

A maneira inteligente de estudar

Student Consult

Farmacologia Clínica

ROSANE GOMEZ • IRACI L. S. TORRES



ELSEVIER

Farmacologia Clínica

Rosane Gomez

Farmacêutica-Tecnóloga em Alimentos pela UFRGS
Mestrado em Farmacologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)
Doutorado em Fisiologia pela UFRGS
Pós-Doutorado pela Yale University, EUA
Professora adjunta do Departamento de Farmacologia do ICBS da UFRGS
Pesquisadora 2 do CNPq

Iraci Lucena da Silva Torres

Farmacêutica-Bioquímica pela Universidade Católica de Pelotas (UCPEL)
Mestrado e Doutorado em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Professora associada do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da UFRGS
Pesquisadora Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Pesquisadora 1D do CNPq

ELSEVIER

Sumário

Capa

Folha de rosto

Copyright

Prefácio

Agradecimentos

Colaboradores

Lista de Abreviaturas

1: O Aprendizado de Farmacologia Clínica: do Fármaco ao Leito

 Uso racional de medicamentos e processo de planejamento terapêutico

 Seleção de grupos farmacológicos

 Seleção de medicamentos

 Medicina e farmacologia baseadas em evidências

 Prescrição e seguimento

2: Farmacologia Baseada em Evidências

 Como aplicar medicina baseada em evidências na tomada de decisão

 Como buscar informações

Seleção e planejamento terapêutico

Critérios para classificar nível de evidência e quantificar impacto

Impacto do tratamento e como quantificar magnitude do efeito

3: Introdução à Farmacologia da Dor

Fisiopatologia da dor

Classificação e avaliação da dor

Tratamento da dor

4: Farmacologia da Dor Aguda Leve a Moderada

Grupos farmacológicos

5: Farmacologia da Dor Intensa

Fármacos utilizados na dor intensa

Principais fármacos (isolados ou em associação) empregados na urolitíase

Situações especiais

6: Farmacologia da Dor Crônica

Fármacos utilizados em dor crônica (Figura 6-4)

Tratamento não farmacológico

7: Farmacologia da Migrânea

Tratamento

Fármacos não específicos

Fármacos específicos

Tratamento profilático

Outros

Situações especiais

8: Farmacologia da Dor Oncológica

Objetivo terapêutico: controle da dor

Tratamento da dor oncológica
Controle da constipação intestinal
Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)
Corticoides
Antidepressivos
Anticonvulsivantes empregados no tratamento da dor
Bisfosfonatos

9: Farmacologia da Anestesia

Anestesia local ou regional
Situações especiais em farmacologia
Anestésicos gerais
Recuperação anestésica

10: Farmacologia dos Antitérmicos

Tratamento farmacológico
Situações especiais

11: Farmacologia da Inflamação

Tratamento farmacológico
Discussão do caso clínico
Situações especiais

12: Farmacologia da Inflamação Crônica

Tratamento farmacológico
Situações especiais

13: Farmacologia da Alergia Tópica

Fisiopatologia da dermatite atópica
Tratamento da dermatite atópica

14: Farmacologia da Rinossinusite Aguda

Manifestações clínicas

Tratamento farmacológico

Tratamentos adjuvantes

Antibioticoterapia

Situações especiais na farmacologia da rinossinusite

Tratamento de idosos, gestantes e crianças

15: Farmacologia da Rinite Alérgica

Manifestações clínicas

Tratamento

Situações especiais

16: Farmacologia da Faringotonsilite Aguda

Tratamento farmacológico

Situações especiais

17: Farmacologia da Tosse

Tratamento farmacológico para TCI

Outros tratamentos possíveis para TCI

Perspectiva de novos tratamentos

18: Farmacologia da Asma Brônquica

Fármacos utilizados na asma

Tratamento

Situações que podem dificultar o manejo da asma

Situações especiais

Considerações finais

Orientações ao paciente para controle da asma

19: Farmacologia da Pneumonia Adquirida na Comunidade

Antibióticos mais utilizados no tratamento da PAC (Tabela 19-9)

Medidas preventivas na PAC

Futuras terapias associadas aos antibióticos

20: Princípios Gerais no Uso de Antibacterianos

Terapia antimicrobiana: conceitos gerais

Quimioterapia

Tratamento empírico

Tratamento específico

Profilaxia

Fatores farmacodinâmicos

Atividade concentração-dependente e tempo-dependente

Efeito pós-antibiótico

Fatores farmacocinéticos

Resistência bacteriana

Mecanismos de resistência aos antibacterianos

Classificação e mecanismo de ação dos antibacterianos

Grupos farmacológicos

Terapia com antimicrobianos combinados

Uso incorreto dos antimicrobianos

21: Farmacologia das Doenças Sexualmente Transmissíveis

Herpes simples

Sífilis

Cancro mole

Linfogranuloma venéreo

Donovanose

Gonorreia

Clamidíase

Tricomoníase

22: Farmacologia da Infecção Urinária

Sintomatologia e diagnóstico das infecções urinárias

Infecção urinária complicada, com ou sem pielonefrite

Sepse urinária

Tratamento farmacológico (Tabela 22-1)

Profilaxia das infecções urinárias (Tabela 22-2)

Situações especiais

23: Farmacologia Antiviral

Terapias antivirais

Infecção pelo HIV

Hepatite C

Tratamento

Falha terapêutica

Classes de antirretrovirais

Inibidores da transcriptase reversa (TR)

Inibidores da integrase (INI)

Inibidores da protease (IP)

Fármacos contra o vírus da hepatite C

Peguilado alfa e Interferon-alfa peguilhado

Ribavirina

Antivirais de ação direta (DAA)

24: Farmacologia Fúngica

Fármacos antifúngicos

25: Farmacologia dos Antiparasitários

Tratamento não farmacológico das parasitoses

Tratamento farmacológico das parasitoses

26: Farmacologia da Hipertensão Arterial Sistêmica

Fisiopatologia

Tratamento da hipertensão arterial sistêmica

Terapia não farmacológica (mudança de estilo de vida)

Terapia farmacológica

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Situações especiais

27: Farmacologia da Cardiopatia Isquêmica

28: Farmacologia da Insuficiência Cardíaca

Fisiopatologia

Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca

29: Farmacologia das Tromboses

Farmacologia da trombose

Sinais e sintomas

30: Farmacologia das Dislipidemias

Fármacos utilizados em dislipidemia

31: Farmacologia do Diabetes

Terapia não farmacológica

Terapia farmacológica

32: Farmacologia de Doenças da Tireoide

Hipotireoidismo

Hipertireoidismo e tireotoxicose

Tratamento

Situação especial

33: Farmacologia dos Contraceptivos Orais

Anticoncepcionais orais combinados

Anticoncepcionais orais progestogênicos (AOP)

Contracepção de emergência

34: Farmacologia dos Transtornos do Espectro de Ansiedade

Descrição dos transtornos do espectro de ansiedade

Tratamento dos transtornos do espectro de ansiedade

35: Farmacologia da Depressão

Tratamento da depressão

Perspectivas no tratamento da depressão

Estratégias para aumentar a resposta terapêutica

Tratamento da depressão em situações especiais

36: Farmacologia do Transtorno Bipolar

Tratamento do transtorno bipolar

Situações especiais

37: Farmacologia da Esquizofrenia

Tratamento farmacológico

38: Farmacologia da Doença de Parkinson

39: Farmacologia da Epilepsia

Fármacos antiepiléticos

Estado de mal epilético (status epilepticus)

Situações especiais

40: Infecções do Sistema Nervoso Central

Tratamento das infecções do SNC

Situações especiais

41: Farmacologia da Úlcera Péptica

Fármacos utilizados no tratamento da doença ulcerosa péptica

42: Farmacologia de Náuseas e Vômitos

Fisiopatologia

Antieméticos

Situações especiais

43: Farmacologia das Infecções do Trato Gastrointestinal

Tratamento

Situações especiais

44: Quimioterapia Citotóxica

História da descoberta da quimioterapia

O desenvolvimento de agentes quimioterápicos em estudos clínicos

Estudo do caso clínico

Classes de quimioterápicos

Terapias-alvo: anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina-quinase

Terapia hormonal

Tratamento hormonal para câncer de próstata

Índice Remissivo

Copyright

© 2017 Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-8648-9

ISBN versão eletrônica: 978-85-352-8649-6

Capa

Mello & Mayer Design

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se

em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

G619f

Gomez, Rosane

Farmacologia clínica / Rosane Gomez, Iraci Lucena da Silva Torres. -- 1. ed. -- Rio de Janeiro : Elsevier, 2017.

: il. ; 27 cm.

Inclui bibliografia e índice

ISBN: 9788535286489

1. Farmacologia. I. Torres, Iraci Lucena da Silva. II. Título.

17-39719

CDD: 615

CDU: 615

Prefácio

O conhecimento adequado da Farmacologia é de suma importância aos profissionais da saúde, visto que pode determinar sucesso ou fracasso terapêutico. O estudo da Farmacologia é apaixonante, mas nem sempre de fácil entendimento, pois envolve integração de conhecimentos de fisiologia, bioquímica, patologia e clínica. Como professoras de Farmacologia sentíamos a necessidade de produzir uma obra que contemplasse nosso sonho de tornar seu entendimento mais agradável.

A construção deste livro foi guiada por nossa experiência acadêmica que, no ensino da Farmacologia aos diversos cursos da saúde, fez-nos perceber que necessitávamos de um livro de Farmacologia Clínica que abordasse o tema de forma objetiva, de fácil entendimento e leitura amena. Corroborando nosso sonho, a Editora Elsevier nos convidou para a editoração de um livro com ênfase na área que entendíamos haver maior carência.

Aceitamos este desafio e buscamos editar um livro que abordasse conhecimentos básicos e aplicados de Farmacologia. Este é um livro dinâmico, com estrutura *sui generis*, que fornece o conhecimento para a escolha do melhor fármaco para uma situação clínica específica, ensinando Farmacologia contextualizada ao problema, vinculada à doença ou ao contexto. Com base nisso, concluímos que a melhor forma para esta abordagem seria a partir da apresentação de casos clínicos. Esta abordagem no ensino da Farmacologia visa instrumentalizar o leitor para o uso de fármacos em uma situação específica. Buscamos, então, parceiros especialistas nos diversos campos do conhecimento, para que elaborassem capítulos que enfatizassem o aprendizado da Farmacologia aplicada na prática clínica. Dessa forma, os capítulos apresentam a descrição da doença e de possíveis grupos farmacológicos indicados aos casos apresentados. Após o racional teórico do respectivo tema são apresentados casos clínicos discutidos à luz da medicina baseada em evidências. Tivemos o cuidado de nos focar no ensino da Farmacologia baseada em evidência, mas aplicável à realidade brasileira no momento da sua edição. Vale salientar o grande avanço no conhecimento da Farmacologia, com base no desenvolvimento de ensaios clínicos de excelência, que buscam novos fármacos com melhor efetividade.

Finalizando, declaramos nossa satisfação em termos construído este projeto como um trabalho em equipe, prazeroso e enriquecedor. Esta obra, portanto, é o resultado de um esforço coletivo, razão pela qual agradecemos imensamente a colaboração, o apoio e o entusiasmo de todos os autores que não mediram esforços para entender nossas

demandas.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Emílio e Rosalinda, *in memoriam*, e aos meus familiares pelo apoio incondicional ao longo de minha trajetória. Agradeço também aos meus alunos, que foram fonte de inspiração e força para a realização desta obra.

Rosane Gomez

Agradeço a meu marido Ronaldo pela compreensão e companheirismo. E dedico este trabalho a meus pais, Idelon e Ivalisia, *in memoriam*, minhas filhas, Ariela e Cristina, e meus netos, Pedro Henrique, Martina e Cecilia.

Iraci Lucena da Silva Torres

Colaboradores

Adalberto Sperb Rubin

Médico Pneumologista, Pavilhão Pereira Filho - Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Doutorado em Medicina pela UFRGS.

Chefe do Serviço de Pneumologia da Santa Casa de Porto Alegre.

Professor adjunto de Pneumologia da Faculdade de Medicina UFCSPA.

Adriane Ribeiro Rosa

Farmacêutica Bioquímica.

Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS.

Professora adjunta do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde (ICBS) da UFRGS.

Alana Witt Hansen

Biomédica pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

Mestrado em Engenharia pela UFRGS.

Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica (PPGFT) da UFRGS.

Alíssia Cardoso da Silva, Médica Ginecologista e Obstetra, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Ana Claudia Souza

Farmacêutica pelo Centro Universitário do Vale do Taquari (UNIVATES)

Mestrado em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS.

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação PPGFT/ UFRGS.

Ana Paula Herrmann

Biomédica pela UFRGS.

Doutorado em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela UFRGS.

Professora adjunta do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS).

André Tesainer Brunetto

Médico oncologista do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre-RS.

Especialista em Oncologia Clínica pelo Royal Marsden Hospital, Londres, Reino Unido.

Mestrado em Oncologia Básica, Clínica e Radioterapia pela University of London,

Londres, Reino Unido.

Andressa de Souza

Farmacêutica pelo UNIVATES.

Especialista em Tratamento da Dor e Medicina Paliativa pela UFRGS.

Mestrado e doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM) da UFRGS.

Pós-doutorado no PPGFT /UFRGS.

Professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano do Centro Universitário La Salle.

Angelo Piato

Farmacêutico pela UFRGS.

Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS.

Professor adjunto do Departamento de Farmacologia do ICBS/UFRGS.

Ângelo Zambam de Mattos

Médico gastroenterologista do Serviço de Gastroenterologia Clínica e Cirúrgica da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC).

Preceptor da Residência Médica de Gastroenterologia do HNSC.

Mestrado e doutorado em Medicina – Hepatologia pela UFCSPA.

Artur Francisco Schumacher Schuh

Médico neurologista.

Mestrado em Ciências Médicas e doutorado em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS.

Professor adjunto do Departamento de Farmacologia do ICBS/UFRGS.

Beatriz D. Schaan

Médica endocrinologista.

Mestrado e doutorado em Medicina/Clínica Médica pela UFRGS.

Professora adjunta do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Preceptora da residência médica em Endocrinologia e Metabologia do HCPA.

Bruna Maria Ascoli

Farmacêutica pela UFRGS.

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da UFRGS.

Bruno Samuel Fraiman de Oliveira

Médico neurologista.

Membro do Grupo de Distúrbios do Movimento do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Carla de Oliveira

Bióloga pela ULBRA.

Mestrado e Doutorado pelo PPGCM/ UFRGS.

Caroline Brunetto de Farias

Bióloga pela ULBRA.

Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS.

Coordenadora de Pesquisa Celular e Molecular do Instituto do Câncer Infantil, Porto Alegre.

Charles Edison Riedner

Médico urologista do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Mestrado e doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS.

Cristiane Kopacek

Médica endocrinologista pediátrica pela UFCSPA

Mestrado em Medicina/Endocrinologia.

Preceptora da residência médica em Endocrinologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio/Santa Casa de Porto Alegre.

Preceptora da residência médica em Pediatria do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas.

Daniela Baumann Cornelio

Médica ginecologista e obstetra, especialista em Mastologia da Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre-RS.

Mestrado e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS.

Pesquisadora no Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo.

Deborah Beltrami Gomez, Médica ginecologista e obstetra do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Diego Chemello

Médico cardiologista.

Doutorado em Cardiologia pela UFRGS.

Especialista em Eletrofisiologia e Estimulação Cardíaca pela Universidade de Toronto e pela Universidade McMaster, Canadá.

Professor assistente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Diogo Rizatto Lara

Médico psiquiatra pela UFRGS.

Doutorado em Ciências Biológicas (Bioquímica) pela UFRGS.

Professor titular da Faculdade de Biociências da PUCRS.

Edison Capp

Médico Ginecologista e Obstetra e especialista em Reprodução Humana.

Doutorado em Medicina pela Universidade Ludwig-Maximilian Universität München, Alemanha.

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia.

Professor associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Eduardo Touguinha Mastalir

Médico urologista do Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Doutorado em Ciências da Saúde e Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul.

Emanuel Valdemeri

Acadêmico de Medicina da UFRGS.
Bolsista de Iniciação Científica da UFRGS.

Fabiano Gomes

Médico psiquiatra pela Universidade de Brasília (UnB).
Mestrado e doutorado em Psiquiatria pela UFRGS.
Preceptor da residência médica em Psiquiatria e coordenador do Ambulatório de Transtornos de Humor do Hospital Universitário da UnB.

Felipe Alves Vione, Acadêmico de Medicina da UFCSPA.

Fernanda d'Athayde Rodrigues

Farmacêutica pela Universidade Católica de Pelotas (UCPEL).
Especialista em Farmacologia: Farmácia Clínica pela UCPEL
Mestrado em Ciências Cardiovasculares pela UFRGS.
Doutorado em Epidemiologia pela UFRGS.
Farmacêutica colaboradora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do HCPA.

Fernando Herz Wolff

Médico gastroenterologista pela UFRGS.
Especialista em Endoscopia.
Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS.
Pós-doutorado na área de Hepatites Virais pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFRGS e pelo Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde do HCPA/UFRGS/CNPq.

Gilberto Schwartsmann

Médico oncologista pela UFRGS.
Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do HCPA.
Especialista em Oncologia Clínica pelo Middlesex Hospital University College/Royal Marsden Hospital, Londres, Reino Unido. Doutorado em Farmacologia de Drogas Anticâncer e *fellowship* pelo Medical Oncology, Free University Hospital, Amsterdam, Holanda.
Professor associado do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

Greice Caletti

Nutricionista pelo Centro Universitário Metodista IPA.
Mestrado em Farmacologia e Terapêutica Clínica pela UFCSPA.
Doutorado em Farmacologia e Toxicologia pela UFCSPA.

Helena Maria Tanhauser Barros

Médica neurologista pela UFCSPA.

Professora titular do Departamento de Farmacologia da UFCSPA.

Helena von Eye Corleta

Médica Ginecologista e Obstetrícia e especialista em infertilidade pela UFRGS, do HCPA.

Mestrado em Medicina (Obstetrícia e Ginecologia) pela Universidade de São Paulo (USP).

Doutorado em Medicina pela Ludwig Maximilian Universität München, Alemanha.
Professora associada da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Isabel Cristina de Macedo

Farmacêutica pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Mestrado e doutorado em Fisiologia/UFRGS.

Pós-doutorado pelo PPGCB: Fisiologia

Jairo Alberto Dussán-Sarria

Médico pela Universidad de los Andes (Colômbia).

Especialista pela UFRGS em Tratamento da Dor e Medicina Paliativa.

Doutorado em Medicina pela UFRGS.

Residente do Serviço de Anestesia do HCPA

José Miguel Dora

Médico endocrinologista pela UFRGS.

Doutorado em Medicina/Endocrinologia pela UFRGS.

Membro do Grupo de Tireoide do HCPA.

Juliana da Cunha Rocha, Acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

Lauren Naomi SpeziaAdachi

Fisioterapeuta pela PUCRS.

Mestrado e Doutorado em Medicina pela UFRGS.

Leila Beltrami Moreira

Médica cardiologista pela UFRGS.

Doutorado em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS.

Coordenadora da Comissão de Medicamentos do HCPA.

Coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do HCPA.

Suplente na Comissão Científica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Professora titular do Departamento de Farmacologia do ICBS/UFRGS.

Liciane Fernandes Medeiros

Farmacêutica bioquímica pela UCPEL.

Mestrado e doutorado em Ciências Biológicas: Fisiologia pelo ICBS/UFRGS.

Pós-doutorado no PPGCM/UFRGS.

Liselotte Menke Barea

Médica neurologista pela UFCSPA.

Mestrado e Doutorado em Farmacologia pela UFCSPA.

Professora adjunta do Departamento de Neurologia da UFCSPA.

Luiza Paul Géa

Biomédica pela UFCSPA.

Doutoranda do PPGFT/UFRGS.

Marcelo Dutra Arbo

Farmacêutico pela UFRGS

Doutorado em Ciências Farmacêuticas: Toxicologia pela Universidade do Porto (Portugal).

Professor adjunto do Departamento de Patologia Clínica Veterinária da UFRGS.

Maria Beatriz Cardoso Ferreira

Médica pela UFRGS.

Mestrado e doutorado em Ciências Biológicas: Fisiologia pela UFRGS.

Professora titular do Departamento de Farmacologia da UFRGS.

Maria Helena da Silva Pitombeira Rigatto

Médica infectologista do HCPA.

Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS.

Professora do Departamento de Medicina Interna da PUCRS.

Marilise Fraga de Souza

Enfermeira pela UFRGS.

Mestrado e doutorado em Ciências da Saúde: Farmacologia pela UFCSPA.

Coordenadora adjunta da Seção de Saúde Mental do Estado do Rio Grande do Sul.

Marina Beltrami Moreira

Médica cardiologista pela UFRGS.

Pós-doutorado em Biologia Vascular pelo Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School.

Matheus Nardi Rios, Acadêmico de Medicina da UFCSPA.

Maurício Kunz

Médico psiquiatra pela UFRGS.

Mestrado e Doutorado em Psiquiatria pela UFRGS.

Professor do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS.

Maurício Schreiner Miura

Médico otorrinolaringologista pela UFRGS.

Mestrado e Doutorado em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS.

Pós-doutorado em Otorrinolaringologia pela State University of New York – Downstate Medical Center.

Preceptor da residência médica em Otorrinolaringologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Professor colaborador de Otorrinolaringologia na UFCSPA.

Mirna Bairy Leal

Farmacêutica pela UCPEL

Doutorado em Ciências Biológicas: Bioquímica pela UFRGS.

Professora associada do Departamento de Farmacologia da UFRGS.

Mônica Vinhas de Souza

Médica internista pela UFRGS.

Médica Executiva da Comissão de Medicamentos do HCPA.

Médica Hospitalista do Grupo Hospitalar Conceição (GHC).

Mestrado em Epidemiologia Clínica pelo Netherlands Institute of Health Sciences (NIHES-Erasmus MC), Inglaterra.

Doutorado em Medicina pela UFRGS.

Nêmora Tregnago Barcellos

Médica e pela UFRGS.

Doutorado em Medicina pela UFRGS.

Médica clínica do Governo do Estado do Rio Grande do Sul.

Professora do Curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Paulo José Zimermann Teixeira

Médico Pneumologista do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Doutorado em Pneumologia pela UFRGS.

Professor titular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Feevale de Novo Hamburgo.

Professor adjunto do Departamento de Clínica Médica: Pneumologia, da UFCSPA.

Pedro Mateus Ferrarin

Médico pela UFRGS.

Residente do Serviço em Gastroenterologia do HNSC.

Rafael Roesler

Biólogo pela UFRGS

Doutorado em Bioquímica pela UFRGS.

Pós-doutorado pelo Department of Neurobiology and Behavior, University of California, EUA.

Professor associado do Departamento de Farmacologia da UFRGS.

Rafael Selbach Scheffel

Médico endocrinologista pela UFRGS.

Doutorado em Medicina/Endocrinologia pela UFRGS.

Preceptor da residência médica em Medicina Interna do HCPA.

Rafael Vercelino

Fisioterapeuta pela ULBRA.

Mestrado e doutorado em Fisiologia pela UFRGS.

Pós-doutorado em: Fisiologia pela UFRGS

Pesquisador colaborador do Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Estudos Pré- -clínicos.

Régis Adriel Zanette

Médico veterinário pela Universidade Federal de Santa Maria.
Doutorado em Farmacologia pela UFSM.
Professor adjunto do Departamento de Farmacologia da UFRGS.

Ricardo M. Xavier

Médico reumatologista pela UFRGS, do HCPA.
Doutorado em Imunologia pela Universidade de Shimane, Japão.
Professor titular da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Rodrigo Grassi-Oliveira

Médico psiquiatra pela UFSCPA.
Doutorado em Cognição Humana e livre-docente em Psiquiatria na PUCRS.
Professor Livre Docente em Psiquiatria na PUCRS.

Ronaldo Campos Hallal

Médico pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).
Especialista em doenças infecciosas pela Santa casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Ronaldo Lopes Torres

Médico pela UFPEL.
Especialista em Pneumologia e Medicina Interna pela HNSC
Médico do Hospital Divina Providência de Porto Alegre.
Mestrado em Fisiologia pela UFRGS.
Doutorado em Medicina pela UFRGS.

Rosane Bossle Bernardi

Médica neurologista pela UFCSPA.
Doutorado em Ciências da Saúde: Farmacologia e Toxicologia pela UFCSPA.
Professora adjunta de Farmacologia da UFCSPA.

Sheila Trentin

Médica pela UFRGS.
Especialista em neurologia pela PUCRS.
Membro do Grupo de Distúrbios do Movimento do Hospital São Lucas da PUCRS.

Solange Bandiera

Farmacêutica pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI).
Mestrado em Fisiologia e doutoranda em Farmacologia e Terapêutica pela UFRGS.

Stefania Giotti Cioato

Enfermeira pela UFRGS.
Mestrado em Medicina pela UFRGS.
Doutoranda do PPGFT/UFRGS.
Professora do Centro Universitário Ritter dos Reis.

Thiago Targino

Médico pela UFRGS.
Residente no Serviço de Psiquiatria do HCPA.

Thiago Wendt Viola

Psicólogo pela PUCRS.

Mestrado e doutorando do PPG em Pediatria e Saúde da Criança pela PUCRS.

Vanessa Leal Scarabelot

Cirurgiã Dentista pela UFRGS.

Mestrado em Medicina e doutorado em Fisiologia pela UFRGS.

Pós-doutoranda do PPGFT/UFRGS.

Vanise Grassi

Médica neurologista pela UFSCPA.

Psicóloga graduada pela UFRGS.

Mestrado em Psicologia Social e Institucional pela UFRGS.

Wolnei Caumo

Médico pela UFRGS.

Especialista em Anestesia pela HCPA.

Coordenador da Especialização em Tratamento da Dor e Medicina Paliativa da UFRGS.

Professor associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Yukio Moriguchi

Médico pela Keio University of Medicine, Japan

Doutorado em Medicina Interna pela Keio University of Medicine, Japan.

Fundador do Instituto de Geriatria e Gerontologia (IGG) da PUCRS.

Professor titular de Geriatria da PUCRS.

