácia foi avaliada pela alteração global dos sintomas em uma escala não paramétrica de quatro pontos: a) desaparecimento completo da tosse, expectoração, dispneia e dor torácica ventilatório-dependente dentro da primeira semana de tratamento com *H. helix*; b) alívio da tosse, expectoração, dispneia e dor torácica ventilatório-dependente; c) ausência de alterações: em termos gerais, o estado geral dos pacientes não se modificou; d) em geral, houve piora do estado geral do paciente.

### **Conforme os resultados obtidos, ¿o senhor considera que os extratos de *H. helix* constituem uma alternativa eficaz de tratamento? ¿Por quê?**

Após sete dias de tratamento, 95% dos pacientes apresentaram alívio ou desaparecimento dos sintomas. A segurança do tratamento foi satisfatória, com incidência geral de efeitos adversos de 2.1% (geralmente sintomas gastrointestinais com incidência de 1.5%).

Entre os pacientes que receberam outros medicamentos concomitantemente, pôde-se demonstrar que a administração adicional de antibióticos não proporcionou benefícios em termos de eficácia, porém aumentou em 26% o risco relativo de ocorrência de efeitos adversos. Concluindo, devemos assinalar que o extrato de folhas secas de hera padronizado utilizado no estudo foi eficaz e bem tolerado.

Devido à alta incidência e prevalência das doenças brônquicas, e considerando que este estudo não focou em nenhuma faixa etária em particular, os estudos futuros deveriam abordar situações específicas como faixa etária, terapia concomitante e condições basais.

**¿O senhor acredita que os resultados, em termos de eficácia, são comparáveis com os de outros estudos com os derivados da *H. helix*? ¿Por quê?**

Foram publicados estudos pós-comercialização com este mesmo extrato padronizado de *H. helix*, com desenhos e resultados muito semelhantes.

Em nosso estudo, houve melhora ou resolução completa dos sintomas em 95.1% dos pacientes. Estes resultados são comparáveis aos estudos prévios, como por exemplo, o de Hecker (2002), com uma população apenas com bronquite crônica e composta por todas as faixas etárias.

**Devido ao grande número de pacientes incluídos, ¿os resultados podem ser extrapolados a outros grupos populacionais? ¿Por quê?**

Nosso estudo não foi orientado a nenhum grupo étnico em particular. O estudo foi realizado dentro da população geral que procura atendimento em centros de atenção primária. A população incluída no estudo possui a mesma composição multiétnica da população latino-americana. Nesse sentido, não é possível identificar nenhum viés étnico.

Também não foi encontrada nenhuma influência farmacogenômica no mecanismo de ação, nem na farmacocinética da alfa-hederina.

Considerando estes dois pontos, existem fundamentos para afirmarmos que os resultados obtidos sobre eficácia e segurança podem ser estendidos para toda a população latino-americana.

**No Brasil o Abrilar® (*H. helix*) está presente há mais de 10 anos como fitoterápico líder de mercado no tratamento da tosse, porém existem vários medicamentos à base de *H. helix*. ¿Qual a importância da utilização de extratos padronizados na interpretação e confiabilidade em estudos científicos?**

Da mesma forma que não podemos comparar dados de estudos clínicos provenientes de diferentes fármacos, também não podemos extrapolar os dados obtidos neste estudo multicêntrico de um produto com concentração padronizada dos princípios ativos com outros produtos fitoterápicos com características químicas diferentes.

A *H. helix* é um vegetal e, portanto, seu extrato é um produto de origem biológica. É necessário termos isto bem claro. A diferença para os produtos de origem biológica é um tema de preocupação permanente para as autoridades sanitárias e também para os médicos, já que não se pode assumir equivalência terapêutica de produtos de origem biológica, nem quando a composição seja presumivelmente semelhante.

**¿Qual sua opinião sobre a utilização dos estudos realizados com um extrato específico (Abrilar®), por outros medicamentos que possuem extratos diferentes e até mesmo concentrações diferentes?**

Os resultados obtidos em nosso estudo somente podem ser aplicáveis ao extrato de *H. helix* que utilizamos. Não são extrapoláveis a outros produtos, nem quando estes tiverem origem semelhante. Também não são extrapoláveis a associações que utilizam a *H. helix* com outro fitoterápico.

No extrato de *H. helix* padronizado utilizado neste estudo, Haberlein e colaboradores (2005) identificaram três saponinas principais: a hederagenina, a alfa-hederina e o hederacosídeo C. A alfa-hederina é o componente ativo mais importante. O hederacosídeo C atua como um pró-fármaco que sofre clivagem pela ação de esterases sanguíneas, dando ori-

gem à alfa-hederina. As saponinas são moléculas complexas de glicosídeos de esteroides; não são obtidas por síntese química sem que extraiam das folhas de hera cultivadas para este fim.

Por ser um medicamento de origem biológica, é muito importante o uso de técnicas farmacêuticas que garantam a obtenção de um produto padronizado, sempre igual a si mesmo e com efeitos terapêuticos reproduzíveis. O processo de fabricação é fundamental e é importante prestar atenção às condições de cultivo, já que a presença de compostos químicos, como pesticidas ou inseticidas, podem causar toxicidade, especialmente considerando que tais substâncias tóxicas tendem a se acumular nos tecidos gordurosos por muito tempo.

**Por favor, resuma suas principais recomendações para a prática clínica.**

Este estudo clínico, que refletiu a prática clínica habitual e que incluiu uma grande população de todas as faixas etárias, permite enfatizar a segurança do xarope de *H. helix*. Estes resultados são coincidentes com os observados em outros estudos. Também se deve destacar o bom perfil de eficácia, comparável aos da literatura. Nesse sentido, podemos afirmar que o extrato de *H. helix* utilizado no presente estudo multicêntrico é uma alternativa segura, eficaz e acessível no tratamento das infecções respiratórias agudas, de epidemiologia sazonal ou crônica, que são muito prevalentes na prática clínica latino-americana.

Esta classe de fitoterápicos seguros, eficazes e padronizados permite aliviar a sobrecarga do sistema de atenção primária em períodos de alta incidência da doença e, ao mesmo tempo, atuar de forma relevante ao diminuir a morbidade de uma doença tão prevalente.

Os dados sobre segurança e eficácia do extrato padronizado de *H. helix* utilizado neste estudo multicêntrico e internacional permitem indicá-lo como um medicamento de primeira escolha no tratamento primário da tosse produtiva.

**¿Gostaria de comentar algo mais?**

É importante destacar o estudo de Haberlein (2005) que descreve o mecanismo de ação celular do extrato de *H. helix*, e enfatizar que este mecanismo foi estudado por um extrato em particular (marca Abrilar®). Esta consideração não é desprezível, já que existe uma grande variabilidade entre os diferentes extratos de *H. helix*. Esta variabilidade depende da droga em si (conteúdo da substância ativa, conteúdo da água, homogeneidade, etc.), também do agente extraído e do processo de fabricação.

Podemos concluir que os diferentes extratos de *H. helix* não são reprodutíveis. Por este motivo, quando falamos do mecanismo de ação descrito para a *H. helix*, podemos nos referir ao produto Abrilar®, sobre o qual foram realizados os estudos bioquímicos e clínicos existentes.

Esses estudos bioquímicos revelaram que a alfa-hederina é o componente farmacológico relevante do extrato de *H. helix*. A alfa-hederina inibiu a internalização dos receptores beta-2 adrenérgicos, aumentando o número de receptores beta-2 adrenérgicos ativados e, assim, a resposta adrenérgica beta-2 intracelular. Conseqüentemente, o aumento da concentração de adenosina monofosfato cíclico intracelular (AMPC), atuando sobre o surfactante e os canais de cálcio, é o responsável pelos dois efeitos clinicamente mais importantes: efeito mucolítico e broncodilatador. Portanto, faz-se necessário o cuidado e o conhecimento sobre as outras drogas disponíveis à base de *Hedera helix*.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*



**Cómo citar este artículo**

Fazio S. O extrato padronizado de *Hedera helix* como medicamento de primeira escolha no tratamento da tosse produtiva. Claves Farmacología Clínica 6(3):4-7, Jun 2018.

**How to cite this article**

Fazio S. *Standardized extract of Hedera helix as a first choice medication in the treatment of productive cough*. Claves Farmacología Clínica 6(3):4-7, Jun 2018.

**Referências bibliográficas**

Bedir E, Kirmizipekmez H, Sticher O, Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry* 53(8):905-909, 2000.

Gulyas A, Lämmlein M. The treatment of chronic obstructive bronchitis in children. *Sozial Paediatr* 8:632-634, 1992.

Gulyas A, Reppes R, Dethlefsen U. Consequent therapy of chronic obstructive respiratory tract illnesses in children. *Atemwegs. Lungenkrank* 2:291-294, 1997.

Häberlein H, Runkel F, Prenner L. In-Vitro-Studien. Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. *Pharmazeutische Zeitung* 4, 2005.

Hecker M. Efficacy and tolerance of ivy extract in patients suffering from respiratory tract diseases. *NaturaMed* 14:28-33, 1997.

Hecker M, Runkel F, Voelp A. Treatment of chronic

bronchitis with ivy leaf special extract. Multicenter post-marketing surveillance study in 1350 patients. *Forsch Komp Klass Nat* 9:77-84, 1997.

Hegener O, Prenner L, Runkel F, Baader S, Kappler J, Häberlein H. Dynamics of beta-2-adrenergic receptor ligand complexes on living cells. *Biochemistry* 43:6190-6199, 2004.

Hofmann D, Hecker M, Voelp A. Efficacy of dry extract of dried ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine* 10(2-3):213-220, 2003.

Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med* 382-389, 2011.

Kraft K. Tolerability of dried ivy leaves extract in children. *Z Phytother* 25:179-181, 2004.

Laessig W, Generlich H, Heydolph F, Paditz E. Wirksamkeit und Verträglichkeit feuehaltiger Hustenmittel (Efficacy and tolerability of ivy-containing cough remedies). *TW Paediatr* 489-491, 1996.

Lemmer B. Antitussiva und Expektorantien. In: Pfaffrath, D. (Ed.), *Arzneiverordnungs-Report*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York; 2001. Pp. 264-284.

Lys P, Abdo R, et al. Use of English ivy, *Hedera helix* L., in the treatment of whooping cough. *Rev Med Moyen Orient* 7(2):206-211, 1950.

Mansfeld H, Hoehre H, Reppes R, Dethlefsen U. Tratamiento del asma bronquial con extracto seco de hojas de hiedra (tr). *MMW* 140:26-30, 1997.

Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med* 63(2):125-129, 1997.

# Succinato de metoprolol: beneficios e características

## Metoprolol succinate: benefits and characteristics

*“O succinato de metoprolol CRXL foi capaz de modificar a história natural da insuficiência cardíaca (IC), reduzindo significativamente a mortalidade e as hospitalizações, eventos frequentes nos pacientes com IC não tratada.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)


Entrevista exclusiva a

**Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto**


CRM SP 14921. Professor associado da FMUSP.

Diretor do Serviço de Prevenção e Reabilitação do InCor- HC FMUSP, San Paulo, Brasil

**Acceda a este artículo en siicsalud**



**Código Respuesta Rápida**  
(Quick Response Code, QR)

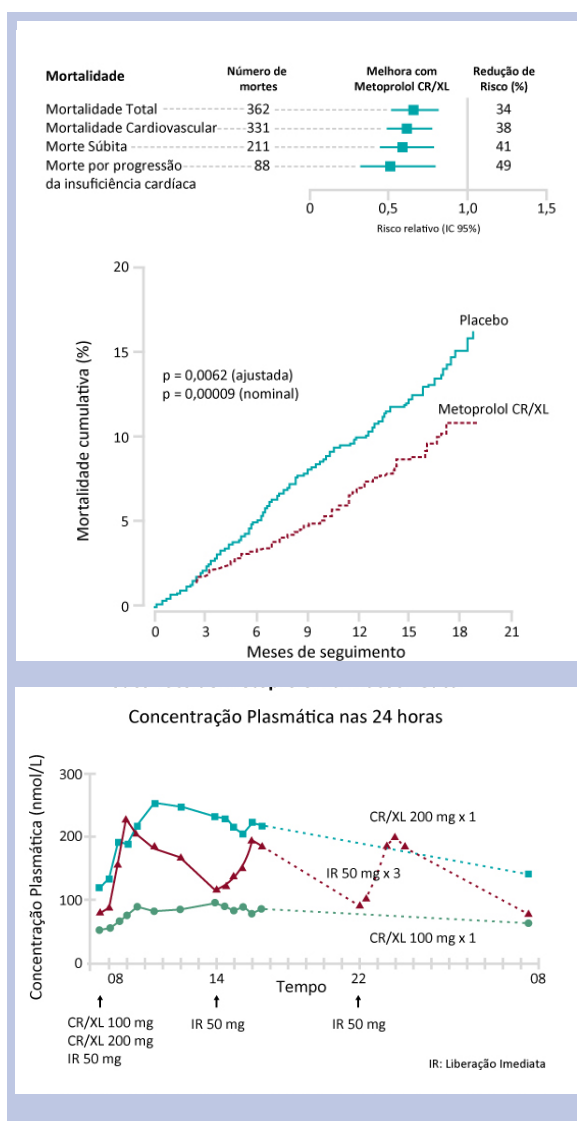
 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

**O succinato de metoprolol CRXL é uma medicação consolidada no tratamento da insuficiência cardíaca? Quais os benefícios de seu uso?**

Sim, é uma medicação consolidada. O estudo MERIT-HF<sup>1</sup>, publicado em 1999, documentou que o succinato de metoprolol CR/XL foi capaz de modificar a história natural da insuficiência cardíaca (IC), reduzindo significativamente a mortalidade e as hospitalizações, eventos frequentes nos pacientes com IC não tratada. Houve redução de 34% na mortalidade por todas as causas, de 49% na mortalidade por progressão da IC e de 41% nos casos de morte súbita. Na população de pacientes em classes funcionais II a IV (NYHA), a morte súbita foi a causa mais frequente de óbito no grupo controle, e o tratamento com succinato de metoprolol CR/XL reduziu significativamente esse tipo de evento. O tratamento com o betabloqueador diminuiu também de maneira significativa as hospitalizações durante o seguimento de pacientes com IC grave.

**O metoprolol também tem a apresentação em tartarato. Existem vantagens da apresentação do succinato em relação à do tartarato de metoprolol?**

O metoprolol tem duas formas de apresentação: o tartarato e o succinato. O efeito do tartarato de metoprolol tem menor duração, e o fármaco pode ser administrado de duas a três vezes por dia para que se obtenha a ação terapêutica desejada ou utilizado em dose única diária para as seguintes indicações: alterações cardíacas funcionais com palpitações e hipertensão. O succinato de metoprolol na formulação CR/XL tem liberação mais lenta e seus efeitos terapêuticos são mantidos por 24 horas, o que torna possível a administração uma vez ao dia. Esse efeito prolongado favorece o aumento da aderência ao tratamento. Além de ser marcado pela desvantagem posológica, o tartarato de metoprolol empregado



**Figuras 1 y 2.** Succinato de metoprolol, farmacocinética. Adaptadas de MERITH-HF study group. Lancet 353: 2001-07, 1999 y Wikstrand J et al. J Cardiovasc Pharmacol 41: 151-57, 2003.

no estudo COMET<sup>2</sup> em pacientes com IC não promoveu os mesmos resultados que foram obtidos com o succinato de metoprolol CR/XL nos estudos MDC<sup>3</sup> e MERIT-HF<sup>1</sup>.

**Nos estudos que consolidaram o uso do metoprolol na redução da mortalidade em quadro de insuficiência cardíaca, a dose inicial utilizada foi de 12,5 a 25 mg/dia, dobrada a cada duas semanas até a dose-alvo de 200 mg/dia. Atualmente, a titulação da dosagem deve continuar sendo feita dessa forma?**

A dose tem se mostrado importante para a obtenção dos resultados desejados. Os benefícios observados com o tratamento foram documentados em grande ensaio clínico, que tinha como dose-alvo 200 mg do medicamento, uma vez ao dia. A dose média atingida foi de 159 mg/dia, com 64% dos pacientes recebendo 200 mg/dia. Quando analisamos a dose, não temos comprovação de que doses mais baixas sejam eficazes. As doses baixas são importantes para iniciar o tratamento, pois, sendo os betabloqueadores inotrópicos negativos, se prescritos em dose elevada no início do tratamento, poderão promover piora do quadro clínico de IC. Iniciando-se com doses baixas, como proposto no estudo MERIT-HF<sup>1</sup> (12,5 a 25 mg/dia), e aumentando-se a administração a cada sete ou dez dias, como sugerido nas diretrizes para o tratamento da IC, verifica-se que os betabloqueadores são bem tolerados e modificam a evolução dos pacientes como o estudo bem documentou. Como observado, diferente do que alguns médicos pensam ao prescrever um betabloqueador a maioria expressiva dos pacientes tolerou bem a titulação do medicamento, com 64% tolerando a dose de 200 mg/dia. A dose média indica que a maioria dos pacientes recebeu dose superior a 100 mg/dia. Não temos comprovação de que doses baixas sejam eficazes. Devemos sempre procurar atingir a dose-alvo para obtermos os benefícios que o estudo documentou.

**Existem estratégias que possam ser utilizadas para a introdução do metoprolol em pacientes sob uso de diurético e inibidor da ECA ou BRA e que apresentam tontura, para aliviar esse sintoma?**

Os pacientes que recebem diuréticos e inibidores da ECA ou BRA podem apresentar pressão arterial mais baixa; alguns até manifestam tontura, um indicativo de que a pressão está baixa para eles. Nessa situação, introduzir ou aumentar a dose do betabloqueador, medicamento que também pode reduzir a pressão arterial, é difícil e pode inclusive acentuar as manifestações dos pacientes. Diante desse quadro, a primeira medida a ser tomada é verificar se o paciente ainda necessita dos diuréticos e então diminuir sua dose, o que poderá promover a elevação da pressão arterial e o desaparecimento da tontura. Com o controle do quadro, pode-se prescrever o metoprolol. Outra medida, considerando que o betabloqueador proporciona resultados mais expressivos que os inibidores da ECA ou BRAs, em especial a reversão do remodelamento cardíaco, é reduzir inicialmente a dose destes últimos medicamentos. Com essa redução, será possível inserir o metoprolol. O que se espera com estratégias como essas é que o paciente apresente melhora da função e posterior elevação da pressão, isso permitirá aumentar a dose dos inibidores da ECA e BRAs novamente.

**Em pacientes já em uso de digital e com frequência cardíaca baixa, vale a pena tentar a retirada do digital para o uso do metoprolol na maior dose possível?**

Nos pacientes com IC mais acentuada, é mais frequente a prescrição do digital e, com ele, poderá ocorrer a re-

dução da frequência cardíaca, o que sem dúvida pode dificultar a adoção do metoprolol. Estando o paciente melhor controlado e com frequência cardíaca perto de 60 batimentos por minuto, a suspensão do digital tornará mais fácil a prescrição do betabloqueador. Respondendo à pergunta: sim, a conduta de suspender o digital, nos casos que estão estáveis, facilita a prescrição do betabloqueador. Esta troca é importante, pois os betabloqueadores promovem a redução da mortalidade, e o digital não. A troca significará a prescrição de um medicamento mais eficaz que o digital e capaz de impulsionar a evolução dos pacientes. Isso é válido tanto para os pacientes em ritmo sinusal como para os que apresentam fibrilação atrial.

**Quais os mecanismos pelos quais o metoprolol diminui a mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca?**

O metoprolol comprovadamente reduz a mortalidade dos pacientes com IC, como muito bem se demonstrou no estudo MERIT-HF<sup>1</sup>, que documentou uma redução de mortalidade geral em 34%. Além de reduzir a mortalidade de maneira geral, o metoprolol diminuiu as mortes súbitas em 41% e as por progressão da doença em 49%. A morte súbita foi a causa mais frequente de óbito nessa população, e essa redução decorre do efeito antiarrítmico que o metoprolol promove. Estudos experimentais documentaram que os betabloqueadores lipofílicos previniam a fibrilação ventricular, arritmia comum aos cardiopatas, em especial àqueles com disfunção ventricular e IC, arritmia esta responsável pela maioria das mortes súbitas. Ao lado da redução das mortes súbitas, o metoprolol proporciona a redução das mortes por progressão da doença por reverter o remodelamento cardíaco e melhorar a função cardíaca. Essa melhora é mais acentuada do que a observada com inibidores da ECA ou BRAs e mesmo com a espirolactona. Esse conjunto de ações, efeito antiarrítmico e de melhora da função cardíaca, faz com que os betabloqueadores sejam o principal medicamento para o tratamento da IC. Como dizem os especialistas em IC, o betabloqueador é a pedra angular do tratamento da IC.