Lista de Abreviaturas

4-AA 4-amino-antipirina

4-MAA 4-metil-amino-antipirina

5-FU 5-fluoruracil

5-HT 5 hidroxitriptamina (serotonina)

5-HT2A receptor 5-hidroxitriptamina receptor 2A (receptor de serotonina)

6-MP 6-mercaptopurina

6-TG 6-tioguanina

A2 enzima fosfolipase A2

AA ácido araquidônico

AAA 4-acetil-amino-antipirina

AAD antivirais de ação direta

AALSD do inglês *American Association for the Study of Liver Diseases*

AAS ácido acetilsalicílico

AASLD do inglês *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*

ABC abacavir

Abd abdômen

ACP analgesia controlada pela paciente

ACR Colégio Americano de Reumatologia (do inglês *American College of Rheumatology*).

ADH hormônio antidiurético

ADN ácido desoxirribonucleico

ADP difosfato de adenosina

ADT antidepressivo tricíclico

AG anestésico geral

AGI anestésico geral inalatório

AGIV anestésico geral intravenoso

AH anti-histamínicos

AH₂H antagonista do receptor H₂ de histamina

AIDS síndrome da imunodeficiência adquirida (do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*)

AIE anti-inflamatório esteroide

AINE anti-inflamatório não esteroide

AL anestésico local

Alfa-2 interferon-peguilado alfa-2a

ALT alanina aminotransferase

AMP monofostato de adenosina

AMPA alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico

AMPc monofosfato de adenosina cíclico

Anf anfotericina

anti-CCP anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico

AOC anticoncepcional oral combinados

AOP anticoncepcional progestogênico

Ap aparelho respiratório

AR artrite reumatoide

ARA antagonista do receptor AT1 da angiotensina

ARIA Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia

ARJ artrite reumatoide juvenil

ARN ácido ribonucleico

ASA III classificação segundo a American Society of Anesthesiologists = paciente com distúrbio sistêmico importante, de difícil controle, com comprometimento da atividade normal e impacto sobre anestesia e cirurgia

ASIC canal iônico sensível a ácido (do inglês *acid-sensing ion channel*)

AST aspartato aminotransferase

AT antitrombina

ATC antidepressivo tricíclico

ATP trifosfato de adenosina

ATPA2 gene codificador para a subunidade alfa 2 da bomba de sódio e potássio

ATS Sociedade Torácica Americana (do inglês *Thoracic Society*)

ATV atazanavir

AVC acidente vascular cerebral

AVE acidente vascular encefálico

AZT zidovudina ou azidotimidina

BB betabloqueador

BCC bloqueador dos canais de cálcio

MBE medicina baseada em evidências

BHE barreira hematoencefálica

BID 2 vezes ao dia (do latim *bis in die*)

BISI bomba de infusão subcutânea de insulina

BKCa ativadores de canal de potássio

BNP peptídeo natriurético cerebral

BPI *Brief Pain Inventory*

BTS Sociedade Torácica Britânica (do inglês *British Thoracic Society*)

CACNA1A gene codificador para os canais de cálcio dependentes de voltagem

CAM concentração alveolar mínima

cAMP 3,5-monofosfato cíclico de adenosina

CA-MRSA *Staphylococcus aureus* resistente à metilina

CBM concentração bactericida mínima

CCR5 correceptor CCR5

CD4 receptores celulares CD4

CD40 receptor coestimulatório 40

CDC Centro para Controle e Prevenção de Doenças (do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*)

CDs células dendríticas

CFM Conselho Federal de Medicina

CGRP peptídeo relacionado ao gene da calcitonina

CI corticoide inalatório

CI intervalo de confiança

CID Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

CIM concentração inibitória mínima

CIN corticoides intranasais

Cl⁻ íon cloreto

C_{máx} concentração máxima

CMV citomegalovírus

COMT enzima catecol-O-metil transferase

COX cicloxigenase

CPK creatinofosfoquinase

CS corticoide sistêmico

CV cardiovascular

CV carga viral

CVF capacidade vital forçada

CXCR4 quimiocina CXCR4

CYP enzima do sistema enzimático P450

Cyslt cisteinil-leucotrieno

D receptor de dopamina

d4T estavudina

DA dermatite atópica

DA dopamina

DAA antiviral de ação direta

DAC doença arterial coronariana

DAOP doença arterial obstrutiva periférica

DBS estimulação cerebral profunda (do inglês *deep brain stimulation*)

DCE depuração da creatinina endógena

ddC zalcitabina

ddI didanosina

DIP doença inflamatória pélvica

dL decilitros

DLT toxicidade limitante da dose (do inglês *dose limiting toxicity*)

DM diabetes melito

DMARD fármacos modificadores de doença (do inglês *disease-modifying antirheumatic drug*)

DMP diferença de médias padronizadas

DNA ácido desoxirribonucleico

DP doença de Parkinson

DPM diferença na média padronizada

DPOC doença pulmonar obstrutiva crônica

DPP-4 dipeptidil peptidase-4

DRGE doença de refluxo gastroesofágico

DRV darunavir

DSM Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DST Doença sexualmente transmissível

DTG dolutegravir

DU dose única

EAAT transportador de aminoácido excitatório

EAI epilepsia de ausência da infância

EASL do inglês *European Association for the Study of the Liver*

EAU Associação Europeia de Urologia

EAV escala analógica-visual

EBSL betalactamase de amplo espectro

EBV vírus Epstein-Barr

ECG eletrocardiograma

ECN escala categórica numérica

ECR ensaio clínico randomizado

ECT eletroconvulsivoterapia

EE etinilestradiol

EFZ efavirenz

EGFR ou EGF-r receptor do fator de crescimento epidérmico

Enantiômero R-(+) enantiômero racêmico

ENF/T20 enfuvirtida T20

EPI peridural

EQU exame qualitativo de urina

ESM etossuximida

ETV etravirina

EULAR Liga Europeia contra o Reumatismo (do inglês *European League Against Rheumatism*)

EVA escala visual analógica

FAA 4-formil-amino-antipirina

Fc do inglês *crystal fraction*

FC frequência cardíaca

FDA do inglês *Food and Drug Administration*

FE fração de ejeção

FKBP-12 proteína intracelular de ligação FKBP-12

FM fibromialgia

FPV fosanprenavir

FR fator reumatoide

FSH hormônio foliculoestimulante

FTA faringotonsilite aguda

FTA-Abs teste de absorção do anticorpo fluorescente do treponema

FTC entricitabina

g grama

G6PD glicose-6-fosfato-desidrogenase

GABA ácido gama-aminobutírico

GABA_A receptor do ácido gama-aminobutírico

GABA_B agonista do receptor do ácido gama-aminobutírico B

GAD ácido glutâmico descarboxilase, enzima de síntese do GABA

gag/pol poliproteína gag/pol

GALT do inglês *gut associated lymphoid tissue*

GINA do inglês *Global Initiative for Asthma*

GLT globulina ligadora de tiroxina

GM-CSF fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófago

GMPc monofosfato de guanosina cíclico

GnRH hormônio liberador de gonadotrofina

gp 41 glicoproteína 41

gp glicoproteína

gp120 glicoproteína 120

GPN gotejamento pós-nasal

GRADE *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*

H1 receptor H1 de histamina

H2 receptor H2 de histamina

HAART do inglês *highly active antiretroviral therapy*

HAQ do inglês Health Assessment Questionnaire

HAS hipertensão arterial sistêmica

HbA1c hemoglobina glicada

HBPM heparina de baixo peso molecular

HBsAg antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HBV vírus da hepatite B

HCV vírus da hepatite C

HDAC histona deacetilase

HF história familiar

HHA eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

HIV vírus da imunodeficiência humana (do inglês *human immunodeficiency virus*)

HLA-DRB1 alelo do gene DRB1

HNF heparina não fracionada

HPA eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

HPV papilomavírus humano

HSH homens que fazem sexo com homens

HSV vírus herpes simples

HTLV I ou II ou III retrovírus I ou II ou III

IAM infarto agudo do miocárdio

IASP Associação Internacional para o Estudo da Dor (do inglês *International Association for the Study of Pain*)

IBP inibidor da bomba de próton

IC95% intervalo de confiança de 95%

ICAD índice combinado de atividade de doença

ICC insuficiência cardíaca congestiva

ICH Classificação Internacional das Cefaleias

ICHD do inglês *International Classification of Headache Disorders*

ICOMT inibidor da COMT

IDFXa inibidor do fator X ativado

IDSA Sociedade Americana de Doenças Infeciosas (do inglês *Infections Diseases Society of America*)

IDT inibidor diretos da trombina

IECA inibidor da enzima conversora da angiotensina

IFT articulação intrafalangiana

Ig imunoglobulina A

IHC do inglês *Headache Society*

IL interleucina

ILAE Liga Internacional contra Epilepsia (do inglês *International League against Epilepsy*)

IM intramuscular

IMAO inibidor da monoamina oxidase

IMC índice de massa corporal

INI inibidor da integrase ou inibidor de transferência de cadeia da integrase

INNTR inibidor da transcriptase reversa não análogo do nucleosídeo

INR índice internacional normalizado

INTR inibidor da transcriptase reversa

IP inibidor da protease

IR insuficiência renal

IRC insuficiência renal crônica

IRSA inibidor seletivo da recaptação de serotonina e antagonistas alfa 2

IRSN Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina

ISAAC do inglês *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

ISRS inibidor seletivo da recaptação de serotonina

ISTI do inglês *Integrase strand transfer inhibitors*

ITU infecção do trato urinário

IV via intravenosa

IVAS infecção de vias aéreas superiores

JAK do inglês Janus Kinase

kg quilograma

kPa quilopascal

LABA agonista β_2 -adrenérgico de longa duração (do inglês *long-acting β_2 -adrenoceptor agonists*)

LANSS do inglês *Leed Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs International*

LCR líquido cefalorraquidiano

LH hormônio luteinizante

LLA leucemia linfóide aguda

LMC Leucemia mieloide crônica

LPO lipoxigenases

LPV lopinavir

LT leucotrieno

LT-CD4 + linfócitos T-CD4+

LTG lamotrigina

LTH0 linfócitos T não diferenciados

LTP potencial de longa duração
µg micrograma
MAO enzima monoamina oxidase
MAPK proteína cinase ativada por mitógeno
MCF articulação metacarpofalângiana
Mcg micrograma
MCP-1 proteína quimioatrativa de monócito 1
mCPP m-clorofenilpiperazina
MDR resistência a múltiplos fármacos (do inglês *multidrug resistance*)
ME medula espinhal
MEK cinase extracelular ativada por mitógeno (do inglês *mitogen-activated extracellular kinase*)
mEq miliequivalente
mg miligrama
mGluRs receptores metabotrópicos de glutamato
MHF migrânea hemiplégica familiar
MIC concentração inibitória mínima (do inglês *minimal inhibitory concentration*)
MIDAS escore de avaliação de incapacidade por migrânea
min minuto
mL mililitro
mm milímetro
MMAE monometilauristatina E
MMII membros inferiores
MPQ questionário para avaliação de dor (do inglês *McGill Pain Questionnaire*)
MRPM movimentos respiratórios por minuto
MS Ministério da Saúde
MSD membro superior direito
MTD dose máxima tolerada a ser atingida (do inglês *maximum tolerated dose*)
MTF articulação metatarsofalângiana
MTHFR metileno tetra-hidrofolato redutase

MTX metrotexato
MVC maraviroc
NA noradrenalina
NAC N-acetilcisteína
NaCl cloreto de sódio
NF-AT fator nuclear do linfócito T ativado
NFkB fator nuclear kappa B
NGF fator de crescimento neuronal
NICE do inglês *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NK neurocinina
NMDA N-metil-D-aspartato
NMR núcleo magno da rafe
NNT número necessário para tratar
NO óxido nítrico
NPH do inglês *neutral protamine hagedorn*
NTG nitroglicerina
NVP nevirapina
NYHA *New York Heart Association*
OD 1 vez ao dia (do inglês *once a day*)
OMS Organização Mundial da Saúde
OTC sobre o balcão (do inglês *over-the-counter*)
p450 citocromo p450
PABA ácido para-aminobenzoico
PAC pneumonia adquirida na comunidade
PAD pressão arterial diastólica
PAF fator de ativação de plaquetas
PAG substância cinzenta periaquedutal
PAH pneumonia adquirida em hospital
PAS pressão arterial sistólica

PCDT Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PCP pneumocistose

PCR proteína C reativa

PCR reação em cadeia da polimerase

PDE fosfodiesterases

PDGFR fator de crescimento derivado de plaqueta

PG prostaglandinas

PIC pressão intracraniana

PL punção lombar

PO pós-operatório

PPS perfil psicossocial

PSI *Pneumonia Severity Index*

PTH hormônio da paratireoide

PTPN22 proteína tirosina fosfatase, não receptor tipo 2

PVN núcleo paraventricular hipotalâmico

QCA ou ACQ questionário de controle da asma

QID 4 vezes ao dia (do latim *quater in die*)

RA rinite alérgica

RAL raltegravir

RAM reação adversa ao medicamento

RAR redução absoluta de risco

RBA rinosinusite bacteriana aguda

Receptor CB₁ receptor de canabinoides do tipo 1

Receptor GABA_A receptor do ácido gama-aminobutírico do subtipo A

Receptor NK-1 receptor de neurocininas

REM movimento rápido dos olhos (do inglês *rapid eye movement*)

REMUME Relações Municipais de Medicamentos Essenciais

RENAME Relação Nacional de Medicamentos

RGE refluxo gastroesofágico

RHA ruídos hidroaéreos, achado da ausculta do abdômen

RM ressonância magnética

RNA ácido ribonucleico

RNM ressonância nuclear magnética

RPR teste rápido da reagina plasmática

RPV rilpivirina

RR risco relativo

RRR redução relativa de risco

RS revisão sistemática

RVM medula rostroventromedial

RVS resposta viral sustentada

RX raios X

SA subaracnoide

SABA agonista β_2 adrenérgico de curta ação (do inglês *short-acting beta agonist*)

SAS Secretaria de Atenção à Saúde

SBPT Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SBR Sociedade Brasileira de Reumatologia

SC via subcutânea

SCA síndrome coronariana aguda

SCN1A gene codificador da unidade alfa 1 dependente de sódio

SGA estreptococo do grupo A

SGLT-2 inibidor do cotransportador de sódio-glicose

SHBG globulina ligadora de hormônios sexuais

SIDA síndrome da imunodeficiência adquirida

SIP síndrome da infusão de propofol

SIR síndrome inflamatória associada à reconstituição imune

SNC sistema nervoso central

Spp várias espécies do gênero

SUS Serviço Único de Saúde

SVAS síndrome das vias aéreas superiores

T3 tri-iodotironina

TAG transtorno de ansiedade generalizada

TARV terapia antirretroviral

TAV trombose arterial e venosa

Tax temperatura axilar

TB transtorno bipolar

TB tuberculose

TCA ou ACT teste de controle da asma

TCC terapia cognitivo-comportamental

T-CD8 + linfócitos T-CD8+

TCI tosse crônica inexplicada

TDF tenofovir

TEA transtorno do espectro de ansiedade

TEP tromboembolismo pulmonar

TEPT transtorno de estresse pós-traumático

TFG taxa de filtração glomerular

TGF fator de crescimento transformador

TGI trato gastrintestinal

TH2 células linfocitárias do tipo TH2

TID 3 vezes ao dia (do latim *ter in die*)

TNF- α fator de necrose tumoral alfa

TOC transtorno obsessivo-compulsivo

TPMT tiopurina metiltransferase

TPO tireoperoxidase

TP-PA ensaio de aglutinação de partículas do *Treponema pallidum*

TPV tipranavir

TR transcriptase reversa

TRAb antirreceptores de TSH

TRH hormônio tireotrófico

TRP receptor de canais de potencial transitório (do inglês *transient receptor potential*)

TRPV receptor vaniloide

TSH hormônio estimulante da tireoide

TTPa tempo de tromboplastina parcial ativado

TVP trombose venosa profunda

TXA2 tromboxano A2

UCI unidade de cuidados intensivos

UFC unidade formadora de colônia

UGT uridino-glicuronil transferase

UPA unidade de pronto atendimento

URM uso racional de medicamentos

UTI unidade de terapia intensiva

VDRL pesquisa laboratorial de doenças venéreas (do inglês *venereal disease research laboratory*)

VEF₁ volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEGF fator de crescimento vascular endotelial (do inglês *vascular endothelial growth factor*)

VHA vírus da hepatite A

VHS velocidade de hemossedimentação

VIP peptídeo intestinal vasoativo

VO via oral

VPA ácido valproico

O Aprendizado de Farmacologia Clínica: do Fármaco ao Leito

Maria Beatriz Cardoso Ferreira

O estudo dos medicamentos tem por princípio a visão da farmacologia geral, cujo enfoque está na compreensão de como os fármacos percorrem diferentes caminhos, desde o meio exterior até seu tecido ou órgão-alvo. Além dos conhecimentos de farmacocinética, também há interesse pelo modo como os fármacos atuam, determinando seus potenciais efeitos terapêuticos e adversos, que são os conhecimentos de farmacodinâmica.

A abordagem dos fármacos nos diferentes cursos de graduação e mesmo de pós-graduação se atém, algumas vezes, a esses dois aspectos da farmacologia. No entanto, ao começar a atuar junto aos pacientes, o profissional de saúde percebe que apenas isso não basta. Surge a necessidade de integrar as informações de diferentes áreas do conhecimento, tendo como resultado algo totalmente novo e único, que é o planejamento terapêutico adequado a cada indivíduo que está sendo atendido, seja em nível ambulatorial, seja em nível hospitalar. Desse modo, há necessidade de que o futuro profissional, em sua fase de formação, adquira não apenas conhecimentos, mas também habilidades e capacidades para chegar a uma terapêutica bem-sucedida. Nessa etapa em que o foco do aprendizado alcança outro patamar, a pergunta deixa de ser “como funciona” e passa a ser “o que é efetivo” para uma população ou para um paciente específico. Os conhecimentos de farmacocinética e de farmacodinâmica permanecem de suma importância, na medida em que embasam o raciocínio sobre eficácia, segurança e esquema de administração dos medicamentos. No entanto, é preciso mais: agora é necessário conhecer as evidências científicas a respeito de eficácia clínica e perfil de reações adversas. Passa-se a atuar, então, com vistas à chamada farmacologia clínica, na qual o medicamento ainda está em foco, mas sob a perspectiva de uso no contexto clínico em geral. Aqui, avaliam-se suas características no que se refere à aplicação a populações específicas de indivíduos, como as de hipertensos, de

diabéticos ou de asmáticos. Busca-se definir quais medicamentos devem fazer parte do armamentário terapêutico do médico, visando atender às situações clínicas mais comumente atendidas. Por fim, segue-se a etapa na qual um paciente específico é o foco. Aqui, é preciso saber avaliar as diferentes opções terapêuticas disponíveis, medicamentosas ou não, tendo em vista a situação clínica do paciente. Isso significa que nem sempre o uso de fármacos está indicado ou constitui a principal conduta a ser adotada. Nos casos em que medicamentos estiverem indicados, selecionam-se os que se mostram eficazes e seguros em estudos farmacológico-clínicos, considerando o diagnóstico estabelecido e as condições de risco presentes. Ajusta-se o esquema de administração ao indivíduo em atendimento de acordo com suas peculiaridades de faixa etária, alterações de função de órgãos de eliminação, restrições de vias de administração etc. Essa é a fase da terapêutica, na qual o interesse está centrado no resultado individualizado, considerando as condições peculiares a cada caso atendido.

Sendo assim, farmacologia clínica não é sinônimo de terapêutica, pois esta última tem por base a relação entre o profissional e o paciente, sendo influenciada por fatores que vão além dos aspectos farmacológicos. Sob esse ponto de vista, continua a ser arte, pois não há dois seres humanos iguais. Deve-se, porém, ressaltar o fato de que, mesmo nesse momento, as informações fornecidas pela farmacologia clínica continuam sendo importantes, pois não se pode deixar de recomendar, ao paciente, medicamento capaz de reduzir complicações ou mortalidade. Do mesmo modo, não é possível indicar a ele fármacos comprovadamente ineficazes, com potencial para determinar graves reações adversas ou com alto custo e pequeno benefício (Fuchs, 2010).

Assim, pode-se chegar, de fato, ao objetivo final do estudo da grande área de conhecimento denominada farmacologia, a saber: proporcionar aos indivíduos condições de prevenção de doenças, manutenção e recuperação de saúde.

Uso racional de medicamentos e processo de planejamento terapêutico

O uso racional de medicamentos (URM) é definido, pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2002) como aquele em que o paciente recebe o medicamento apropriado à sua condição clínica, em dose ajustada a suas necessidades individuais, pelo período adequado e com o menor custo para ele e sua comunidade.

Com base nesse conceito, pode-se estabelecer uma linha de raciocínio que auxilia o profissional a planejar suas condutas, especificamente no que se refere ao uso de medicamentos (Figura 1-1). A apresentação dessa metodologia é feita de modo bastante didático na publicação da OMS denominada *The Guide to Good Prescribing: A Practical Manual* (Vries et al., 1994).

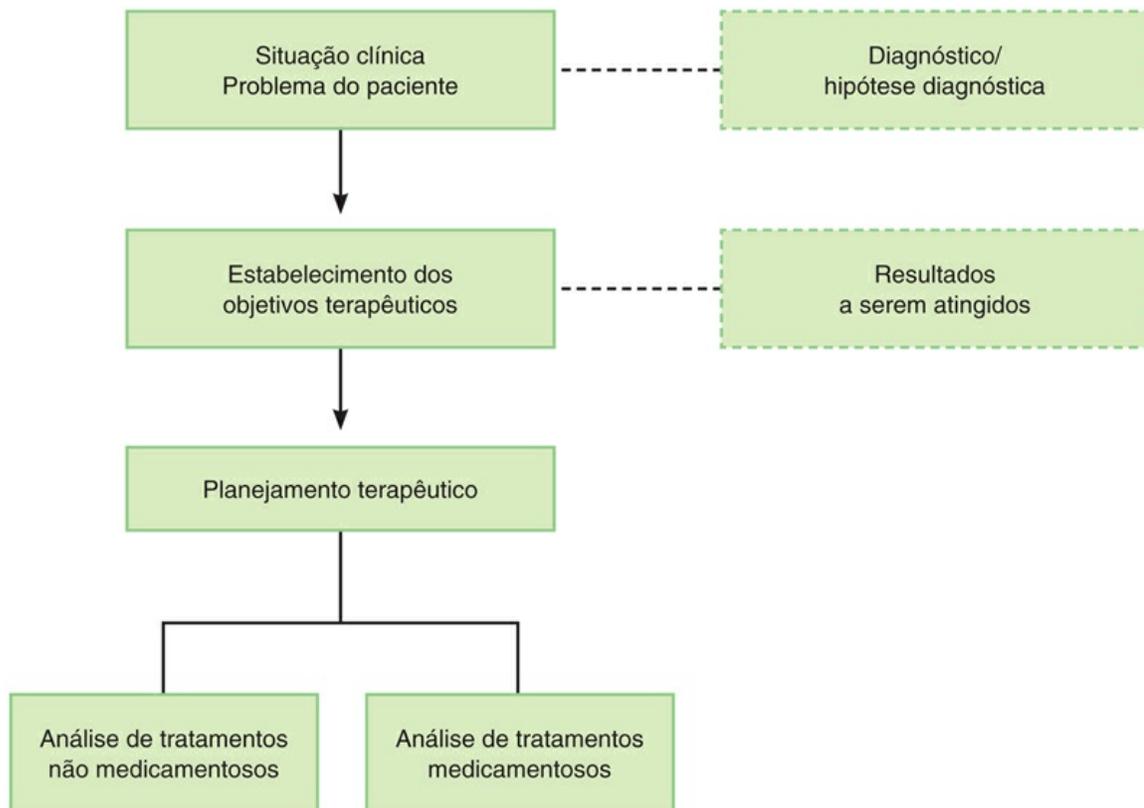


FIGURA 1-1 Sequência de raciocínio para estabelecimento de tratamentos medicamentosos e não medicamentosos para determinada situação clínica.

Para que o processo de análise, seleção e prescrição de tratamento medicamentoso ocorra de modo racional, propõe-se, ao prescritor, uma sequência de seis etapas, ou passos (de Vries et al., 1994; OMS, 1998).

Inicia-se pela definição do problema e pelo estabelecimento do diagnóstico (ou da hipótese diagnóstica) (Passo 1), sem o que não se consegue estabelecer o que deve ser empregado em cada situação específica.

Estabelecida a condição clínica, é importante ter claramente definidos os objetivos terapêuticos a serem alcançados (Passo 2). Aqui, a avaliação dos desfechos de estudos clínicos passa a ter sua aplicabilidade real, na medida em que devem refletir aquilo que médico e paciente esperam de um tratamento.

Com base nos objetivos terapêuticos, buscam-se as medidas – medicamentosas ou não – capazes de levar aos desfechos desejados e realiza-se uma análise das evidências disponíveis, cotejando seus benefícios e riscos, selecionando aquilo que se mostrar mais adequado para a abordagem da condição clínica em questão (Passo 3). Embora haja uma cultura, na sociedade e mesmo entre os prescritores, de privilegiar o uso de medicamentos, é importante ter em mente que, algumas vezes, as medidas não medicamentosas constituem a conduta preferencial. Assim, por exemplo, na presença de abscessos cutâneos, mais importante que a indicação de antimicrobianos é a realização de drenagem cirúrgica. Em paralelo, aquelas medidas também podem

colaborar para a prevenção ou controle de doenças, em associação a tratamentos farmacológicos, como ocorre com o estabelecimento de uma dieta específica, em casos de diabetes melito.

Seleção de grupos farmacológicos

Para que o processo de seleção de tratamento medicamentoso ocorra de modo racional (Passo 3), é necessária a análise comparativa das alternativas terapêuticas disponíveis (Figuras 1-2 e 1-3) (de Vries et al., 1994; OMS, 1998).