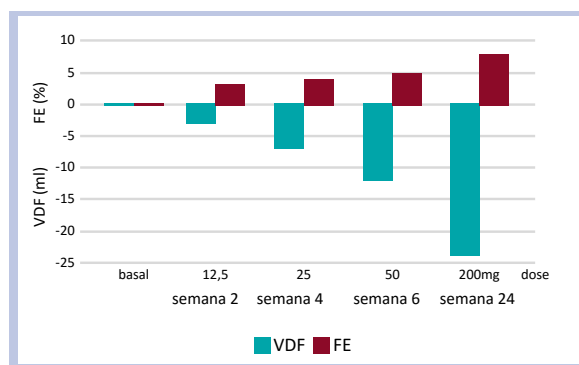


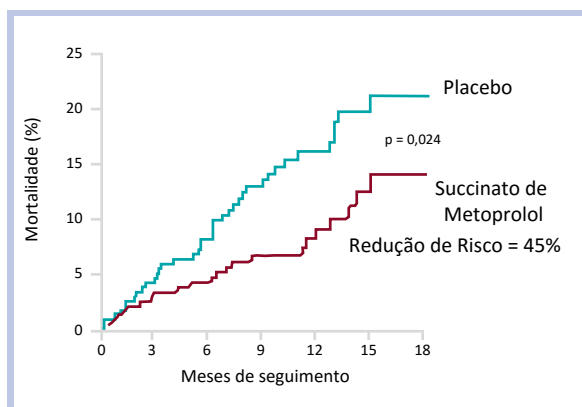
Figura 3. Variação do volume diastólico (VDF) e da fração de ejeção (FE) com a dose de succinato de metoprolol. Adaptado de Anderson B et al. Heart 87: 23-28, 2002.

**A redução da mortalidade com o metoprolol na insuficiência cardíaca é observada precocemente ou apenas após muitos meses ou anos de uso?**

Observando-se as curvas de sobrevivência no estudo MERIT-HF<sup>1</sup>, é possível constatar que a dos pacientes que receberam placebo e a dos que receberam metoprolol CR/XL divergem desde o início do tratamento, o que indica que o metoprolol passará a promover a redução da mortalidade tão logo seja prescrito. A divergência precoce das curvas é mais marcada para o quesito morte súbita, achado esperado uma vez que o efeito antiarrítmico é imediato e o de reversão da dilatação cardíaca torna-se mais evidente com três ou seis meses de tratamento.



**O estudo MERIT-HF<sup>1</sup> documentou a redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca em classes funcionais II a IV. Há também benefícios em utilizar o succinato de metoprolol em pacientes em classe funcional I?**



**Figura 4.** Insuficiência cardíaca avançada e mortalidade por morte súbita. Adaptado de Goldstein S et al. JACC 38: 932-38, 2001.

O estudo MERIT-HF<sup>1</sup> demonstrou de maneira irrefutável que o metoprolol CR/XL reduz a mortalidade em pacientes com IC sintomática. Não há estudos grandes com pacientes assintomáticos. O estudo CAPRICORN<sup>4</sup> mostrou que a prescrição de betabloqueador propiciou a redução da mortalidade de pacientes com disfunção ventricular assintomática pós-infarto do miocárdio. O resultado desse estudo ampliou

a prescrição para os pacientes com disfunção ventricular pós-infarto.

Não temos ensaios clínicos para pacientes com outras etiologias, mas, perante os efeitos antiarrítmicos e de melhora da função ventricular, os especialistas ampliaram a prescrição para todos os pacientes com disfunção ventricular com fração de ejeção inferior a 40%. Dessa forma, todos os pacientes assintomáticos e sintomáticos com fração de ejeção inferior a 40% devem receber a prescrição de um betabloqueador.

**A apresentação do metoprolol de liberação prolongada pode trazer benefícios adicionais quanto à redução da mortalidade por permitir o uso em dose única diária?**

Sim, pois aumenta a aderência ao tratamento. Não podemos esquecer que o paciente com IC sempre toma vários medicamentos ao dia e que os mais idosos têm comorbidades que requerem um número de fármacos ainda maior. A prescrição uma vez por dia melhora a aderência e evita que os pacientes se esqueçam de tomar a medicação.

**Também há benefício do uso de metoprolol em pacientes vitimados pelo infarto agudo do miocárdio mas que não apresentam insuficiência cardíaca?**

Os betabloqueadores estão indicados para todas as etiologias de IC cujo portador apresente fração de ejeção inferior a 40%. No pós-infarto, ao lado dos benefícios já discutidos anteriormente, devemos ressaltar o efeito anti-isquêmico que o metoprolol oferece, reduzindo o risco de o paciente ter angina e outro infarto do miocárdio.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siic.salud.com

#### Cómo citar este artículo

Pereira-Barretto A. Succinato de metoprolol: beneficios e características. Claves Farmacología Clínica 6(3):8-10, Jun 2018.

#### How to cite this article

Pereira-Barretto A. Metoprolol succinate: benefits and characteristics. Claves Farmacología Clínica 6(3):8-10, Jun 2018.

#### Referências bibliográficas

- MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 353:2001-2007, 1999.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JFG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. Lancet 362:7-13, 2002.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet 342:1441-1446, 1993.
- The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet 357:1385-1390, 2001.

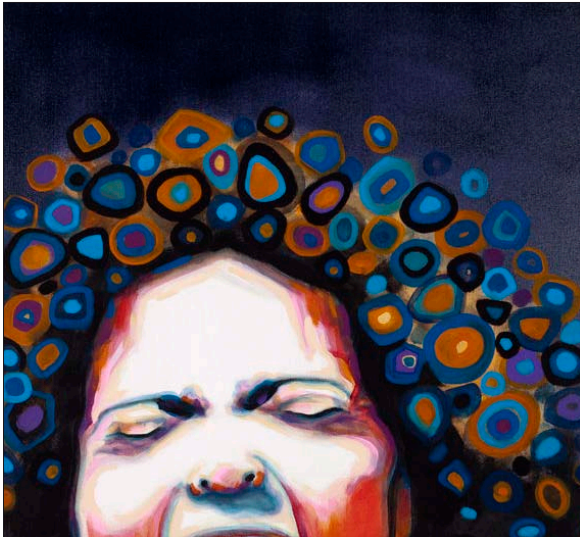
- Goldstein S, Hjalmarson A. The mortality effects of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF trial. Clin Cardiol 22(Suppl. V):V30-V35, 1999.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 311:819-823, 1984.
- The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group: 3-year follow-up of patients randomized in the Metoprolol Dilated Cardiomyopathy Trial. Lancet 351:1180-1181, 1998.
- Anderson JL, Roder HE, Green LD. Comparative effects of beta-adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. Am J Cardiol 51:1196-1202, 1983.
- Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, et al.; for the CAST investigators. Beta-blocker therapy in the cardiac arrhythmia suppression trial. Am J Cardiol 74:674-680, 1994.

- Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. Circulation 73:503-510, 1986.
- Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. Circulation 94(11):2817-2825, 1996.
- Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, Gupta RC, Sharov VG, Scicli G, et al. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol, and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. Circulation 89(6):2852-2859, 1994.
- Sabbah HN, Sharov VG, Goussev A, et al. Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. J Am Coll Cardiol 36(5):1698-1705, 2000.

Resúmenes amplios de trabajos recientemente seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

## Asociación tramadol/paracetamol no tratamento da dor pós-operatória

International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. Washington (DC): IASP; 2012.



San Pablo, Brasil

A *American Pain Society* defende que a dor deve ser tratada como o quinto sinal vital,<sup>1</sup> para que maior atenção seja dada a esse problema. Com isso, 2017 foi escolhido pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como o ano mundial contra a dor pós-operatória.<sup>2</sup> Então, nada mais importante e atual do que discutir esse tema.

De acordo com a IASP, a dor é uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada à lesão real ou potencial dos tecidos.<sup>3</sup> Nesse contexto, há diversas classificações, dentre elas: aguda, crônica e recorrente.<sup>4</sup> A dor aguda, foco deste artigo, é aquela que se manifesta transitoriamente durante um período relativamente curto, podendo durar de minutos a algumas semanas, devido a lesões em tecidos ou órgãos.<sup>4</sup>

Sabe-se que, a cada ano, milhões de pacientes apresentam dor após uma cirurgia, e que o tratamento inadequado dessa dor pode prolongar o sofrimento, levar a incapacidades e a deficiências e evoluir para dor crônica.<sup>5</sup> É importante salientar que a possibilidade da evolução para dor crônica não está limitada a grandes cirurgias, mas pode também ocorrer após cirurgias menores, como depois da correção de uma hérnia inguinal.<sup>6</sup> A incidência de dor crônica após uma grande cirurgia, por exemplo, mastectomia, varia de 20% a 50%;<sup>7</sup> depois de cirurgias menores, por exemplo, hérnia inguinal, é de cerca de 10%;<sup>6,7</sup> e, de forma geral, a prevalência de dor crônica severa varia de 2 a 10%.<sup>8</sup>

Portanto, é de extrema importância que a dor pós-operatória aguda não seja subestimada e, sim, tratada de forma adequada, de modo a diminuir a incidência de complicações crônicas. Um estudo<sup>9</sup> avaliou 249 pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas (fratura do quadril [n = 51], artroplastia de quadril [n = 64] e artroplastia de joelho [n=134]), posteriormente encaminhados para a reabilitação. O grupo que recebeu um protocolo

de analgesia superior apresentou menor número de complicações pós-operatórias, menor incidência de dor crônica e mudanças funcionais mais significativas.

No entanto, acredita-se que cerca de 50% dos pacientes no período pós-operatório não recebam analgesia adequada.<sup>10</sup> As principais razões para o manuseio ineficaz da dor incluem: falta de preparo dos profissionais envolvidos, subestimar a intensidade da dor e ter pouca habilidade para prescrever adequadamente os medicamentos, sem o conhecimento necessário de seus respectivos benefícios e efeitos adversos.<sup>11</sup>

Nesse contexto, o uso da associação pode auxiliar na recuperação pós-operatória, na melhor função e na menor morbidade. O tramadol e o paracetamol é composto por 37.5 mg de cloridrato de tramadol e 325 mg de paracetamol.<sup>12,13</sup>

O tramadol é um analgésico opioide fraco, atípico e de ação central; age como um agonista dos receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  com maior afinidade pelo receptor  $\mu$ . É considerado um opioide fraco porque apresenta afinidade pelo receptor  $\mu$  10 vezes menor que pela codeína e 6000 vezes menor que pela morfina.<sup>12,14</sup> Além da ativação do receptor  $\mu$ , o tramadol inibe as recaptações da noradrenalina e da serotonina.<sup>12</sup>

Sendo assim, o tramadol age de duas maneiras distintas: redução dos sinais aferentes da dor e amplificação dos sinais eferentes inibitórios da dor.<sup>12</sup> Isso torna o tramadol diferente de outros opioides, pois ele tem uma ação



**Figura 1.** Cirurgia para reconstrução do aparelho extensor do membro inferior.

multimodal e inibe a transmissão e a percepção da dor.<sup>12</sup> O tramadol não tem efeito hemodinâmico e, diferentemente de outras drogas que agem no receptor  $\mu$ , tem efeito mínimo para o trato gastrointestinal.<sup>15</sup>

O paracetamol tem ação analgésica e antipirética, mas não apresenta ações anti-inflamatórias significativas; ainda, não apresenta efeitos gastrointestinais adversos quando usado em sua dose recomendada.<sup>12</sup> Apesar do mecanismo

de ação do paracetamol não estar totalmente determinado, acredita-se que seu efeito analgésico ocorra por diversos mecanismos, principalmente de ação central: inibição da síntese de prostaglandinas, ativação supraespinhal da via serotoninérgica descendente (potência à ação da serotonina), inibição do óxido nítrico sintetase e aumento da concentração de canabinoides endógenos no sistema nervoso central.<sup>16-19</sup>

A associação do tramadol com o paracetamol traz diversos benefícios ao paciente. A combinação dos dois medicamentos com mecanismos de ação complementares que agem em diferentes locais pode levar à analgesia mais eficaz.<sup>19,20</sup>

Um estudo com camundongos mostrou que a sinergia das duas drogas leva a um poder analgésico superior ao de cada droga individualmente.<sup>21</sup> Além disso, um estudo clínico -crossover, duplo-cego e controlado por placebo, com 17 pacientes- mostrou o efeito superior da combinação das drogas. Os autores relataram diminuição média da dor de 11.7% pelo uso de tramadol (75 mg EV), melhora média de 9.8% pelo uso de paracetamol (650 mg) e melhora de 15.2% devido ao uso das duas drogas combinadas (37.5 mg + 325 mg).<sup>22</sup> Além disso, o uso da combinação tramadol/paracetamol leva à menor sonolência quando comparado ao da combinação codeína e paracetamol.<sup>23</sup>

O poder analgésico da associação tramadol/paracetamol já foi avaliado após diferentes cirurgias: odontológica,<sup>24-26</sup> ortopédica,<sup>27,28</sup> abdominal<sup>28</sup> e de mão.<sup>29</sup> De forma geral, os estudos mostraram melhor resposta analgésica da associação quando comparada ao placebo, além de analgesia adequada e satisfação dos pacientes com o controle da dor. Além do bom poder analgésico, esses estudos clínicos mostraram boa tolerabilidade ao uso da medicação, apresentando raros eventos adversos sérios.<sup>12</sup> Outro fator importante é o rápido efeito da associação tramadol/paracetamol, já que sua ação analgésica ocorre em 15 a 30 minutos.<sup>12,19,20</sup>

Um guideline recente, publicado pela *American Pain Society*,<sup>10</sup> fez algumas recomendações para o tratamento da dor pós-operatória (Tabela 1).

**Tabela 1.** Recomendações para o tratamento da dor pós-operatória (Adaptada de: Chou R, et al., American Pain Society, 2016).<sup>10</sup>

RECOMENDAÇÃO	MOTIVO
Uso de variedade de analgésicos, com mecanismos de ação distintos, para obter analgesia adequada	Evidências científicas de alta qualidade; forte recomendação
Uso preferencial de drogas por via oral no pós-operatório, quando for possível	Evidências científicas de qualidade moderada; forte recomendação
Uso do paracetamol como uma das drogas para aqueles pacientes que não tiverem contraindicações	Evidências científicas de alta qualidade; forte recomendação

O tramadol e o paracetamol preenchem essas três recomendações para tratamento da dor pós-operatória e seu uso poderá melhorar a dor e a funcionalidade do paciente nesse período. Portanto, a associação do tramadol/paracetamol, tem ação analgésica multimodal e rápida com longa duração e boa tolerabilidade. Além disso, a

associação das duas drogas pode levar à maior adesão à medicação por parte do paciente.<sup>12</sup>

 [www.sicisalud.com/pdf/tc\\_sg26\\_81417.pdf](http://www.sicisalud.com/pdf/tc_sg26_81417.pdf)

**Referências bibliográficas**

- Department of Veterans Affairs. Pain as the 5th Vital Sign Toolkit. Washington: American Pain Society; 2000. Disponível em: <http://www.va.gov/painmanagement/docs/toolkit.pdf>. Acesso em: Julho de 2017.
- International Association for the Study of Pain. Global Year Against Pain After Surgery. Washington (DC): IASP; 2017. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear>. Acesso em: Julho de 2017.
- International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. Washington (DC): IASP; 2012. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy>. Acesso em: Julho de 2017.
- Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor - Classificação da dor. Disponível em: [http://www.sbed.org.br/lermais\\_materias.php?cd\\_materias=172&friurl=-Classificacao-%5D](http://www.sbed.org.br/lermais_materias.php?cd_materias=172&friurl=-Classificacao-%5D). Acesso em: Julho de 2017.
- Institute of Medicine. 2011. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/13172>.
- Jenkins JT, O'Dwyer PJ. Inguinal hernias. *BMJ* 336(7638):269-272, 2008.
- Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *B J Anaesth* 101(1):77-86, 2008.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367(9522):1618-1625, 2006.
- Morrison RS, Flanagan S, Fischberg D, Cintron A, Siu AL. A novel interdisciplinary analgesic program reduces pain and improves function in older adults after orthopedic surgery. *J Am Geriatr Soc* 57(1):1-10, 2009.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 17(2):131-157, 2016.
- Garcia JBS, Bonilla P, Kraychette DC, Flores FC, de Valtolina EDP, Guerrero C. Aprimorar o controle da dor no pós-operatório na América Latina. *Rev Bras Anestesiologia* 67(4):395-403, 2017.
- Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clinical Drug Investig* 30(10):711-738, 2010.
- Bula Daisan. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4361262017&pIdAnexo=5395192](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4361262017&pIdAnexo=5395192). Acesso em setembro/2017.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 260(1):275-285, 1992.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 43(13):879-923, 2004.
- Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18(10):915-921, 2008.
- Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 79(1):9-19, 2006.
- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 12(1):46-55, 2005.
- Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, Viganò R. Paracetamol/Tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med* 99(4):369-390, 2008.
- Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol* 25 Suppl 1:59-15, 2006.
- Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci* 58(2):23-28, 1996.
- Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, Troster A, Schwilden H, Schuttler J, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 136(3):262-270, 2008.
- Pickering G, Estrade M, Dubray C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 19(6):707-711, 2005.
- Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther* 2002;24(6):953-68.
- Fricke JR Jr, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 109(3):250-257, 2004.
- Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clinical Ther* 26(7):1037-1045, 2004.
- Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 34(12):592-597, 2005.
- Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 187(4):521-527, 2004.
- Rawal N, Macquaire V, Catala E, Berti M, Costa R, Wietlisbach M. Tramadol/paracetamol combination tablet for postoperative pain following ambulatory hand surgery: a double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial. *J Pain Res* 4:103-110, 2011.



## Atualização para: A levofloxacino. Comparativo entre: 750 mg (por 5 dias) e 500 mg (por 10 dias)

Drugs 68(4):535-65, 2008.