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

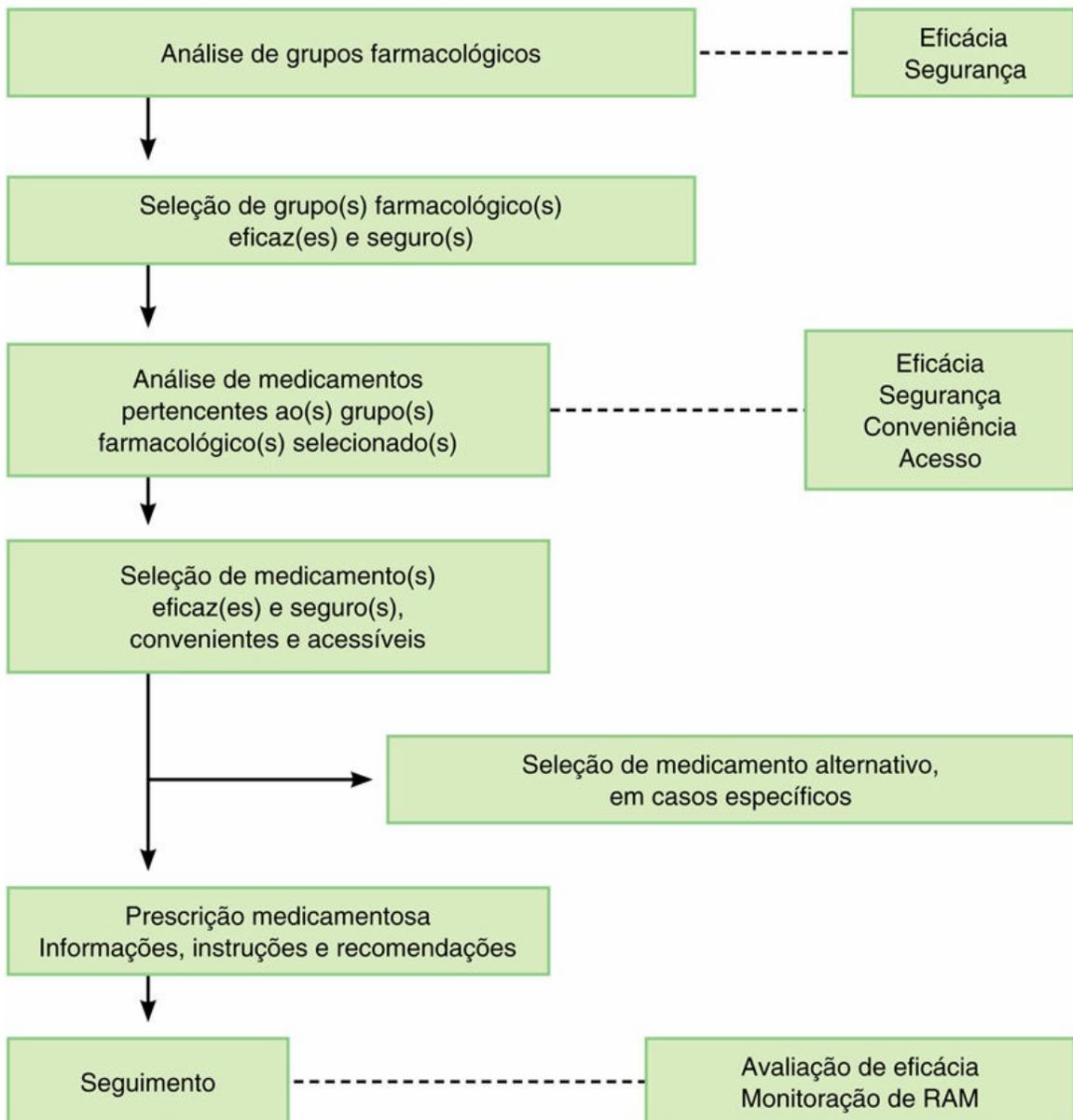


FIGURA 1-2 Etapas para seleção, prescrição e seguimento de tratamento medicamentoso para determinada situação clínica. *RAM*: reações adversas a medicamentos.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO EM DORES INTENSAS

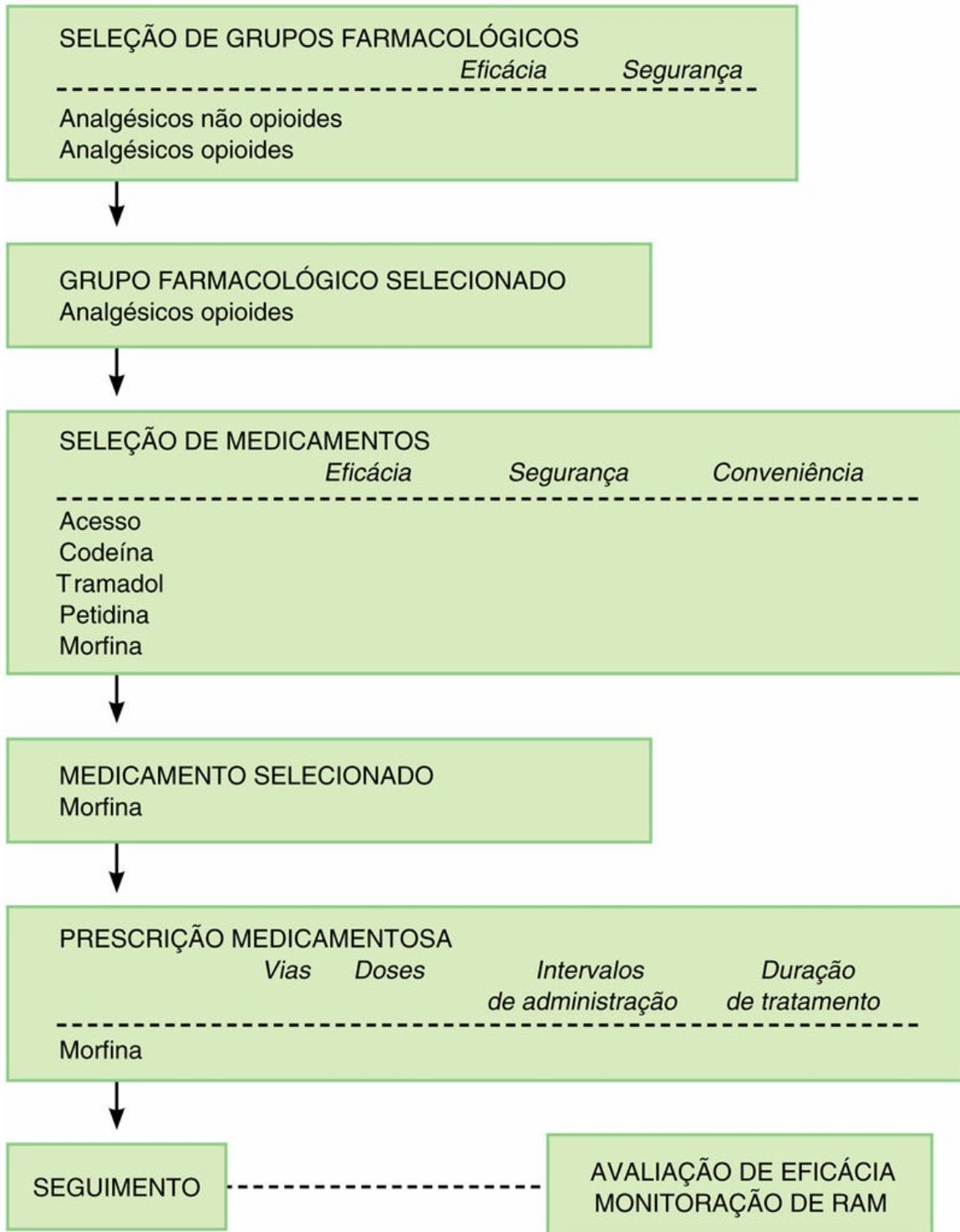


FIGURA 1-3 Exemplo das etapas para seleção, prescrição e seguimento de tratamento medicamentoso para dores intensas. RAM: reações adversas a medicamentos.

Inicialmente, faz-se um levantamento dos grupos farmacológicos potencialmente úteis no tratamento da condição clínica em questão. Na presença de mais de um grupo farmacológico, realiza-se a seleção dos que apresentam melhor perfil de eficácia e segurança.

Eficácia é avaliada por meio de estudos clínicos, nos quais se verifica a habilidade do fármaco em proporcionar o efeito desejado sob condições ideais, ou seja, em ambiente experimental altamente controlado (Strom e Kimmel, 2006; Yang e West-Strum, 2013).

Nesse contexto, é importante diferenciar os conceitos de eficácia, efetividade e potência. Os dois primeiros, muitas vezes, são empregados como se fossem sinônimos. No entanto, efetividade refere-se à capacidade de se alcançar o efeito desejado com o uso do fármaco no contexto clínico usual. É a avaliação no “mundo real” (Schmidt e Duncan, 2013; Strom e Kimmel, 2006; Yang e West-Strum, 2013). A questão está centrada no fato de que, muitas vezes, os critérios de elegibilidade dos participantes, as exigências do desenho experimental e o rigor metodológico fazem com que o ambiente de pesquisa se torne bastante diferente do vivenciado pelos pacientes em seu dia a dia (Schmidt e Duncan, 2013). Os estudos de efetividade procuram, assim, avaliar não apenas a eficácia, mas também a aceitação pelo paciente e sua consequente adesão à terapêutica proposta. Um tratamento eficaz, mas que determina reações adversas intoleráveis ou apresenta esquema de administração complexo, será menos efetivo. Isso faz com que, algumas vezes, profissionais comentem que “aquilo que está no livro é uma coisa, mas o que se vê na clínica é diferente”. De fato, mesmo sem terem consciência, estão expressando a distinção entre os dois conceitos aqui apresentados, pois nem sempre a eficácia demonstrada nos ensaios clínicos se reflete em efetividade no momento em que o tratamento é implantado na rotina de atendimento. No entanto, também é importante ter claro que isso não é autorização para que se proponham condutas sem embasamento.

O termo potência refere-se à quantidade de fármaco (dose) requerida para prover determinada resposta (Strom e Kimmel, 2006). Logo, por definição, para a avaliação comparativa da potência de dois fármacos, ambos devem ser eficazes. Quando o mais potente for prescrito, será possível empregar uma dose menor para se obter o efeito desejado. No caso do menos potente, será necessária uma dose maior, o que, eventualmente, poderá acarretar maior risco de reações adversas. É importante ressaltar que, se o fármaco determinar benefício pequeno ou ausente, deverá ser descrito como pouco eficaz ou ineficaz, e não como pouco potente.

Por sua vez, o perfil de segurança dos fármacos pode ser avaliado por meio de parâmetros específicos.

- Frequência e gravidade das reações adversas – Quanto mais comuns e graves estas forem, menos seguro será o fármaco, podendo, em algumas situações, inviabilizar o seu uso clínico.
- Índice terapêutico – É expresso pela relação entre a dose capaz de levar a efeitos tóxicos e a necessária para a obtenção do efeito desejado. Para medicamentos de baixo índice terapêutico (p. ex., digoxina), as doses tóxica e terapêutica estão muito próximas, de modo que intoxicações ocorrem com maior facilidade.
- Frequência e gravidade de potenciais interações medicamentosas – Quanto mais frequentes e graves suas repercussões, especialmente se envolverem medicamentos

de uso comum, menor será a segurança.

- Limitações impostas por condições clínicas – Embora muitos medicamentos sejam considerados seguros na população em geral, a presença de situações específicas, como gravidez, extremos de idade ou patologias concomitantes (p. ex., insuficiência renal ou hepática), pode representar risco, levando à contraindicação de uso.

Seleção de medicamentos

Na próxima etapa do processo de planejamento terapêutico, listam-se os representantes disponíveis para cada um dos grupos farmacológicos considerados úteis no tratamento da condição clínica em estudo (Figura 1-2).

Devem-se analisá-los e selecionar o que a OMS intitula medicamentos P ou de escolha prioritária (também denominados I ou individualizados), privilegiando-se os mais eficazes e seguros. Caso haja mais de um representante com perfil similar, empregam-se critérios adicionais – conveniência e acesso. Privilegiam-se os medicamentos que apresentam esquema de administração mais cômodo para os pacientes e os de mais fácil acesso, por serem de distribuição gratuita pelo sistema público de saúde ou por terem menor preço (de Vries et al., 1994; OMS, 1998). Assim, por exemplo, o prescritor estabelece qual será o analgésico de primeira escolha a ser utilizado no tratamento de dores intensas em seus pacientes oncológicos ou em período pós-operatório após a análise comparativa dos diferentes representantes opioides e não opioides disponíveis no mercado (Figura 1-3).

É importante ressaltar que conveniência e acesso são critérios adicionais a eficácia e segurança, sendo que estas últimas devem sempre ser avaliadas de modo prioritário. Não se considera racional justificar a indicação de um medicamento apenas com base no fato de seu esquema prever dose única diária ou de ser possível sua obtenção de maneira gratuita, sem considerar as evidências a respeito de seus efeitos terapêuticos e adversos.

Espera-se que o profissional predetermine os medicamentos P que utilizará no tratamento das patologias mais comuns, constituindo seu rol de fármacos “essenciais” (de Vries et al., 1994; OMS, 1998). Essa é uma ideia similar à de essencialidade, também proposta pela OMS (World Health Organization, 2015). Este organismo internacional conceitua medicamentos essenciais como os que satisfazem às necessidades prioritárias de cuidado de saúde da população. São selecionados segundo critérios de relevância em saúde pública, evidências de eficácia e segurança e análise comparativa de custo-efetividade. Propõe-se que estejam disponíveis em todos os momentos, no contexto dos sistemas de saúde, em quantidades adequadas, nas apresentações farmacêuticas apropriadas, com garantia de qualidade e informação, a um preço que os pacientes e a comunidade possam pagar. A lista modelo da OMS, em sua 19ª edição, datada de abril de 2015, pode ser encontrada no endereço eletrônico <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. No Brasil, há a relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) (Ministério da Saúde, 2013a) e as relações municipais de medicamentos essenciais (REMUME).

Em sequência ao processo de planejamento terapêutico e perante, então, um caso

clínico concreto, o profissional analisa e decide a terapêutica a ser prescrita. Os medicamentos P serão prioritariamente empregados, exceto se houver contraindicações, quando, então, opções alternativas deverão ser novamente avaliadas sob o ponto de vista de eficácia, segurança, conveniência e custo (de Vries et al., 1994; OMS, 1998). Assim, por exemplo, o médico avaliará se o analgésico de primeira escolha, previamente selecionado, poderá ser utilizado em uma criança com insuficiência renal, um adulto alcoolista ou um idoso com insuficiência respiratória. Talvez o uso seja viável com ajustes no esquema de administração. No entanto, nos casos em que isso não é possível, o prescritor deverá analisar qual, entre os representantes disponíveis, será eficaz, seguro, conveniente e acessível especificamente para cada um desses pacientes.

Medicina e farmacologia baseadas em evidências

A medicina baseada em evidências (MBE) é o uso consciente, explícito e judicioso das melhores evidências disponíveis no momento para a tomada de decisão sobre o cuidado de pacientes (Sackett et al., 1996; Sackett, 1997). Não exclui a experiência clínica e os conhecimentos dela advindos, mas prevê que sejam associados às evidências científicas (Duncan et al., 2013; Wannmacher e Fuchs, 2000; Wannmacher, 2012). O atendimento de cada paciente continua sendo uma “arte”, mas deve estar fundamentado nas informações advindas das investigações científicas. Já a farmacologia baseada em evidências nada mais é do que o conceito da medicina baseada em evidências aplicado ao estudo dos fármacos.

Nesse contexto, os estudos farmacológico-clínicos são indispensáveis. Há necessidade da demonstração de que os medicamentos são eficazes e seguros, não só em comparação com placebo, mas especialmente em comparação com outros medicamentos de mesma indicação ou até mesmo com medidas não medicamentosas. Paralelamente, é importante realizar estudos farmacoeconômicos, nos quais é avaliado se a magnitude do benefício clínico justifica os custos associados ao uso do tratamento proposto. Por fim, diretrizes ou protocolos clínicos avaliam todas essas informações em conjunto, visando indicar aos prescritores os tratamentos preferenciais para condições clínicas específicas, apontado seu nível de evidência (Fuchs, 2010; Rascati, 2010). Como exemplo podem ser citados os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) propostos pelo Ministério da Saúde (2013b). Para tal realizam-se estudos com distintos delineamentos experimentais.

Eficácia clínica é habitualmente demonstrada por meio de ensaios clínicos randomizados (em inglês, *clinical trial, randomized clinical trial* – RCT), nos quais os indivíduos são distribuídos aleatoriamente em dois grupos: de intervenção (que recebe o novo tratamento) e de controle. Este último pode receber placebo ou tratamento tradicional para a situação em estudo (Cummings et al., 2015; Fuchs e Fuchs, 2010; Medronho et al., 2008). Caso exista tratamento comprovadamente eficaz, eticamente não é possível empregar placebo. O Conselho Federal de Medicina (CFM) traz determinação específica a esse respeito e, por meio da Resolução CFM nº 1.885/2008, estabelece que “É vedado ao médico participar de pesquisa envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já conhecido.”

No ensaio clínico, os grupos são acompanhados por determinado tempo, avaliando-se os desfechos de interesse. Os eventos de maior hierarquia na pesquisa clínica, chamados de desfechos primordiais, são, na verdade, os mais importantes do ponto de vista dos pacientes, tais como alívio de sinais e sintomas, prevenção ou cura de doenças, redução de complicações e mortalidade. Constituem os eventos a serem buscados nesse tipo de delineamento experimental (Duncan et al., 2013; Fuchs e Fuchs, 2010; Wannmacher, 2012). Entretanto, nem sempre isso é possível, em razão, por exemplo, de dificuldades para acompanhar uma quantidade maior de indivíduos por períodos mais longos para que se possa estabelecer o impacto sobre número e causas de morte em doenças crônicas. Sendo assim, muitas vezes avaliam-se desfechos ditos intermediários, representados por parâmetros bioquímicos, fisiológicos, fisiopatológicos ou de outra natureza, que se associam ao desfecho primordial (Cummings et al., 2015; Fuchs e Fuchs, 2010; Wannmacher, 2012). Para que assim sejam considerados, é necessário que haja demonstração de uma associação causal aos desfechos primordiais (Fuchs e Fuchs, 2010; Wannmacher, 2012). Os níveis de pressão arterial, por exemplo, constituem desfecho intermediário na avaliação de eventos cardiovasculares (desfechos primordiais). Isso significa que, de fato, os níveis pressóricos de um paciente hipertenso não têm valor por si sós. Seu acompanhamento reveste-se de importância porque há relação entre aqueles níveis e o risco de complicações. Para cada 5 mmHg de redução na pressão arterial diastólica ou 10 mmHg de redução na pressão arterial sistólica há diminuição de aproximadamente 25% na incidência de cardiopatia isquêmica e de 40% na incidência de acidente vascular cerebral (Fuchs, 2013). Por sua vez, os desfechos substitutos diferem dos intermediários por não estarem associados à ocorrência dos desfechos primordiais. São mais fáceis de aferir e podem refletir os efeitos da intervenção estudada sobre desfechos primordiais. Como exemplo pode-se citar a frequência de internação hospitalar, considerada desfecho substituto para o controle de manifestação de doença em ensaios clínicos randomizados (Fuchs e Fuchs, 2010; Wannmacher, 2012).

Por outro lado, o perfil de segurança de fármacos é avaliado mais comumente em estudos observacionais, nos quais, como a própria denominação sugere, apenas se observam os participantes da pesquisa, sem que se estabeleça qualquer intervenção experimental. Na prática, isso significa que os pesquisadores não propõem o uso de tal ou qual medicamento, mas, sim, analisam o que ocorre com pacientes que receberam a prescrição de seus médicos.

No estudo de coorte ou longitudinal (em inglês, *cohort* ou *follow-up study*), indivíduos inicialmente livres do desfecho clínico em estudo são acompanhados durante certo período. Observa-se, então, quantos indivíduos expostos ou não expostos a determinada condição desenvolvem os eventos em questão. Pode-se, por exemplo, determinar, ao longo de um ano, a frequência de úlceras e sangramento digestivo em pacientes que fazem uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides em comparação com os indivíduos que não utilizam tais fármacos.

Já no estudo transversal (em inglês, *cross-sectional study*), faz-se uma “fotografia” do que está ocorrendo no momento da pesquisa. Investigam-se a exposição ao fator em estudo e a ocorrência do evento de interesse simultaneamente. Como não há acompanhamento dos indivíduos – estes são estudados em um único momento –, não é

possível estabelecer o que aconteceu previamente ou o que ocorrerá no futuro. Como exemplo, em um estudo transversal, pode-se analisar a frequência de reações adversas gastrointestinais a anti-inflamatórios não esteroides em idosos atendidos em uma unidade básica de saúde nos dias estabelecidos para a realização da coleta de dados da pesquisa.

No estudo de casos e controles, o pesquisador inicia o trabalho selecionando indivíduos com o desfecho clínico de interesse (p. ex., mães de recém-nascidos com malformações congênitas) e indivíduos sem esse desfecho (mães de recém-nascidos saudáveis). Ele investiga, então, exposições prévias ou atuais (p. ex., uso de medicamentos durante a gestação). A comparação da frequência de exposição em casos e controles possibilita inferir se a exposição se associa ou não ao desfecho (se há relação entre o uso de medicamentos e a ocorrência de alterações congênitas) (Fuchs e Fuchs, 2010; Hulley et al., 2015; Yan e West-Strum, 2013). Sua maior aplicabilidade em farmacologia clínica consiste na investigação de reações adversas raras a medicamentos (Fuchs e Fuchs, 2010). Essa situação também é eventualmente descrita em estudos de série de casos, nos quais são descritas as características de pacientes com condição clínica específica. Esse delineamento originou parte importante do conhecimento considerado mais antigo, obtido no período anterior ao do início da realização de ensaios clínicos. Por seu intermédio foi descrita, por exemplo, a ocorrência de focomelia em bebês de mães que receberam talidomida durante a gestação. Quando o número de indivíduos é muito pequeno (até 10 participantes), o delineamento passa a ser denominado relato de casos (Fuchs e Fuchs, 2010).

No entanto, muitas vezes, os resultados de estudos individuais não são suficientes para estabelecer a eficácia e a segurança dos tratamentos propostos. Pode-se recorrer, então, à sua análise conjunta. Nas revisões sistemáticas, avaliam-se as informações reunidas de estudos originais obtidas por meio de métodos padronizados de busca. Os resultados descritos nesses estudos são sintetizados e interpretados em conjunto. Quando é possível realizar análise estatística, caracteriza-se a metanálise ou revisão sistemática quantitativa (em contraposição à revisão sistemática qualitativa, de caráter descritivo). Nesse delineamento, ao analisar conjuntamente os dados de várias publicações, cria-se a possibilidade de aumentar o tamanho da amostra estudada, conferindo maior poder estatístico para testar hipóteses, o que seria mais difícil de ser obtido com estudos clínicos isolados (Fuch e Fuchs, 2010; Yan e West-Strum, 2013).

Ensaio clínico, revisões sistemáticas e metanálises são considerados delineamentos com maior poder para a avaliação de eficácia de fármacos (Fuchs e Fuchs, 2010).

Por fim, estudos farmacoeconômicos são aqueles nos quais se realizam análises formais quantitativas de custos e benefícios de tratamentos medicamentosos. Nos chamados estudos de eficiência, é avaliado se um fármaco pode proporcionar o efeito desejado a um custo aceitável, ou seja, se, além de ser efetivo, também é economicamente vantajoso (Rascati, 2010; Strom e Kimmel, 2006; Nobre et al., 2004).

Podem ser feitas análises de custo-benefício, custo-efetividade, custo-utilidade e de minimização de custos (Schmidt e Duncan, 2013; Rascati, 2010). O objetivo é inserir os resultados dos estudos clínicos no contexto da economia, na medida em que os custos financeiros podem se constituir em fator limitante ao acesso à terapêutica por parte da população em geral ou dos pacientes individualmente.

A medicina baseada em evidências propõe que o tipo de delineamento experimental, a magnitude dos efeitos observados e a possibilidade de erros aleatórios (avaliados por meio de métodos estatísticos) sirvam de critérios para a qualificação da decisão terapêutica (Fuchs e Fuchs, 2010; Duncan et al., 2013). Hoje, há diferentes propostas de classificação para os níveis de evidência dos estudos e os graus de recomendação terapêutica. O Oxford Centre for Evidence-based Medicine propõe, por exemplo, a categorização numérica dos níveis de evidência, variando de 1 a 5 e a categorização por letras dos graus de recomendação, variando de A a D. Assim, um estudo de nível “1A” corresponde à revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, ao passo que o nível 5 tem por base opiniões de especialistas. O grau A de recomendação é alcançado com estudos de nível 1, enquanto o grau D, com nível de evidência 5 (Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2009). Por outro lado, o sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), adotado por várias instituições internacionais, como a OMS, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), o Cochrane Collaboration – International e National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), assim como pelo Ministério da Saúde do Brasil, classifica a qualidade da evidência em níveis – alto, moderado, baixo e muito baixo (Andrews et al., 2013; Duncan et al., 2013; GRADE Working Group, 2014; Guyatt et al., 2008; Ministério da Saúde, 2014).

Prescrição e seguimento

Pelo conceito do URM, o paciente deve receber o medicamento em dose ajustada a suas necessidades individuais, pelo período adequado (OMS, 1985, 2002). Sendo assim, o processo de planejamento terapêutico também prevê que o prescritor deve estabelecer os esquemas de administração apropriados para os medicamentos P (escolha prioritária), a serem empregados tanto na população em geral, quanto em casos específicos. Deve-se atentar para três aspectos: substância ativa e sua apresentação farmacêutica, posologia propriamente dita (doses recomendadas para uso diário e a cada administração, dose terapêutica máxima, vias e intervalos de administração, momentos indicados para uso, tais como ao dormir ou em jejum) e duração de tratamento (Passo 4) (de Vries et al., 1994; OMS, 1998).

Estabelece-se a posologia padrão a ser prescrita para a maioria dos pacientes. Eventualmente, haverá necessidade de ajustes, quando as condições clínicas, em um caso específico, exigirem (de Vries et al., 1994; OMS, 1998). Por exemplo, na impossibilidade de uso da via oral, vias e formas farmacêuticas compatíveis devem ser buscadas. Na vigência de insuficiência renal, pode ser necessário modificar doses e intervalos de administração.

Também se determina a duração padrão do tratamento. Prescrições mantidas por tempo superior ao recomendado aumentam, desnecessariamente, o risco de reações adversas. Além disso, há desperdício de recursos públicos e individuais, os quais, muitas vezes, já são limitados. Por outro lado, a prescrição do medicamento por tempo inferior ao recomendado também é prejudicial, por implicar redução ou ausência de eficácia, agravando a condição clínica existente e levando à eventual necessidade de uso

de tratamentos mais agressivos posteriormente (de Vries et al., 1994; OMS, 1998).

Informações, instruções e recomendações referentes ao uso dos medicamentos prescritos devem ser transmitidas ao paciente, visando ao aumento dos níveis de adesão e segurança (Passo 5). Ele deve ser informado sobre a indicação do medicamento prescrito, a sintomatologia que desaparecerá (e a que ainda deve persistir, pelo menos em curto prazo), as potenciais reações adversas para as quais precisa estar atento e a conduta a ser adotada caso ocorram. Deve ser instruído sobre como, quando e por quanto tempo o medicamento deve ser usado. Deve estar ciente, ainda, da necessidade (ou não) de futuras consultas (de Vries et al., 1994; OMS, 1998).

Por último, mas não menos importante, o paciente deve ser cuidadosamente acompanhado ao longo do tratamento, monitorando-se não somente os efeitos benéficos, mas também os adversos (Passo 6). Essa monitoração é realizada de modo ativo pelo prescritor e pelos profissionais envolvidos no cuidado do paciente. Também pode ser feita pelo próprio paciente ou por um familiar, na medida em que compreendem o que devem fazer caso o medicamento se mostre pouco eficaz ou seguro. Se não houver resposta terapêutica adequada, se ocorrer reação adversa intolerável ou se o esquema de administração for difícil de ser cumprido, o tratamento proposto deve ser modificado (de Vries et al., 1994; OMS, 1998).

Logo, o que para o leigo pode parecer bastante simples – o médico dizer que “remédio” deve ser usado para o alívio de determinada sintomatologia, na verdade, é o resultado de um processo longo e relativamente complexo de análise de informações sobre os medicamentos, os pacientes e suas condições de saúde e doença. Vale ressaltar que “remédio” é todo o procedimento utilizado para atenuar os sinais e os sintomas do paciente, não sendo sinônimo de medicamento. Os passos aqui apresentados devem ser aprendidos e treinados durante o período de formação acadêmica, de modo que o prescritor incorpore, à sua bagagem de conhecimentos, os medicamentos P para as situações clínicas prevalentes, com suas respectivas prescrição e estratégias de seguimento terapêutico, além da sua bagagem de experiências, da vivência de aplicar e adaptar os tratamentos padronizados aos pacientes a que estiver especificamente atendendo. Assim, a farmacologia clínica possibilita que cada prescritor desenvolva sua própria lista de medicamentos “essenciais”, familiarizando-se com as propriedades do fármaco, as respostas usuais na maioria dos pacientes e seu modo de administração. E essa constitui uma estratégia fundamental para se alcançar o URM. Embora, posteriormente, ao longo de sua vida profissional, novos medicamentos possam surgir, a metodologia de análise e decisão, incorporada à sua rotina profissional, será a mesma, o que ajudará o médico a prosseguir praticando uma medicina qualificada, racional e baseada em evidências.

Referências

- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:719–725.
- Conselho Federal de Medicina. *Resolução CFM N° 1.885/2008*. Brasília, DF; 2008. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2008/1885_2008.htm>. Acesso em: 30 jul 2015.

- Cummings SR; Grady D; Hulley SB. Delineando um ensaio clínico randomizado cego. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB, eds. *Delineando a pesquisa clínica*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed: 146-160.
- de Vries TPGM; Henning RH; Hogerzeil HV; Fresle DA. *The guide to good prescribing: A practical manual*. Geneva: World Health Association (WHO), Action Programme on Essential Drugs; 1994. 115p. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip23e/>>. Acesso em: 30 jul 2015.
- Duncan BB, Schmidt MI, Falavigna M. Prática da Medicina Ambulatorial Baseada em Evidências. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C, eds. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013:44–54.
- Fuchs FD. Farmacologia Clínica: Princípios e aplicações. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds. *Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010:3–8.
- Fuchs FD. Hipertensão arterial sistêmica. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C, eds. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013:618–631.
- Fuchs SC, Fuchs FD. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds. *Farmacologia Clínica. Fundamentos da terapêutica racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010:9–25.
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. *GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*. 2014. Disponível em: <<http://gradeworkinggroup.org>>. Acesso em: 30 jul 2015.
- Guyatt G, Rennie D, Meade M, Cook D. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- Hulley SB, Cummings SR, Newman TB. Delineando estudos transversais e de coorte. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB, eds. *Delineando a pesquisa clínica*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2015:90–102.
- Medronho RA, Bloch KV, Werneck GL. *Epidemiologia*. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2008.
- Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)*. 8 ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013a. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2013/outubro/21/renome-anexos-versao-08-08-2013.pdf>>. Acesso em: 30 jul 2015.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)*. 2 ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013b. Volumes 1 a 3. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt>>. Acesso em: 30 jul 2015.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas. Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf>. Acesso em: 30 jul 2015.
- Newman TB; Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Delineando estudos de caso-controle. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB, eds. *Delineando a pesquisa clínica*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed: 103-123.
- Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências: Parte III Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(2):221–228.
- Organização Mundial da Saúde. *Guia para a boa prescrição médica*. Porto Alegre: Artmed; 1998: 124p.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence*. 2009. Disponível em: <<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine>>

- [levels-evidence-march-2009/](#)>. Acesso em: 30 jul 2015.
- Rascati KL. *Introdução à farmacoeconomia*. Porto Alegre: Artmed; 2010: 278p.
- Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes R, Richardson W. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7.023):71–72.
- Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol*. 1997;21:3–5.
- Schmidt MI, Duncan BB. Aplicando evidências em decisões clínicas: conceitos básicos de epidemiologia clínica. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C, eds. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 4 ed Porto Alegre: Artmed; 2013:54–66.
- Strom BL, Kimmel SE. *Textbook of pharmacoepidemiology*. England: John Wiley & Sons; 2006: 475.
- Wannmacher L. Condutas Baseadas em Evidências sobre medicamentos utilizados em Atenção Primária à Saúde. In: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012: 9-14. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_seleccionados.pdf Acesso em: 30 jul 2015.
- Wannmacher L, Fuchs FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. *Rev Ass Med Brasil*. 2000;46(3):237–241.
- World Health Association. *Essential medicines*. Disponível em: http://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/>. Acesso em: 30 jul 2015.
- World Health Organization. *The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts [internet]*. Geneva: WHO; 1985.
- World Health Organization. *Promoting Rational Use of Medicines: Core Components*. Geneva: WHO; 2002: Disponível em: www.who.int/medicines>. Acesso em: 10 jun 2015.
- Yang Y, West-Strum D. *Compreendendo a farmacoeconomia*. Porto Alegre: AMGH; 2013: 183-198.

Farmacologia Baseada em Evidências

Wolnei Caumo

Ana Claudia Souza

Como aplicar medicina baseada em evidências na tomada de decisão

A pesquisa e a avaliação de evidências, a serem aplicadas em determinado cenário clínico ou na elaboração de trabalhos científicos, exigem seguimento de metodologia com critérios bem definidos. No entanto, intervenções e ensaios terapêuticos ainda são utilizados sem embasamento ou apreciados de modo inadequado. Assim, nossa proposta é fornecer informações para alicerçar o ensino e a aplicação da farmacologia clínica baseada em evidências.

O volume de publicações é extremamente grande, fato que demanda dos usuários uma capacidade de selecionar com rapidez artigos mais importantes para a tomada de decisão. Aliado a isso, há crescente complexidade clínica relacionada com os pacientes, procedimentos médicos e técnicas de administração de fármacos. O uso de estratégias para decisão racional, tem, portanto, exigido maior nível de especialização e integração de diferentes saberes, impulsionando surgimento de uma medicina que usa critérios explícitos e judiciosos na tomada de decisão. Estes são os pilares da medicina baseada em evidências (MBE), em que a decisão deve resultar do equilíbrio entre eficácia e efetividade, cotejadas e ajustadas à condição do paciente. Embora o objetivo primário do atendimento médico seja proporcionar melhor tratamento, este deve primar por seleção de terapêutica eficaz e com aceitável perfil de reações adversas. A MBE visa, então, instrumentalizar prescritor e demais profissionais da saúde com recursos técnicos para selecionar, avaliar e julgar impacto farmacológico-clínico baseando-se em desfechos clínicos primordiais, de relevância ao indivíduo e à sociedade. No entanto, para qualificar tratamento deve haver sistematização do processo terapêutico, que

inclui conhecimento sobre mecanismos fisiopatogênicos e de curso da doença. Além disso, o uso apropriado da farmacologia clínica demanda conhecimento dos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, aliados à capacidade técnica para selecionar e julgar informação, usando parâmetros de eficácia e de efetividade.

Como buscar informações

A quantidade de informações disponíveis aumentou vertiginosamente com o avanço da informática e da possibilidade de acesso a grandes bancos de dados. No entanto, são tantas informações disponíveis, que se tornou inviável ao clínico ler todas as publicações sobre determinado assunto – um novo desafio na busca das melhores respostas para perguntas específicas. A farmacologia clínica, que tem por finalidade capacitar os usuários para encontrar e organizar a melhor informação disponível em um menor espaço de tempo, veio para atender a essa demanda. Se cada profissional lesse artigos de cinco revistas de alto impacto (p. ex., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *Pharmacological Reviews*, *Nature Reviews Drug Discovery*, entre outras) encontraria apenas metade dos artigos clinicamente relevantes para determinada temática. Então, com o propósito de se manterem atualizados, os profissionais deveriam acessar pelo menos os principais bancos de dados disponíveis, entre os quais é possível citar: os textuais, em que são encontrados textos completos (p. ex., SciELO); os referenciais, que apresentam lista de termos para consulta (p. ex., DeCS – Descritores em Ciências da Saúde); e os bibliográficos, que oferecem referências de documentos com ou sem resumos (artigos de revistas, livros e teses) (p. ex., MEDLINE e LILACS).

No entanto, para a apropriada busca de evidência, é importante seguir alguns critérios como acesso a fontes de informação mais relevantes, como *UpToDate* (www.acpjc.org), *Cochrane Database* (www.cochrane.org), *Clinical Evidence* (www.clinicalevidence.bmj.com), *Clinical practice guidelines* (www.guideline.gov); revisões sistemáticas e metanálises acessíveis no MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed); e livros impressos, conhecidos como *easy-to-use*. Os livros são usados especialmente para questões em que os bancos de informações não são atualizados rapidamente, por exemplo, dados sobre diagnóstico, apesar de alguns livros com versão digital serem atualizados periodicamente.

Um dos critérios para avaliar a qualidade metodológica é conhecer diferentes tipos de delineamentos e sua adequação à questão de pesquisa. A [Tabela 2-1](#) mostra as principais divisões da pesquisa médica.

Tabela 2-1

Classificação dos delineamentos de estudos em relação a questões de pesquisa

Perguntas mais comuns	Delineamento do estudo
Diagnóstico Como selecionar e interpretar testes diagnósticos?	Prospectivo, comparação cegada a padrão-ouro > Transversal
Tratamento Como selecionar tratamentos com menos reações adversas e que apresentem melhor custo-benefício?	Ensaio clínico randomizado, controlado > Estudo de coorte

Prognóstico Como avaliar clinicamente o paciente ao longo do tempo (com base em outros fatores e não na intervenção) e antecipar possíveis complicações da doença?	Estudo de coorte > Caso controle > Série de casos
Danos/Etiologia Como identificar etiologia da doença?	Estudo de coorte > Caso controle > Série de casos

A avaliação da qualidade da evidência é o primeiro e mais importante passo para aplicar a MBE, que consiste no cuidado do paciente utilizando melhor evidência de pesquisa disponível para orientar a tomada de decisão. Elementos básicos dessa prática incluem: fazer perguntas clínicas que possam ser respondidas por pesquisas; encontrar a melhor evidência disponível (estudos clínicos com boa qualidade metodológica); julgar se a evidência tem acurácia e se é aplicável a seus pacientes, considerando condição clínica, custos e crenças ou preferências; e aplicar a evidência na prática (Figura 2-1). Por conseguinte, integra três fatores: melhor evidência, experiência clínica e características do paciente (Figura 2-2), os quais aumentam a chance de melhores desfechos e de melhora da qualidade de vida.

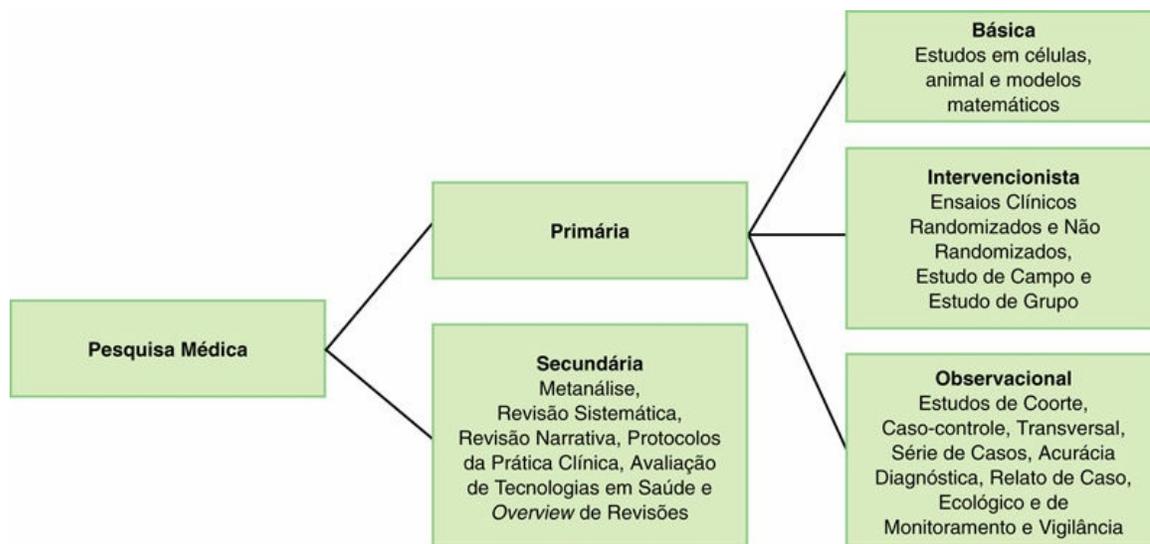


FIGURA 2-1 Tipos de estudo na pesquisa médica.

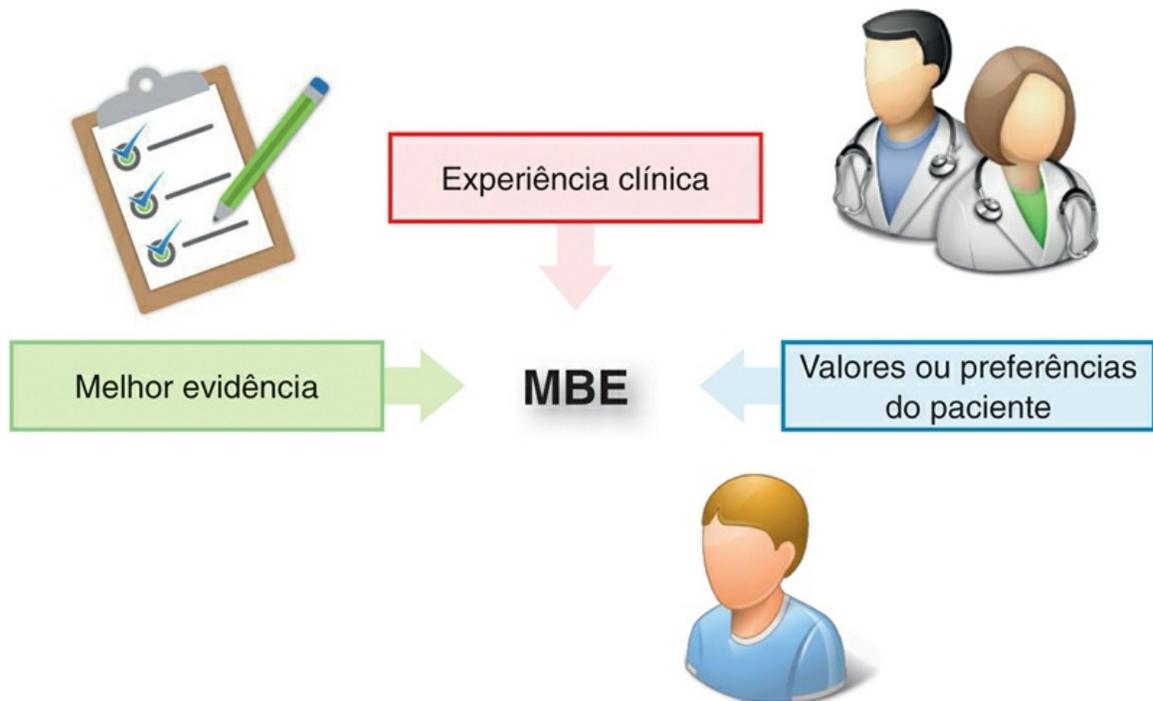


FIGURA 2-2 Integração de fatores da medicina baseada em evidências.

O escalonamento da evidência está apresentado na [Figura 2-3](#). Se a questão for eficácia, ensaios clínicos randomizados (ECRs) em paralelo controlados são melhor nível de evidência, e, se houver número expressivo de ECRs que preenchem os critérios de homogeneidade, é possível compilar os dados e construir a metanálise.



FIGURA 2-3 Escalonamento da evidência clínica.

No cenário clínico, os profissionais precisam de respostas diversas para elaboração do melhor diagnóstico, escolha do melhor tratamento e avaliação do efeito do tratamento no curso da doença. Há cinco perguntas a serem consideradas na avaliação da eficácia de uma intervenção, as quais constituem o mnemônico PICOT. Introduzido pela primeira vez em 1995, o formato PICO, mais tarde expandido para PICOT, é uma estratégia amplamente recomendada para enquadrar questões de pesquisa, cujos elementos que a compõem estão resumidos a seguir.

P – Paciente: Quem é o paciente? Descreve as características mais importantes do paciente, como estado de saúde, idade, etnia, gênero, entre outras.

I – Intervenção: Qual o plano de tratamento para o paciente? Considerar testes específicos, tratamentos, fármacos, fator prognóstico ou exposição, fatores que podem influenciar o prognóstico (idade, doenças coexistentes ou exposições prévias).

C – Comparação: Qual a principal alternativa para seu plano? Existem comparações específicas? Decidir por não tratar ou escolher entre duas intervenções.

O – Outcome ou desfecho: Qual desfecho que você busca? Aliviar ou eliminar sintomas, reduzir reações adversas, melhorar função ou pontuação em determinados testes, cura da doença.

T – Tempo: Qual o tempo necessário para que uma intervenção apresente resultado? Para avaliar eficácia e efetividade das intervenções terapêuticas, dois conceitos devem

ser adicionados e compreendidos: validade interna e validade externa. A validade interna de um estudo corresponde a sua capacidade de responder às perguntas de pesquisa “corretamente”, isto é, sem vieses. É avaliada como controle de erros sistemáticos em determinado estudo. Os erros (vieses) mais comuns para a avaliação da validade interna incluem: viés de alocação, confundidor, cegamento, métodos para coleta dos dados, desistências e exclusão de sujeitos do estudo, análise estatística e integridade da intervenção (incluindo contaminação). A validade externa refere-se à capacidade de generalização além das pessoas incluídas no estudo e à aplicabilidade dos resultados em população-alvo.

Para a aplicabilidade da validade ou qualidade, é importante conhecer os vieses do estudo. Diversas diretrizes relacionam os erros sistemáticos para seleção e avaliação, e relacionam-se a seguir os principais itens para identificação de vieses, conforme manual Cochrane.

Viés de seleção – Geração da sequência aleatória: descreve em detalhes o método utilizado para gerar sequência aleatória. Possibilita avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis.

Viés de seleção – Ocultação de alocação: descrição detalhada do método utilizado na ocultação da sequência aleatória. Declaração se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante recrutamento dos participantes.

Viés de performance – Cegamento de participantes e profissionais: descrição de todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos, em relação à intervenção utilizada. Fornecimento de informações sobre efetividade do cegamento.

Viés de detecção – Cegamento de avaliadores de desfecho: descrição de todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação à intervenção utilizada. Fornecimento de informações sobre efetividade do cegamento.

Viés de atrito – Desfechos incompletos: descrição se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal. Inclui perdas e exclusão da análise. Descrição se perdas e exclusões foram informadas no estudo e suas causas. Descrição se houve reinclusão de algum participante.

Viés de relato – Relato de desfecho seletivo: indicação da possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.

Outras fontes de viés (outros vieses): declaração de outro viés que não se enquadra em nenhum dos outros citados. Se em protocolos de revisões foram pré-especificados questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.

Há diversas escalas para pontuar cada item no risco de viés (p. ex., escala Maastricht, Delphi e Jadad) e escalas específicas para cada tipo de desfecho. Cochrane, no entanto, sugere, sempre que possível, o uso da ferramenta criada pela organização. Conhecimento dos diversos tipos de erros sistemáticos torna o avaliador mais crítico e apto a qualificar evidência e julgar a inclusão ou exclusão de um estudo. Esses são itens muito importantes na prática da MBE, que requer que o profissional agregue busca sistematizada da informação e analise qualidade metodológica, aplicando-a no contexto do paciente. Alguns passos para orientar esse planejamento estão apresentados na [Figura 2-4](#). É importante também analisar criticamente os estudos que construíram as

evidências. Para tanto se recomenda o uso de critérios técnicos como busca de protocolos (*guidelines*), os quais apresentem características apropriadas ao tipo de estudo em questão, como ensaios clínicos (CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*), estudos observacionais (STROBE – *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) e metanálises (PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

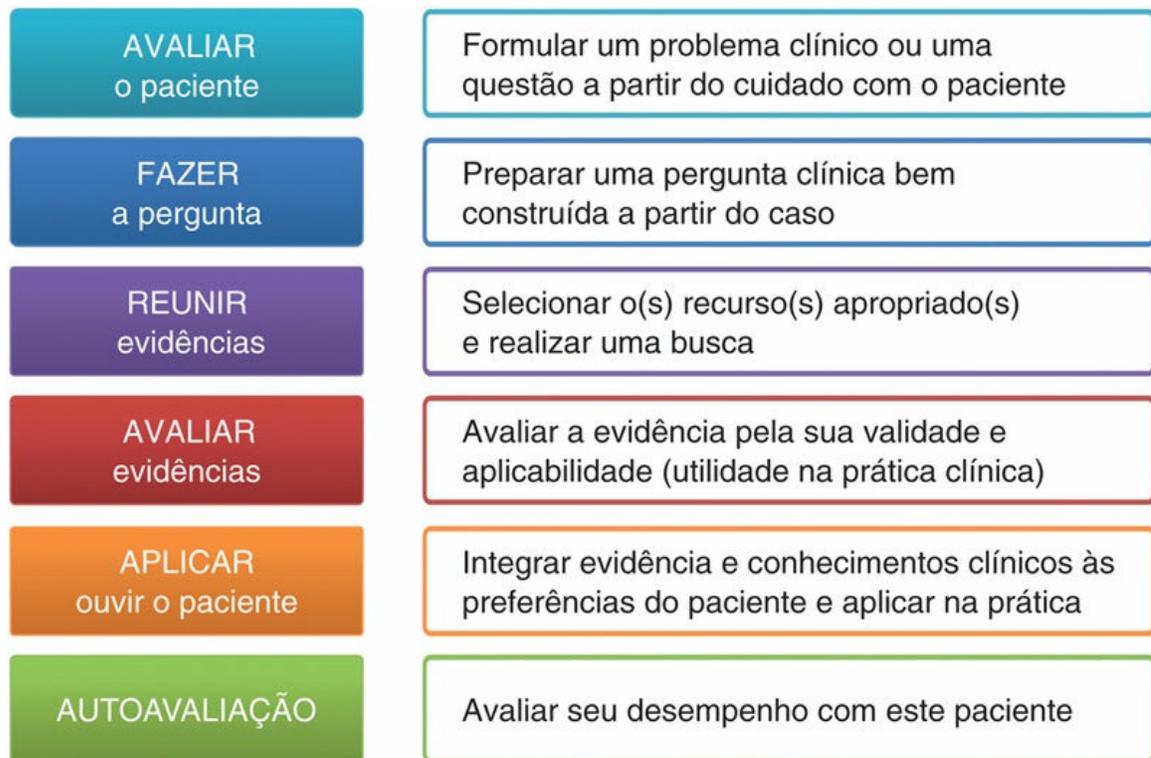


FIGURA 2-4 Escalonamento da decisão baseada em evidências clínicas.

Seleção e planejamento terapêutico

Na análise de ECR ou metanálise, um potencial benefício do tratamento deveria ser claramente definido para desfecho primário e distinto de desfechos secundários. Essa distinção é essencial porque o poder estatístico e a definição do tamanho amostral exigem que o investigador identifique qual é a melhor medida de desfecho para testar a hipótese em questão. Resultados de ECR com múltiplos desfechos, sem identificação do desfecho principal predefinido, dificultam a interpretação. Além disso, aumentam a probabilidade de que a diferença reportada se deva ao acaso quando realizadas comparações múltiplas sem ajustamento.

Na análise da informação de estudos sobre terapêutica, a relação de causalidade deve ser considerada. O processo avaliativo utiliza parâmetros de inferência causal entre

intervenção e efeito, como: (I) consistência e ausência de vieses, mensurados pela confirmação em outros estudos semelhantes, com diferentes populações e métodos distintos; (II) força da associação, que considera frequências de associação do fator ao efeito e de ausência deste último (p. ex., efeito adverso); (III) sequência temporal decorrente da exposição ao fator de interesse, no caso de estudos de eficácia e tratamento; (IV) gradiente biológico ou relação dose-resposta, que avalia se o incremento no efeito é proporcional à dose ou frequência da intervenção/exposição; (V) coerência com racional teórico existente (p. ex., uso de morfina e incidência de prurido); (VI) plausibilidade biológica, que relaciona a magnitude do efeito observado ao espectro esperado; (VII) analogia com racional teórico, que avalia se o achado apresenta sentido dentro do senso comum, especialmente se sustentado por outros exemplos utilizando intervenção e desfecho em questão; e (VIII) evidência experimental, que avalia a consequência da interrupção da intervenção, por exemplo, se há remissão do sintoma evidenciada por desfecho clinicamente relevante.

Critérios para classificar nível de evidência e quantificar impacto

A escolha de qualquer técnica terapêutica deve considerar parâmetros de eficácia, expressos por medidas de benefício absoluto – número necessário (de) para tratar para observar um desfecho (NNT), redução absoluta de risco (RAR), diferença na média padronizada (DMP) e parâmetros de efetividade (experiência de uso, potencial de interação, facilidade posológica e custo). Além desses critérios definidos pelo perfil do fármaco, devem ser consideradas condições pré-mórbidas, condição patológica (aguda ou crônica), aspectos fisiopatogênicos, gravidade, impacto funcional, educação, disponibilidade de equipamentos, tratamento multimodal com técnicas não farmacológicas e sistema de apoio multidisciplinar.