San Pablo, Brasil

O levofloxacino é uma quinolona bactericida que apresenta alta eficácia no tratamento das infecções respiratórias e urinárias.<sup>1</sup> Esse fármaco está disponível em duas formulações para administração oral: 500 mg e 750 mg, para uso único diário. Esta última formulação que pode ser administrada por apenas cinco dias, foi associada a uma atividade bactericida maior e à menor possibilidade de desenvolvimento de resistência.<sup>1,2</sup>

O levofloxacino é amplamente distribuído pelos tecidos e fluidos após a ingestão (atingindo 99% de biodisponibilidade), e sua concentração frequentemente excede a concentração plasmática em pulmões, epitélio pulmonar, mucosa dos seios paranasais e urina, por isso é bastante eficaz no tratamento de infecções desses sítios.<sup>3-11</sup>

A atividade bactericida do medicamento alcança bactérias gram-positivas, gram-negativas e bactérias atípicas envolvidas nas infecções respiratórias e urinárias, como *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *E. coli*, *Clebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Proteus mirabilis*, com taxas de resistência reduzidas do *S. pneumoniae* ( $\leq 1\%$ ).<sup>1,12-16</sup> Além disso, estende-se de forma variável contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*,<sup>17</sup> de 88% a 96% dos *S. aureus* são suscetíveis à ação do levofloxacino.<sup>18,19-21</sup>

Diversos estudos clínicos compararam a eficácia do levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias com a da formulação 500 mg/dia por dez dias. Ficou demonstrado que ambas as prescrições apresentam eficácia semelhante no tratamento das infecções respiratórias.<sup>2,22-26</sup>

Um estudo com quase 400 pacientes mostrou taxas de sucesso acima de 90% no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com ambas as formulações do levofloxacino, sem que houvesse diferença significativa entre elas.<sup>2</sup> Apesar disso, a análise *post hoc* demonstrou uma resolução mais rápida do escarro purulento ( $p = 0.01$ ) e da febre ( $p = 0.001$ ) no terceiro dia de tratamento com a formulação 750 mg.<sup>22</sup> Entre os patógenos isolados, 99.4% eram sensíveis ao levofloxacino.<sup>2</sup>

Outro estudo, que incluiu pacientes com PAC grave, mostrou um resultado semelhante, com taxas de sucesso clínico semelhantes e superiores a 85% com ambas as formulações do levofloxacino. Também foi observada uma resolução mais rápida da febre ( $p = 0.008$ ) e do

escarro ( $p = 0.007$ ) com a formulação 750 mg/dia.<sup>23</sup>

Em um estudo que incluiu apenas PAC atípica, as taxas de sucesso do tratamento foram muito elevadas com ambas as formulações, sem que fossem percebidas diferenças significativas entre elas (98% com ambas), 31 a 38 dias após o início do tratamento.<sup>24</sup>

Novamente, a resolução da febre foi mais rápida no grupo 750 mg/dia (72% vs. 53%;  $p = 0.03$  no terceiro dia).<sup>24</sup> Os resultados foram obtidos em um estudo com pacientes idosos ( $\geq 65$  anos).<sup>25</sup>

Ambas as formulações também apresentaram eficácia semelhante no tratamento da sinusite bacteriana aguda. Um estudo randomizado com 780 pacientes mostrou uma taxa de sucesso clínico de 94% no grupo 750mg/dia por cinco dias e de 93% no grupo 500 mg/dia por dez dias no tratamento dessa infecção.<sup>26</sup>

O levofloxacino também se provou eficaz no tratamento de infecções do trato urinário, com altas taxas de sucesso com a formulação 750 mg/dia por cinco dias.<sup>27</sup>

Um estudo randomizado que incluiu um grande número de pacientes –782 com infecção do trato urinário (ITU) e 311 com pielonefrite aguda– mostrou que a eficácia do levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias foi semelhante à do ciprofloxacino por dez dias. Na visita final após o tratamento, as taxas de sucesso clínico foram de 82.6% no grupo levofloxacino e de 78.5% no grupo ciprofloxacino (intervalo de confiança [IC] 95%: -10.4 a 2.1).<sup>27</sup>

O uso do levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias traz como vantagem o potencial maior de aderência terapêutica durante todo o tratamento do que a administração da formulação habitual, de 500 mg/dia por dez dias, devido à menor duração do tratamento.<sup>1,26,28,29</sup>

Comparado com outras quinolonas e mesmo com outras classes de antibióticos que exigem administração em duas doses diárias, o levofloxacino traz aos pacientes a conveniência da dose única diária,<sup>1,26,28,29</sup> o que lhe dá prioridade como escolha medicamentosa.<sup>30</sup>

Além disso, o menor tempo de exposição a um antimicrobiano e a maior aderência terapêutica podem impedir a emergência de resistência ao tratamento antibiótico.<sup>24,26</sup>

Diversos estudos já estabeleceram que o menor número de doses diárias e o menor tempo de tratamento, fatores presentes no combate das infecções respiratórias e urinárias com levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias, estão associados à maior aderência terapêutica.<sup>31</sup>

Estudos demonstraram que o esquema de tratamento com levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias não está associado a uma taxa de eventos adversos maior do que a do esquema com 500 mg/dia por dez dias (8% vs. 7.6%, respectivamente). Apenas cefaleia foi pouco mais frequente no grupo 750 mg/dia (0.5% vs. 0.1%;  $p < 0.05$ ). O perfil de segurança do levofloxacino 750 mg/dia não foi diferente entre pacientes jovens e idosos.<sup>1,17</sup> Eventos adversos graves foram raros e sua incidência foi semelhante com ambas as formulações (0.2% a 0.4% com 750 mg/dia e 0.2% com 500 mg/dia).<sup>27,32</sup>

O esquema antibiótico com levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias tem eficácia elevada e semelhante à do levofloxacino 500 mg/dia por dez dias no tratamento de PAC e de infecções respiratórias altas, além de eficácia equivalente à do ciprofloxacino por 10 dias no tratamento de infecções do trato urinário, incluindo a pielonefrite. A apresentação 750 mg/dia por cinco dias tem maior potencial para aderência terapêutica e menor potencial para induzir a resistência bacteriana, sendo assim uma boa opção para pacientes com perfil de baixa adesão ao tratamento.

## Referências bibliográficas

- Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs* 68(4):535-565, 2008.
- Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 37(6):752-760, 2013. Errata em: *Clin Infect Dis* 37(8):1147, 2003.
- Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 63(24):2769-2802, 2003.
- Stein G, Schooley S, Nicolau D. Urinary bactericidal activity of levofloxacin (750 mg) against *fl* uoroquinolone-resistant [abstract no. P1533]. *Clin Microbiol Infect* 12(Suppl. 4), 2006.
- Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest* 119(4):1114-1122, 2011.
- Rodvold KA, Danziger LH, Gotfried MH. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 47(8):2450-2457, 2003.
- Capitano B, Mattoes HM, Shore E, O'Brien A, Braman S, Sutherland C, et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin and azithromycin in older adults. *Chest* 125(3):965-973, 2004.
- Conte Jr JE, Golden JA, McIver M, Little E, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in subjects with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Antimicrob Agents* 30(5):422-427, 2007.
- Drusano GL, Preston SL, Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 46(2):586-589, 2002.
- Pea F, Marioni G, Pavan F, Staffieri C, Bottin R, Staffieri A, et al. Penetration of levofloxacin into paranasal sinuses mucosa of patients with chronic rhinosinusitis after a single 500 mg oral dose. *Pharmacol Res* 55(1):38-41, 2007.
- Garraffo R, Lavrut T, Durant J, Héripret L, Sérini MA, Dunais B, et al. In vivo comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin in human neutrophils. *Clin Drug Invest* 25(10):643-650, 2005.
- Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG. Activity of garenoxacin, an investigational des-F(6)-quinolone, tested against pathogens from community-acquired respiratory tract infections, including those with elevated or resistant-level fluoroquinolone MIC values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58(1):9-17, 2007.
- Brown SD, Rybak MJ. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study. *J Antimicrob Chemother* 54(Suppl1):i7-15, 2004.
- Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among Community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-01. *J Infect* 48(1):56-65, 2004.
- Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA, Sahn DF, et al. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST surveillance program (1998-2002). *Clin Infect Dis* 36(8):963-970, 2003.
- Sahn DF, Weaver MK, Flamm RK, Evangelista A, Jones M, Thornsberry C, et al. Rates of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST 7 (2002-2003) surveillance study. Proceedings of 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. San Diego (CA): Infectious Diseases Society of America; 2003 Oct 9-12.
- Levaquin® (levofloxacin tablets, oral solution, injection). [Bula]. Raritan (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., 2008.
- Huband MD, Cohen MA, Zurack M, Hanna DL, Skerlos LA, Sulavik MC, et al. In vitro and in vivo activities of PD 0305970 and PD 0326448, new bacterial gyrase/topoisomerase inhibitors with potent antibacterial activities versus multidrug-resistant gram-positive and fastidious organism groups. *Antimicrob Agents Chemother* 51(4):1191-1201, 2007.
- Gordon KA, Sader HS, Jones RN. Contemporary reevaluation of the activity and spectrum of grepafloxacin tested against isolates in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 47(1):377-383, 2003.
- Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 58(1):19-26, 2007.
- Goff DA, Dowzicky MJ. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycylcycline antimicrobial. *J Med Microbiol* 56(9):1189-1195, 2007.
- File Jr TM, Milkovich G, Tennenberg AM, Xiang JX, Khashab MM, Zadeikis N. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 20(9):1473-1481, 2004.
- Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, Tennenberg AM, Kahn JB. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 100(12):2129-2136, 2006.
- Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 20(4):555-563, 2004.
- Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM, Wes Ely E. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 27(8):1251-1259, 2005.
- Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134(1):10-17, 2006.
- Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 71:17-22, 2008.
- Noredin AM, Elkhatib WF, Cunnion KM, Zhanel GG. Cumulative clinical

experience from over a decade of use of levofloxacin in community-acquired pneumonia: critical appraisal and role in therapy. *Drug Healthc Patient Saf* 3:59-68, 2011.

- Chiang CH. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections based on treatment guidelines. *ARTSRV* 5:44-51, 2006.
- Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 107(3 Supl.3):1-83, 2016.
- Jing Jin, Grant Edward Sklar, Vernon Min Sen Oh, Shu Chuen Li. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 4(1):269-286, 2008.
- Khashab MM, Xiang J, Kahn JB. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin* 22(10):1997-2006, 2006.

## Mecanismo de lesão musculoesquelética e prevalência de dor por uso de smartphones

Applied Ergonomics 58:208-214, 2017



Göteborg, Suécia

O uso de *smartphones* trouxe novas posturas para o corpo humano, relacionadas à atual forma de interagir com a tela, ao uso do polegar para digitar e a movimentos novos, como o deslizamento dos dedos e o giro do punho, entre outros.<sup>1</sup>

O emprego do *smartphone* faz com que os indivíduos adotem posturas específicas, com flexões cervical e da cabeça para visualização da tela do equipamento.<sup>1</sup> Diversos estudos já demonstraram que as posturas incorretas da cabeça e do pescoço têm relação com dor musculoesquelética crônica.<sup>2</sup> Ao utilizar o *smartphone* em posição sentada, é possível apoiar as costas e o braço e, com isso, promover menores flexões do pescoço e da cabeça, o que pode levar a níveis menores de dores cervical ou nos ombros.<sup>1</sup> Entre os indivíduos que relatam sintomas musculoesqueléticos, quase todos adotam uma postura com o pescoço inclinado para a frente e não apoiam os braços.<sup>3</sup>

As ações físicas realizadas ao digitar mensagens no *smartphone* exercem baixa sobrecarga, mas exigem movimentos repetitivos do polegar e flexão cervical.<sup>1</sup> Em relação à manipulação do aparelho, na grande maioria das vezes, ao digitar textos, as pessoas utilizam um ou ambos os polegares, enquanto que, com menor frequência, empregam-se uma mão para segurar o aparelho e o indicador para teclar.<sup>1,4</sup> Existe associação entre o tempo utilizado digitando com os polegares e dor na base dos mesmos, assim como dores cervical e nos ombros.<sup>1</sup> Também se observou relação direta entre o tempo total utilizando smartphones e dores no polegar, ombros ou pescoço.<sup>5</sup>

A cabeça constantemente deslocada para a frente é uma das piores posições que se pode assumir no plano



sagital.<sup>2</sup> Nessa postura, o meato acústico externo se situa anteriormente ao fio de pruma pela linha da articulação dos ombros.<sup>2</sup> Tal posição se associa ao desencadeamento e à manutenção de dores cervicais e nas costas, bem como à perda tardia da extensão da coluna cervical.<sup>2</sup>

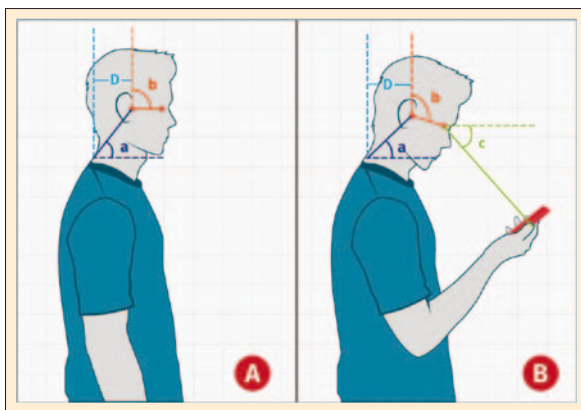
Um estudo comparativo mostrou que a flexão da cabeça é maior com o uso de *smartphones* para digitar mensagens do que para assistir a vídeos ou navegar na internet.<sup>6</sup> Sintomas musculoesqueléticos são mais frequentes nos indivíduos que adotam postura com inclinação da cabeça para a frente.<sup>7</sup> Ficar sentado, com a cabeça inclinada para a frente sem apoiar os braços, aumenta a sobrecarga estática cervical, o que pode explicar a ocorrência de dor musculoesquelética.<sup>3</sup>

Em avaliação por eletromiografia, notou-se que, quando o uso do *smartphone* é realizado na posição sentada com apoio para os membros superiores, há menor atividade do músculo trapézio bilateralmente, em comparação à postura daqueles indivíduos que não apoiam os antebraços.<sup>7</sup>

Um estudo com 186 voluntários sadios com idades entre 17 e 31 anos realizou medidas fotográficas (fotogrametria) das posturas da cabeça e da coluna cervical em repouso e durante o uso de *smartphone*.<sup>2</sup>

Foram avaliadas as mudanças do ângulo do pescoço (ângulo entre a linha que une a 7ª vértebra da coluna cervical ao *tragus* da orelha e a horizontal; quanto menor o valor, mais inclinada está a cabeça), do ângulo da cabeça (ângulo entre a linha que une o *tragus* ao *cantus* e a vertical) e do deslocamento da cabeça para a frente (pela distância do *tragus* à 7ª coluna cervical) ao utilizar o *smartphone* (Figura 1).<sup>2</sup>

O estudo mostrou que há aumento do ângulo da cabeça (de  $73.55^\circ \pm 9.01^\circ$  para  $95.22^\circ \pm 11.31^\circ$ ;  $p < 0.0001$ ), redução do ângulo do pescoço (de  $54.68^\circ \pm 6.22^\circ$  para  $38.77^\circ \pm 9.73^\circ$ ;  $p < 0.0001$ ) e aumento da distância do *tragus* à 7ª coluna cervical ( $10.90 \pm 3.54$  cm para  $13.85 \pm 4.59$  cm;  $p < 0.0001$ ).<sup>2</sup> A mudança dos ângulos e o deslocamento da cabeça para a frente foram observados tanto no sexo masculino como no feminino.<sup>2</sup>



**Figura 1.** Ângulo do pescoço (a), ângulo da cabeça (b) e distância do *tragus* à 7ª vértebra da coluna cervical (D). Adaptado de Guan X, et al.; 2015.<sup>2</sup>

Um estudo com 300 indivíduos avaliou a presença de dores em punhos e mãos de usuários de *smartphones* e realizou o teste de Finkelstein para o diagnóstico de tenossinovite estenosante dos adutores do polegar, a chamada tenossinovite de De Quervain, que geralmente resulta de microtraumas repetitivos.<sup>8</sup>

Dentre esses indivíduos, 42% apresentavam queixa de dores em punhos ou polegares, enquanto o teste de Finkelstein foi positivo em 149 deles (49.7%). De forma importante, foi observado que quanto maior o tempo de uso do *smartphone*, maior a prevalência de testes positivos ( $p < 0.0001$ ).<sup>8</sup> Entre aqueles que utilizavam o *smartphone*

para troca de mensagens, 64% apresentaram teste de Finkelstein positivo.<sup>8</sup>

Um importante estudo longitudinal avaliou 2724 indivíduos em um período basal e após cinco anos. As idades, na entrada da pesquisa, variaram entre 20 e 24 anos de idade. Após analisar o número de mensagens por SMS enviadas diariamente, detectou-se que 50% dos indivíduos relataram enviar seis ou mais mensagens por dia.<sup>3</sup>

Foi observada associação entre o número de mensagens de textos no *smartphone* e dores musculoesqueléticas no pescoço, ombros e membros superiores, além de parestesias em mãos e dedos, nos homens e nas mulheres. Entre os indivíduos no quartil superior de envio de mensagens de textos, houve aumento de 40% do risco de dor cervical para as mulheres e de 100% para os homens. Em relação às dores nos ombros e membros superiores, esse risco foi 40% maior nas mulheres e 70% nos homens. Também houve maior risco de parestesias em mãos e dedos para aqueles indivíduos que utilizavam mais o *smartphone* para mensagens.<sup>3</sup>

Outro estudo, este feito com 200 estudantes usuários de *smartphones* por tempo prolongado, mostrou que apenas 27.5% não apresentaram dor em membros superiores e que a duração e a frequência de uso do aparelho têm relação com a ocorrência de sintomas nos membros superiores.<sup>9</sup>

Deve-se destacar que todas essas análises foram realizadas fora do Brasil e que nosso país é onde mais se usa o aplicativo *Whatsapp*, pelo qual muitos indivíduos fazem trocas de grande número de mensagens todos os dias, diretamente a outras pessoas ou por meio de grupos.<sup>10</sup> Recentemente, foi criado o termo *whatsappitis* para descrever a dor em punho decorrente do uso desse aplicativo.<sup>11</sup>

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são frequentemente utilizados no tratamento da dor muscular.<sup>12</sup>

O etoricoxibe é um AINE seletivo para a ciclooxigenase-2 (COX-2), com uma taxa de seletividade maior que a de outros AINEs COX-2 seletivos.<sup>13</sup>

O etoricoxibe é rapidamente absorvido após ingestão oral e atinge o pico de concentração plasmática em aproximadamente uma hora se ingerido sem alimentos,<sup>12</sup> porém ele também pode ser ingerido com alimentos.<sup>14</sup>

O etoricoxibe é um anti-inflamatório com ação seletiva em COX-2 indicado para tratar dores agudas e crônicas associada a diferentes condições musculoesqueléticas.<sup>13</sup> Por ser seletivo tem a vantagem de apresentar a eficácia dos AINEs, com perfil reduzido de efeitos adversos, sendo uma boa opção terapêutica no tratamento da dor musculoesquelética associada ao uso de *smartphones*. Ainda, o etoricoxibe oferece a comodidade de administração em dose única diária.<sup>14</sup>

 Informação adicional em [www.siiisalud.com/pdf/ac\\_mc27\\_50818.pdf](http://www.siiisalud.com/pdf/ac_mc27_50818.pdf)

#### Referências bibliográficas

- Dennerlein JT. The state of ergonomics for mobile computing technology. *Work* 52:269-277, 2015.
- Guan X, Fan G, Wu X, Zeng Y, Su H, Gu G, et al. Photographic measurement of head and cervical posture when viewing mobile phone: a pilot study. *Eur Spine J* 24(12):2892-2898, 2015.
- Gustafsson E, Thomée S, Grimby-Ekman A, Hagberg M. Texting on mobile phones and musculoskeletal disorders in young adults: a five-year cohort study. *Appl Ergon* 58:208-214, 2017.
- Gold JE, Driban JB, Thomas N, Chakravarty T, Channell V, Komaroff E. Postures, typing strategies, and gender differences in mobile device usage: an observational study. *Appl Ergon* 43(2):408-412, 2012.
- Berolo S, Wells RR, Amick BC. Musculoskeletal symptoms among mobile hand-held device users and their relationship to device use: a preliminary study in a Canadian university population. *Appl Ergon* 42(2):371-378, 2011.
- Lee S, Kang H, Shin G. Head flexion angle while using a smartphone. *Ergonomics* 58(2):220-226, 2015.

7. Gustafsson E, Johnson PW, Lindegård A, Hagberg M. Technique, muscle activity and kinematic differences in young adults texting on mobile phones. *Ergonomics* 54(5):477-487, 2011.

8. Ali M, Asim M, Danish SH, Ahmad F, Iqbal A, Hasan SD. Frequency of De Quervain's tenosynovitis and its association with SMS texting. *Muscles Ligaments Tendons J* 4(1):74-78, 2014.

9. Balakrishnan R, Chinnavan E, Fei T. An extensive usage of hand held devices will lead to musculoskeletal disorder of upper extremity among student in AMU: a survey method. *Int J Phys Educ Sports Health* 3(2):368-372, 2016.

10. Exame. Brasil é um dos países que mais usam WhatsApp, diz pesquisa. [Internet]. São Paulo: Grupo Abril; 2016. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/tecnologia/brasil-e-um-dos-paises-que-maisusam-whatsapp-diz-pesquisa/>. Acesso em: abril/2018.

11. Fernandez-Guerrero IM. "WhatsAppitis". *Lancet* 383(9922):1040, 2014.

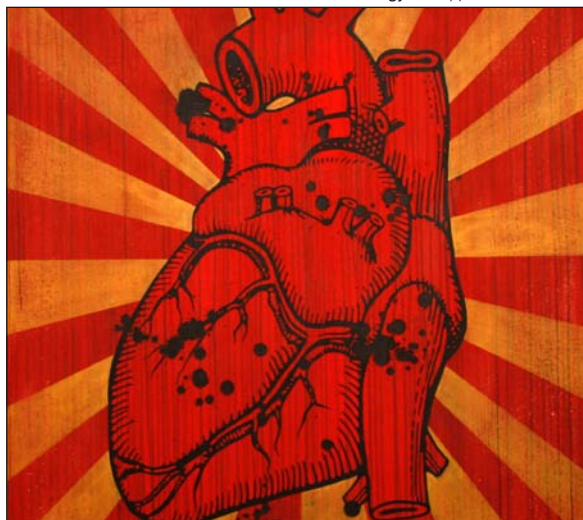
12. Schoenfeld BJ. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for exercise-induced muscle damage: implications for skeletal muscle development. *Sports Med* 42(12):1017-1028, 2012.

13. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs* 62(18):2637-2651, 2002.

14. European Commission's Directorate for public health and risk assessment. Etoricoxibe monograph. [Internet]. [S.l.]: European Commission; [s.d.]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008090948588/anx\\_48588\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008090948588/anx_48588_en.pdf). Acesso em: abril/2018.

## O metoprolol CR/XL diminui a mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca

Clinical Cardiology 22(Suppl. V):30-35, 1999.



Göteborg, Suécia

Ha uma "quase" epidemia de insuficiência cardíaca (IC), resultado do envelhecimento da população. Estima-se que aproximadamente 500 000 internações hospitalares ocorram anualmente nos EUA, sendo a IC a principal causa.<sup>5</sup>

Na IC, ocorre a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e, subsequentemente, o aumento de noradrenalina, que esta diretamente relacionado com a mortalidade desses pacientes.<sup>6</sup> Assim, a inibição do SNS pode diminuir ou reverter a progressão da IC.<sup>5</sup>

O metoprolol CR/XL e um betabloqueador lipofílico sem atividade simpatomimética intrínseca. O primeiro estudo prospectivo com metoprolol na IC foi o *Metoprolol and Dilated Cardiomyopathy* (MDC), que mostrou redução de 34% no desfecho combinado de morte e transplante cardíaco.<sup>7</sup>

O estudo MERIT-HF (*Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure*) incluiu 3991 pacientes em 313 centros localizados na Europa e nos EUA. Esse estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado com placebo; os pacientes participantes tinham idade entre 40 e 80 anos e classes funcionais (NYHA) de II a IV.<sup>1</sup>

Antes da randomização, os pacientes tinham de estar estáveis e recebendo tratamento otimizado para IC, incluindo inibidor da ECA ou outros vasodilatadores, diuréticos e/ou digital. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo deveria ser  $\leq 40\%$  e os pacientes com fração de ejeção entre 36% e 40% deveriam apresentar limitação ao

teste de caminhada de seis minutos.<sup>1</sup>

Foram excluídos pacientes com infarto do miocárdio nos 28 dias anteriores, angioplastia nos quatro meses antecedentes ao estudo, contraindicação ao uso de betabloqueador, histórico de abuso de álcool e programação de transplante cardíaco.<sup>1</sup>

Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou metoprolol CR/XL com doses iniciais de 12.5 ou 25 mg, uma vez ao dia. Foi recomendado iniciar o metoprolol com 12.5 mg, 1 x/dia, em pacientes em classe funcional III/IV. A dose era dobrada a cada duas semanas ate atingir o limite final de 200 mg/dia.<sup>1</sup>

O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas e a combinação de mortalidade e internação hospitalar por todas as causas. A tolerabilidade foi avaliada pela suspensão permanente do tratamento com a medicação do estudo. O estudo foi interrompido precocemente, com aproximadamente dezoito meses apos a randomização inicial, devido aos benefícios do metoprolol CR/XL.<sup>1</sup>

As características demográficas foram semelhantes nos grupos metoprolol CR/XL e placebo (Tabela 1). Foram incluídos 1990 pacientes no grupo metoprolol CR/XL e 2001 pacientes no grupo placebo.<sup>1</sup>

Ocorreram 145 óbitos no grupo metoprolol CR/XL e 217 no grupo placebo. A taxa de mortalidade anual foi de 7.2% no grupo metoprolol CR/XL e de 11.0% no grupo placebo ( $p = 0.006$ ), representando uma redução de 34% da mortalidade (Figura 1).<sup>1</sup>

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes.

	Metoprolol CR/XL (n = 1990)	Placebo (n = 2001)
Sexo masculino (%)	77	78
Etiologia isquêmica (%)	65	66
NYHA (%)		
II	41	41
III	56	55
IV	3	4
Hipertensão arterial (%)	44	44
Diabetes (%)	25	24
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo	0.28 ± 0.07	0.28 ± 0.07
Uso diurético (%)	91	90
Uso de inibidor de ECA ou BRA (%)	95	96
Uso de digital (%)	63	64

BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; ECA, enzima conversora de angiotensina.

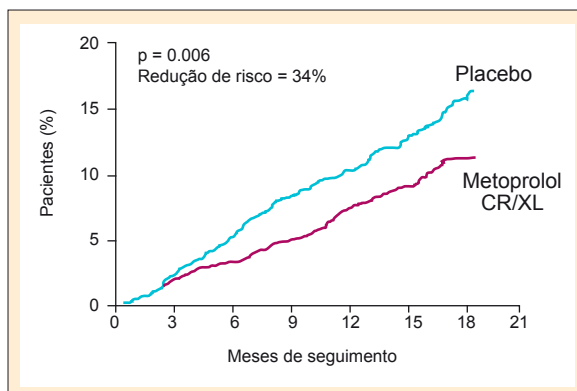
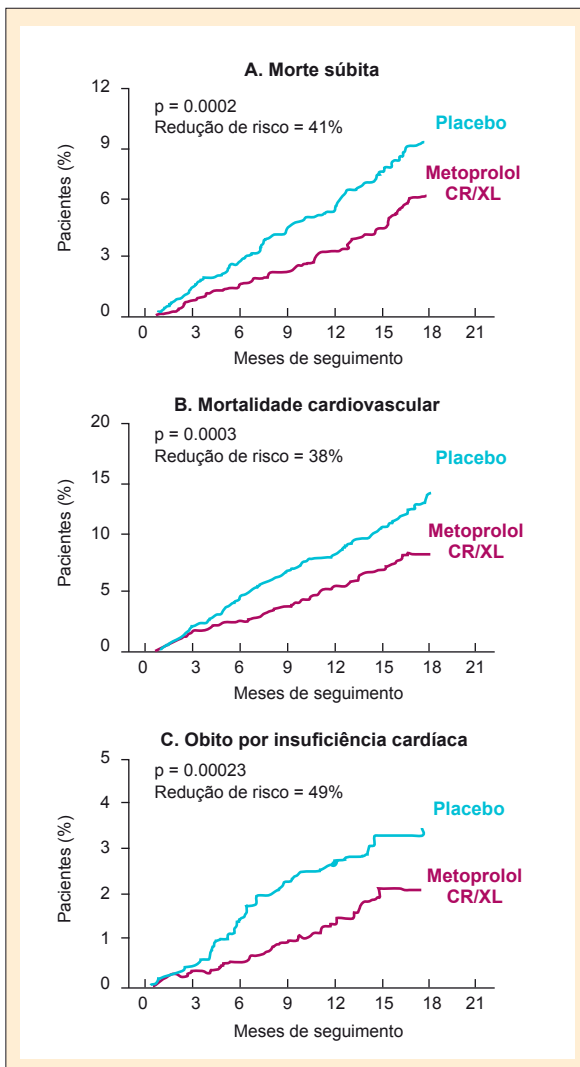


Figura 1. Curva Kaplan-Meier de mortalidade por todas as causas (Adaptada de Goldstein et al.).<sup>5</sup>

A mortalidade, conforme a classe funcional, foi de 7.1%, 13.2% e 24.9% para as classes II, III e IV no grupo placebo e de 5.3%, 8.1% e 16.7%, respectivamente, no grupo metoprolol CR/XL, representando uma redução de 25%

para a classe II, 39% para a classe III e 30% para a classe IV. A Figura 2 mostra a redução da mortalidade por morte súbita, causa cardiovascular e insuficiência cardíaca.<sup>1</sup>



**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier para a mortalidade por (A) morte súbita, (B) causa cardiovascular e (C) insuficiência cardíaca. (Adaptada de Goldstein et al.).<sup>5</sup>

No fechamento do estudo, a dose média de metoprolol CR/XL utilizada foi de 159 mg, sendo que 64% dos pacientes atingiram a dose-alvo de 200 mg/dia. A suspensão permanente do tratamento ocorreu em 13.9% dos pacientes tratados com metoprolol CR/XL e 51.3% do grupo placebo (risco relativo: 0.90; intervalo de confiança 95%: 0.77-1.06).<sup>1</sup>

Os resultados indicam que o metoprolol CR/XL diminuiu significativamente a mortalidade em pacientes com IC e classes funcionais NYHA entre II a IV. O fator morte súbita representou aproximadamente dois terços dos óbitos, possivelmente em razão de a maioria dos pacientes estar em classes funcionais II e III. O metoprolol CR/XL reduziu em 41% o número de óbitos por morte súbita. Estudos prévios já haviam demonstrado que os betabloqueadores diminuem a ocorrência de fibrilação ventricular<sup>8</sup> e morte súbita.<sup>9,10</sup>

O metoprolol CR/XL também reduziu em 49% a mortalidade por progressão da doença. Estudos prévios demonstraram que os betabloqueadores melhoram a função cardíaca e previnem o remodelamento cardíaco e a apoptose de miócitos.<sup>11-13</sup>

O succinato de metoprolol CR/XL apresenta excelente tolerabilidade. A apresentação de liberação controlada de

microgrânulos fornece concentração terapêutica estável em 24 horas.<sup>5</sup>

O metoprolol CR/XL promove uma redução importante da mortalidade de pacientes com IC isquêmica e não isquêmica.

Informação adicional em [www.siicsalud.com/pdf/th38\\_zarmino\\_101416.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/th38_zarmino_101416.pdf)

**Referências bibliográficas**

- MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 353:2001-2007, 1999.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JFG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 362:7-13, 2002.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 342:1441-1446, 1993.
- The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 357:1385-1390, 2001.
- Goldstein S, Hjalmarson A. The mortality effects of metoprolol CR/XL in patients with heart failure: results of the MERIT-HF trial. *Clin Cardiol* 22(Suppl. V):V30-V35, 1999.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311:819-823, 1984.
- The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group: 3-year follow-up of patients randomized in the Metoprolol Dilated Cardiomyopathy Trial. *Lancet* 351:1180-1181, 1998.
- Anderson JL, Roder HE, Green LD. Comparative effects of beta-adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 51:1196-1202, 1983.
- Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, et al.; for the CAST investigators. Beta-blocker therapy in the cardiac arrhythmia suppression trial. *Am J Cardiol* 74:674-680, 1994.
- Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 73:503-510, 1986.
- Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, et al. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 94(11):2817-2825, 1996.
- Sabbah HN, Shimoyama H, Kono T, Gupta RC, Sharov VG, Scidi G, et al. Effects of long-term monotherapy with enalapril, metoprolol, and digoxin on the progression of left ventricular dysfunction and dilation in dogs with reduced ejection fraction. *Circulation* 89(6):2852-2859, 1994.
- Sabbah HN, Sharov VG, Goussev A, et al. Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36(5):1698-1705, 2000.

**Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado**

*Leukemia & Lymphoma* 1-9, Dic 2013



Leuven, Bélgica

No estudo de fase III MM-015, realizado em pacientes com 65 anos de idade ou mais, com mieloma múltiplo recém-diagnosticado (MMRD), o tratamento com



melfalano, prednisona e lenalidomida, seguido pela terapia de manutenção com lenalidomida (MPR-R) prolongou substancialmente a sobrevida livre de progressão (SLP) –31 meses–, em comparação com o esquema MPR seguido de placebo (14 meses; *hazard ratio* [HR] = 0.49;  $p < 0.001$ ) ou o tratamento com melfalano e prednisona (MP), seguido de placebo (13 meses; HR = 0.40,  $p < 0.001$ ). Os benefícios foram observados principalmente nos pacientes com idade de 65 a 75 anos.

Nesse estudo, a qualidade de vida relacionada à saúde (*Health-Related Quality of Life* [HRQoL]) foi um critério de análise secundário. As melhorias clinicamente relevantes na HRQoL foram mais frequentes nos pacientes submetidos ao MPR-R, em comparação com os dos grupos MPR e MP.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos do tratamento sobre essa variável de evolução e identificar os fatores preditivos das alterações nos escores de HRQoL.

Além disso, os escores basais foram comparados àqueles registrados no momento da interrupção do tratamento como consequência da progressão da doença (PD) ou por outros motivos (IT).

As análises foram realizadas em todos os pacientes de 65 anos ou mais, bem como no subgrupo de pacientes de 65 a 75 anos.

O estudo MM-015 teve como objetivo determinar a eficácia e a segurança do esquema de terapia MPR-R em pacientes com MMRD, de 65 anos ou mais, não aptos ao transplante. O principal objetivo foi comparar a SLP entre os indivíduos submetidos ao MPR-R e ao MP. Os participantes foram classificados de acordo com a idade (65 a 75 anos e mais de 75 anos) e o estágio da doença (I/II versus III, de acordo com o *International Staging System* [ISS]). A terapia de manutenção continuou até o ponto PD ou o IT. Todos os participantes foram monitorados durante cinco anos ou mais.

A HRQoL foi avaliada com as novas diretrizes Consort para a avaliação das variáveis reportadas pelos pacientes (*patient-reported outcomes* [PRO]). As seguintes escalas foram utilizadas: o questionário genérico *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), de 30 seções (EORTC QLQ-C30), e o EORTC QLQ-MY20, de 20 domínios, específico para os pacientes com mieloma múltiplo.

As 30 seções do EORTC QLQ-C30 são agrupadas em cinco domínios: função física, função emocional, função cognitiva, função social e função de papel; os escores mais altos indicam melhor funcionalidade. Oito domínios permitem avaliar fadiga, náuseas e vômitos, dor, dispneia, insônia, perda de apetite, constipação e diarreia, enquanto uma seção reflete as dificuldades financeiras (os escores mais baixos sugerem menos sintomas e menos dificuldades).

Esse questionário também inclui um domínio do estado de saúde geral (QoL global).

O EORTC QLQ-MY20 inclui dois domínios funcionais de perspectivas futuras e imagem corporal e duas seções sintomáticas: sintomas da doença e efeitos adversos do tratamento (EAT).

Os pacientes preencheram os questionários no momento basal, a cada três ciclos de tratamento, e no momento de PD ou IT. Durante a fase de extensão aberta, os controles foram realizados a cada seis meses. Nessa ocasião, os autores relataram os resultados de seis domínios da

HRQoL, clinicamente relevantes, previamente especificados: QoL global, função física, fadiga e dor do EORTC QLQ-C30 e sintomas da doença e EAT do EORTC QLQ-MY20.

As alterações clinicamente relevantes na HRQoL foram definidas como as diferenças mínimas importantes (DMI), mediante o cálculo dos erros-padrão das medições (EEM). Os EEM, afirmam os autores, são considerados como boas estimativas das DMI e refletem essas alterações mínimas clinicamente relevantes; em um trabalho anterior, foram identificadas as DMI para os seis domínios considerados na ocasião.

As análises estatísticas foram realizadas na população com intenção de tratar (PIT); foram considerados os valores basais e aqueles registrados nos ciclos 4, 7, 10, 13 e 16.

As alterações nos escores foram analisadas com modelos de efeitos fixos, ajustadas de acordo com o número de ciclos de terapia, o grupo de tratamento, a idade no início do estudo, o sexo, os escores basais da HRQoL, a resposta clínica, a PD, o ponto IT e a neutropenia e anemia de grau 3 a 4. Para cada um dos seis escores analisados, os efeitos clinicamente relevantes foram avaliados em função dos coeficientes beta (superiores às DMI). Os pacientes que apresentaram PD ou IT antes do ciclo 16 foram avaliados em modelos separados. As comparações foram realizadas com testes de *t*.

Foram recrutados 459 pacientes atendidos em 82 centros da Europa, da Austrália e de Israel entre 2007 e 2008.

A proporção de mulheres (53%, 48% e 51%), a porcentagem de pacientes com doença em estágio III (48%, 48% e 51%) e a quantidade de pacientes com mais de 75 anos (24%, 24% e 25%) foram semelhantes nos grupos MPR-R ( $n = 152$ ), MPR ( $n = 153$ ) e MP ( $n = 154$ ), respectivamente.

A amostra para essa análise incluiu 404 pacientes. O tipo de tratamento (MPR-R versus MP e MPR versus MP) não foi associado a efeitos clínicos ou estatísticos sobre os seis domínios da HRQoL, de modo que a inclusão de lenalidomida ao tratamento com MP não afeta a qualidade de vida de forma desfavorável. Os pacientes que alcançaram resposta parcial muito boa ou melhor, em comparação com aqueles que tiveram doença estável, apresentaram uma melhora clinicamente significativa dos seis domínios; a DMI foi superada no escore da QoL global. A resposta parcial (em relação à doença estável) não modificou os escores da HRQoL.

A PD teve associação estatisticamente significativa de forma desfavorável e clinicamente relevante à QoL global e a consequências adversas significativas (mas não clinicamente relevantes) nos domínios funcionais físicos, de fadiga, de dor e de sintomas da doença. O comprometimento da QoL global e da função física, como consequência de IT, foi estatisticamente significativo mas clinicamente irrelevante. A anemia de grau 3 a 4 exerceu efeitos negativos, estatisticamente significativos e clinicamente importantes, sobre a QoL global, assim como a função física, a fadiga e o domínio EAT; a seção dos sintomas da doença também foi adversamente comprometida, mas o nível DMI não foi alcançado. A neutropenia de grau 3 a 4 não afetou os escores da HRQoL.

Em relação ao ciclo 16, o quarto ciclo foi associado a uma diferença significativa, mas não clinicamente relevante, sobre a QoL global, a função física, a fadiga e o domínio EAT.

Os ciclos 7 e 10 foram relacionados a alterações substanciais mas não clinicamente relevantes na QoL global (ciclo 7 apenas), na fadiga (apenas o ciclo 10) e em EAT, em relação ao ciclo 16; no entanto, nenhuma das diferenças alcançou o nível DMI.

Não foram observadas diferenças importantes no ciclo 13 em relação ao ciclo 16 para nenhum dos domínios analisados.

O sexo feminino previu escores mais desfavoráveis para cinco seções: QoL global, função física, dor, sintomas da doença e EAT; não obstante, os efeitos não foram clinicamente importantes. O avanço da idade foi associado à piora significativa, mas clinicamente irrelevante, de quatro dos seis domínios:

- QoL global,
- função física,
- fadiga,
- EAT.

Os melhores escores basais da HRQoL previram registros mais favoráveis nos seis domínios avaliados ( $p < 0.001$ ).

Os modelos de efeitos fixos nos 316 pacientes de 65 a 75 anos apresentaram padrões semelhantes de alteração nos escores da HRQoL em relação aos diversos fatores de influência.

A PD foi associada ao agravamento estatisticamente significativo dos seis domínios; a diferença para a QoL global foi clinicamente relevante (8.62 pontos [DMI 7]).

A resposta parcial muito boa (em comparação com a doença estável) também levou a melhoras significativas nos seis domínios; em três deles, as diferenças foram clinicamente relevantes: QoL global (12.19 [DMI 7]), fadiga (-11.29 [DMI -10]) e dor (14.23 [DMI -12]). O ponto IT causou a piora de três domínios (QoL global, função física e fadiga), mas em nenhum caso o nível DMI foi alcançado.

Os pacientes submetidos ao esquema MPR apresentaram melhora nos sintomas da doença em comparação com os pacientes do grupo MP (-4.91;  $p = 0.017$ ). O aumento da idade afetou significativamente apenas o escore da função física.

Não foram registradas diferenças estatisticamente significativas nos escores médios da HRQoL, nos basais e no final do tratamento, nos grupos com PD, IT, ou em ambos de forma combinada, em relação ao esquema terapêutico (MPR-R, MPR ou MP). No entanto, em comparação com os pacientes atribuídos a MPR-R que apresentaram PD, foram observadas melhoras clinicamente relevantes em dois domínios da HRQoL: QoL global (10.7 [DMI 7]) e dor (-15.7 [DMI -12]). No mesmo grupo de terapia, os pacientes no ponto IT apresentaram melhora clinicamente importante no domínio sintomas da doença (-10.9 [MDI -10]).

No grupo combinado de sujeitos com PD/IT tratados com MPR-R, foram registradas alterações no domínio de QoL global (9.1 [DMI 7]) e de dor (-12.2 [DMI -12]).

Entre os pacientes submetidos ao esquema MP, a HRQoL foi significativamente melhor durante o tratamento, em relação a outras duas situações: a QoL global ( $p < 0.001$ ) e a função física ( $p = 0.001$ ). A diferença foi clinicamente relevante para a QoL global (10.7 [DMI 7]).

Nos pacientes tratados com MPR, a HRQoL manteve-se consideravelmente melhor durante o tratamento, em comparação com qualquer dos outros dois pontos, em termos de QoL global ( $p = 0.006$ ), função física ( $p = 0.004$ ), fadiga ( $p < 0.001$ ) e EAT ( $p = 0.017$ ).

O ponto DMI foi alcançado para QoL global (9.4 [DMI 7]) e fadiga (-11 [DMI -10]). Nos pacientes submetidos ao MPR-R, a HRQoL foi significativamente melhor e clinicamente relevante durante o tratamento no que diz respeito à função física ( $p = 0.003$ ; 10.6 [MDI 9]).