Na seleção da terapêutica, devem-se cotejar parâmetros de eficácia e efetividade. Os tipos de estudos que possibilitam definir a conduta terapêutica são ensaios clínicos randomizados duplos-cegos controlados e metanálises construídos com metodologia apropriada. Sobretudo, preconiza-se integração da evidência relevante à experiência clínica para constituir prática baseada em evidência. Estratégias usadas para avaliar nível de evidência farmacológico-clínico estão apresentadas na [Tabela 2-2](#). Embora os sistemas usados para a classificação das evidências variem enormemente entre si, o sistema apresentado neste capítulo foi adaptado, usando como referência o esquema do Oxford Centre for Evidence-based Medicine-Levels of Evidence (2009). Sua classificação difere de vários outros sistemas usados no Brasil, por exigir uma definição mais precisa de certos aspectos dos ensaios clínicos randomizados, por exemplo, definição dos desfechos como clínicos ou meramente como substitutos. A seleção da terapêutica deve priorizar evidências estabelecidas de desfechos com significado real para o paciente e para a sociedade. São exemplos de desfechos primordiais: morte, perda de órgão ou função, impacto da dor na qualidade de vida e/ou na capacidade funcional, cronificação da dor. Na falta de evidências provenientes de estudos com desfechos primordiais, a decisão pode ser estabelecida baseando-se em desfechos intermediários, na causalidade

de doença ou sintoma. É exemplo desse tipo de desfecho o nível de hemoglobina glicada, pois é uma medida bioquímica com correlação bem estabelecida com o curso do diabetes e suas complicações, como o aparecimento precoce de retinopatia e nefropatia. A decisão pode ainda ser estabelecida baseando-se em desfechos substitutos (*surrogate endpoints*), como alterações na frequência cardíaca ou pressão arterial, determinados pelo uso de morfina.

Tabela 2-2

Níveis de evidência científica nos enfoques de tratamento, prevenção e etiologia/risco

I	Ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos
II	ECR ou RS de ECR de menor qualidade que tenham avaliado: Desfechos substitutos validados Análise de subgrupos ou de hipótese <i>a posteriore</i> Desfechos clínicos, mas de menor rigor metodológico Estudo observacional de reconhecido peso científico (estudo de coorte, caso-controle aninhado em uma coorte, séries temporais múltiplas) ou revisão sistemática desses estudos
III	ECR com desfechos substitutos não validados Estudo de caso-controle
IV	Estudo com desfecho clínico, mas com maior potencial de viés (experimento não comparado e demais estudos observacionais), substitutos não validados
V	Fórum representativo ou opinião de especialistas sem evidências dos níveis supracitados

É importante ressaltar que embora sejam fundamentais para justificar necessidade de estudos maiores, com desfechos clínicos mais convincentes e mais relevantes, desfechos intermediários e substitutos não configuram, em geral, evidência convincente de que benefício clínico suplanta risco. Outra maneira comum de apresentar nível de condutas baseadas em evidências são os graus de recomendação, usados em livros-texto, diretrizes ou outros documentos. Graus de recomendação expressam nível de evidência da terapêutica aplicada à gravidade da doença, magnitude de efeito (possíveis benefícios e danos), facilidade de aplicação, razão custo-efetividade, recursos disponíveis e prioridades dos que fazem as recomendações, mas o principal critério para a graduação das recomendações deve ser o nível de evidências. O modo mais usual de ordenar graus de recomendações é de A a E, desde altamente recomendável (grau A), passando por recomendável (grau B), sem evidência a favor ou contra (grau C), até chegar a desaconselhável (grau D) e claramente contraindicada (grau E). Por último, é dada importância para estudos cujas evidências possam expressar quantitativamente potencial impacto da conduta médica quanto a benefícios, riscos e custos, possibilitando escolha da melhor opção disponível. Na seleção da terapêutica, são essenciais três itens: tratamento proposto comparado ao grupo de controle; desfecho (p. ex., analgesia peridural com anestésico local, comparada à analgesia intravenosa reduz a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias) e caracterização dos pacientes (uso de morfina melhora qualidade de vida na dor oncológica). O uso racional, consciente, explícito e judicioso da melhor evidência clínica guia a tomada de decisões para aplicação da melhor terapêutica disponível e exige constante autocrítica ao perguntar e responder.

Impacto do tratamento e como quantificar magnitude do efeito

A prática médica atual apresenta avanços científicos e tecnológicos inquestionáveis, oferecendo um leque muito grande de opções ao médico e ao paciente. Essas mudanças imprimem características novas à medicina, que muitas vezes se chocam com a visão tradicional da prática médica. O uso eficaz das inter-relações metodológicas entre pesquisa clínica e epidemiológica clínica incentivou o emprego de critérios metodológicos rigorosos para os vários enfoques ou momentos de diagnóstico, prognóstico, prevenção e terapêutica. O resultado desses esforços propiciou um novo paradigma, a MBE, já comentada anteriormente neste capítulo, em que predomina o uso consciencioso, preciso e criterioso na tomada de decisões sobre o cuidado individual dos pacientes. Seguindo esse paradigma, o benefício terapêutico pode ser avaliado por medidas relativas (divisão entre riscos do grupo experimental e do grupo de controle) ou absolutas (baseadas nas diferenças entre riscos do grupo experimental e do grupo de controle). As medidas relativas expressam força terapêutica, e as absolutas, impacto terapêutico, como demonstrado na [Tabela 2-3](#). Para a maioria das intervenções, o risco de desfecho varia de paciente para paciente. Por esse motivo, as medidas relativas de efeito recém-apresentadas, e que expressam apenas força ou poder terapêutico, não são suficientes para caracterizar o benefício do tratamento em situações específicas. Outras medidas, chamadas genericamente de expressões absolutas de benefício, levam em conta esse risco basal. RAR e NNT são medidas que expressam o chamado efeito absoluto. Além disso, uma medida de efeito pode expressar o potencial de dano ou lesão do tratamento, conhecido como número de pacientes que necessita tratar para induzir dano (NND), calculado utilizando-se a mesma fórmula do NNT, mas expressa prejuízo e não benefício. A mais tradicional das medidas, risco relativo (RR), compara o risco de evento que se deseja evidenciar entre os grupos experimental e controle. Por exemplo, se a incidência de bloqueio motor em pacientes sob analgesia obstétrica for de 10% com analgesia controlada pela paciente (ACP) e de 20% com infusão contínua, o RR é 0,5. Isso significa que, ao se usar ACP, evita-se 50% do bloqueio motor em analgesia obstétrica, com redução relativa de risco (RRR) de bloqueio motor de 0,5 (ou 50%) com ACP. A expressão desse efeito absoluto, mostrada pela RAR (20% - 10% = 10%), significa que o número de bloqueios motores evitados foi de 50% no grupo da analgesia por ACP. Outra forma de expressar um benefício absoluto é por meio do NNT, que é o inverso da redução absoluta de risco, que nesse caso é 10.

Tabela 2-3

Medidas de avaliação de benefício ou impacto de um tratamento

Medida	Definição	Fórmula para cálculo	Exemplo
Risco relativo (RR)	Razão entre incidência de eventos nos		$RR = \frac{10}{20} = 0,5$

	pacientes tratados e não tratados	$RR = \frac{\text{Incidência (intervenção)}}{\text{Incidência (controle)}}$	
Resolução relativa de risco (RRR)	Proporção de eventos que deixam de ocorrer com o tratamento	$RRR = 1 - RR$	$1 - 0,5 = 0,5 \leftrightarrow 50\%$
Redução absoluta de risco (RAR)	Número de eventos que deixam de acontecer nos indivíduos tratados	$RAR = \text{Risco (controle)} - \text{Risco (intervenção)}$	$(0,2 - 0,1) = 0,1 \leftrightarrow 10\%$
Número necessário para tratar (NNT)	Número de indivíduos a serem tratados para evitar um evento	$NNT = \frac{1}{RAR}$	$NNT = \frac{1}{0,1} = 10$
Diferença na média padronizada (DMP)	Magnitude do efeito no desfecho expresso como média	$DMP = \frac{GP \text{ placebo} - GT \text{ ativo}}{DP \text{ global da amostra}}$	Magnitude de efeito 0,2 = pequeno $\geq 0,4$ = moderado $\geq 0,8$ = grande

A diferença na média padronizada (DMP) é medida que pode ser usada para comparar eficácia de diferentes intervenções mensuradas de modo contínuo. A DMP quantifica magnitude do efeito (média) entre tratamentos, dividida pelo desvio padrão da amostra total, também denominada tamanho do efeito (*effect size*). No entanto, para maior precisão conceitual e para evitar confusão de interpretação, o termo sugerido é DMP, que expressa magnitude de efeito entre dois ou mais grupos de tratamento mensurados de modo contínuo. A DMP produz valor interpretável na direção e magnitude do efeito de uma intervenção, possibilitando comparar resultados entre estudos e indicar impacto do tratamento. Os valores de referência estão apresentados na [Tabela 2-3](#).

Referências

- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. Treatments for myocardial infarction. *JAMA*. 1992;268:240.
- Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. Evidence-based clinical practice. Part II – Searching evidence databases. *Rev Assoc Med Bras*. 2004 January-March;50(1):104–108.
- Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*. 2013;18(1):38–44.
- Claridge JA, Fabian TC. History and development of evidence- based medicine. *World J Surg*. 2005 May;29(5):547–553.

- Cruz DALM, Pimenta CAM. Prática baseada em evidências, aplicada ao raciocínio diagnóstico. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2005 maio-junho;13(3):415–422.
- Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA*. 1995;274:700.
- Fletcher RH, Fletcher SW. Evidence-based approach to the medical literature. *J Gen Intern Med*. 1997;12(Suppl 2):S5.
- Fletcher RH, Fletcher SW. *Clinical Epidemiology: The essentials*. 4th ed Baltimore: Lipincott Williams and Wilkins; 2005.
- Goodman SN, Berlin J, Fletcher SW, Fletcher RH. Manuscript quality before and after peer review and editing at *Annals of Internal Medicine*. *Ann Intern Med*. 1994;121:11.
- Haynes B, Haines A. Barriers and bridges to evidence based clinical practice. *BMJ*. 1998;317:273.
- Haynes RB, Wilczynski N, McKibbin KA, et al. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc*. 1994;1:447.
- Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. *BMJ*. 1999;319:1618.
- Magarey JM. Elements of a systematic review. *Int J Nurs Pract*. 2001 December;7(6):376–382.
- McKibbin KA, Walker-Dilks CJ. Beyond ACP Journal Club: how to harness MEDLINE for therapy problems. *ACP J Club*. 1994;121(Suppl 1):A10.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123:A12.
- Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. 2nd ed Boston: Little, Brown Co; 1991.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, et al. *Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM*. 2nd ed Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
- Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated?. *JAMA*. 2001;286:1461.
- Stevens KR. Systematic reviews: the heart of evidence-based practice. *AACN Clin Issues*. 2001 November;12(4):529–538.
- Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence- based practice. *Appl Nurs Res*. 2002 August;15(3):197–198.
- Thabane L, Thomas T, Ye C, Paul J. Posing the research question: not so simple. *Can J Anaesth*. 2009 Jan;56(1):71–79.
- Users Guide to the Medical Literature: A manual for evidence-based clinical practice. AMA Press, Chicago 2002.
- West CP. Why do our questions matter? Adopt the PICOT approach. *The Hospitalist*. 2005;9:32–34.
- Wyatt J, Guly H. Identifying the research question and planning the project. *Emerg Med J*. 2002 July;19(4):318–321.

Introdução à Farmacologia da Dor

Iraci Lucena da Silva Torres

Stefania Giotti Cioato

Para que possam sobreviver, é necessário que, na interação com o meio ambiente, os organismos vivos tenham a capacidade de reconhecer e reagir a estímulos nocivos para evitá-los. A dor é uma sensação essencial nesse contexto, evoluindo em todos os seres complexos ao longo do tempo para minimizar os danos tecidual e celular. A International Association of Studies of Pain (IASP) descreve dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrito quanto a tais danos. É a descrição da dor como “experiência” que a diferencia da nocicepção. A nocicepção é um processo neural pelo qual estímulo térmico, mecânico ou químico é detectado e codificado. Já a dor resulta de uma interação complexa entre sistemas de sinalização, modulação de centros superiores e percepção do indivíduo. Portanto, enquanto os processos fisiológicos envolvidos na dor podem ser descritos, sua percepção e seu significado global são únicos, podendo ser modificados pelo contexto afetivo, cultural e pelas perspectivas cognitivas individuais, na tradução do estímulo nociceptivo em sensação dolorosa.

Melzack (1999) descreve as vias da dor como um sistema complexo, dinâmico, sensorial, cognitivo e comportamental que detecta, integra e coordena respostas protetoras a estímulos nocivos que ameaçam integridade tecidual ou sobrevivência do organismo. Esse mecanismo de defesa inclui desde reflexos medulares primitivos, a única proteção de organismos simples, até respostas emocionais complexas em seres humanos que, consciente ou inconscientemente, experimentam a sensação dolorosa. Por conseguinte, a percepção da dor é uma experiência individual, e sua identificação e seu tratamento devem considerar as particularidades individuais. Nesse contexto, apesar de o controle da dor, sobretudo a crônica, ser prioridade terapêutica, ainda há limitações quanto a seu manejo, como dificuldades de avaliação, subestimação da dor relatada pelos pacientes, equívocos no adequado uso de analgésicos e anti-inflamatórios,

presença de efeitos adversos e de lacunas no tratamento, principalmente quando a dor é relacionada com dano ou disfunção do sistema nervoso, de acordo com alguns estudos de Bruguerolle e Labrecque (2007), e Dworkin et al. (2007).

Fisiopatologia da dor

A experiência dolorosa é o produto final de uma complexa rede de processamento de informações ([Figura 3-1](#)). Esse processo inicia-se na periferia, na qual órgãos, como pele e estruturas subcutâneas (incluindo articulações e músculos), apresentam uma subpopulação de fibras nervosas periféricas aferentes, denominadas nociceptores. Neurônios nociceptivos são especializados em detectar e responder a estímulos nocivos térmicos, mecânicos e químicos, transmitindo essas informações ao sistema nervoso central (SNC) por meio de potenciais elétricos.

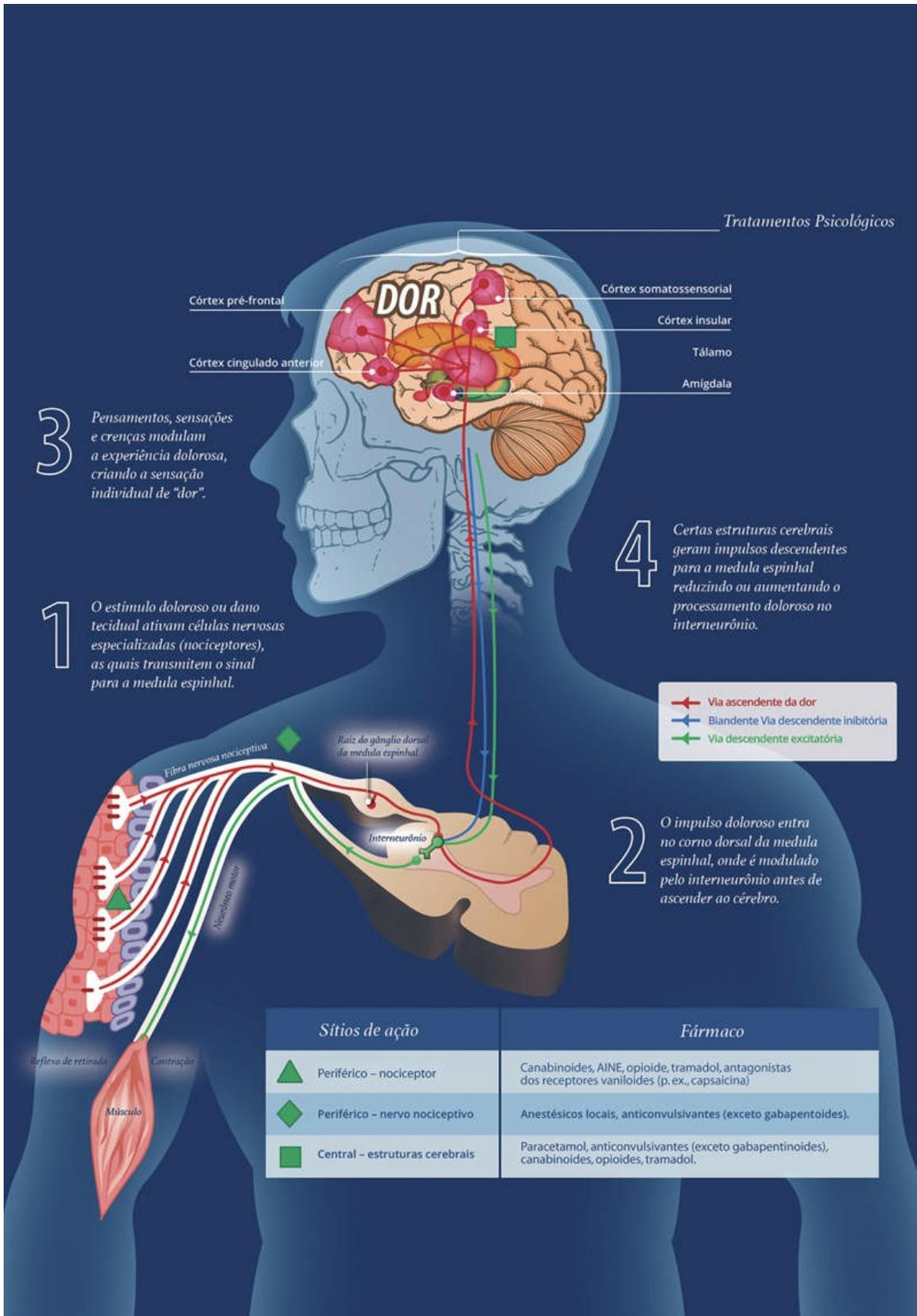


FIGURA 3-1 Vias de dor: percepção do estímulo nociceptivo e

formação da experiência dolorosa.

Há três tipos de fibras aferentes, classificadas de acordo com características que determinam o padrão de propagação do estímulo doloroso e que se diferenciam por estrutura, diâmetro e velocidade de condução. Fibras do tipo A β são mielinizadas, com diâmetro maior que 10 μm e velocidade de condução entre 30 e 100 m/s; têm baixo limiar de ativação; são responsáveis pela conversão da informação tátil; e propagam estímulos de intensidade acentuada e de curta duração. As fibras do tipo A δ são pouco mielinizadas, com diâmetro entre 2,0 e 6,0 μm e velocidade de condução entre 12 e 30 m/s; e apresentam alto limiar de ativação, respondendo a estímulos térmicos e mecânicos, responsáveis pela resposta dolorosa rápida. As fibras do tipo C são desmielinizadas, com diâmetro entre 0,4 e 1,2 μm e velocidade de condução entre 0,5 a 2,0 m/s; e são fibras polimodais, sensíveis a estímulos térmico, mecânico e químico, responsáveis pela resposta dolorosa lenta e difusa, por vezes secundária à ação das fibras A β (Millan, 1999; Perl, 2007). Entre as fibras C, há um tipo em particular de nociceptores, chamados originalmente de nociceptores silentes, que são insensíveis ao estímulo mecânico na ausência de lesão tecidual. Esses nociceptores são sensíveis a estímulos químicos, participando do processo doloroso quando há presença de componentes inflamatórios, sendo, nesse contexto, ativados por estímulos térmicos e mecânicos (Basbaum et al., 2009).

O estímulo nocivo ativa nociceptores por meio da despolarização de terminações nervosas de axônios aferentes. A membrana dos nociceptores tem vários tipos de receptores, como a família de canais iônicos do tipo receptores de potencial transitório (em inglês, *transient receptor potential* – TRP), e receptores purinérgicos que convertem a energia do estímulo nocivo térmico, mecânico ou químico em potencial elétrico despolarizante. Essa atividade elétrica é ampliada pela abertura de canais de sódio induzindo potenciais de ação.

Entre os canais TRP, os mais evidentes na tradução do estímulo nociceptivo são os receptores de potencial transitório do tipo vaniloide (em inglês, *transient receptor potential vanilloid* – TRPV) TRPV1, TRPV2 e TRPM8. O canal TRPV1 é expresso somente em neurônios nociceptivos, ativados por capsaicina, altas temperaturas (> 43°C) e pela redução do pH (p. ex., tecido inflamado). O canal TRPV2 é expresso predominantemente nos terminais das fibras A δ e ativado por temperaturas altas (> 50°C). O canal TRPM8 é ativado por baixas temperaturas e por agentes químicos como mentol.

Nociceptores também expressam receptores purinérgicos ionotrópicos (P2X) e metabotrópicos (P2Y), que são ativados pela liberação de nucleotídeos de adenina (adenosina di e trifosfato – ADP e ATP, respectivamente) secundária à ruptura celular após dano tecidual. Além desses, também estão presentes os canais iônicos acidossensíveis (em inglês, *acid-sensing ion channel* – ASIC), expressos em neurônios mecanossensitivos de limiares baixo e alto. Os ASICs são ativados pelo aumento da concentração do íon hidrogênio decorrente de lesões isquêmicas ou inflamação, concomitantes ao processo doloroso.

Uma vez que o estímulo é capaz de superar o limiar de ativação do neurônio aferente primário, a condução do sinal requer geração de potencial de ação por meio da

despolarização por abertura de canais de sódio dependentes de voltagem ou da hiperpolarização por abertura de canais de potássio. Os canais de sódio Nav 1.3, 1.7, 1.8 e 1.9 são encontrados no gânglio da raiz dorsal e estão envolvidos na geração de potencial de ação e na propagação do estímulo. Há um aumento da expressão de Nav 1.3 no gânglio da raiz dorsal de axônios lesados, sendo que esse canal apresenta propriedades cinéticas que facilitam a descarga repetitiva. Assim, a grande densidade de canais de sódio dependente de voltagem, no nervo lesado, pode fazer com que a despolarização neuronal permaneça mais tempo que o período refratário dos canais de sódio adjacentes, possibilitando que o potencial de ação se propague de maneira antidrômica (de proximal para distal) nos nervos (Gold e Gebhart, 2010).

Rexed, em 1952, subdividiu a substância cinzenta da medula espinhal (ME) em dez lâminas, sendo as lâminas I a VI correspondentes ao corno dorsal. A maioria das fibras A δ e C tem suas terminações localizadas superficialmente nas lâminas I (zona marginal) e II (substância gelatinosa), com um pequeno número de fibras A δ em lâminas mais profundas. As fibras A β inervam predominantemente as lâminas III e IV (*nucleus proprius*). Os interneurônios excitatórios e inibitórios que regulam fluxo de informação nociceptiva estão localizados nas camadas profundas das lâminas V e VI.

A organização neuronal da ME, suas propriedades receptivas e sua função no processamento sensorial determinam em parte as características da dor. Axônios dos neurônios aferentes primários entram na ME e no tronco cerebral por meio dos pares de nervos cranianos V, VII, IX e X, e se destacam das fibras mais espessas, organizando-se no feixe ventrolateral de raízes. Os axônios dos neurônios aferentes fazem parte do trato de Lissauer e comunicam-se com os neurônios de segunda ordem distribuídos no corno dorsal da ME. A substância cinzenta espinhal contém corpos celulares de neurônios espinhais, enquanto a substância branca tem axônios que ascendem ou descendem do encéfalo (Millan, 1999; Almeida et al., 2004; Basbaum e Jessell, 2013).

Os neurônios aferentes primários comunicam-se com os interneurônios e com os neurônios secundários no corno dorsal da ME. Quando um potencial de ação excitatório alcança o terminal pré-sináptico do neurônio aferente, os canais de sódio dependente de voltagem são abertos. O influxo de cálcio leva ao acoplamento e à exocitose de vesículas, liberando o neurotransmissor específico, transformando a sinalização (elétrica) dos nociceptores em sinapses químicas no corno dorsal da ME. O glutamato é o neurotransmissor primário liberado dos terminais centrais dos nociceptores, exercendo ação excitatória nos alvos pós-sinápticos em neurônios de segunda ordem por meio da ativação dos receptores ionotrópicos de alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Neuropeptídeos como substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (em inglês, *calcitonin gene related peptide* – CGRP), somatostatina e galanina são liberados como cotransmissores por vários nociceptores com axônios não mielinizados.

Os interneurônios excitatórios e inibitórios regulam o fluxo de informações nociceptivas e promovem interação entre estímulo nociceptivo aferente e eferente, sendo responsáveis por sua chegada às estruturas supraespinhais. Esses neurônios apresentam diferenciações conforme o tipo de convergência sensitiva e são classificados em três grupos distintos. Os **neurônios nociceptivos**, localizados nas lâminas I, II, V e VII, respondem exclusivamente ao estímulo nocivo proveniente de fibras A δ e fibras C

polimodais. Seus campos receptivos são puntiformes e apresentam organização somatotrópica, principalmente na lâmina I, e limitação na resposta gradual a estímulos de diferentes intensidades. Além disso, estão envolvidos na codificação da localização e na qualidade do estímulo. Os **neurônios do tipo ampla faixa dinâmica** (em inglês, *wide dynamic range* – WDR), localizados nas lâminas I, II, IV, V, VI, X e no corno anterior, respondem a estímulos químicos, térmicos e mecânicos provenientes das fibras A β , A δ e C, e são capazes de codificar a intensidade do estímulo. Os campos dos receptores dos neurônios WDR são localizados de maneira organizada nas regiões centrais do corno dorsal da ME, respondendo de modo gradual a estímulos de intensidade inócua à nociva e variando a área ativada de acordo com a intensidade do estímulo. Em razão das convergências de fibras nociceptivas e não nociceptivas, esses neurônios apresentam um papel fundamental nos mecanismos de supressão segmental da dor envolvidos na teoria das portas da dor. Os **neurônios de baixo limiar ou não nociceptivos**, localizados nas lâminas I, II e IV, agem indiretamente no mecanismo de supressão segmental e respondem apenas a estímulos inócuos, como mecânicos de baixa intensidade, térmicos e proprioceptivos propagados pelas fibras A δ e A β (Millan, 1999; Schaible e Grubb, 1993).