Quando os valores obtidos durante o tratamento foram comparados àqueles registrados no momento da PD, foram observadas diferenças estatisticamente significativas e clinicamente relevantes para função física e dor nos pacientes do grupo MPR-R. Em todos

os grupos de terapia, a função física foi deteriorada no momento da PD. Os escores da HRQoL, em geral, melhoraram substancialmente durante o tratamento, em relação aos valores basais. A PD foi associada a diferenças estatisticamente significativas nos três grupos de tratamento, em comparação com os melhores valores obtidos durante a terapia.

O presente estudo teve como objetivo identificar os fatores preditivos da qualidade de vida, em pacientes com MMRD tratados com MPR-R. Os achados indicam que o sexo feminino, a idade avançada e a doença progressiva afetam negativamente a qualidade de vida, enquanto que os escores basais mais favoráveis e a melhor resposta ao tratamento (resposta parcial muito boa ou melhor) foram associados a efeitos favoráveis.

Vale ressaltar que esse tipo de resposta foi mais comum entre os pacientes submetidos ao MPR-R, em relação àqueles tratados com MP (33% e 12%, respectivamente). Em contrapartida, foi observada a progressão da doença em um número menor de indivíduos submetidos ao MPR-R. Os índices de IT, embora tenham sido mais altos entre os pacientes tratados com MPR-R, exerceram efeitos significativos mas clinicamente irrelevantes, sobre a HRQoL. A neutropenia de grau 3 a 4 não afetou a HRQoL. A anemia de grau 3 a 4 foi observada com a mesma frequência entre as pessoas tratadas com MPR-R e MP e foi associada à piora na qualidade de vida.

Os dados obtidos nos pacientes com 65 a 75 anos foram semelhantes aos registrados na população total de mais de 65 anos. Os resultados agrupados sugerem que a inclusão da lenalidomida no tratamento com MP não afeta desfavoravelmente a qualidade de vida. O retardo na progressão da doença (mais provável nos pacientes tratados com MPR-R) melhora diversos domínios desse parâmetro de evolução.

Os resultados diferem daqueles relatados em um estudo prévio (VISTA), no qual os pacientes foram tratados com melfalano, prednisona e bortezomibe; a terapêutica foi associada a piora transitória na qualidade de vida, especialmente entre os ciclos 3 e 6. As diferenças provavelmente se devem aos diferentes esquemas de terapia, às populações analisadas e à duração do acompanhamento.

Os resultados do presente trabalho são preliminares e, portanto, deverão ser confirmados com os dados finais do estudo MM-015. Embora apenas seis domínios de qualidade de vida tenham sido analisados, os estudos longitudinais revelaram que essas seções são, em sua maioria, comparáveis às demais.

A presente análise dos participantes do estudo MM-015 permitiu identificar diversos fatores preditivos da qualidade de vida em pacientes com MMRD. A resposta parcial muito boa e a doença progressiva afetaram a qualidade de vida de forma favorável e adversa, respectivamente. O tratamento com MPR-R melhora a SLP, em comparação com a terapia sem lenalidomida e, dessa forma, melhora diversos domínios da qualidade de vida. Portanto, a terapia com MPR-R representa uma opção interessante para os pacientes com mieloma múltiplo que não são candidatos ao transplante. A avaliação da qualidade de vida tem papel decisivo, mas especialmente quando os efeitos do tratamento, em termos de sobrevida, são difíceis de ser demonstrados. Os autores concluem que a piora na qualidade de vida em relação à doença progressiva mostra a importância de retardar a progressão, inclusive quando as vantagens sobre a sobrevida não são categóricas.



## Resumo do perfil de segurança de lenalidomida em pacientes com mieloma múltiplo ou síndrome mielodisplásica

Expert Opinion on Drug Safety 11(1):107-120, 2012



Turin, Italia

A lenalidomida, em doses de 25 mg por dia nos primeiros 21 dias de um ciclo de quatro semanas, é um medicamento aprovado, em combinação com dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo refratário ou em recidiva que tenham sido submetidos a terapias prévias. A dose de 10 mg por dia é uma estratégia de tratamento para pacientes com anemia dependentes de transfusões no contexto de uma síndrome mielodisplásica (SMD) de risco baixo a intermediário (tipo 1), associada à deleção do cromossomo 5q, com ou sem anomalias genéticas adicionais. Os autores indicam que os pacientes necessitam de terapia contínua com lenalidomida para manter a resposta ao tratamento e evitar a progressão da doença. Consequentemente, é reconhecida a importância da prevenção e da abordagem dos efeitos adversos, a fim de minimizar as descontinuações da terapia, o que pode reduzir sua eficácia.

Neste trabalho, é descrito o perfil de segurança da lenalidomida, com ênfase nos efeitos clínicos de maior frequência e relevância.

Em pacientes com mieloma múltiplo, a lenalidomida está associada a um mecanismo duplo de ação, que compreende um efeito antitumoral e ações imunomoduladoras. O medicamento está relacionado com a inibição direta do ciclo das células do mieloma por meio da ativação de genes de supressão tumoral, da estimulação da apoptose mediada por caspases e da otimização da função imunológica dos linfócitos T e das células *natural killer*, bem como das células dendríticas. Observa-se também sob seu uso uma diminuição da angiogênese na medula óssea como consequência da redução da produção local de citocinas e fatores de crescimento.

Além disso, foi reportada a haploinsuficiência de genes do cromossomo 5q como um componente da patogenia da SMD. A lenalidomida parece modular os fatores de supressão tumoral e de regulação do ciclo celular expressos nesse cromossomo, com indução associada de p21WAF-1 (um inibidor da ciclina quinase). Entre outras ações imunomoduladoras da lenalidomida podem-se citar a reorganização do citoesqueleto, a restauração dos processos de ligação imunológica, o aumento da ativação de linfócitos T e a inibição da angiogênese em sujeitos com deleção do 5q.

A lenalidomida é rapidamente absorvida após sua administração por via oral, e a concentração plasmática máxima é observada num intervalo de 0.5 a 4 horas depois da ingestão em sujeitos com mieloma múltiplo.

A farmacocinética da lenalidomida é linear, com uma exposição plasmática que aumenta proporcionalmente à dose administrada, sem sinais de acumulação após a administração de doses múltiplas.

Verificou-se que, em voluntários saudáveis, cerca de dois terços da dose administrada são eliminados pela excreção urinária sem alterações metabólicas, com uma meia-vida de três horas. Vale ressaltar que a insuficiência renal está associada a uma menor depuração de lenalidomida e ao aumento dos níveis plasmáticos.

Há dois estudos de fase III nos quais foi demonstrada a eficácia da terapia de combinação da lenalidomida com altas doses de dexametasona em pacientes com mieloma múltiplo refratário ou em recidiva. Esse esquema de tratamento está relacionado com o aumento significativo da taxa de resposta global, do tempo transcorrido até a progressão do mieloma e da taxa de sobrevida global, em comparação com a monoterapia com dexametasona associada a placebo. Em uma extensão do acompanhamento por 48 meses, a análise combinada dos dados de ambos os estudos confirmou a melhora significativa da taxa de resposta global, da qualidade da resposta, da média do tempo transcorrido até a progressão e da duração da resposta ao tratamento.

Por outro lado, foi reportado que a administração de lenalidomida em combinação com doses baixas de dexametasona é uma terapia de indução associada a taxas adequadas de resposta em indivíduos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Esse esquema foi associado a uma maior sobrevida global em um estudo aberto, bem como à redução significativa do risco de progressão ou de mortalidade em sujeitos tratados com essa estratégia após o transplante autólogo de células-tronco. Além disso, descreveu-se que a terapia contínua com lenalidomida após sua administração combinada com melfalano e prednisona em indivíduos com mieloma múltiplo que não eram candidatos a transplante está associada a um menor risco de progressão, em comparação com o tratamento baseado apenas em prednisona e melfalano.

A terapia com lenalidomida é também uma alternativa eficaz para sujeitos com SMD de risco baixo a intermediário (tipo 1) e deleção no cromossomo 5q dependentes de transfusões, independentemente da presença de outras anomalias citogenéticas. Em outros estudos também foi demonstrada a eficácia do medicamento em pacientes com SMD de risco intermediário a alto (tipo 2), bem como em pacientes com SMD de risco baixo a intermediário (tipo 1) com cariótipos diferentes da deleção no cromossomo 5q.

Os efeitos adversos relevantes da terapia com lenalidomida são hematológicos e incluem a neutropenia e a trombocitopenia, bem como a tromboembolia venosa quando administrada em combinação com a dexametasona. A maior parte das reações adversas associadas ao uso de lenalidomida é descrita na primeira fase do tratamento; o medicamento não parece estar associado à toxicidade cumulativa.

Em uma análise combinada dos dados de acompanhamento a longo prazo dos participantes de estudos clínicos com mieloma múltiplo refratário ou em recidiva, observou-se que a incidência de neutropenia, de trombocitopenia e de anemia de grau 3 ou 4 foi de, respectivamente, 35%, 13% e 11% para a combinação de lenalidomida e altas doses de dexametasona, em comparação com 3%, 6% e 6% para a monoterapia com dexametasona. Apenas 3% dos participantes evoluíram para neutropenia febril. Por outro lado, a taxa de descontinuação do tratamento como consequência da presença de neutropenia foi estimada em 3%.

Nos pacientes com mieloma, a maior parte dos efeitos adversos hematológicos da terapia com lenalidomida

pode ser sanada com a descontinuação do tratamento, observando-se o hemograma até que se alcancem os níveis necessários para iniciar um novo ciclo terapêutico. O uso de fatores estimulantes de colônias é proposto para indivíduos com uma contagem de neutrófilos inferior a 500 células/ $\mu$ l.

Vale ressaltar que a incidência de citopenia relacionada ao tratamento é mais elevada nos pacientes com SMD com deleção no cromossomo 5q, em comparação com os portadores de mieloma múltiplo. As reações adversas nestes pacientes são mais frequentes nos primeiros dois ciclos do tratamento, com menor incidência nas fases posteriores. Embora os estudos clínicos tenham descrito a necessidade de redução da dose de lenalidomida em quase metade dos participantes como consequência de neutropenia ou trombocitopenia, as taxas de descontinuação da terapia foram reduzidas. Recomenda-se a realização de hemogramas semanais nas primeiras oito semanas, com controles posteriores de frequência mensal, de acordo com a necessidade potencial de descontinuação da dose ou de administração de estimulantes de colônias.

Segundo os investigadores, o risco de tromboembolia venosa nos pacientes com mieloma múltiplo ou gamopatia monoclonal de significado incerto é maior do que na população geral. Embora a incidência seja baixa para a monoterapia com lenalidomida (aproximadamente 5%), uma probabilidade maior de tromboembolia é descrita no caso de terapia de combinação com dexametasona (11% a 15% em mieloma refratário ou em recidiva, 23% a 26% em mieloma novo). Além disso, o uso concomitante de eritropoietina está associado a um aumento do risco. Foi reportado que a tromboembolia não parece estar associada a um impacto na sobrevida global nesses pacientes. Recomenda-se o uso de aspirina em indivíduos com mieloma e risco habitual de tromboembolia, enquanto naqueles que apresentam alto risco, recomenda-se a administração de heparinas de baixo peso molecular durante os primeiros quatro ciclos do tratamento com lenalidomida e dexametasona, com posterior administração de aspirina.

No entanto, observa-se que a monoterapia com lenalidomida em pacientes com SMD de risco baixo a intermediário (tipo 1) com deleção no cromossomo 5q não está relacionada a um risco significativo de tromboembolia.

Ao contrário do que foi reportado para talidomida e bortezomibe, a neuropatia periférica é pouco frequente nos pacientes com mieloma múltiplo tratados com lenalidomida. Por outro lado, entre outras reações adversas relacionadas à terapia de combinação da lenalidomida com a dexametasona, podem-se citar eritema, astenia, diarreia ou constipação, náusea e cólica. Vale ressaltar que, na vigilância pós-comercialização, em 118 488 pacientes com mieloma expostos à lenalidomida foi demonstrado que o perfil de segurança do medicamento era semelhante ao descrito nos estudos clínicos.

Os autores acrescentam que os indivíduos com mieloma múltiplo são caracterizados por apresentar um risco maior de uma segunda neoplasia primária, sendo as leucemias a forma de maior prevalência. Entre os fatores de risco para o aparecimento dessas condições, podem-se citar o uso de agentes de alquilação, a quimioterapia e a suscetibilidade genética. Em dois estudos nos quais foi administrado o tratamento de manutenção com lenalidomida após a terapia com altas doses de melfalano e o transplante de células-tronco, foram reportados maior prevalência de leucemia mieloide aguda, SMD, linfoma de Hodgkin e tumores sólidos. Contudo, não foi descrita maior incidência de segundas neoplasias em pacientes com mieloma em recidiva ou refratário tratados com a combinação de lenalidomida e dexametasona na análise *post hoc* dos principais estudos clínicos. Embora o assunto esteja sob

investigação, recomenda-se amplo monitoramento durante o acompanhamento a longo prazo dos pacientes que receberam lenalidomida ou permanecem em tratamento com o medicamento.

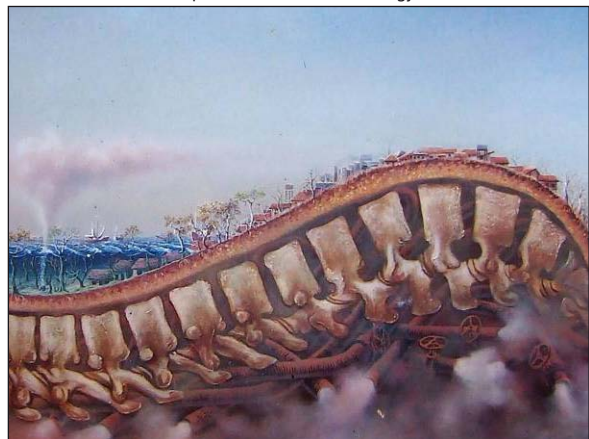
Além disso, foi observada progressão da leucemia mieloide aguda em pacientes com SMD de baixo risco com deleção no cromossomo 5q e tratados com lenalidomida. Não obstante, em diferentes estudos clínicos não foi demonstrado maior risco dessa complicação na terapia com esse medicamento. Recomenda-se a realização de análise a longo prazo para determinar o risco potencial de progressão em comparação com pacientes que não recebem tratamento.

Uma ênfase é dada ao fato de que a lenalidomida é uma terapia segura e previsível para os pacientes com mieloma múltiplo em recidiva ou refratário, bem como para os indivíduos com SMD de baixo risco. Os efeitos adversos mais relevantes incluem a neutropenia e a trombocitopenia, que aparecem, em geral, na primeira fase do tratamento e podem ser resolvidas com a descontinuação da terapia ou a redução da dose. Além disso, recomenda-se a tromboprofilaxia em pacientes com mieloma múltiplo que recebem a combinação de lenalidomida com dexametasona. Os autores propõem a realização de estudos prospectivos de acompanhamento a longo prazo para definir o risco de segundas neoplasias em pessoas portadoras de mieloma múltiplo e, por outro lado, da progressão da leucemia mieloide aguda em indivíduos com SMD.

+ Información adicional em  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133062

## Comparação do uso de lenalidomida e dexametasona na primeira recidiva ou como terapia de resgate em mieloma múltiplo

European Journal of Haematology 82(6):426-432, Jun 2009



Atenas, Grecia

Os pacientes com mieloma múltiplo (MM) muitas vezes sofrem recidivas, apesar do tratamento com quimioterapia convencional ou em altas doses e do transplante autólogo de células-tronco (TACM).

Alguns medicamentos utilizados atualmente para tratar essa doença, como talidomida, bortezomibe e lenalidomida, foram associados a melhores taxas de sobrevida. Além disso, as taxas de resposta são maiores quando são utilizadas combinações desses compostos, em comparação com a quimioterapia-padrão e com o TACM. No entanto, ainda é necessário estabelecer o melhor esquema de tratamento, as combinações ou a sequência terapêutica de segunda linha.

A lenalidomida é um medicamento imunomodulador administrado por via oral, que demonstrou ser eficaz e bem tolerado em pacientes com MM. Nos Estados Unidos, na Europa e no Canadá, o uso clínico dessa substância em pacientes portadores da doença que já tenham sido tratados está aprovado. Dois estudos clínicos realizados com indivíduos que haviam recebido uma média de duas ou três terapias prévias evidenciam sua eficácia.

O objetivo do presente estudo foi analisar uma parte dessas duas investigações, a fim de avaliar o benefício do uso de lenalidomida e dexametasona após um único tratamento prévio e comparar os resultados com aqueles extraídos de pacientes que receberam essa combinação mais tardiamente, como terapia de resgate.

Nos estudos clínicos MM-009 e MM-010, abrangentes e multicêntricos, os pacientes com MM que haviam sido submetidos a pelo menos um tratamento prévio (e não se mostraram resistentes aos corticoides) foram randomizados para receber lenalidomida (25 mg por dia por 21 dias em cada ciclo de 28 dias) e dexametasona (40 mg nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20 de cada ciclo de 28 dias durante quatro meses, e, então, a mesma dose nos dias 1 a 4 de cada ciclo subsequente, até que houvesse progressão da doença ou intolerância ao tratamento) ou apenas o segundo medicamento, na mesma dose que o primeiro grupo. Os participantes foram estratificados de acordo com os níveis basais de microglobulina beta2 (< 2.5 mg/l ou mais), os tratamentos prévios (havia recebido altas doses de quimioterapia e TACM ou não) e a quantidade destes (um ou mais de um). Não se considerou que a terapia de manutenção ou o TACM foram tratamentos adicionais à indução tampouco se levou em conta que dois TACMs separados por menos de seis meses representaram duas abordagens distintas, exceto pelo fato de que foram utilizados medicamentos diferentes. Se o mesmo regime fosse repetido após um intervalo de seis meses ou se este fosse reiniciado após mais de dois meses de interrupção, seriam considerados como dois tratamentos diferentes. O uso de dexametasona não foi determinado como uma terapia distinta, mas sim a utilização de ciclofosfamida por outro motivo que não a mobilização de células-tronco.

Dois anos após o início desses estudos, procedeu-se à revelação dos dados, uma vez que havia evidência da superioridade da combinação de lenalidomida com dexametasona. Portanto, os resultados foram avaliados até esse momento. O tempo médio de acompanhamento até então foi de 17.6 meses (de 11 a 25.6) e, em seguida, o levantamento prosseguiu durante aproximadamente mais três anos, até uma média de 51 meses (de 0.6 a 66.5). Para a análise estatística, foram utilizados o modelo de riscos proporcionais de Cox, as análises multivariadas e univariadas, o método de Kaplan-Meier, os testes de *log rank* e de Fisher.

Entre as variáveis avaliadas inicialmente em um estudo multivariado preliminar, foi observado que uma das únicas que representavam um fator de prognóstico significativo do tempo transcorrido até a progressão da doença (TTP) em pacientes tratados com lenalidomida e dexametasona era o número de tratamentos prévios. Quanto menor o número de terapias prévias, menor a probabilidade de progressão da doença e maior o TTP. O uso prévio de bortezomibe ou talidomida não afetou o TTP.

Dos 353 pacientes que inicialmente receberam lenalidomida e dexametasona, 133 haviam sido tratados anteriormente uma vez, enquanto 220 haviam recebido

dois ou mais ciclos de tratamento. Foram observadas diferenças significativas entre esses dois grupos em relação ao histórico de TACM (66.9% *versus* 53.2%,  $p = 0.014$ ), ao uso prévio de talidomida (9.8% *versus* 51.8%,  $p < 0.001$ ) e ao tratamento prévio com bortezomibe (1.5% *versus* 11.4%,  $p < 0.001$ ), além do tempo médio transcorrido desde o diagnóstico (2.2 anos *versus* 4.1 anos,  $p < 0.001$ ). A duração média do tratamento nos pacientes que haviam sido submetidos a apenas um tratamento prévio foi de 12.5 meses (de 0,3 a 24.1), significativamente superior ( $p < 0.001$ ) à média do segundo grupo (9.2 meses, de 0.03 a 24.8). A proporção de indivíduos para os quais foi necessário reduzir as doses foi semelhante entre os grupos (33.1% *versus* 38.0%, respectivamente,  $p = 0.36$ ), bem como as taxas de abandono do tratamento devido à toxicidade (14.3% *versus* 14.5%,  $p = 0.54$ ).