Desde o corno dorsal da ME, os axônios de neurônios de segunda ordem formam ramos aferentes que transmitem o impulso nociceptivo a estruturas do tronco cerebral e do diencéfalo, incluindo tálamo, substância periaquedutal (em inglês, *periaqueductal gray matter* – PAG), região parabraqueal, formação reticular da medula, complexo amigdalóide, núcleo septal e hipotálamo, formando dois diferentes sistemas. O primeiro, mais antigo, atravessa a região medial do tronco cerebral e é formado pelos tratos espinotalâmico, espinoreticular e espinomesoencefálico. O outro sistema, mais recente, ocupa a região lateral do tronco cerebral e é formado pelos tratos espinohipotalâmico e espinocervical e pelo feixe pós-sináptico do corno dorsal (Millan, 1999; Almeida et al., 2004).

O trato espinotalâmico é a mais proeminente via nociceptiva ascendente na ME. Os axônios originam-se de neurônios nociceptivos, WDR e de baixo limiar. A maioria dos axônios cruza a linha média da ME em seu segmento de origem e ascende na substância branca anterolateral, terminando no núcleo talâmico, que faz parte do sistema lateral talamocortical, envolvido na codificação do estímulo sensorial.

O trato espinoreticular contém axônios dos neurônios nociceptivos, WDR e de baixo limiar que se projetam nas lâminas V, VII e VIII. Os axônios desse trato não cruzam a linha média da ME. Essas aferências estão envolvidas nas características motivacionais e afetivas, assim como as respostas neurovegetativas à dor. Esse trato é uma importante via de modulação do mecanismo de supressão segmental pela ativação das estruturas do tronco cerebral responsável pela supressão descendente.

O trato espinomesoencefálico contém principalmente axônios de neurônios nociceptivos, WDR e de baixo limiar. As informações transmitidas ao longo desse trato contribuem para o componente afetivo da experiência dolorosa, uma vez que alguns neurônios chegam ao núcleo parabraquial, que apresenta projeções neuronais na amígdala, o núcleo do sistema límbico. As projeções dos neurônios WRD e dos neurônios nociceptivos que alcançam a parte dorsal da PAG apresentam características excitatórias na transmissão aferente nociceptiva e aquelas que se projetam na porção

ventral da PAG ativam mecanismos responsáveis pela inibição dos estímulos aferentes.

O trato espino-hipotalâmico origina-se de neurônios nociceptivos, WDR e de baixo limiar. O modelo de aferências desse trato sugere que as projeções podem contribuir para o sistema neuroendócrino autonômico, respostas motivacionais/afetivas e alertas para experiências dolorosas com origem visceral ou somática. Sugere-se que a integração com o sistema nervoso autonômico ocorra de projeções dos núcleos lateral, dorsomedial, supraquiasmático e supraóptico, presentes no hipotálamo por meio de aferências do núcleo dorsal vagal e neurônios pré-ganglionares da coluna intermediolateral.

O trato espinocervical origina-se de neurônios WDR e de baixos limiares, e suas funções compreendem discriminação sensorial, características motivacionais/afetivas e características autonômicas da dor, representando um centro integrador e modulador sensorial das aferências na ME. O feixe pós-sináptico do corno dorsal origina-se de neurônios nociceptivos, WDR e de baixo limiar representando a maior via aferente de informação de origem visceral, exercendo um papel importante na integração entre as projeções da pele e órgãos abdominais até o tálamo. Além disso, há o envolvimento dessa via na cinestesia, discriminação entre dois pontos e nos componentes sensoriais, discriminativos e motivacionais/afetivos da dor.

Com base em interações dos impulsos sensoriais na medula espinhal, as vias aferentes nociceptivas originam diferentes modelos de projeções até estruturas subcorticais e corticais. Os componentes sensorial-discriminativos e afetivo-cognitivos referentes à experiência dolorosa são atribuídos ao impulso nociceptivo. Inúmeras estruturas estão relacionadas com o processo modulatório da sensação dolorosa, principalmente o tronco encefálico e estruturas do diencefalo, incluindo tálamo, substância periaquedutal, região parabraqueal, formação reticular da medula, complexo amigdalóide, núcleo septal e hipotálamo. Não há um “centro de dor” específico, mas, sim, um conjunto de estruturas em diferentes regiões corticais denominado “matriz da dor”, incluindo córtex somatossensorial primário e secundário, córtex insular, córtex anterior cingulado e córtex pré-frontal que poderá ser ativada durante uma experiência dolorosa (D’Mello e Dickenson, 2008).

As projeções medulares para o tronco encefálico são particularmente importantes, uma vez que integram a atividade nociceptiva aos processos homeostáticos, excitatórios e autonômicos, assim como atuam na transmissão indireta de informações nociceptivas para outras regiões corticais após o processamento no tronco encefálico. A capacidade de influência direta das projeções do tronco encefálico nas atividades medular e cortical sugere que essas vias modulem a experiência dolorosa (Tracey e Mantyh, 2007).

Kuner (2010) descreve o tálamo como a principal área do processamento somatossensorial. Axônios seguem por meio do trato lateral e espinotalâmico medial até o núcleo medial e lateral, do qual neurônios se projetam para o córtex somatossensorial primário e secundário, ínsula, córtex anterior cingulado e córtex pré-frontal. Essas áreas interagem com outras do encéfalo e modulam a percepção da dor. Além disso, os núcleos de retransmissão do tálamo estão sujeitos a processos de plasticidade induzidos por atividade na ME e têm papel essencial na filtração e no processamento da informação sensorial transmitida até o córtex cerebral.

Sabe-se que a ativação de áreas do mesencéfalo e da ME pode exercer controle

bidirecional da nocicepção, sendo que o sistema descendente de modulação da dor possibilita a regulação do processo nociceptivo em várias circunstâncias, principalmente por meio do corno dorsal da ME. A excitabilidade da ME é diretamente influenciada por impulsos descendentes que se originam no córtex cerebral, favorecendo a modulação facilitatória (promovendo pró-nocicepção) ou inibitória (promovendo antinocicepção). Não há uma separação anatômica absoluta entre as estruturas envolvidas nos mecanismos de facilitação ou inibição da dor (Gebhart, 2004).

A PAG recebe informações do córtex cerebral, sendo capaz de ativar o sistema inibitório endógeno descendente com impulsos nociceptivos mediados por opioides. É importante na modulação de impulsos nociceptivos e na percepção da dor por meio de interações com projeções ascendentes e descendentes de áreas corticais, que estabelecem conexões com a amígdala, exercendo modulação descendente da dor primariamente por meio de interações recíprocas com a medula rostro-ventromedial (em inglês, *rostro-ventromedial medula* – RVM). A RVM pode facilitar ou inibir os impulsos nociceptivos, agindo no controle da facilitação descendente da dor. Assim, essas estruturas promovem um mecanismo pelo qual áreas corticais e subcorticais podem influenciar a nocicepção.

A RVM inclui o núcleo serotoninérgico maior, o núcleo magno da rafe e populações de neurônios gabaérgicos, todos com projeções descendentes para a ME e que recebem impulsos da PAG, tálamo, região parabraquial e *locus coeruleus* noradrenérgico. Sabe-se que a ativação de projeções da RVM promove liberação de serotonina na ME, tanto proveniente de terminações de projeções diretas, quanto de interneurônios medulares. Entretanto, a serotonina liberada da ME pode ser pronociceptiva ou antinociceptiva, dependendo do subtipo do receptor ativado.

Em contrapartida, os mecanismos de inibição descendente envolvem a liberação de norepinefrina na medula espinhal a partir de projeções de regiões do tronco encefálico, como o *locus coeruleus*. Na medula espinhal, a ativação dos receptores alfa-2 adrenérgico localizados no corno posterior inibe a transmissão da informação dolorosa, resultando em analgesia.

A ativação de receptores opioidérgicos localizados em terminais centrais e periféricos de fibras nociceptivas aferentes por opioides endógenos, como endorfinas e encefalinas, tem a capacidade de modular a informação nociceptiva. Altas concentrações de receptores de opioides são encontradas na PAG, no núcleo magno da rafe, na ME, no hipotálamo e no hipocampo. A ativação de receptores opioidérgicos interneuronais na ME promove hiperpolarização dos neurônios, resultando em inibição do disparo e liberação de substância P, que bloqueia a transmissão dolorosa. O circuito composto pela PAG, o *locus coeruleus* e o núcleo magno da rafe, por sua vez, contribui também para a via descendente de supressão da dor, inibindo a chegada de informação nociceptiva ao nível da ME.

Em resumo, a experiência dolorosa é o produto final de uma complexa rede de processamento de informações. Após um dano tecidual periférico, uma cascata de eventos envolvendo as aferências sensoriais primárias é desencadeada. O estímulo nocivo é transformado em potenciais de ação, transferidos por meio de fibras nervosas periféricas. Múltiplas substâncias químicas e mediadores inflamatórios são liberados dos nociceptores ativados e células não neuronais que residem ou se deslocam até a

área lesionada (incluindo mastócitos, basófilos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, queratinócitos e fibroblastos). O acúmulo de substâncias endógenas liberadas, denominado “sopa inflamatória”, inclui moléculas sinalizadoras, neurotransmissores, peptídeos (como a substância P e a bradicinina), eicosanóides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), neurotrofinas (como fator de crescimento neuronal, em inglês, *nerve growth factor* – NGF) e citocinas pró-inflamatórias (como interleucina IL-1 β e fator de necrose tumoral α , em inglês, *tumor necrosis factor* α – TNF- α), assim como proteases e prótons extracelulares. Notavelmente, os nociceptores expressam um ou mais receptores ativados por esses agentes pró-inflamatórios e pró-álgicos.

Especificamente após dano axonal de um nervo periférico é desencadeada a degeneração walleriana. O axônio e a bainha de mielina são degradados, e macrófagos e outros tipos de células imunes (neutrófilos, células T) são liberados para o tecido. Ainda há o envolvimento dos receptores da família TRP, principalmente o receptor TRPV1, e de segundos mensageiros, como o AMP cíclico (adenosina 3,5-monofosfato cíclico-cAMP), proteína kinases (como a *mitogen-activated protein kinase* – MAPK) e o óxido nítrico, que promovem alterações funcionais e estruturais que perpetuam a experiência dolorosa. Esse conjunto de eventos no local da injúria é denominado sensibilização periférica e representa um tipo de plasticidade funcional decorrente da estimulação do nociceptor (Woolf e Ma, 2007; Bessou e Perl, 1969).

Na maioria dos casos, a sensibilização periférica resulta de alterações no ambiente químico da fibra nervosa, associadas à injúria e à inflamação. Nociceptores continuamente estimulados apresentam um aumento da sensibilidade indexada pela redução do limiar, levando ao aumento e prolongamento da resposta a estímulos nociceptivos. A persistência da lesão induz modificações que acentuam a excitabilidade da fibra nervosa, fazendo crescer a sensibilidade ao toque e à temperatura, assim como a persistência do processo inflamatório reduz o limiar de excitação dos nociceptores polimodais, que passam a responder a estímulos normalmente inócuos, caracterizando a alodinia. A ativação dos nociceptores por estímulos nociceptivos induz a hiperalgesia primária no sítio da lesão, responsável por resposta mais intensa que aquela desencadeada em estados não sensibilizados. É decorrente da ação das substâncias algogênicas, aumentando a resposta a estímulos supraliminares e diminuindo o limiar de ativação dos nociceptores. A hiperalgesia secundária é caracterizada pela sensibilização da área adjacente ou remota ao local da injúria inervada pelo mesmo segmento da hiperalgesia primária, dada a maior capacidade de resposta dos neurônios do corno dorsal, que inervam o segmento da fonte primária da lesão. Esse tipo de hiperalgesia não é causado pela sensibilização da terminação nervosa, mas, sim, em decorrência de alterações no processamento da informação nociceptiva no SNC. Embora a indução da hiperalgesia secundária exija atividade nociceptiva nas fibras nervosas, sua continuidade e manutenção independem do estímulo aferente (Latremoliere e Woolf, 2009; Sandkühler, 2009; Fletcher et al., 1996; Schaible, 2007).

O aumento da capacidade de resposta dos neurônios centrais à sinalização de nociceptores periféricos promove alterações no processamento sensorial cerebral, mau funcionamento do mecanismo antinociceptivo descendente, aumento da atividade da rota facilitatória da dor e somação temporal e espacial do estímulo doloroso,

promovendo um estado de hiperexcitabilidade no SNC, denominado sensibilização central. Esse fenômeno é decorrente de alterações dos impulsos periféricos, com aumento da excitabilidade de neurônios nociceptivos, descargas persistentes após estímulos repetidos e ampliação dos campos receptivos de neurônios do corno dorsal da ME. Apesar de a sensibilização central ser primeiramente descrita no corno dorsal da ME, alterações sinápticas semelhantes ocorrem em estruturas envolvidas com o aspecto emocional, intrínseco à sensação dolorosa, como amígdala, giro anterior cingulado e córtex pré-frontal, induzindo alterações cognitivas e de humor em longo prazo. No circuito neural, sinais nociceptivos oriundos do dano nervoso são modulados pela inibição ou facilitação supraespinal descendente, que converge nos neurônios do corno dorsal da ME. Em nível celular, a transmissão do impulso nociceptivo junto ao SNC é regulada por elementos celulares como canais iônicos, receptores glutamatérgicos e gabaérgicos e citocinas inflamatórias liberadas das células gliais ativadas.

A lesão periférica aumenta a excitabilidade neuronal na ME pela ativação dos receptores excitatórios de glutamato, além de induzir a dessensibilização (em inglês, *downregulation*) dos transportadores de glutamato responsáveis pela manutenção da homeostase sináptica. A ativação dos receptores AMPA nos neurônios do corno dorsal da ME é responsável pela resposta ao estímulo doloroso agudo, uma vez que os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) estão fisiologicamente bloqueados pelo íon de magnésio. Esse bloqueio é removido por meio da despolarização repetitiva, resultando na amplificação e no prolongamento do estímulo doloroso no corno dorsal da ME. Consequentemente, o aumento da disponibilidade de glutamato regional, secundário à perda dos seus transportadores, resulta em maior e persistente ativação de receptores ionotrópicos (NMDA e AMPA) e metabotrópicos (em inglês, *metabotropic glutamate receptors* – mGluRs) de glutamato, levando à redução do limiar de ativação dos neurônios e ao aumento da excitabilidade e da neurotoxicidade. O *wind up* é caracterizado pelo aumento progressivo da frequência e magnitude dos disparos dos neurônios do corno dorsal da ME. Esse fenômeno é induzido pela ativação das fibras C, estimulando a liberação de glutamato e produzindo a despolarização necessária para a remoção do bloqueio voltagem-dependente exercido pelo magnésio nos receptores NMDA. Consequentemente, ocorre aumento da condutividade de cálcio a cada estímulo repetido e de mesma intensidade, com o funcionamento dos receptores. Atividade glutamatérgica medular pode iniciar cascata de sinalização intracelular, incluindo ativação da proteína cinase C, resultando em neuroplasticidade na ME em longo prazo (Malmberg et al., 1997; Cohen e Mao, 2014; Li et al., 1999; Rocha et al., 2007).

Adicionalmente, outro mecanismo que ocorre em paralelo à sensibilização central é a potencialização de longa duração (em inglês, *long-term potentiation* – LTP). Apesar de estudado mais extensivamente em hipocampo e outras áreas corticais, esse fenômeno pode ser provocado também na ME. A LTP é decorrente de uma sequência de estímulos nociceptivos breves e de alta frequência, que provoca a ativação de receptores AMPA e de canais de cálcio e resposta pós- -sináptica prolongada e excitatória. Sabe-se que mais de 100 moléculas estão implicadas como mediadores e moduladores da LTP hipocampal, sendo muitos destes envolvidos com sensibilização central medular e subsequente geração da hipersensibilidade à dor. A similaridade dessas formas de

plasticidade sináptica é bastante marcada, particularmente pela regulação pós-translacional de receptores AMPA e NMDA (Ji et al., 2003).

Nesse contexto, a inibição medular desempenha um papel significativo no controle da transmissão nociceptiva. A atividade contínua, que parte das aferências primárias, tem sido demonstrada como uma das causas da degeneração dos interneurônios inibitórios do corno dorsal da ME que contêm ácido gama-aminobutírico (GABA), que contribui para a desinibição e o aumento da sensibilidade. Alterações no equilíbrio entre inibição e facilitação podem contribuir para a manutenção da dor neuropática, sendo que os centros supraespinais, incluindo o tronco cerebral, têm papel fundamental nesse processo (Saadé e Jabbur, 2008; Jensen e Finnerup, 2009).

Classificação e avaliação da dor

Do ponto de vista clínico e utilizando o critério temporal proposto pela IASP, a dor diferencia-se em dois tipos de dor: aguda e crônica (Figura 3-2).

Classificação da dor

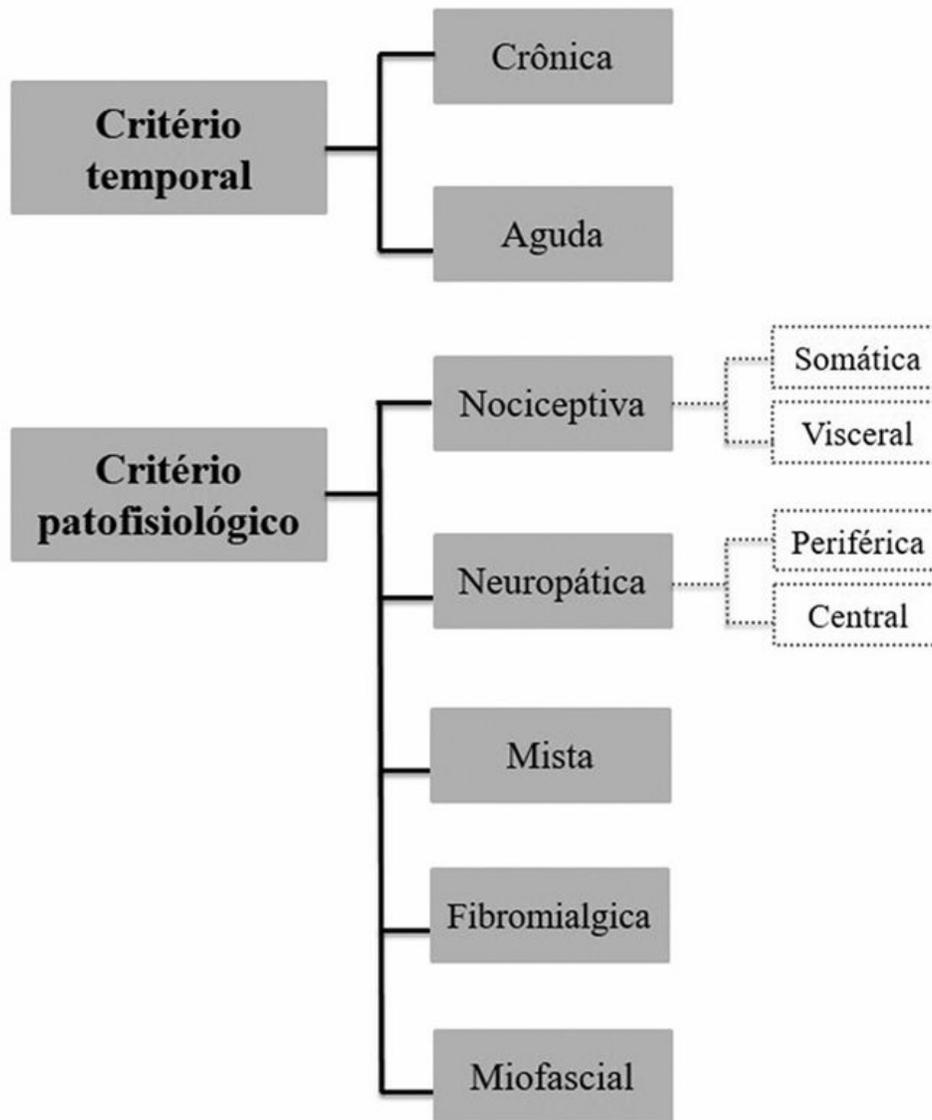


FIGURA 3-2 Esquema de classificação da dor segundo critério temporal e critério patofisiológico.

A dor aguda tem caráter fisiológico, é deflagrada por lesão corporal e tem função de alerta e defesa, contribuindo para a preservação da vida. Normalmente é de breve duração, provocada por estímulo nociceptivo periférico e/ou reação inflamatória, apresentando relação causa-efeito bem determinada. Associa-se a respostas neurovegetativas, como aumento da pressão arterial, taquipneia, taquicardia, agitação psicomotora e ansiedade. Além disso, ocorre vocalização, fácies de dor e posturas de proteção da área dolorosa.

A dor crônica tem caráter patológico, não apresenta relação causa-efeito bem definida e frequentemente não se encontra uma causa periférica que a justifique. Insidiosa, não tem função de alerta ou defesa, é gradativamente incapacitante e relaciona-se a alteração de mecanismos centrais de nocicepção. São adotados parâmetros temporais, com base na experiência médica, para classificar a dor crônica, considerando três meses de dor como o ponto mais conveniente de transição da dor aguda à dor crônica não maligna. A dor crônica permanece na ausência de lesão real, produz alterações persistentes no comportamento psicomotor (emocional) podendo levar a incapacidades física e mental.

Além do tempo, o mecanismo patofisiológico da dor pode ser utilizado para classificá-la em dor de predomínio nociceptivo, dor de predomínio neuropático e dor mista ([Figura 3-2](#)). A dor nociceptiva ocorre por ativação de receptores de dor por lesão tecidual cursando com inflamação, traumas ou isquemias, e é relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares. É dita somática quando acomete pele e tecidos mais profundos, sendo bem localizada; visceral quando acomete estruturas abdominais ou torácicas, é descrita como uma dor profunda e algumas vezes referida (sentida em um ponto distante do estímulo nociceptivo). A dor neuropática é definida como uma dor causada por lesão ou doença no sistema somatossensorial e representa uma síndrome dolorosa crônica, desencadeada após lesão traumática ou patológica do nervo e/ou vias sensoriais na ME ou no encéfalo. Após uma lesão, pode haver perda de sensibilidade no território de inervação correspondente aos nervos danificados ou às projeções periféricas dessas estruturas do SNC, assim como pode haver representação sensorial anormal da dor. Do ponto de vista anatômico, a dor neuropática pode ser classificada como central e periférica, dependendo da localização da lesão primária. A dor neuropática periférica resulta de lesão no sistema nervoso periférico causado por traumatismo mecânico, doença metabólica, infecções, invasões tumorais; a dor neuropática central, na maioria das vezes, é resultado de lesões na ME, acidente vascular cerebral e esclerose múltipla, epilepsia e outras doenças neurodegenerativas. A dor mista é a mais frequente na prática clínica, resultante do acometimento de raízes nervosas e nervos gerando dor neuropática e também de estruturas musculoesqueléticas, como ossos e articulações, promovendo dor nociceptiva.

À parte dessa classificação, estão a dor miofascial e a fibromiálgica, uma vez que essas não se enquadram nas características da dor nociceptiva e neuropática e são bastante prevalentes. A dor miofascial é uma síndrome caracterizada por pontos-gatilho distribuídos ao longo de músculos, inserções tendinosas e fáscias. O diagnóstico é estabelecido na presença de, pelo menos, um dos seguintes fenômenos: sensibilidade aumentada sobre um ponto de espessamento muscular, resposta muscular local à manipulação do ponto-gatilho, dor referida, reprodução da dor usual, restrição de amplitude de movimento, fraqueza sem atrofia ou sintomas autonômicos associados. A fibromialgia é caracterizada por dor crônica generalizada que não pode ser atribuída a uma disfunção musculoesquelética definida e é associada a sintomas como fadiga, alterações de sono, disfunção cognitiva e episódios depressivos (veja mais detalhes no [Capítulo 6](#)).

Para o tratamento satisfatório da dor, é necessária uma avaliação acurada da sua origem, a compreensão dos diferentes padrões e tipos de dor, além do conhecimento

dos tratamentos disponíveis no contexto atual. Em razão da subjetividade da experiência dolorosa, a anamnese adequada, provendo história clínica completa com informações relacionadas tanto com os mecanismos fisiopatológicos da dor, quanto com o estado emocional do indivíduo, é essencial para nortear intervenções farmacológicas, investigando repercussões na vida do paciente, assim como os fatores psicossociais que podem influenciar a dor. Instrumentos para uniformizar o acompanhamento de portadores de queixas álgicas, como questionários e índices, são utilizados para quantificar a intensidade da dor, sua repercussão na vida diária e na qualidade de vida, podendo ser unidimensionais (avaliam apenas uma característica da dor, geralmente a intensidade) ou multidimensionais (avaliam a dor em várias dimensões).

Com relação às escalas unidimensionais, a escala análogo-visual (EAV) é o parâmetro de avaliação da intensidade da dor mais utilizado. É composta de uma linha de 10 cm com extremidades numeradas em 0 e 10, sendo 0 a ausência de dor e 10 a pior dor possível, na qual o indivíduo assinala a intensidade do sintoma doloroso naquele momento. Para populações específicas, como idosos e crianças, foram desenvolvidas escalas utilizando recursos visuais como expressões faciais para facilitar o entendimento da avaliação.

Entre as escalas multidimensionais, a escala de dor LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*), já validada para o português do Brasil e preconizada pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas em dor crônica do Ministério da Saúde, possibilita a diferenciação com boa confiabilidade da dor de predomínio nociceptivo, neuropático ou mista. Consta de duas seções (uma para aspectos qualitativos e outra para aspectos sensitivos da dor), com pontuação de 0 a 24 (Picon et al., 2012; Schestatsky et al., 2011). O inventário breve de dor em sua forma reduzida (em inglês, *Brief Pain Inventory – BPI*) faz uso de uma escala de 0 a 10 para avaliar intensidade, interferência da dor na habilidade para caminhar, atividades diárias do paciente, no trabalho, atividades sociais, humor e sono. Nessa escala, a dor avaliada é a do momento da realização do questionário, a mais intensa, a menos intensa e a média da dor das últimas 24 h. Por fim, o questionário McGill de Dor (em inglês, *McGill Pain Questionnaire – MPQ*) avalia aspectos da dor por meio de descritores que o indivíduo escolhe para caracterizá-la. São avaliados aspectos sensoriais, discriminativos, afetivo-motivacionais e cognitivos, além do diagrama corporal para a localização da dor (Pimenta e Teixeira, 1996).

Tratamento da dor

A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere a Escada Analgésica com três degraus para organização e padronização do manejo da dor de acordo com a intensidade de dor do indivíduo (Figura 3-3). O primeiro degrau representa as dores fracas (pontuação na EAV de 1 a 3) e recomenda o uso de analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides. O segundo degrau representa as dores moderadas (pontuação na EAV de 4 a 6) e recomenda o uso de opioides fracos, associados ou não aos analgésicos não opioides e anti-inflamatórios não esteroides. O terceiro degrau representa as dores fortes (pontuação na EAV de 7 a 10) e recomenda o uso de opioides fortes, associados

ou não aos anti-inflamatórios não esteroides. Em todos os degraus da escada podem ser utilizados fármacos adjuvantes para o tratamento da dor quando há indicação, como corticoides, antidepressivos e anticonvulsivantes.

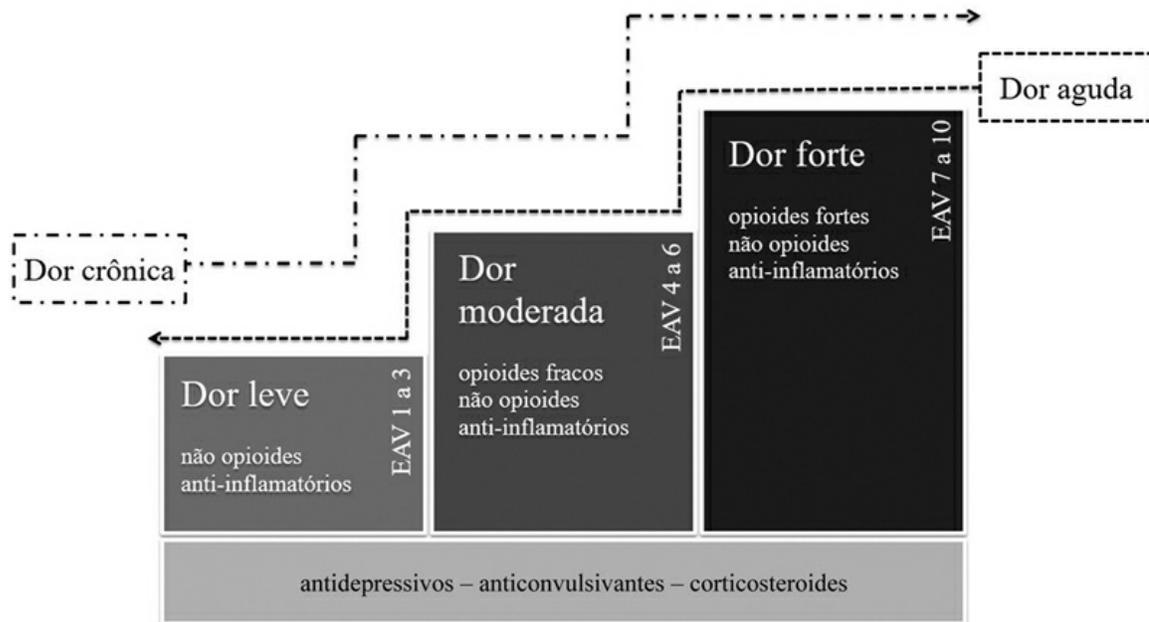


FIGURA 3-3 Escada analgésica: tratamentos farmacológicos e não farmacológicos da dor aguda e da dor crônica a partir da pontuação na Escala Análogo Visual de Dor (EAV).

Para o tratamento das dores agudas, usa-se a escada de maneira descendente, partindo do terceiro ou do segundo degrau imediatamente após a lesão tecidual, de acordo com as escalas de avaliação de intensidade de dor. Em seguida, recomenda-se a descida gradual da escada analgésica nos dias subsequentes ao traumatismo tecidual, respeitando a resposta individual ao processo doloroso. Para as dores crônicas, a escala da OMS deve ser utilizada de modo ascendente. Inicia-se pelo primeiro degrau para as dores fracas; não havendo alívio da dor, pode-se progredir para os segundo degrau adicionando um opioide fraco como a codeína. Se essa combinação ainda não for eficaz, substitui-se o opioide fraco por um opioide forte.

Além da escada analgésica, a OMS preconiza algumas diretrizes norteadoras para instituição da terapia farmacológica da dor, visando a melhor adesão ao tratamento e alívio satisfatório dos sintomas. Para tanto, a via oral é preconizada para a administração de analgésicos sempre que a condição do indivíduo permitir, uma vez que é mais cômoda e promove maior controle ao paciente sobre seu tratamento, reforçando a autonomia para o cuidado. As vias de administração retal, transdérmica ou parenteral podem ser utilizadas na presença de vômitos, disfagia ou obstrução intestinal. Além disso, recomenda-se que a dose subsequente do analgésico seja administrada antes do término do efeito da dose anterior. Portanto, a administração deve ser feita em intervalos regulares e não em regime “se necessário”, promovendo um

alívio da dor mais consistente, evitando o sofrimento decorrente do reaparecimento da dor e a necessidade de doses maiores de fármaco.

Referências

- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res.* 2004 Mar 12;1000:40–56.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell.* 2009;139(2):267–284.
- Basbaum AI, Jessell TM. Pain. *Principles of Neuroscience.* 2013; 530–555.
- Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet.* 1999 May 8;353:1610–1615.
- Bessou P, Perl ER. Response of Cutaneous Sensory Units with Unmyelinated Fibers to Noxious. *Neurophysiol.* 1969;32:1025–1043.
- Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *Br J Med.* 2014;348:1–12.
- Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci.* 2009 Jan;32:1–32.
- Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature.* 2006 Dec 14;444:894–898.
- D’mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth.* 2008 Jul;101(1):8–16.
- Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain.* 2006 Apr;129:963–976.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol.* 2003;60:1524–1534.
- Fletcher D, Kayser V, Guilbaud G. Influence of timing of administration on the analgesic effect of bupivacaine infiltration in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology.* 1996;84:1129–1137.
- Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004 Jan;27(8):729–737.
- Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12):S14–21: Elsevier Inc..
- Guo W, Zou S, Guan Y, Ikeda T, Tal M, Dubner R, et al. Tyrosine Phosphorylation of the NR2B Subunit of the NMDA Receptor in the Spinal Cord during the Development and Maintenance of Inflammatory Hyperalgesia. *J Neurosci.* 2002;22(14):6208–6217.
- Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. *Neuron.* 2007 Aug 2;55(3):365–376.
- Jensen TS, Finnerup NB. Neuropathic pain: Peripheral and central mechanisms. *Eur J Pain Suppl.* 2009 Nov 6;3(S2):33–36.
- Ji R-R, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. *Trends Neurosci.* 2003 Dec;26(12):696–705.
- Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med.* 2010 Nov;16(11):1258–1266: Nature Publishing Group.
- Latreoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain.* 2009;10(9):895–926: Elsevier Ltd.
- Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain.* 1999 Jan;79(1):75–82.
- Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved Acute Pain and Reduced Neuropathic Pain in Mice Lacking. *Science.* 1997;278:279–283: (80-).

- McMahon S, Bennett D, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators of pain. In: McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D, eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 6th ed Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008:49–72.
- Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*. 1963;150:971–979: (80-).
- Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain*. IASP press; 2011.
- Miller KE, Hoffman EM, Sutharshan M, Schechter R. Glutamate pharmacology and metabolism in peripheral primary afferents: Physiological and pathophysiological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2011;130(3):283–309: Elsevier B.V..
- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999 Jan;57(1):1–164.
- Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev*. 2006 Aug;51(2):240–264.
- Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(2):81–91: Elsevier B.V. and ECNP.
- Nijs J, Houdenhove BVAN, Oostendorp RAB. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2010;15(2):135–141: Elsevier Ltd.
- Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2014;8(2):143–151.
- Pedersen LH, Scheel-Kru J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury. *Pain*. 2007;127:17–26.
- Picon PD, Gadelha MIP, Alexandre RF. *Protocolo clínico de diretrizes e terapêuticas: Dor crônica*. 2012;
- Pimenta CA, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua Portuguesa. *Rev Esc Enferm USP*. 1996;30:473–483.
- Randic M, Jiang MC, Cerne R. Long-term Potentiation and Long-term Depression of Primary Afferent Neurotransmission in the Rat Spinal Cord. *J Neurosci*. 1993;13(12):5228–5241.
- Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol*. 1952;96(3):415–492.
- Rocha AP, Kraychete DC, Lemonica L, Carvalho LR, De Barros GAM, Garcia JB, dos S, et al. Pain: current aspects on peripheral and central sensitization. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(1):94–105.
- Saadé NE, Jabbur SJ. Nociceptive behavior in animal models for peripheral neuropathy: spinal and supraspinal mechanisms. *Prog Neurobiol*. 2008 Sep;86(1):22–47.
- Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev*. 2009 Apr;89(2):707–758.
- Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handb Exp Pharmacol*. 2007 Jan; (177):3–28.
- Schaible H, Grubb BD. Afferent and Spinal Mechanisms of Joint Pain. *Pain*. 1993;55:5–54.
- Schestatsky P, Félix-Torres V, Fagundes Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese Validation of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs for Patients with Chronic Pain. *Pain Med*. 2011;12(Icc):1544–1550.
- Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci*. 2007 Nov;10(11):1361–1368.
- Scholz J, Broom DC, Youn D-H, Mills CD, Kohno T, Suter MR, et al. Blocking caspase activity prevents trans synaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2005 Aug 10;25(32):7317–7323.
- Simons DG, Dommerholt J, Fernandez C, ML C, JA P. Myofascial Pain Syndromes – Trigger Points. *Rehabilitation*. 2007;15(2):69-84.
- Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral

- mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*. 2004 May 6;361(1–3):184–187.
- Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery*. 2009 Dec;27(12):507–511: Elsevier Ltd.
- Sung B, Lim G, Mao J. Altered Expression and Uptake Activity of Spinal Glutamate Transporters after Nerve Injury Contribute to the Pathogenesis of Neuropathic Pain in Rats. *J Neurosci*. 2003;23(7):2899–2910.
- Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Dec;11(12):823–836.
- Todd AJ. Nociceptors as Homeostatic Afferents: Central Processing Anatomy of primary afferents and projection neurones in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor. *Exp Physiol*. 2001;87(2):245–249.
- Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):377–391.
- Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2:973–985.
- Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the Pain System and of the Pathways That Modulate Pain. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14(1):2–31.
- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors – noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):353–364.
- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*. 1999 Jun 5;353:1959–1964.
- Woolf C. A new strategy for the treatment of inflammatory pain. Prevention or elimination of central sensitization. *Drugs*. 1994;47(5):1–9.

Farmacologia da Dor Aguda Leve a Moderada

Andressa de Souza

Jairo Alberto Dussán-Sarria

A International Association for the Study of Pain (IASP) descreve dor como uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada a dano tecidual real ou potencial. Por tratar-se de uma sensação ou experiência, constitui um sintoma, e como tal, devem-se, por meio de ferramentas clínicas (anamnese e exame físico), estabelecer diagnósticos presuntivos que informem sobre possíveis etiologias que orientem a propedêutica.

Caso clínico

Universitária, 22 anos, compareceu ao plantão do posto de saúde de seu bairro por cefaleia bilateral tipo peso, “como se tivesse um capacete apertando a cabeça”, de intensidade 5/10 na escala numérica (ou categórica) verbal da dor (ECN) que teve início há 4 horas, não sendo alterada por movimentos ou atividades físicas nem irradiada a outras partes do corpo. Durante as crises apresenta anorexia e fonofobia, mas nega náusea, vômito ou fotofobia. O começo das crises de cefaleia, com predomínio noturno, coincide com o início do semestre acadêmico há um mês, tendo ocorrido várias vezes (mais que 10 vezes/mês). Nesse período fez uso de vários chás recomendados por colegas de turma, sem melhora dos sintomas. Nega sintomas respiratórios, gastrintestinais, urinários e ginecológicos. Sua última menstruação ocorreu há 2 semanas. Asmática intermitente, sem uso regular de broncodilatadores. Alergias: ácido acetilsalicílico (AAS). Demais informações da história médica sem dados de relevância. Exame físico incluindo sinais vitais e exame neurológico normais.

De modo geral, na abordagem de um caso clínico de dor aguda, procura-se definir com rapidez um diagnóstico sindrômico. Para isso, na anamnese deve-se indagar sobre localização, intensidade, qualidade (tipo de dor), tempo de início, irradiação e situações que aumentem ou aliviem a dor. A localização anatômica da dor pode sugerir os sistemas envolvidos, lembrando que a cefaleia não remete exclusivamente

ao sistema nervoso, pois, além das cefaleias primárias, a dor pode corresponder a processos secundários otorrinolaringológicos, odontológicos, cervicais, infecciosos generalizados, metabólicos, entre outros. De maneira semelhante, dor torácica não necessariamente significa infarto agudo do miocárdio ou dor abdominal, úlcera péptica, pois ambas as áreas anatômicas contêm vísceras inervadas e suscetíveis de evocar dor. Para enfocar diagnóstico e terapêutica baseados na localização anatômica, é necessária abordagem sindrômica, fundamentada no estudo da semiologia.

Avaliação e reconhecimento da **intensidade** da dor podem ser realizados por meio de múltiplas ferramentas. A mensuração da dor envolve construção conceitual e empírica complexa, pois pretende ser capaz de caracterizar com clareza sintoma e experiência subjetiva, atribuindo-lhe noção de quantidade, tornando-a hipoteticamente comparável. Nesse esforço de mensuração da dor, múltiplas ferramentas têm sido desenvolvidas, algumas delas tentando abranger dimensões múltiplas do fenômeno da percepção da dor (escalas multidimensionais), outras mais reducionistas. Embora menos amplas, dada a relativa facilidade de aplicação, escalas unidimensionais têm ganho grande espaço no contexto clínico da avaliação da dor aguda, destacando-se: escala visual analógica (EVA) e escala categórica numérica (ECN), também conhecida como escala numérica verbal da dor. A EVA consiste em linha de 10 cm com âncoras nas extremidades, nas quais se descreve “nenhuma dor” de um lado e “pior dor possível” do outro. É solicitado ao paciente marcar a magnitude da dor colocando um ponto ao longo do comprimento da linha. Utilizando uma régua, a mensuração em uma escala é de 0 a 100 mm. Na ECN é solicitado ao paciente estimar sua dor em uma escala de 0 a 10, sendo 0 “nenhuma dor” e 10 a “pior dor possível”. Essa escala possibilita conceituar a estimativa do paciente da seguinte forma: 0 = sem dor, 1-3 = dor leve, 4-6 = dor moderada, 7-10 = dor intensa.

Qualidade ou tipo de dor, no contexto de outras características descritas, permite realizar inferências sobre potenciais mecanismos fisiopatológicos envolvidos, classicamente divididos em três tipos: (a) predomínio nociceptivo; (b) predomínio neuropático; e (c) dor mista. A dor de predomínio nociceptivo ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor (nociceptores) e está relacionada à lesão dos tecidos muscular estriado, ósseo ou ligamentar. A dor neuropática é aquela iniciada por lesão ou disfunção do sistema nociceptivo, resultando da ativação anormal dessas vias. Finalmente, dor do tipo mista (que é a mais frequente na prática clínica) envolve tanto tecidos osteomuscular e ligamentar quanto nociceptivo. Escalas como a LANSS (em inglês *Leed Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) ajudam a discriminar o provável mecanismo predominante da dor, baseado em descrições sintomáticas. Dessa maneira, a dor neuropática é descrita como dor em “agulhadas”, “choques elétricos” ou “formigamento”, acompanhada por fenômenos vasomotores, como alterações na coloração local: a pele torna-se “manchada”, “avermelhada” ou “rosada” com maior sensibilidade ao toque (alodinia). Esse tipo de dor manifesta-se abruptamente, na ausência de movimento ou produz sensação de calor local, mesmo sem estímulo.

A identificação do **tempo de início** e de sua duração é de particular interesse, pois

quadros com duração inferior a 30 dias (agudos) tendem a envolver características clínicas e fisiopatológicas diferentes das apresentações de duração maior, que constituem quadros de dor crônica, em que os sistemas nervoso central e periférico se modificam, tema que será abordado em capítulos subsequentes.

Ao pôr em prática essas noções iniciais na abordagem da dor, identificamos que nossa paciente **localiza** sua dor no crânio, como cefaleia, que é descrita de **intensidade** moderada, a julgar pelo grau 5 na ECN da dor; tipo em aperto (**qualidade**), sintomas que, inicialmente, não sugeririam um componente neuropático predominante; com **duração** maior que 30 min (episódio atual) e com mais de 10 crises no último mês, sem ultrapassar uma apresentação superior aos 30 dias, constituindo dor aguda. A dor não tem **irradiação**, mas tem predomínio noturno, que pode ser associada a aumento de estresse, sem presença de náusea e com fonofobia associada. Essas características, no contexto de ausência de relação temporal com outra alteração (p. ex., traumatismo), em conjunto com falta de sinais de alarme e exame neurológico normal, são compatíveis com diagnóstico de cefaleia primária conhecida internacionalmente como **cefaleia tensional infrequente não associada à sensibilidade pericraniana**, conforme os critérios diagnósticos sugeridos pela International Headache Society (IHC).

Após estabelecer diagnósticos presuntivos e diferenciais, procede-se à solicitação de exames complementares (se necessários, conforme cada caso e elaboração diagnóstica) e planejamento da terapêutica. No caso específico da cefaleia tensional em paciente jovem, não está indicada a realização de exames de maneira rotineira. Esses pacientes se beneficiam de abordagem sistêmica, a saber: (a) ajudá-los a entender situação e contexto no qual os sintomas aparecem; (b) oferecer apoio emocional; (c) evitar uso de ansiolíticos, dentro do possível, pois podem mascarar situações cotidianas que provocam desconforto (sem resolver o problema do paciente), além de apresentarem potencial de adição; (d) prescrever analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais, objetivando controle da dor nas 2 horas após o início do tratamento.

Grupos farmacológicos

Anti-inflamatórios não esteroides – AINEs

Os AINEs são fármacos que, em geral, agem inibindo a enzima cicloxigenase (COX) (Tabela 4-1). A COX-1 é constitutiva, a COX-2 é induzida pelo processo inflamatório e constitutiva em alguns tecidos. A COX-3, uma isoforma da COX-1, está presente no sistema nervoso central (SNC), é inibida pelo paracetamol e dipirona. Os AINEs concebidos para inibir seletivamente a enzima COX-2 são conhecidos como coxibes (celecoxibe, etoricoxibe). O efeito analgésico dos AINEs está relacionado com a diminuição da produção de PGI₂, PGE₁, PGE₂, promovendo redução da sensibilização de terminações nervosas nociceptivas e da concentração de mediadores inflamatórios locais.

Tabela 4-1**Classificação quanto a seletividade das enzimas**

Relativamente seletivos para a COX-1

Aspirina (em baixas doses)

Menos seletivos para a COX-1

Ibuprofeno e paracetamol

Equipotentes para as enzimas COX-1 e COX-2

Aspirina (em altas doses), naproxeno, flurbiprofeno, diclofenaco, nabumetona, piroxicam, indometacina

Relativamente seletivos para a COX-2

Meloxicam, etodolaco, nimessulida, salicilato

Altamente seletivos para a COX-2

Celecoxib, etoricoxib

Relativamente seletivos para a COX-3

Dipirona e paracetamol

Os AINEs, divididos em várias classes (Tabela 4-2), são caracterizados por diversidade farmacocinética, embora apresentem propriedades semelhantes. São descritos como ácidos fracos, exceto a nabumetona (pró-fármaco). Sua biodisponibilidade não é consideravelmente modificada em presença de alimento. A metabolização dos AINEs é hepática, pelas enzimas do sistema P.457, principalmente COPA e CYP2C. Sua principal via de eliminação é renal; no entanto, podem sofrer diferentes graus de eliminação biliar. A maioria dos AINEs liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (98%), em geral, à albumina. Todos os AINEs são encontrados no líquido sinovial após a administração repetida.

Tabela 4-2**Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)**

Fármaco	Posologia inicial/máxima	T _{1/2} plasmática (h)
Ácido acetilsalicílico	325 a 650 mg, 4 a 6×/dia Dose máxima: 4 g/dia	2 a 3
Ácido mefenâmico	Dose de ataque: 500 mg Manutenção: 250 mg, 4×/dia	3 a 4
Cetoprofeno	Analgesia: 25 mg, 3 a 4×/dia Anti-inflamatório: 50 a 75 mg, 3 a 4×/dia	2
Celecoxibe	100 a 200 mg, 1 a 2×/dia	6 a 12
Diclofenaco	50 mg 3×/dia ou 75 mg, 2×/dia	1 a 2
Diflunisal	250 a 500 mg, 2×/dia	8 a 12
Dipirona	500 a 1.000 mg, 4×/dia	2 a 3

	Dose máxima: 4 g/dia	
Etoricoxibe	60, 90 ou 120 mg, 1×/dia	6 a 12
Etodolaco	200 a 400 mg, 3 a 4×/dia	7
Fenoprofeno	200 mg, 4 a 6×/dia; 300 a 600 mg, 3 a 4×/dia	2
Flubiprofeno	200 a 300 mg, 2 a 4×/dia	6
Ibuprofeno	200 a 400 mg, 4 a 6×/dia Dose máxima: 1.200 mg/dia	2 a 4
Indometacina	25 mg 2 ou 3×/dia; 75 a 100 mg ao deitar	2,5
Meclofenamato	50 a 100 mg, 4 a 6×/dia Dose máxima: 400 mg/dia	2 a 3
Meloxicam	7,5 a 15 mg/dia	15 a 20
Nabumetona	500 a 1.000 mg, 1 a 2×/dia	24
Naproxeno	220 mg, 2 a 3×/dia Dose máxima: 660 mg/dia	14
Oxaprozina	600 a 1.800 mg/dia	40 a 60
Paracetamol	Dor aguda e febre: 325-500 mg, 4×/dia	2 a 3
Piroxicam	20 mg/dia	45 a 50
Sulindaco	150 a 200 mg, 2×/dia	7 T½ eliminação: 18
Tenoxicam	20 mg, 1×/dia Pós-operatório: 40 mg/dia por 5 dias	T½ eliminação: 72

T½: tempo de meia-vida.

Os AINEs são indicados como analgésicos, antitérmicos, anti-inflamatórios e antiagregantes plaquetários. Isoladamente esses fármacos são eficazes como analgésicos no controle de dores leves a moderadas.

Efeitos adversos mais comuns aos AINEs são, em geral: no SNC (cefaleias, zumbido e tontura); nos sistemas cardiovascular e renal (hipertensão, edema, raramente infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, falência renal, hiperpotassemia e proteinúria); no trato gastrointestinal (TGI) (dor abdominal, displasia, náuseas, vômitos e, raramente, úlceras e/ou sangramento); hematológicos (raramente trombocitopenia, neutropenia, anemia aplásica); hepáticos (alterações de provas de função hepática, raramente insuficiência hepática); pulmonares (indução de broncoespasmo); e cutâneos (exantemas de todos os tipos e prurido).

Contraindicações do uso de AINEs: úlcera péptica, histórico de hemorragia digestiva alta e refluxo gastroesofágico, hepatopatias e asma.

Interações mais importantes: AINEs podem atenuar efeito vasodilatador de fármacos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), com risco de bradicardia e síncope, especialmente em pacientes idosos hipertensos, diabéticos ou com doença cardíaca isquêmica. Podem aumentar a frequência ou gravidade de ulcerações do TGI associados ao uso de corticoides. Associados a anticoagulantes orais como a varfarina, aumentam o risco de sangramentos.

A Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina, por meio de seu Projeto Diretrizes, orientam que os casos de dor leve a moderada em que é possível a administração por via oral (VO) sejam controlados por analgésico simples (paracetamol ou dipirona) ou demais AINEs (Tabela 4-3).

Tabela 4-3**Fármacos recomendados para o tratamento agudo da cefaleia tensional**

Fármaco	Posologia inicial/máxima	T _{1/2} plasmática (h)
Ácido acetilsalicílico	325 a 650 mg, 4 a 6×/dia Dose máxima: 4 g/dia	2 a 3
Ácido mefenâmico	Dose de ataque 500 mg Manutenção: 250 mg, 4×/dia	3 a 4
Cetoprofeno	Analgesia: 25 mg, 3 a 4×/dia Anti-inflamatório: 50 a 75 mg, 3 a 4×/dia	2
Diclofenaco	50 mg, 3×/dia ou 75 mg 2×/dia	1 a 2
Diflunisal	250 a 500 mg, 2×/dia	8 a 12
Dipirona	500 a 1.000 mg, 4×/dia Dose máxima: 4 g/dia	2 a 3
Etodolaco	200 a 400 mg, 3 a 4×/dia	7
Fenoprofeno	200 mg, 4 a 6×/dia; 300 a 600 mg, 3 a 4×/dia	2
Flubiprofeno	200 a 300 mg, 2 a 4×/dia	6
Ibuprofeno	200 a 400 mg, 4 a 6×/dia Dose máxima: 1.200 mg/dia	2 a 4
Indometacina	25 mg, 2 a 3×/dia; 75 a 100 mg ao deitar	2,5
Meclofenamato	50 a 100 mg, 4 a 6×/dia (máximo de 400 mg/dia)	2 a 3
Meloxicam	7,5 a 15 mg/dia	15 a 20
Nabumetona	500 a 1.000 mg, 1 a 2×/dia	24
Naproxeno	220 mg, 3 a 4×/dia Dose máxima: 660 mg/dia	14
Oxaprozina	600 a 1.800 mg/dia	40 a 60
Paracetamol	Dor aguda e febre: 325-500 mg, 4×/dia	2 a 3
Piroxicam	20 mg/dia	45 a 50
Sulindaco	150 a 200 mg, 2×/dia	7 T _{1/2} eliminação: 18
Tenoxicam	20 mg/dia Pós-operatório: 40 mg/dia por 5 dias	T _{1/2} eliminação: 72

T_{1/2}: tempo de meia-vida.

Em relação à cefaleia tensional, há divergências nas metodologias e nos desfechos escolhidos nos ensaios clínicos randomizados e há poucas metanálises robustas que avaliem seu tratamento agudo.