Foi observada uma tendência para que a taxa de resposta global dos pacientes que haviam recebido apenas um tratamento prévio fosse superior em relação à do outro grupo (66.9% *versus* 56.8%,  $p = 0.06$ ). Porém, em uma maior proporção dos indivíduos do primeiro grupo foram detectadas respostas completas ou respostas parciais muito boas (39.8% *versus* 27.7%,  $p = 0.025$ ). Após um acompanhamento médio de 15.5 meses para aqueles que apresentaram resposta, observou-se que a duração média desta foi de 13 meses naqueles que haviam realizado duas terapias prévias ou mais, e ainda não havia sido observada a duração em outro grupo. No momento de revelação dos dados, verificou-se que menos participantes que haviam recebido um tratamento prévio apresentavam recidiva, em comparação com aqueles que haviam sido submetidos a mais de um (38.2% *versus* 45.6%, respectivamente).

Nos primeiros, o TTP foi significativamente mais prolongado (17.1 meses *versus* 10.6, *hazard ratio* [HR] 0.68, intervalo de confiança [IC] 95%: 0.48 a 0.97,  $p = 0.026$ ), bem como a sobrevida livre de progressão (média de 14.1 meses *versus* 9.5 meses, HR 0.71, IC 95%: 0.2 a 0.99,  $p = 0.047$ ) e a sobrevida global (não foi observada a média no momento da revelação no primeiro grupo; contra 30.8 meses no segundo grupo, HR 0.59, IC 95%: 0.36 a 0.95,  $p = 0.028$ ). Essa diferença na sobrevida foi sustentada durante o acompanhamento estendido. Na finalização do estudo, a sobrevida global média foi de 42 meses, em comparação com 35.8 meses ( $p = 0.041$ ).

O efeito adverso associado ao tratamento com lenalidomida e dexametasona mais frequentemente observado foi a neutropenia de grau 3 e 4, tanto naqueles que haviam realizado um esquema prévio quanto nos pacientes do outro grupo (41.4% *versus* 31.8%). Não foram detectadas diferenças significativas na incidência de neutropenia febril entre esses grupos (1.6% *versus* 2.6%,  $p = 0.72$ ). Os efeitos adversos não hematológicos de grau 3 ou 4 mais frequentes foram os trombóticos (10.5% *versus* 12.3% dos indivíduos de cada grupo,  $p = 0.63$ ). Não foram registrados casos de neuropatia periférica de grau 3 ou 4 no primeiro grupo, enquanto isso, em 2.3% dos pacientes que haviam recebido dois tratamentos prévios ou mais esse efeito adverso foi detectado.

A presente análise revelou que os pacientes com menor número de tratamentos prévios se beneficiaram mais do tratamento com lenalidomida e dexametasona para o MM, em comparação com aqueles que foram submetidos a duas ou mais terapias prévias (houve maior taxa de resposta global nos primeiros, embora a diferença não tenha sido significativa). O impacto do número de terapias prévias foi maior do que o do tipo de terapia recebida anteriormente; no primeiro grupo de pacientes, foi observada qualidade de resposta significativamente maior, bem como a duração da mesma, o TTP médio e a sobrevida





global média. A taxa de efeitos adversos de grau 3 ou 4 foi semelhante entre os dois grupos, sendo que o mais frequentemente observado foi a neutropenia; a duração do tratamento foi significativamente maior nos pacientes que haviam sido submetidos a apenas um esquema prévio, embora isso não tenha sido associado à maior toxicidade, à necessidade de redução da dose ou ao abandono do tratamento.

A incidência de eventos trombóticos foi semelhante entre os dois grupos, e a de neuropatia periférica foi baixa.

Os autores concluem que o tratamento com lenalidomida e dexametasona foi associado a maior TTP, maior sobrevida global e livre de progressão e melhor qualidade de resposta em pacientes que foram tratados com essa combinação após a primeira recidiva, de forma significativa, em comparação com aqueles que a receberam mais tardiamente, como terapia de resgate. Portanto, recomendam seu uso como tratamento de segunda linha.

+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142485

## Tratamento do transtorno depressivo maior

Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry 12(3), 2010



Nueva York, EE.UU.

O transtorno depressivo maior (TDM) é altamente prevalente e causa comprometimento funcional importante nos pacientes. Nos EUA, estima-se que a prevalência seja de até 14.9% durante toda a vida e de até 8.6% em doze meses.<sup>1</sup> Os objetivos do tratamento são a remissão dos sintomas e a prevenção de recidivas. Em geral, as eficácias dos diferentes antidepressivos são comparáveis entre si, sendo que o perfil de eventos adversos tem papel significativo na escolha do antidepressivo para o tratamento.<sup>1</sup>

A desvenlafaxina é um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) eficaz no tratamento do TDM.<sup>1</sup> A desvenlafaxina, além de inibir a recaptação de serotonina e de noradrenalina, também reduz, de forma discreta, a recaptação de dopamina. A segurança é garantida pela ausência de inibição da monoaminoxidase, o que limita a ocorrência de interações medicamentosas. Além disso, praticamente não há afinidade pelos receptores colinérgicos muscarínicos, histamínicos H1 e alfa-1-adrenérgicos, o que protege o paciente de eventos adversos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares.<sup>1-4</sup>

A desvenlafaxina é administrada como succinato monodratado de O-desmetilvenlafaxina (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>), que é o principal metabólito ativo da venlafaxina. A

desvenlafaxina tem ação inibitória sobre o receptor de serotonina aproximadamente 10 vezes maior do que sobre o receptor da noradrenalina, independentemente da dose.<sup>5</sup> Por outro lado, a venlafaxina provavelmente só apresenta inibição da recaptação de noradrenalina com doses a partir de 150 mg/dia, diferentemente da desvenlafaxina que apresenta já a partir da dosagem inicial, 50 mg/dia (Figura 1).<sup>6,7</sup>

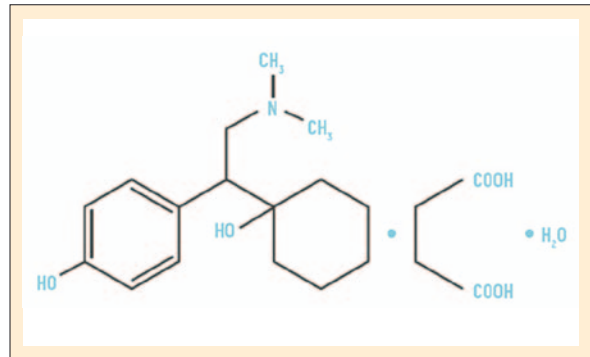


Figura 1. Estrutura química da desvenlafaxina (Adaptada de Kornstein et al.).<sup>5</sup>

O tratamento com desvenlafaxina de liberação prolongada é realizado com a dose única e diária de 50 mg, que pode ser ingerida com ou sem alimentos. Essa dose pode ser iniciada diretamente, sem a necessidade de titulação. Conforme a resposta, a dose pode ser aumentada para 100 mg/dia. Ambas as doses –50 e 100 mg– estão disponíveis comercialmente em comprimidos de liberação prolongada.<sup>3,4</sup> Comparativamente, a venlafaxina é um fármaco que requer titulação da dose, iniciando o tratamento com 37.5 a 75 mg/dia e aumentando lentamente até o máximo de 225 mg/dia, conforme a necessidade.<sup>6</sup>

A desvenlafaxina também oferece vantagens, em comparação à venlafaxina, quanto à ocorrência de síndrome de abstinência. Na dose terapêutica de 50 mg/dia, a desvenlafaxina não foi associada aos sintomas adversos durante a interrupção do tratamento, não sendo necessário fazer desmame da medicação.<sup>1</sup> Por sua vez, a venlafaxina é um dos antidepressivos com maior associação à síndrome de abstinência,<sup>6</sup> fato que potencialmente pode impactar a aderência terapêutica.

Um grande estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, avaliou as seguranças cardiovascular e cerebrovascular em mais de 2 mil pacientes. Durante seguimento de um ano ocorreram apenas dois eventos maiores; um infarto agudo do miocárdio no grupo “placebo” e um provável acidente vascular cerebral no grupo “desvenlafaxina”.<sup>2</sup> O excesso de risco de eventos cardiovasculares com a desvenlafaxina, em comparação ao placebo, foi de -1.07 por 1000 pacientes-ano (intervalo de confiança [IC 90%]: -2.86 a 0.72), indicando ausência de aumento do risco com a desvenlafaxina.<sup>2</sup>

Uma análise do eletrocardiograma mostrou aumento estatisticamente significativo, porém clinicamente irrelevante, do intervalo QT corrigido.<sup>2</sup> Por outro lado, um estudo em voluntários, com a dose de 600 mg/dia, não observou aumento do intervalo QT corrigido.<sup>8</sup>

Um estudo com 874 pacientes não mostrou ocorrência de fibrilação atrial ou eventos cardíacos isquêmicos com a desvenlafaxina.<sup>9</sup> Em análise integrada de nove estudos (n = 2950) duplos-cegos e controlados, que utilizaram desvenlafaxina 50 ou 100 mg em comparação ao placebo, a desvenlafaxina não alterou significativamente o intervalo QT corrigido no eletrocardiograma.<sup>10</sup>

Disfunção sexual é um sintoma comum do TDM e que pode ser agravado com o uso de fármacos antidepressivos.<sup>11</sup> Estudos realizados por Clayton e cols. demonstraram baixo potencial de disfunção sexual com o tratamento com desvenlafaxina,<sup>12-14</sup> o que potencialmente pode aumentar a aderência terapêutica, já que efeitos adversos relacionados à sexualidade são um possível fator associado à má aderência terapêutica.<sup>15</sup>

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que demonstrou a eficácia da desvenlafaxina 50 ou 100 mg/dia no tratamento do TDM, também foi avaliada a ocorrência de disfunção sexual pela Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX). Essa é uma escala sensível para a detecção de disfunção sexual e incluiu cinco elementos principais: impulso sexual, excitabilidade, ereção peniana/lubrificação vaginal, capacidade de atingir orgasmo e satisfação com o orgasmo. As taxas de disfunção sexual foram semelhantes com ambas as doses de desvenlafaxina e o placebo, tanto na avaliação basal (52%, 56% e 54%, com placebo e desvenlafaxina 50 e 100 mg/dia, respectivamente), como na avaliação após oito semanas de tratamento (45%, 49% e 47% com placebo e desvenlafaxina 50 e 100 mg/dia, respectivamente;  $p > 0.05$ ).<sup>13</sup>

Uma metanálise avaliou os efeitos da desvenlafaxina sobre a função sexual em pacientes com TDM. Foram incluídos 1580 pacientes (em uso de desvenlafaxina 50 ou 100 mg/dia ou placebo). A pontuação basal na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D17) variou de 23.3 a 23.5. A função sexual foi avaliada pela ASEX. A disfunção sexual foi considerada a partir da pontuação ASEX -19 ou pontuação -4 em três itens ou pontuação -5 em um item qualquer. Após oito semanas de tratamento, não houve diferenças nas taxas de disfunção sexual entre os grupos "desvenlafaxina" e "placebo" (*odds ratio* [OR]: 1.20; IC: 0.93-1.56;  $p = 0.162$  para 50 mg/dia e OR: 1.13; IC: 0.79-1.60;  $p = 0.497$  para 100 mg/dia).<sup>14</sup>

Ao considerar a presença de disfunção sexual na avaliação basal, observou-se que a dose de 50 mg/dia não teve influência sobre a função sexual, porém a dose de 100 mg/dia teve impacto negativo discreto sobre a função sexual dos pacientes que não apresentavam disfunção na avaliação inicial (OR: 1.676; IC 95%: 1.003-2.801). Essa metanálise ainda mostrou existir correlação entre a pontuação HAM-D17 e a função sexual na avaliação basal ( $p < 0.0001$ ). A melhora dos sintomas depressivos foi associada à melhora da pontuação ASEX, tanto nos pacientes portadores de disfunção sexual quanto naqueles que não a apresentavam, de acordo com a avaliação inicial.<sup>14</sup>

Em relação à disfunção sexual, a venlafaxina e outros antidepressivos se associam a elevadas taxas de eventos adversos. Em um estudo espanhol, multicêntrico e prospectivo, foi demonstrado que a venlafaxina se associou a eventos adversos relativos à sexualidade em 67.3% dos pacientes. Outros antidepressivos também se associaram à disfunção sexual em grande parcela dos pacientes.<sup>16</sup>

A desvenlafaxina é um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior em sua dose inicial de 50 mg/dia, a qual já apresenta inibição da recaptção de serotonina e da noradrenalina. A desvenlafaxina apresenta bom perfil de segurança cardiovascular, baixo risco de disfunção sexual e de interações medicamentosas, devido à quase ausência de afinidade por receptores muscarínicos, histaminérgicos H1 e alfa-1-adrenérgicos, além de não inibir a monoaminoxidase.<sup>1,2,8-13,15</sup> A desvenlafaxina está disponível nas apresentações de 50 mg e 100 mg, em comprimidos de liberação prolongada, não sendo necessários a titulação da dose ou o desmame quando utilizada na dose habitual de 50 mg/dia.<sup>1,3,4</sup>

Finalmente, a desvenlafaxina apresenta algumas vantagens importantes quando comparada à venlafaxina, principalmente em relação à não necessidade de titulação de dose, à ausência de síndrome de abstinência com a interrupção do fármaco e ao baixo risco de efeitos adversos ligados à sexualidade.<sup>1,6</sup>

 **Información adicional en**  
[www.sicisalud.com/pdf/up\\_sg29012\\_d0417.pdf](http://www.sicisalud.com/pdf/up_sg29012_d0417.pdf)

#### Referências bibliográficas

- Lieberman DZ, Massey SH. Desvenlafaxine in major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid* 4:67-82, 2010.
- Archer DF, Pinkerton JV, Guico-Pabia CJ, Hwang E, Cheng RF; Study 3353 Investigators. Cardiovascular, cerebrovascular, and hepatic safety of desvenlafaxine for 1 year in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 20(1):47-56, 2013.
- Pristiq® - Product Monography. [Bula]. Kirkland, Quebec: ©Pfizer Canada Inc.; 2014. Disponível em: [M\\_E\\_170902\\_3Dec2014.pdf](http://M_E_170902_3Dec2014.pdf). Acesso em novembro/2017.
- PristiqTM. [Bula]. Newbridge, Irlanda: Pfizer Ireland Pharmaceuticals/Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda; 2015. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pnuTransacao=8720082015&pdAneXo=2877643](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pnuTransacao=8720082015&pdAneXo=2877643). Acesso em novembro/2017.
- Kornstein SG, McIntyre RS, Thase ME, Boucher M. Desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 15(10):1449-1463, 2014.
- Guzman F. [Internet]. Venlafaxine and desvenlafaxina: differences and similarities. London: Psycho-Pharmacology; [s.d.]. Institute. Disponível em: <https://psychopharmacologyinstitute.com/antidepressants/snr/s/venlafaxine-desvenlafaxine-differences-similarities/>. Acesso em novembro/2017.
- Soares S. Venlafaxina: inibição simultânea da serotonina, noradrenalina e dopamina permite uma ampla gama de indicações. *RBM* 69(Especial Neuropsiquiatria 8);5-13, 2012.
- Paul J, Behrle JA, Richards LS, Menton R, Nichols AI, Posener JA. Effect of desvenlafaxine succinate on QT interval in healthy adult female subjects: a double-blind, placebo- and moxifloxacin-controlled crossover study. Poster presented at: 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 20-25, 2006; Toronto, Canada.
- Pfizer Inc. Study 3151A1-193-US. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 50 mg/day of DVS SR in Adult Outpatients with Major Depressive Disorder. Public Disclosure Synopsis: Protocol 3151A1-3360-WW; 05 December 2014. Disponível em: <https://goo.gl/ExN8CV>. Acesso em novembro/2017.
- Carrasco JL, Kornstein SG, McIntyre RS, Fayyad R, Prieto R, Salas M, et al. An integrated analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 31(3):134-146, 2016.
- Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 29(2):157-164, 2009.
- Clayton AH, Reddy S, Focht K, Musngung J, Fayyad R. An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *J Sex Med* 10:768-776, 2013.
- Clayton A, Tourian KA, Focht K, Hwang E, Cheng RF, Thase ME. Desvenlafaxine 50- and 100-mg/d vs placebo for the treatment of major depressive disorder: a phase 4, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 76(5):562-569, 2015.
- Clayton AH, Hwang E, Kornstein SG, Tourian KA, Cheng RF, Abraham L, et al. Effects of 50 and 100 mg desvenlafaxine versus placebo on sexual function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 30(6):307-315, 2015.
- Higgins A, Nash M, Lynch AM. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf* 2:141-150, 2010.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 62 Suppl 3:10-21, 2001.

#### Comentário crítico

*Liebowitz e Tourian realizaram uma revisão da literatura sobre o uso da desvenlafaxina no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Foram identificados estudos randomizados e controlados com placebo ou comparador ativo e uma análise conjunta de estudos. Os autores observaram que a desvenlafaxina se associa à melhora significativa do TDM na avaliação pela Escala de Depressão de Hamilton (desfecho primário) e na maioria dos desfechos secundários avaliados pelos diferentes estudos. Ainda, observou-se que a desvenlafaxina 50 mg/dia é segura e bem tolerada, com taxas de abandono do tratamento por eventos adversos semelhantes às do placebo. Concluiu-se que a desvenlafaxina é eficaz, segura e bem tolerada no tratamento do TDM.*

#### Referência Bibliográfica

Liebowitz MR, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of Desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of major depressive disorder: A systematic review of clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 12(3), 2010.



## O celecoxibe é bem tolerado, inclusive por pacientes com intolerância a AINEs

Swiss Medical Weekly 136(43-44):684-690, 2006



Zurich, Suíça

O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) pode ser acompanhado de reações de intolerância cutânea, sintomas respiratórios e até reações semelhantes às anafiláticas. Desse modo, os autores realizaram um estudo para determinar a tolerância ao celecoxibe em pacientes com história de intolerância a AINEs, e comparar com as tolerabilidades ao paracetamol e à nimesulida. Foram incluídos 106 pacientes com intolerância a AINEs de forma bem documentada. Tais pacientes receberam paracetamol no dia um, nimesulida no dia dois e celecoxibe no dia três. O teste foi considerado positivo quando apareceram sintomas objetivos (rubor facial, urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, dispneia ou tosse associada com queda do VEF<sub>1</sub> > 20%, hipotensão). Foram realizados 261 testes, sendo positivos em apenas 4.7% com o celecoxibe, 15.6% com o paracetamol e 17.6% com a nimesulida. Reações de intolerância tenderam a ser mais comuns entre os pacientes asmáticos (38.9%) do que entre os não asmáticos (19.3%; p = 0.071). Dessa forma, os autores concluíram que o celecoxibe é bem tolerado pela maioria dos pacientes com intolerância a AINEs.

 Informação adicional em [www.siic.salud.com/pdf/up\\_mc26\\_51118.pdf](http://www.siic.salud.com/pdf/up_mc26_51118.pdf)

### Comentário crítico

*A dor lombar é um problema de saúde importante e comum, acometendo mais da metade dos brasileiros anualmente,<sup>1</sup> sendo que, em 15% destes, a dor lombar é crônica.<sup>2</sup>*

*Atualmente, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da dor lombar crônica.<sup>3</sup> Entre esses, destaca-se o celecoxibe, um AINE seletivo da ciclooxigenase (COX)-2, o que permite minimizar efeitos adversos gastrointestinais e de agregação plaquetária relacionados à inibição da COX-1.<sup>4</sup> Em estudos randomizados em pacientes com dor lombar crônica inespecífica, o celecoxibe se mostrou mais eficaz na redução da dor do que o paracetamol<sup>5</sup> e superior ao tramadol.<sup>6</sup>*

*De forma importante, o celecoxibe se mostrou um AINE bem tolerado mesmo em pacientes que apresentaram intolerância a outros AINEs. Em estudo com indivíduos*

*que tiveram reação de hipersensibilidade à nimesulida, foi possível o uso de celecoxibe sem causar reações em 93% dos casos.<sup>7</sup> Em outro estudo prospectivo, pacientes que tiveram reações a outros AINEs receberam celecoxibe, paracetamol ou nimesulida, com reações em apenas 4.7% dos testes com celecoxibe, em comparação a 15.6% com paracetamol e 17.6% com nimesulida.<sup>8</sup>*

*Além da segurança gastrointestinal, o celecoxibe apresenta segurança cardiovascular, uma preocupação frequente com os anti-inflamatórios COX-2 seletivos,<sup>9</sup> com risco cardiovascular semelhante ao do placebo.<sup>10-12</sup> O estudo PRECISION, com mais de 24 mil pacientes, mostrou que a taxa incidência de eventos cardiovasculares maiores com o celecoxibe em uso prolongado é semelhante à do ibuprofeno e à do naproxeno.<sup>13</sup>*

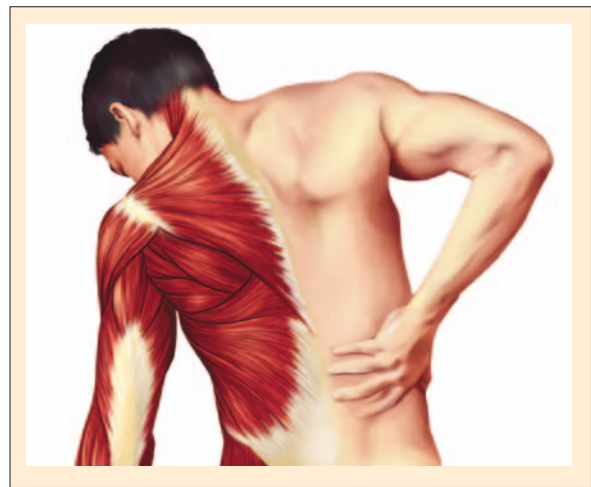


Figura 1. Dor lombar.

### Referências bibliográficas

1. Nascimento PR, Costa LO. Low back pain prevalence in Brazil: a systematic review. *Cad Saude Publica* 31(6):1141-1156, 2015.
2. Ferreira ML, Machado G, Latimer J, Maher C, Ferreira PH, Smeets RJ. Factors defining care-seeking in low back pain: a meta-analysis of population based surveys. *Eur J Pain* 14(7):747.e1-7, 2010.
3. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, sub-acute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 166(7):514-530, 2017.
4. McCormack PL. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs* 71(18):2457-2489, 2011.
5. Bedaiwi MK, Sari I, Wallis D, O'shea FD, Salonen D, Haroon N, et al. Clinical efficacy of celecoxib compared to acetaminophen in chronic nonspecific low back pain: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(6):845-852, 2016.
6. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P, McCabe D, Berger MF. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res* 37(6):1789-1802, 2009.
7. Ralha LV, Oliveira LG, Chahade WH, Rangel P, Sun W. Eficácia e tolerabilidade de celecoxibe versus diclofenaco: resultados de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de não inferioridade, em indivíduos com lombalgia aguda / Efficacy and tolerability of celecoxib versus diclofenac: results of a multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study in subjects with acute low back pain. *Rev Bras Med* 65(11):378-387, 2008.
8. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Lofebalo G, Noschese P, Piccolo A, et al. Safety of celecoxib in patients with adverse reactions to nimesulide. *Allergy* 60(5):708-709, 2005.
9. Roll A, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK. Tolerance to celecoxib in patients with a history of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Swiss Med Wkly* 136(43-44):684-690, 2006.
10. Zarraga IGE, Schwarz ER. Coxibs and heart disease: what we have learned and what else we need to know. *J Am Coll Cardiol* 49(1):1-14, 2007.
11. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 284(10):1247-1255, 2000.
12. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials* 1(7):e33, 2006.

13. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Rácz I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 355(9):885-895, 2006.
14. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 375(26):2519-2529, 2016.

## Revisão sobre a deficiência de vitamina D

*New England Journal of Medicine* 357(3):266-281, Jul 2007



Boston, EE.UU.

O raquitismo e a deficiência de vitamina D estão associados ao retardo do crescimento durante a gravidez e a infância, além de alterações esqueléticas e maior risco posterior de fratura de quadril. Em adultos, esta deficiência pode precipitar ou agravar a osteopenia e a osteoporose, provocar osteomalácia e fraqueza muscular, e aumentar o risco de fraturas.

Na maioria dos tecidos e células do organismo, existem receptores para vitamina D e muitos destes contam com sistemas enzimáticos capazes de converter esta vitamina em sua forma ativa, 1,25 dihidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D); além disso, existem provas de que a administração desta vitamina pode reduzir o risco de diversas doenças crônicas.

A vitamina D pode ser obtida mediante exposição à luz solar, dieta e suplementos alimentares. As dietas ricas em peixes azuis evitam a deficiência de vitamina D, e a radiação ultravioleta B metaboliza o 7 dehidrocolesterol à pré-vitamina D3, que se converte rapidamente em vitamina D3. Os excessos de pré-vitamina ou vitamina D3 são destruídos pela luz solar, de modo que a exposição excessiva não provoca intoxicação por esta vitamina.

A vitamina D obtida da pele e da dieta é convertida no fígado em 25-hidroxivitamina D, metabólito analisado normalmente para descartar que exista deficiência da vitamina.

Os rins metabolizam este composto para a forma ativa, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, mediante a 1 alfa hidroxilase específica, e esta reação é controlada estreitamente no paratormônio, e o cálcio e fósforo plasmáticos, além do fator de crescimento de fibroblastos tipo 23. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D aumenta a eficácia da absorção de cálcio renal e intestinal e de fósforo intestinal, e induz a expressão da enzima que a cataboliza a sua forma inativa.

Geralmente, considera-se deficiência de vitamina D a identificação de níveis < 20 ng/ml de 25 hidroxivitamina D,

enquanto que a insuficiência relativa com concentrações de 21 a 29 ng/ml e > 30 ng/ml seriam níveis suficientes, e > 150 ng/ml podem provocar intoxicação. Estima-se que um bilhão de pessoas em todo o mundo sofrem de deficiência ou insuficiência de vitamina D, e entre 40% e 100% dos adultos nos Estados Unidos e Europa que não são institucionalizados sofrem desta deficiência. Em mais de 50% das mulheres na pós-menopausa que tomam medicação para osteoporose, a concentração de 25-hidroxivitamina D é < 30 ng/ml.

Aproximadamente metade das crianças e adolescentes de diversas etnias e 32% dos adultos jovens, de acordo com um estudo (inclusive aqueles que se alimentam com leite e salmão e tomam suplementos multivitamínicos) tem níveis < 20 ng/ml desta vitamina. Aqueles que vivem em regiões equatoriais e estão expostos à luz solar geralmente têm níveis normais de 25-hidroxivitamina D, embora o risco de deficiência aumente se a maior parte da pele for protegida do sol. As mulheres grávidas e que estão amamentando também poderiam ter maior risco de deficiência de vitamina D.

Sem o efeito da vitamina D, apenas 10% a 15% do cálcio e 60% do fósforo da dieta são absorvidos, e a forma ativa da vitamina aumenta de 30 a 40% e 80%, respectivamente, a eficiência da absorção intestinal destes minerais.

Existe uma correlação entre os níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D e a densidade mineral óssea, e a absorção intestinal de cálcio é consideravelmente reduzida quando em concentrações < 30 ng/ml. Isto está associado ao aumento do paratormônio. O paratormônio aumenta a reabsorção tubular renal de cálcio e estimula a produção renal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, além de ativar os osteoblastos que induzem a formação de osteoclastos, os quais dissolvem a matriz mineralizada de colágeno do osso e provocam osteopenia e osteoporose, o que aumenta o risco de fraturas.

A hipomagnesemia interrompe a resposta do hiperparatireoidismo secundário a esse fenômeno, de modo que em níveis < 20 ng/ml de 25-hidroxivitamina D, a concentração de paratormônio é, geralmente, normal. Este hormônio provoca fosfatúria, de modo que a concentração plasmática de fósforo é normal. Sem a relação adequada entre o cálcio e o fósforo, a mineralização do colágeno do osso é reduzida, o que provoca raquitismo em crianças e osteomalácia (com dor óssea isolada ou generalizada) em adultos.

Estima-se que 47% das mulheres (33% entre 60 e 70 anos e 66% com 80 anos ou mais) e 22% dos homens com 50 anos ou mais, sofrerão em algum momento, fraturas associadas à osteoporose. Existem provas de que o risco de fratura de quadril em mulheres é reduzido em até 43% (e 32% para fraturas não vertebrais) após três anos recebendo diariamente 1200 mg de cálcio e 1000 UI de vitamina D3. Em outro estudo, foi observado uma redução de 58% no risco de fraturas não vertebrais em homens e mulheres com mais de 65 anos que recebiam 700 UI de vitamina e 500 mg de cálcio todos os dias. Uma meta-análise de ensaios clínicos, nos quais foram administrados 400 UI por dia de vitamina, revelou que havia pouca redução das fraturas de quadril ou fraturas não vertebrais, mas o uso de 700 a 1000 UI foi associado a risco relativo de 26% e 23% menor destes tipos de fraturas, respectivamente, em comparação com o uso de cálcio ou placebo. Os pacientes que parecem ser mais beneficiados são aqueles tratados com 700 a 1000 UI que apresentaram < 17 ng/ml e 40 ng/ml de 25-hidroxivitamina D antes e depois do tratamento, respectivamente. A força muscular e a velocidade também aumentam quando os níveis desta vitamina são altos, e o risco de quedas é reduzido em 22% ao receber suplementos de 1000 UI de vitamina D3, em comparação com o consumo de cálcio ou placebo apenas.

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D reduz a proliferação de células normais e tumorais e induz sua diferenciação terminal; existem provas de que pode ser benéfica em pacientes com psoríase; é um potente imunomodulador; tem efeito de supressão de *M. tuberculosis* e outros agentes infecciosos; inibe a síntese de renina; aumenta a produção de insulina e aumenta a contratilidade miocárdica. Existem indícios epidemiológicos de que concentrações < 20 ng/ml de 25-hidroxivitamina D plasmática estão associadas a um risco de 30% a 50% maior de câncer de cólon, próstata e mama, além de maior mortalidade por estas neoplasias. O risco de vários tipos de tumores é maior em indivíduos que vivem em áreas mais distantes do Equador e o risco de câncer colorretal é inversamente proporcional à dose diária consumida de vitamina D. As concentrações < 12 ng/ml de 25-hidroxivitamina D foram associadas a um risco 253% maior de câncer colorretal em um estudo no qual foi realizado acompanhamento durante oito anos. A exposição à luz solar foi correlacionada com um risco 40% menor de linfoma não-Hodgkin e menor risco de morte por melanoma.

O risco de diabetes tipo 1, esclerose múltipla, doença de Crohn, hipertensão arterial e doença cardiovascular é maior em sujeitos que vivem em regiões distantes do Equador. O risco de esclerose múltipla é reduzido em 41% a cada 20 ng/ml de 25-hidroxivitamina D a mais da concentração plasmática, a partir dos 24 ng/ml. O risco de esclerose múltipla nas mulheres que consomem mais de 400 UI diárias desta vitamina é reduzido em 42%, e também diminui o risco de artrite reumatoide e osteoartrite.

Em crianças que receberam 2000 UI diárias de vitamina D3 durante seu primeiro ano de vida e foram acompanhadas por 31 anos, foi observado um risco 80% menor de diabetes tipo 1, enquanto que naquelas com deficiência da vitamina, o risco foi 200% maior, e o consumo de 1200 mg de cálcio e 1000 UI de vitamina D diários reduziu em 33% o risco de diabetes tipo 2, em comparação com doses menores. A deficiência de vitamina D foi associada a maior incidência de esquizofrenia e depressão, e é provável que a concentração desta vitamina durante a gravidez afete o desenvolvimento cerebral e a função mental do feto, e que níveis adequados reduzam o risco de diabetes tipo 1 em seus filhos. Os níveis normais de vitamina D parecem também estar associados a melhor função pulmonar.

Existem diversas causas da deficiência de vitamina D, como menor síntese cutânea, menor absorção da vitamina e alterações hereditárias ou adquiridas de seu metabolismo ou resposta à vitamina. Recomenda-se que as crianças e adultos de até 50 anos recebam 200 UI diárias da vitamina; os adultos de 51 a 70 anos, 400 UI, e os > 71 anos, 600 UI; mas a maioria dos especialistas concorda que aqueles que não são expostos à luz solar suficiente devem receber entre 800 e 1000 UI diárias. O tratamento da deficiência de vitamina D em crianças deve ser agressivo, a fim de evitar o raquitismo; recomenda-se administrar comprimidos com 50 000 UI de vitamina D3 uma vez por semana durante oito semanas, e, então, a cada duas a quatro semanas, ou 1000 UI de vitamina D3 por dia, ou 3000 UI diárias de vitamina D3. Outra estratégia eficaz é a administração de 100 000 UI de vitamina D3 uma vez a cada três meses. O leite humano contém pouca vitamina D, especialmente se a mulher que amamenta apresentar deficiência da vitamina, de forma que o consumo de 4000 UI diárias de vitamina D3 poderia ser benéfico durante a lactação.

Em pacientes com insuficiência renal crônica, recomenda-se a determinação anual dos níveis de 25-hidroxivitamina D, que deveriam ser > 30 ng/ml. Os indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada ou síndromes de má absorção intestinal, além daqueles que recebem anticonvulsivantes, glicocorticoides ou outros fármacos que

ativam os receptores esteroides ou xenobióticos, requerem doses maiores de vitamina D. A exposição adequada à luz solar ou radiação B ultravioleta artificial é uma forma adequada de suprir a vitamina D3; a exposição dos braços e pernas à luz solar durante 5 a 30 minutos duas vezes por semana, entre as 10:00 e as 15:00, geralmente é suficiente.

A intoxicação por vitamina D é um evento pouco frequente que ocorre pela ingestão de mais de 50 000 UI diárias da vitamina, e está associada a níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D > 150 ng/ml, hipercalcemia e hiperfosfatemia, embora doses de 10 000 UI diárias de vitamina D3 até cinco meses não provoquem toxicidade. Os indivíduos com granulomatose crônica são mais sensíveis a este efeito adverso, de forma que os níveis plasmáticos devem ser de 20 a 30 ng/ml.

A deficiência de vitamina D não diagnosticada é um quadro frequente, e o diagnóstico é feito mediante a determinação de 25-hidroxivitamina D plasmática, um marcador de predição da saúde óssea e de risco de câncer e diversas doenças crônicas. Em mulheres na pós-menopausa, o consumo desta vitamina foi associado com até 60% a 77% de redução do risco relativo de câncer. Recomendam-se níveis > 30 ng/ml desta vitamina. A suplementação com vitamina D3, além da exposição adequada à luz solar e consumo de peixes azuis, parece evitar a deficiência desta vitamina. Entre os vários métodos sugeridos, os esquemas com as dosagens com 800 a 1000 UI diárias (7000 UI semanal) em adultos com exposição solar inadequada, ou 1000 e 2000 UI diárias (7000 e 14 000 UI semanal) são citados em mulheres grávidas ou lactantes e em indivíduos obesos. Em ambos os esquemas, a administração de 50 000 UI a cada semana, a cada duas semanas ou a cada quatro semanas, também representa uma alternativa de tratamento apropriado. Contudo, é muito difícil atingir este objetivo apenas com a dieta. Assim, é necessário o uso de suplementos para atingir as necessidades totais de vitamina D pelo organismo.

+ Información adicional em  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142109](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142109)

## Análise do padrão e do mecanismo das lesões do joelho nos jogos de futebol

American Journal of Sports Medicine 42(1):78-85, 2014.



Madrid, Espanha

O futebol é o esporte com maior popularidade e mais praticado no Brasil e no mundo.<sup>1,2</sup> Apesar da percepção de que o futebol é um esporte seguro, ele é uma das causas mais comuns de lesões, tanto em adultos como em crianças



e adolescentes. É importante notar que mais de 99% dos jogadores de futebol são amadores.<sup>2</sup>

As lesões decorrentes do futebol ocorrem principalmente nos membros inferiores, comprometendo, sobretudo, as articulações do joelho e as do tornozelo, assim como os músculos da coxa.<sup>2,3</sup>

Um grande estudo retrospectivo espanhol com mais de 130 mil indivíduos praticantes amadores de futebol, com idades entre 18 e 55 anos, mostrou a incidência de 0.11 lesão por ano, sendo mais frequente nos indivíduos com mais de 30 anos de idade (0.14 lesão por ano;  $p < 0.05$ ).<sup>2</sup> A grande maioria das lesões foram novas (97.5%), enquanto 2.5% foram ocorrências reincidentes. Apenas 8.2% delas necessitaram de cirurgia.

Aproximadamente 70% das lesões foram em membros inferiores, sendo que 30% do total delas ocorreram no joelho, sendo essa a parte do corpo mais frequentemente lesionada.<sup>2</sup> Os ligamentos foram as estruturas anatômicas do joelho mais frequentemente comprometidas.<sup>2</sup>

Os ligamentos mais acometidos foram o cruzado anterior e o colateral lateral, enquanto o ligamento cruzado posterior foi o menos atingido.<sup>2</sup> Além disso, outros estudos observaram que, frequentemente, a lesão do ligamento cruzado anterior (LCA) é acompanhada pela lesão de menisco.<sup>4</sup>

A maioria das lesões do LCA ocorrem sem contato com outro atleta, porém também podem ocorrer estiramento ou ruptura das fibras do LCA a partir de um trauma direto do joelho.<sup>4</sup> Os mecanismos mais comuns de lesão do LCA incluem:

- Mudança de direção ao correr;
- Impacto no chão após um salto em extensão completa (ou quase completa);
- Giro do joelho em extensão completa e com pé fixo;
- Manobras de corte/drible combinadas com desaceleração.



Figura 1. Banco de imagens DDNS.

Essas situações envolvem posicionamentos em valgo e varo do joelho, movimentos de rotação interna e externa e força de translação anterior.<sup>4</sup> A lesão do joelho ocorre pela combinação de movimentos; porém, a força de translação, possivelmente, é a mais importante na lesão do LCA, especialmente se houver flexão do joelho de 20° a 30°.<sup>4</sup> Ainda, foi demonstrado que, na lesão do LCA, o centro de massa corporal está deslocado para trás da área em que os pés estão apoiando no chão.

Existem elementos intrínsecos e extrínsecos que aumentam o risco de lesão do LCA. Entre os fatores extrínsecos, destaca-se a prática do esporte em superfícies rígidas.

Embora não haja evidências contundentes de que o fator anatômico, considerado um elemento intrínseco, aumente diretamente o risco de lesão do LCA, é possível que algumas circunstâncias estejam associadas ao aumento do risco, como: maior índice de massa corpórea, maior frouxidão ligamentar, deslocamento anterior da pele e geno recurvato.

Também devem-se considerar maior ângulo do quadríceps (Q) (ângulo formado por uma linha direcionada da espinha ilíaca anterossuperior à patela central, e uma segunda linha da patela central ao tubérculo tibial), menor notch intercondilar, pronação do pé/queda do navicular e fadiga muscular.<sup>4</sup>

A lesão do ligamento colateral lateral (LCL) é causada por trauma direto na região anteromedial do joelho, ou, na ausência de contato, por mudança súbita de direção, com o joelho em varo ou quando há hiperextensão. A LCL pode ocorrer isoladamente ou em associação à lesão de outros ligamentos do joelhos.<sup>5</sup>

A lesão do ligamento cruzado posterior (LCP) ocorre a partir das seguintes circunstâncias:<sup>6</sup>

- Força direcionada posteriormente sobre um joelho flexionado;
- Queda sobre um joelho flexionado com o pé em flexão plantar e com o tubérculo tibial atingindo o chão primeiro, direcionada uma força posterior para a tibia proximal;
- Força anterior sobre a tibia anterior com o joelho hiperestendido e o pé em flexão plantar;
- Hiperextensão forçada do joelho com o pé em flexão dorsal (ex.: força externa aplicada ao aspecto anteromedial do joelho, resultando em uma força de hiperextensão em varo).



Figura 2. Banco de imagens DDNS.

Lesões dos meniscos dos joelhos representam 5% de todas as lesões corporais em futebolistas amadores.<sup>2</sup> As lesões dos meniscos geralmente ocorrem por força rotacional: força em varo ou valgo sobre o joelho flexionado.<sup>7</sup>

- Força em valgo, quando o pé está posicionado no chão e o fêmur está em rotação internada, pode causar ruptura do menisco medial;
- Força em varo, aquela sobre um joelho flexionado com o fêmur em rotação externa, pode causar lesão do mecanismo medial.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem ser utilizados no tratamento da dor nas lesões agudas do joelho.<sup>8</sup> O etoricoxibe é um AINE seletivo para a ciclooxigenase-2 (COX-2), com uma taxa de seletividade maior que a de outros AINEs COX-2 seletivos.<sup>9</sup>

O etoricoxibe é rapidamente absorvido após ingestão oral, e atinge o pico de concentração plasmática em aproximadamente uma hora se ingerido sem alimentos.<sup>9</sup> No entanto, ele também pode ser ingerido durante as refeições.<sup>10</sup>

O etoricoxibe se mostrou eficaz no tratamento da dor aguda associada a diferentes condições,<sup>9</sup> podendo representar uma boa opção terapêutica no tratamento da dor decorrente de lesões agudas do joelho.



**Referências bibliográficas**

1. Ministério do Esporte (BR). A prática de esportes no Brasil. Os esportes mais praticados em 2013. Brasília: ME; 2013. Disponível em: <http://www.esporte.gov.br/diesporte/2.html>. Acesso em: maio/2018.
2. Herrero H, Salinero JJ, Del Coso J. Injuries among Spanish male amateur soccer players: a retrospective population study. *Am J Sports Med* 42(1):78-85, 2014.
3. Hawkins RD, Hulse MA, Wilkinson C, Hodson A, Gibson M. The association football medical research programme: an audit of injuries in professional football. *Br J Sports Med* 35(1):43-47, 2001.
4. Alentorn-Geli E, Myer GD, Silvers HJ, Samitier G, Romero D, Lázaro-Haro C, et al. Prevention of non-contact anterior cruciate ligament injuries in soccer players. Part 1: Mechanisms of injury and underlying risk factors. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 17(7):705-729, 2009.
5. Ho SSW. Lateral collateral knee ligament injury. New York: Medscape; 2015. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/89819-clinical#b5>. Acesso em: maio/2018.
6. Peterson CS. Posterior cruciate ligament injury. New York: Medscape; 2017. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/90514-overview>. Acesso em: maio/2018.
7. Bhagia SM. Meniscal injury. New York: Medscape; 2018. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/308054-overview#showall>. Acesso em: maio/2018.
8. Karrasch C, Gallo RA. The acutely injured knee. *Med Clin North Am* 98(4):719-736, 2014.
9. Cochrane DJ, Jarvis B, Keating GM. Etoricoxib. *Drugs* 62(18):2637-2651, 2002.
10. Europe Union. The European Commission. Etoricoxibe monograph. [s.L.]: EU; [s.d.]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2008/2008090948588/anx\\_48588\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2008/2008090948588/anx_48588_en.pdf). Acesso em: abril/2018.

# Celecoxibe na dor lombar

Revista Brasileira de Medicina  
65(11):378-387, 2008.

Acceda a este artículo  
en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Minas Gerais, Brasil  
Ralha e cols. realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e de não inferioridade para comparar a eficácia do celecoxibe (dose de ataque de 400 mg, seguido de 200 mg após 12 horas e, posteriormente, administrado em duas doses diárias de 200 mg), com a do diclofenaco (75 mg, duas vezes ao dia) no tratamento de 244 pacientes com dor

lombar aguda de intensidade moderada a importante. O desfecho primário de redução da intensidade da dor no dia 3 foi semelhante nos grupos celecoxibe e diclofenaco. Eventos adversos gerais foram discretamente maiores com o diclofenaco (21.5%) do que com o celecoxibe (16.3%), assim como a taxa de eventos adversos gastrointestinais (12.4% com diclofenaco e 7.3% com o celecoxibe). Assim, o estudo concluiu que o celecoxibe 400 mg, seguido de 200 mg após 12 horas e, após, 200 mg a cada 12 horas é pelo menos tão eficaz quanto o diclofenaco 75 mg, em duas doses diárias, além de apresentarem menores taxas de eventos adversos gastrointestinais.

+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/pdf/up\\_sg35\\_d1317.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/up_sg35_d1317.pdf)

## Comentario crítico

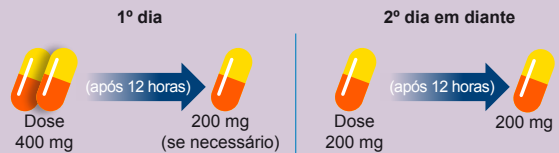
A dor lombar é um problema de saúde frequente na população adulta, com até 84% dos indivíduos apresentando esse sintoma em algum momento da vida<sup>1</sup> e 23% deles exibindo dor lombar crônica.<sup>2</sup> A dor lombar se associa a elevados custos diretos, relacionados ao sistema de saúde, e indiretos, por ausência no trabalho e redução da produtividade.<sup>3</sup> Nos Estados Unidos, estima-se que esse custo chegue a 100 bilhões de dólares por ano.<sup>4</sup>

As Diretrizes do Colégio Americano de Médicos publicadas em 2017 indicam que os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os fármacos de primeira linha para o tratamento da dor lombar crônica em pacientes com resposta inadequada a intervenções não farmacológicas.<sup>5</sup>

Sintomas gastrointestinais são os eventos adversos mais comuns associados ao uso dos AINEs convencionais, que inibem as enzimas ciclooxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), sendo um motivo frequente de abandono do tratamento.<sup>6,7</sup> Ainda, a inibição da COX-1 se associa a maior risco de eventos adversos plaquetários.<sup>7</sup> O celecoxibe é um AINE inibidor seletivo da COX-2 que se mostrou eficaz no tratamento da dor lombar, promovendo alívio superior da dor em comparação ao paracetamol.<sup>8</sup> Por não promover inibição da COX-1, o celecoxibe se associa a menor risco de eventos adversos gastrointestinais e plaquetários do que os AINEs convencionais.<sup>7</sup>

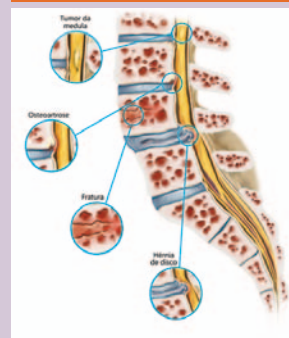
Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e de não inferioridade comparou o celecoxibe com o diclofenaco em 244 pacientes com dor lombar aguda moderada ou importante. Após três dias de tratamento, a eficácia na dor foi semelhante com os dois fármacos. Por outro lado, o grupo "diclofenaco" apresentou maiores taxas de eventos adversos totais e de eventos adversos gastrointestinais do que o grupo "celecoxibe".<sup>9</sup>

## Dor lombar aguda - Dosagem flexível no tratamento<sup>1</sup>

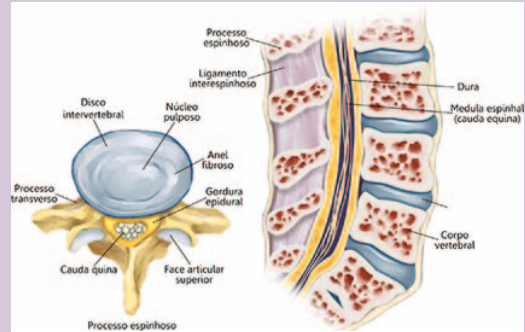


Referência bibliográfica: 1 - Bula do Produto.

## Causas da dor lombar



## Anatomia normal da coluna lombar



## Referências bibliográficas

- Walker BF. The prevalence of low back pain: a systematic review of the literature from 1966 to 1998. *J Spinal Disord* 13(3):205-217, 2000.
- Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet* 379(9814):482-491, 2012.
- Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 354:581-585, 1999.
- Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socioeconomic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am* 88(Suppl 2):21-24, 2006.
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 166(7):514-530, 2017.
- Poddubnyy DA, Song IH, Sleper J. The safety of celecoxib in ankylosing spondylitis treatment. *Expert Opin Drug Saf* 7(4):401-409, 2008.
- McCormack PL. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs* 71(18):2457-2489, 2011.
- Bedaiwi MK, Sari I, Wallis D, O'shea FD, Salonen D, Haroon N, et al. Clinical efficacy of celecoxib compared to acetaminophen in chronic nonspecific low back pain: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(6):845-852, 2016.
- Ralha LV, Oliveira LG, Chahade WH, Rangel P, Sun W. Eficácia e tolerabilidade de celecoxibe versus diclofenaco: resultados de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de não inferioridade, em indivíduos com lombalgia aguda. *Rev Bras Med* 65(11):378-387, 2008.

# Estudos Destacados **Cardiologia**

## Metoprolol



### O succinato de metoprolol é superior ao carvedilol quanto ao tempo até a internação hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca

**Baseado no artigo original:** Comparison of metoprolol succinate versus carvedilol in time to cardiovascular admission in a Veterans Affairs healthcare system: An observational study

**Autores:** Church KM, Henalt R, Baker E, Smith GL Jr, Brennan MT, Joseph J.

**Fonte:** American Journal of Health-System Pharmacy 72(23 Suppl 3):S183-190, 2015

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) sistólica inclui o uso de um betabloqueador de nova geração como o succinato de metoprolol ou o carvedilol, os quais se associam à redução da mortalidade e das taxas de internação hospitalar dos pacientes acometidos pela doença. O succinato de metoprolol é um betabloqueador cardioseletivo e de uso único diário. Essas características fazem aumentar a aderência terapêutica dos pacientes ao medicamento. O presente estudo teve como objetivo comparar a eficácia do succinato de metoprolol e do carvedilol na ampliação do tempo até a primeira internação hospitalar por causa cardiovascular a partir do início do tratamento. O estudo foi retrospectivo e incluiu 272 pacientes com IC sistólica (fração de ejeção média de 26% e 25% nos grupos metoprolol e carvedilol, respectivamente). O tempo médio até a primeira internação hospitalar por causa cardiovascular foi significativamente maior no grupo succinato de metoprolol, em comparação com o grupo carvedilol (330.6 vs. 282.6 dias;  $p < 0.001$ ). O succinato de metoprolol também foi superior quanto ao tempo decorrido até o desfecho combinado de internação hospitalar e óbito ( $p = 0.039$ ). Concluindo, o estudo demonstrou a superioridade do succinato de metoprolol em comparação com o carvedilol no adiamento do tempo até a internação hospitalar ou até o óbito em pacientes com IC sistólica.



### O succinato de metoprolol é superior ao anlodipino na redução da pressão arterial diastólica e do duplo produto em pacientes com hipertensão arterial

**Baseado no artigo original:** Effects of metoprolol succinate extended release vs. amlodipine besylate on the blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product in patients with hypertension.

**Autores:** White WB, Krishnan S, Giacco S, Mallareddy M.

**Fonte:** Journal of the American Society of Hypertension 2(5):378-384, 2008

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e a frequência cardíaca (FC) permitem avaliar o duplo produto (DP) em 24 horas. Este tem correlação com a demanda miocárdica de oxigênio em pacientes hipertensos. O presente estudo foi duplo-cego e cruzado e teve o objetivo de comparar os efeitos clínicos do succinato de metoprolol de liberação controlada (100 mg, titulado até 200 mg, se pressão arterial (PA)  $> 140 \times 90$  mm Hg) com os do anlodipino (5 mg, titulado até 10 mg, se PA  $> 140 \times 90$  mm Hg) em MAPA 24 horas de pacientes com hipertensão arterial não tratada. O estudo foi projetado para oito semanas de tratamento ativo, quatro semanas de washout (placebo) e oito semanas de tratamento cruzado. Foram incluídos 35 pacientes com idade média de  $55 \pm 7$  anos, PA:  $148 \times 91 \pm 11 \times 7$  mm Hg em MAPA, FC de  $76 \pm 10$  bpm e DP de  $11.230 \pm 1.717$  mm Hg x bpm. O succinato de metoprolol promoveu uma redução superior da PA diastólica em 24 horas ( $-10.7 \pm 1.7$  vs.  $-6.4 \pm 1.4$  mm Hg;  $p = 0.02$ ), da FC em 24 horas ( $-11.2 \pm 1.4$  vs.  $+2.4 \pm 0.9$  bpm;  $p < 0.0001$ ) e do DP em 24 horas ( $-2555 \pm 286$  vs.  $-482 \pm 236$  mm Hg x bpm;  $p < 0.0001$ ), em comparação com o anlodipino. Adicionalmente, o succinato de metoprolol foi superior ao anlodipino na redução da PA diastólica ( $p = 0.02$ ), da FC ( $p < 0.0001$ ) e do DP ( $p < 0.0001$ ) pela manhã. Concluindo, o succinato de metoprolol foi superior ao anlodipino na redução da PA diastólica, da FC e do DP em pacientes com hipertensão arterial. Esses achados são particularmente mais importantes em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença arterial coronariana.



### O succinato de metoprolol não altera a sensibilidade à insulina no tratamento da hipertensão arterial

**Baseado no artigo original:** Treatment with metoprolol succinate, a selective beta adrenergic blocker, lowers blood pressure without altering insulin sensitivity in diabetic patients.

**Autores:** Falkner B, Kushner H.

**Fonte:** Journal of Clinical Hypertension 2(5):378-384, 2008

A resistência insulínica é um fator de risco para portadores de doenças cardiovasculares. Idealmente, os fármacos anti-hipertensivos não devem diminuir a sensibilidade à insulina, especialmente em pacientes de alto risco, como os diabéticos. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do succinato de metoprolol de liberação controlada, um betabloqueador beta-1-seletivo, sobre a sensibilidade à insulina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com controle subótimo da pressão arterial. A sensibilidade à insulina foi quantificada pelo clamp de insulina antes do início do metoprolol e após doze semanas de tratamento. Não foi observada nenhuma mudança na sensibilidade à insulina, assim como nos níveis de glicemia, hemoglobina glicada e lipídeos, com o tratamento com metoprolol. Dessa forma, ao considerar o tratamento da hipertensão arterial com um betabloqueador, tem-se que o metoprolol se mostrou um fármaco sem efeitos adversos sobre a sensibilidade à insulina em pacientes com diabetes tipo 2.

# Estudos Destacados **Cardiologia**

## Lercanidipino



### Efeito do lercanidipino versus anlodipino em pacientes hipertensos com acidente vascular cerebral isquêmico

Baseado no artigo original: Effects of lercanidipine versus amlodipine in hypertensive patients with cerebral ischemic stroke.

**Autores:** Cao TS, Huynh VM, Tran VH.

**Fonte:** Current Medical Research and Opinion 31(1):163-170, 2015

O controle da pressão arterial (PA) é benéfico na prevenção primária e secundária do acidente vascular cerebral (AVC). O presente estudo teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança do lercanidipino e do anlodipino no tratamento de pacientes hipertensos com AVC agudo. Trata-se de um estudo randomizado e aberto que incluiu 104 pacientes que apresentavam as condições descritas acima. Os pacientes foram randomizados para receber o tratamento por quatro semanas com lercanidipino 20 mg/dia ou anlodipino 10 mg/dia. O tratamento foi iniciado na fase aguda do AVC, imediatamente após o diagnóstico (se PA  $\geq$  180x105 mm Hg) ou em até seis dias a partir do diagnóstico (se PA < 180x105 mm Hg no momento do diagnóstico com níveis superiores durante esses seis dias). O lercanidipino e o anlodipino promoveram uma redução significativa dos níveis de PA sistólica e diastólica, sem diferenças significativas entre os fármacos. Ambos também promoveram redução do ascenso matinal, sem diferenças entre eles. O número de pacientes com eventos adversos e o número total de eventos adversos foram menores no grupo lercanidipino do que no grupo anlodipino ( $p = 0.03$  e  $0.02$ , respectivamente). O lercanidipino tem eficácia semelhante à do anlodipino na redução da PA em pacientes hipertensos após um AVC, e apresenta vantagens em termos de eventos adversos.



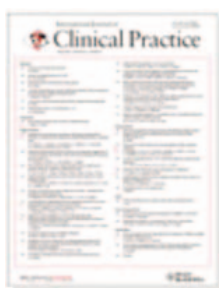
### O lercanidipino tem efeito protetor renal em pacientes hipertensos

Baseado no artigo original: Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine.

**Autor:** Burnier M.

**Fonte:** Current Medical Research and Opinion 29(12):1727-1735, Dec 2013

A hipertensão arterial (HAS) está presente em mais de 90% dos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) estágio 3 ou 4, sendo que a prevalência de HAS é inversamente correlacionada com a função renal. As pesquisas clínicas acerca da HAS estão focando os efeitos dos anti-hipertensivos além da redução da pressão arterial (PA); a proteção de órgãos-alvo é um dos aspectos. Apesar de existirem muitos estudos sobre proteção renal, ainda é controverso o entendimento em torno do anti-hipertensivo ideal nesse sentido. O lercanidipino é um antagonista dos canais de cálcio de terceira geração, altamente seletivo para a musculatura lisa vascular, que não causa efeitos inotrópicos negativos, além de mostrar efeitos nefroprotetores em estudos pré-clínicos e clínicos. O artigo faz uma revisão de estudos sobre a atuação do lercanidipino na proteção renal. O estudo DIAL mostrou que o lercanidipino e o ramipril promovem a mesma redução da excreção de albumina, assim como a diminuição da PA, em pacientes diabéticos. Robles e cols., em 2005, avaliaram o uso do lercanidipino em pacientes com IRC sem controle da PA com inibidores da ECA ou BRA. O lercanidipino foi associado a um aumento da *clearance* de creatinina após seis meses de uso. Os mesmos autores, em 2010, avaliaram o uso do lercanidipino em pacientes com proteinúria sem controle da PA com inibidores de ECA ou BRA. O uso do lercanidipino se associou à redução da proteinúria, assim como do colesterol e triglicérides. Os autores concluíram que o lercanidipino tem efeito protetor renal semelhante ao dos anti-hipertensivos que agem no sistema renina-angiotensina, por dilatação das arteríolas renais aferentes e eferentes.



### O lercanidipino apresenta melhor perfil de tolerabilidade do que outros antagonistas dos canais de cálcio

Baseado no artigo original: High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study.

**Autores:** Barrios V, Escobar C, De la Figuera M, Honorato J, Llisteri JL, Segura J, Calderón A.

**Fonte:** International Journal of Clinical Practice 62(5):723-728, May 2008

Os pacientes com síndrome metabólica (SM) apresentam alto risco cardiovascular. Muitos desses pacientes não têm controle adequado da pressão arterial (PA), em parte devido à má aderência terapêutica. Um motivo importante para a má aderência é a presença de efeitos adversos com os anti-hipertensivos. O lercanidipino é um antagonista dos canais de cálcio de terceira geração normalmente bem tolerado, porém a maioria dos estudos utilizou a dose de 10 mg. Assim, o objetivo do presente estudo (TOLERANCE) foi comparar a tolerabilidade ao lercanidipino 20 mg com o anlodipino e ao nifedipino (GITS), também em altas doses, no tratamento da hipertensão arterial. Neste artigo são apresentados os resultados do subgrupo de pacientes com SM. O estudo incluiu 337 pacientes adultos com hipertensão arterial e SM sob uso de lercanidipino 20 mg, anlodipino 10 mg ou nifedipino GITS 60 mg (69.1% no grupo lercanidipino e 30.9% no grupo anlodipino/nifedipino). A porcentagem de pacientes que atingiu o controle da hipertensão foi de 41.4% no grupo lercanidipino e 35% no grupo anlodipino/nifedipino ( $p =$  não significativo). Os pacientes do grupo lercanidipino apresentaram menor proporção de reações adversas do que os do grupo com os outros di-hidropiridínicos ( $p = 0.003$ ). Os eventos adversos relacionados à vasodilatação (edema, rubor facial e cefaleia) também foram menos frequentes no grupo lercanidipino ( $p < 0.01$ ). Os autores concluíram que o lercanidipino apresenta melhor perfil de tolerabilidade e menos eventos adversos relacionados à vasodilatação do que outros antagonistas dos canais de cálcio em pacientes hipertensos com SM.



## Eventos recomendados

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

- **XVIII Congreso Internacional de Pediatría y VI Jornadas de Enfermería Pediátrica**  
Guayaquil, Ecuador  
9 al 13 de julio de 2018
- **5<sup>th</sup> International Congress on Borderline Personality Disorder 2018**  
Barcelona, España  
27 al 29 de septiembre de 2018
- **Congreso Ecuatoriano de Reumatología 2018**  
Manta, Ecuador  
26 al 28 de julio de 2018
- **18<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry**  
Ciudad de México, México  
27 al 30 de septiembre de 2018
- **VIII Congreso Argentino de Cancerología. 15° Encuentro de la Federación de Sociedades de Cancerología de Sudamérica**  
Buenos Aires, Argentina  
9 al 11 de agosto de 2018  
[www.socargcancer.org.ar](http://www.socargcancer.org.ar)
- **Catéter PICC: Indicación, inserción y manejo**  
Madrid, España  
6 de octubre de 2018
- **3<sup>er</sup> Congreso Internacional de Climaterio y Menopausia**  
Guadalajara, México  
15 al 18 de agosto de 2018
- **2018 Congress of Neurological Surgeons CNS Annual Meeting**  
Texas, Estados Unidos  
6 al 10 de octubre de 2018  
[www.cns.org/annual-meeting-2018](http://www.cns.org/annual-meeting-2018)
- **17<sup>th</sup> Asia Pacific Ophthalmologists Annual Meeting**  
Tokio, Japón  
24 y 25 de agosto de 2018
- **V Jornada Peruana de Patología Oncológica**  
Trujillo, Perú  
11 al 13 de octubre de 2018



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**SIIC, Consejo superior**

Arias 2624 (C-1429DXT) Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4702 1011.

Los textos de *Claves de Farmacología Clínica* fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de *Claves de Farmacología Clínica* es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. ISSN 1667-8982.