Paracetamol

O paracetamol VO tem boa absorção, a qual está relacionada com a taxa de esvaziamento gástrico com concentrações sanguíneas máximas geralmente alcançadas em 30 a 60 min. Tem baixa ligação às proteínas plasmáticas (25%), é parcialmente metabolizado por enzimas microssomais hepáticas, sendo convertido em sulfato e glicuronídeo de paracetamol, farmacologicamente inativos. Menos de 5% são excretados de modo inalterado. Deve ser dada atenção especial ao metabólito menor,

porém altamente reativo, N-acetil-p-benzoquinona, que em altas doses é hepatotóxico e nefrotóxico. O tempo de meia-vida do paracetamol é de 2 a 3 h, sendo pouco afetada pela função renal. Em presença de hepatopatias ou doses tóxicas, a meia-vida pode dobrar.

Apesar de o paracetamol ser um fármaco antigo, seu mecanismo de ação não é totalmente esclarecido. Trata-se de um inibidor fraco da COX-1 e da COX-2 em tecidos periféricos e um inibidor da COX-3 (isoforma da COX1) em nível de SNC. No entanto, não apresenta efeito anti-inflamatório significativo, uma vez que não bloqueia a ciclooxigenase, com eficácia, em meio ácido, como é o caso do tecido inflamado. Por não ter um componente anti-inflamatório, alguns livros classificam paracetamol, dipirona e ácido acetilsalicílico (em dose diária baixa) como fármacos não opioides; no entanto, levando em conta mecanismo de ação, aspectos farmacocinéticos e efeitos adversos, neste livro serão considerados como AINEs.

Apesar de ser tido como equivalente ao ácido acetilsalicílico como analgésico e antipirético, o paracetamol difere pela ausência de propriedades anti-inflamatórias, não afeta níveis de ácido úrico e não tem propriedade antiagregante plaquetária. Tem se mostrado eficaz em dor de intensidade leve e moderada como cefaleia, mialgia, dor pós-parto e outras circunstâncias nas quais o AAS não tem efeito analgésico efetivo. O paracetamol é preferível ao ácido acetilsalicílico em pacientes com hemofilia ou com história de úlcera péptica, alérgicos ao AAS, bem como naqueles em que o AAS desencadeia broncoespasmo.

Quando administrado em doses terapêuticas, pode-se verificar, em alguns casos, discreta elevação de enzimas hepáticas; esse aumento é reversível com a descontinuação do uso do fármaco. Com o uso de doses maiores, podem ocorrer tontura, excitação e desorientação. A ingestão de 15 g de paracetamol pode ser fatal, sendo a morte causada por hepatotoxicidade grave, com necrose centrilobular, algumas vezes associada a necrose tubular renal aguda. Em doses de 4 a 6 g, tem sido relacionado com anormalidades de provas hepáticas. Não se recomenda o uso de doses acima de 4 g/dia dado o risco de toxicidade hepática e renal; se houver história de alcoolismo, contraindica-se até mesmo essa dose. Sintomas iniciais de lesão hepática consistem em náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Há relato de casos de lesão renal sem comprometimento hepático. Tratamento de superdosagem consiste no suprimento de grupos sulfidrílicos, na forma de N-acetilcisteína (NAC), para neutralizar os metabólitos tóxicos. Não há relatos de nefrite intersticial, necrose papilar, nem sangramento gastrointestinal, anemia hemolítica e metemoglobinemia são efeitos colaterais raros. A hepatopatia é o principal efeito adverso, sendo necessário cautela em pacientes com qualquer alteração hepática ou potencial para tal. Podem ocorrer erupções cutâneas, urticária, eritema pigmentar fixo, broncoespasmo, angioedema e choque anafilático. Hipersensibilidade ao fármaco, hepatopatia, nefropatia, desnutrição e etilismo contraindicam o uso de paracetamol.

Como interações medicamentosas mais importantes destaca-se que o uso de álcool pode aumentar o metabólito hepatotóxico do paracetamol; o antidiabético oral exenatida pode diminuir efeito do paracetamol; o antimicrobiano isoniazida pode incrementar o efeito do paracetamol; e o paracetamol pode elevar o efeito da varfarina.

Dipirona

Quando administrada por via intravenosa (IV), a dipirona alcança rapidamente altos níveis plasmáticos, pois cerca de 60% desse fármaco se ligam às proteínas plasmáticas. Seus efeitos podem ser observados em 30 a 60 min após administração, com duração de 4 a 6 horas. A biotransformação hepática e a excreção renal têm 4 metabólitos. A hidrólise hepática não enzimática determina a formação do metabólito 4-metilaminoantipirina (4-MAA), mais potente que a dipirona, metabolizado por desmetilação a 4-acetilaminoantipirina (AAA), que, por oxidação, forma 4-formilaminoantipirina (FAA), pouco ativo, e 4-amino-antipirina (4-AA), ativo. No entanto, esses metabólitos não se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, sendo excretados pela via renal.

Os mecanismos de ação da dipirona não estão bem elucidados. A analgesia da dipirona provém de efeito periférico (bloqueio da síntese de prostaglandinas e de óxido nítrico) e central por seu antagonismo glutaminérgico (receptor NMDA), opioidérgico (receptor κ) e serotoninérgico (receptor 5HT₁). Em nível periférico, a dipirona modula a hiperalgesia decorrente da lesão tecidual, por ativação dos canais de K⁺ sensíveis a ATP e a inibição da ativação da enzima adenilatociclase. Também atua na via arginina-óxido nítrico/GMPc/proteína-cinase-G/ canais de K⁺ ATP sensíveis ao ATP (bloqueio da enzima NO-sintase). O efeito antinociceptivo central é decorrente da presença dos dois metabólitos ativos, 4-MAA e 4-AA, capazes de inibir às COX-1, 2 e 3 e atuar em vários níveis sinergicamente aos sistemas opioidérgico (endorfina e encefalinas) e serotoninérgico. A dipirona atua sobre áreas talâmicas, núcleo magno da rafe (NMR), bulbo, substância periaquedutal cinzenta (PAG) e corno dorsal espinhal. Parece agir também em sistema opioide, pois seu efeito analgésico é revertido em presença de naloxona. Um efeito sobre sistema inibitório descendente bulboespinhal noradrenérgico e serotoninérgico ocorre via arginina/NO/GMPc/proteína-cinase-G/canais de K⁺ ATP sensíveis a ATP e inibição de receptores metabotrópicos glutaminérgicos. A interferência em nível de substância P, neurocinina 1 e via da PKC (fosfoquinase C) parece também estar associada ao efeito antálgico do fármaco. A inibição da COX₃ central também é citada como efeito analgésico e antipirético da dipirona.

A dipirona é indicada como analgésico e antitérmico. Pode ser utilizada em dor leve e moderada, assim como na condição de coadjuvante em dor crônica. Sua dose pode ser aumentada em procedimentos de cirurgia torácica ou do abdome superior, em função de maior intensidade dolorosa. Ainda, em pacientes com síndromes dolorosas e com privação do sono total, que apresentam hiperalgesia e baixo limiar álgico, também pode ser utilizada em doses aumentadas. Em tolerância a opioides, a dipirona pode ser indicada em altas doses para promover a analgesia e evitar o aumento da dose de opioide. A dipirona pode produzir reações de hipersensibilidade cutânea, hipotensão arterial, agranulocitose/aplasia medular; nefrite intersticial aguda em pacientes com história de doença renal. Em doses elevadas, pode provocar hipotermia – mais relatada em crianças. Com sua administração IV, podem ocorrer xerostomia e sonolência. A sobredosagem de dipirona pode promover náuseas, vômitos, dor abdominal, deficiência/insuficiência renal aguda e, mais raramente, sintomas do SNC (vertigem,

sonolência, coma e convulsões) e do sistema cardiovascular (arritmias cardíacas, queda da pressão arterial até choque). Em caso de intoxicação acidental, indica-se suspender o fármaco, repouso em decúbito dorsal com as pernas elevadas, lavagem gástrica e administração de adsorvente (carvão ativado) em paciente consciente. O principal metabólito da dipirona (4-N-metilaminoantipirina) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática. A excreção de um metabólito inofensivo (ácido rubazônico) pode provocar coloração avermelhada na urina.

O uso da dipirona é contraindicado nos casos de: hipersensibilidade a pirazolonas ou pirazolidinas; rinosinusite poliposa; urticária crônica; intolerantes a corantes (p. ex., tartrazina) ou conservantes (p. ex., benzoatos); bebês (< 3 meses e/ou < 5 kg); idosos debilitados; gestantes e lactantes; hepatopatia e nefropatia; histórico ou presença de alteração hematopoiética; agranulocitose; aplasia medular e trombocitopenia; portadores de porfiria aguda do fígado; carência congênita de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD) (risco de hemólise); após tratamento citostático; hipovolemia; choque; desidratação severa; e coronopatia grave.

As interações mais importantes são: alopurinol, anticoncepcionais, fármacos nefrotóxicos, clorpromazina e álcool, que aumentam a toxicidade da dipirona; a dipirona reduz o nível plasmático de alguns fármacos como ciclosporina e cumarínicos.

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Ácido acetilsalicílico é o mais antigo dos AINEs, é amplamente empregado para dor leve e moderada. Liga-se irreversivelmente à COX-1 e à COX-2, acetilando o resíduo serina de seu sítio ativo. Sua utilização diária em baixas doses é recomendada como agente antitrombogênico para profilaxia primária e manejo pós-evento de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Seu uso em altas doses para controle da dor, deve, porém, ser indicado com precaução, em decorrência de reações adversas causadas por seu uso prolongado.

A utilização do AAS como antiagregante plaquetário se baseia em sua capacidade de inibir irreversivelmente a COX. As plaquetas, por serem anucleadas, não são capazes de produzir enzimas como a isoforma COX-1. O TXA2 é o principal eicosanoide originado pela COX-1 nestas células, participando como agregador plaquetário, vasoconstritor e indutor de proliferação de músculo liso vascular. Por outro lado, a COX-2, presente nas células endoteliais, induz produção de PGI2, com ação vasodilatadora, antiagregante e inibidora da proliferação de músculo liso vascular. A aspirina, um inibidor irreversível da COX-1 plaquetária, inibe a formação do TXA2 sem interferência na síntese basal de PGI2, justificando sua eficácia na redução da incidência de infarto agudo do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em pacientes com alto risco. AINEs não seletivos, por conta de sua ação reversível na COX, não se constituem em agentes cardioprotetores ideais.

Os principais efeitos adversos do ácido acetilsalicílico são: gastrintestinais (dor abdominal, náuseas, anorexia, erosões/úlceras gástricas, anemia, hemorragia gástrica, perfuração e diarreia); renais (retenção de sal e água, edema, piora da função renal, hiperpotassemia); do SNC (cefaleia, vertigem, tontura, confusão, depressão, baixo limiar convulsivo, hiperventilação [salicilatos]); sanguíneos (inibição da agregação plaquetária, propensão a equimoses, risco de hemorragias); uterinos (prolongamento da

gestação e do trabalho de parto); vasculares (retardo no fechamento do canal arterial); e reações de hipersensibilidade.

Contraindicações ao uso de AAS: intolerância ao fármaco; propensão a equimoses; risco de hemorragias; terceiro trimestre de gestação; crianças e jovens com viroses (síndrome de Reye); hemofilia; deficiência de vitamina K; uso de anticoagulantes orais (relativa); asma; e doença hepática grave.

Principais interações medicamentosas são:

Inibidores da anidrase carbônica aumentam a toxicidade dos salicilatos dada a redução do pH sanguíneo; o AAS aumenta concentração sérica de acetazolamida.

Corticosteroides aumentam a eliminação de salicilatos e efeito aditivo sobre a mucosa gástrica.

A heparina aumenta a tendência a sangramento com o AAS.

O metotrexato reduz a depuração renal do AAS, o qual aumenta a toxicidade do metotrexato.

As sulfonilureias hipoglicemiantes: o AAS aumenta o metabólito hepático da tolbutamida e de outras sulfonilureias.

Uma publicação recente discute amplamente tratamento da cefaleia tensional aguda orientada à terapia oral e oferece cálculos de número necessário para tratar (NNT) para paracetamol e ibuprofeno. Salientado que esses dois fármacos demonstraram menor heterogeneidade nos estudos, permitindo, assim, abordagem metanalítica. Para desfecho “livre de dor após 2 h”, 1.000 mg de paracetamol VO apresentam NNT= 8,7 com intervalo de confiança de 95% (IC95%) = 6,2 a 15 (n = 1.387), enquanto 400 mg de ibuprofeno apresentam NNT = 8,9 com IC95% = 5,9 a 18 (n = 826). Para o desfecho “dor leve ou nenhuma dor após 2 h”, 1.000 mg de paracetamol VO apresentam NNT = 7,5 com IC95% = 5,3 a 13 (n = 1.127).

Um ensaio clínico randomizado comparando diclofenaco potássico contra placebo, na analgesia 6 h após tratamento, concluiu que a dose de 12,5 mg apresenta NNT = 4 com IC95% = 2,8 a 7,3; e a dose de 25 mg, NNT = 3,9 IC95% = 2,7 a 7,1. Outro ensaio clínico randomizado comparando 1.000 mg de AAS contra placebo para o desfecho “livre de dor após 2 h” descreve NNT = 6 com IC95% = 4 a 8 (n = 542). Por outro lado, ao analisar os resultados de ensaio clínico randomizado em comparação com 375 mg de naproxeno contra placebo para o desfecho “livre de dor após 2 h” (n = 596), é possível calcular NNT = 17,9 com IC95% = 14,82 a 20,98. Para o desfecho “dor leve ou nenhuma após 2 h”, é possível calcular para 375 mg de naproxeno, NNT = 15,2 com IC95% = 12,32 a 18,08.

Revisão Cochrane sobre uso de dipirona, em cefaleias primárias, indica que, para desfechos “dor na ENV”, 500 mg de dipirona VO é superior ao placebo (n = 173), exibindo diferenças de médias padronizadas (DMP) = 0,26 (IC95% = 0,02 a 0,50) em 30 min; DMP = 0,48 (0,19 a 0,17) após 1 h; e DMP = 0,68 (0,30 a 1,06) 2 h após tratamento. Para o mesmo desfecho, 1.000 mg de dipirona VO foram superiores ao placebo (n = 183), com DMP = 0,38 (0,14 a 0,62) em 30 min; DMP = 0,56 (0,26 a 0,86) em 1 h; e DMP = 0,71 (0,36 a 1,06) em 2 h após tratamento. Em comparação com AAS, somente 1.000 mg de dipirona VO foram superiores (n = 183), apresentando DMP = 0,44 (0,21 a 0,67) em 30 min; DMP = 0,46 (0,18 a 0,74) em 1 h; e DMP = 0,35 (0,02 a 0,68) em 2 h após tratamento. A dose de 1.000 mg de dipirona IV também foi superior ao placebo para o

desfecho “sem dor” (n = 60), apresentando um NNT = 4 (3 a 10) aos 30 min, e NNT = 3 (2 a 5) em 1 h após tratamento. Embora as limitações próprias da qualidade das publicações disponíveis, uma metanálise recente, que incluiu em torno de 4 mil pacientes utilizando dipirona em curto prazo, mostrou que houve menos eventos adversos com uso de dipirona que com opioides, com risco relativo (RR) = 0,79 (IC95% = 0,79 a 0,96). Não houve diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos sérios quando se compara a dipirona ao placebo, ao paracetamol e aos AINEs. Não houve relato de agranulocitose ou morte.

Em relação ao quadro clínico da paciente com cefaleia tensional (Tabela 4-4) decorrente de histórico de asma e alergia ao AAS, AINEs clássicos devem ser evitados; portanto, paracetamol ou dipirona seriam opções aceitáveis. Por se tratar de paciente com dor leve a moderada, sem náusea, a VO é indicada. As prescrições de 1.000 mg de paracetamol VO ou de 1.000 mg de dipirona VO ou IV são adequadas no caso clínico em questão. É importante lembrar que, além do tratamento da dor aguda, essa paciente precisa de abordagem sistêmica, como orientação para a promoção de mudanças de hábitos que impeçam possíveis fatores desencadeadores da crise, evitando, assim, novas crises.

Tabela 4-4

Fármacos recomendados para o tratamento agudo da cefaleia tensional

Fármaco	Dose	Grau de recomendação	Comentário
Ácido acetilsalicílico	500 a 1.000 mg	A	Reações adversas gastrointestinais, risco de hemorragia
Cetoprofeno	25 mg	A	
Diclofenaco	12,5 a 25 mg	B	
Ibuprofeno	200 a 800 mg	A	
Naproxeno	375 a 550 mg	A	
Combinações com cafeína	65 a 200 mg	B	Aumento da eficácia do ibuprofeno e do paracetamol, risco de desenvolver cefaleia por abuso de analgésicos.
Dipirona	500 a 1.000 mg	A	Menor risco de efeitos adversos <i>versus</i> opioides, e mesmo risco <i>versus</i> demais AINEs
Paracetamol	1.000 mg	A	Menor risco de efeitos adversos <i>versus</i> AINEs

Condições especiais em farmacologia

O uso de AINEs em condições especiais é apresentado no [Capítulo 11](#).

Paracetamol: atenção especial para pacientes hepatopatas; evitar uso ou fazer ajuste de dose. O álcool aumenta o risco de hepatotoxicidade, portanto o uso em pacientes alcoolistas deve ser cauteloso ou evitado. Pode ser utilizado por gestantes e lactantes

sob orientação médica.

Dipirona: deve ser utilizada com cautela em paciente idoso debilitado, pois aumenta o risco de insuficiência hepática e renal; em presença de coronariopatia e choque, aumenta o risco de hipotensão severa; em quadros de insuficiência renal e hepática, há risco de toxicidade; e em uso de opioide, dada a potencialização do efeito hipotensor.

Referências

- Bendtsen L, Evers S, Linde M, et al. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2010 Nov;17(11):1318–1325.
- Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Etiology and distribution of headaches in two Brazilian primary care units. *Headache.* 2000;40:241–247.
- Borazan NH, Furst DE. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout. In: Katzung BG, Trevor AJ, eds. *Basic & clinical pharmacology, 13e.* New York, NY: McGraw-Hill; 2015.
- Da Silva JA, Ribeiro-Filho NP. Avaliação e mensuração de dor. Pesquisa, teoria e prática. Capítulo I. A natureza da medida. Editora FUNPEC. Ribeirão Preto, 2006.
- Goodman, Gilman. *Manual de farmacologia e terapêutica.* Porto Alegre: Artmed; 2010: 26.
- Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, et al. *Princípios de farmacologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009: 36.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013 Jul;33(9):629–808.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia básica e clínica.* Porto Alegre: Artmed; 2014: 41.
- Knight SJ, von Gunten Charles. *Part I: Principles of Pain Management. Endlink Resource for End of Life Care Education.* <<http://endlink.lurie.northwestern.edu/index.cfm>>, Acesso em: 3 nov 2016.
- Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 13;10(4):e0122918.
- Kubitzek F, Ziegler G, Gold MS, et al. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain.* 2003;7:155.
- Lúcia MMS, Bárbara CK, Candice BTG, et al. Dor crônica. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Portaria SAS/MS n° 1.083, de 02 de outubro de 2012.
- Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Evidence for efficacy of acute treatment of episodic tension-type headache: methodological critique of randomised trials for oral treatments. *Pain.* 2014 Nov;155(11):2220–2228.
- Pain Taxonomy. International Association for the Study of Pain. [Internet] <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>.
- Pinto MEB, Wagner HL, Klafke A, et al. Cefaleias em adultos na Atenção Primária à Saúde: Diagnóstico e tratamento. Associação Médica Brasileira. Disponível em: <<http://www.projetoDiretrizes.org.br>>. Acesso em: 3 nov 2016.
- Prior MJ, Cooper KM, May LG, et al. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.* 2002 Nov;22(9):740–748.
- Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2): CD004842. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2014;7:CD004842.

- Steiner TJ, Lange R, Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol. *Cephalalgia*. 2003 Feb;23(1):59–66.
- Todd KH, Funk KG, Funk JP, et al. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med*. 1996 Apr;27(4):485–489.
- Weinman D, Nicastro O, Akala O, et al. Parenteral treatment of episodic tension-type headache: a systematic review. *Headache*. 2014 Feb;54(2):260–268.

Farmacologia da Dor Intensa

Andressa de Souza

Jairo Alberto Dussán-Sarria

Caso clínico

P. S., masculino, 34 anos, profissional da construção civil, ingressa na unidade de pronto-atendimento apoiado em seus colegas de trabalho, gemendo, com expressão de sofrimento e limitação para manter marcha regular. O paciente é rapidamente levado ao consultório, onde é realizada anamnese dirigida.

O paciente ao procurar atendimento, referia-se a dor intensa (10/10 na escala numérica verbal da dor), tipo cólica, localizada no flanco direito, irradiada para região inguinal e escrotal direita, iniciada há 2 dias, com aumento progressivo até se tornar insuportável e ser acompanhada de náusea e vômito. Quando a dor começou, tomou Buscopan® (escopomolamina) e obteve discreta melhora. Tem apresentado hematúria desde então, que foi associado pelo paciente ao uso do Buscopan®. Histórico médico: obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito tipo 2, sem acompanhamento médico. Nega alergias. Exame físico: sinais vitais estáveis, álgico, orientado, corado, desidratado, sem alterações cardiopulmonares. Abdome com ruídos hidroaéreos presentes, sem sinais de irritação peritoneal, com sinal de Giordano positivo à direita. Extremidades bem perfundidas. Restante do exame físico normal, incluindo exame neurológico.

Para a obtenção de apropriado controle da dor e condução do caso, devem ser seguidos os mesmos princípios apresentados no Capítulo 4, que serão sumarizados na continuação. É fundamental a compreensão de que a dor aguda (independentemente de sua intensidade) é um sintoma que exige a investigação de sua etiologia, tanto para adequada escolha analgésica, quanto para resolução do problema de base. Na busca do diagnóstico sindrômico, deve ser realizada uma anamnese dirigida, determinando, com base em informações do paciente, localização, intensidade, qualidade (tipo da dor), tempo de início, irradiação, situações que aumentam e que aliviam a dor.

Ao pôr em prática esses conceitos, identificamos que a localização da dor e características clínicas de nosso paciente são de grande utilidade para elucidar esse caso. Considerando a ausência de traumatismo e a idade do paciente, há relativamente poucas situações de dor lombar e de hemiabdomen direito, particularmente em homens: espondilose, espondilolistese, rompimento da cápsula discal, discite, espondilite anquilosante, artrite reativa, aneurisma aórtico abdominal, postural, dor lombar crônica ou dor visceral referida. Salientando que esta última poderia corresponder a colecistite, colangite, pancreatite, pneumonia, abscesso subdiafragmático, hepatite, síndrome de Budd-Chiari, apendicite, hérnia inguinal, nefrolitíase, doença intestinal inflamatória, linfadenite mesentérica, tífite. O tempo de início da dor e a ausência de características inflamatórias sistêmicas ou infecciosas possibilitam excluir quadros de dor crônica e autoimunes, como espondilite anquilosante, artrite reativa, dor lombar crônica, colecistite, colangite, pneumonia, abscesso subdiafragmático, hepatite, doença intestinal inflamatória. A ausência de massa pulsátil em abdome diminui a probabilidade de se tratar de aneurisma aórtico abdominal (presente em 50% a 75% dos pacientes), que, de fato, é mais frequente em pacientes idosos e tabagistas.

A irradiação da dor a abdome inferior, região inguinal, escroto ou face interna da coxa é bastante característica de patologia retroperitoneal, sugestivos de hemorragias, tumores, pielonefrite, prostatite crônica, câncer de próstata, metástases espinhais, herpes-zóster e doença renoureteral. O paciente em questão não usa anticoagulantes, diminuindo a chance de se tratar de hemorragia. Não tem histórico familiar nem idade característica que apontem etiologia oncológica de entrada. A duração do quadro não é indicativa de prostatite crônica, assim como a ausência de sinais de infecção afastam pielonefrite. Dessa forma, as características do quadro atual conduzem a etiologia renoureteral, doença discal lombar ou, com menor probabilidade, doença visceral abdominal. Presença de hematúria indica etiologia renoureteral para a apresentação clínica atual, salientando que a hematúria também pode ser sinal de neoplasia renal. Entre as etiologias renoureterais, devem ser lembrados necrose de papila, infartos renais, hemorragias renais, coágulos no ureter e estenose ureteral. De modo semelhante, cada paciente com queixa de dor intensa deve ser abordado de maneira metódica, buscando identificar a síndrome dolorosa envolvida e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes mais provavelmente envolvidos.

Em termos gerais, nos casos de pacientes com queixa de dor intensa, deve ser priorizado rápido controle da dor, considerando anamnese dirigida que possibilite elucidar possível síndrome dolorosa (mecanismos subjacentes envolvidos), alergias ou contraindicações para uso de fármacos.

Nesse caso clínico em particular, os objetivos são:

- Controle da dor.
- Controle da náusea.
- Correção da desidratação.
- Esclarecimento da etiologia: tomografia computadorizada helicoidal sem contraste.
- Planejamento do tratamento futuro: terapia médica expulsiva, filtragem da urina,

consulta com urologia, acompanhamento ambulatorial.

Fármacos utilizados na dor intensa

Os grupos farmacológicos que podem ser empregados para dor intensa são: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), cujas características farmacológicas são revisadas no capítulo sobre dor leve e moderada (Cap. 4), antieméticos, bloqueadores alfa, bloqueadores de canais de cálcio (p. ex., nifedipino) e, em situações nas quais a dor intensa persista, opioides.

Fármacos antieméticos apresentam mecanismo de ação associado ao aumento do tônus do esfíncter esofágico inferior e estímulo de contrações do antro e intestino delgado. A metoclopramida tem sua ação baseada no antagonismo de receptores 5-HT₃ e D₂, e agonismo em receptor 5-HT₄, além de apresentar sensibilização dos receptores muscarínicos presentes em músculo liso. Tem meia-vida entre 4 e 6 h, com administração por via oral, intravenosa ou intramuscular, metabolização hepática e eliminação renal e hepática. Para pacientes com insuficiência hepática, pode ser necessária redução de dose. Entre as principais reações adversas da metoclopramida, estão os efeitos extrapiramidais. Distonias habitualmente ocorrem, de modo agudo, após a administração intravenosa, e sintomas similares a parkinsonismo podem estar presentes várias semanas após o início do uso. Respondem a tratamento com fármacos anticolinérgicos e anti-histamínicos e são revertidos com a interrupção do uso. A discinesia tardia também pode ocorrer com o tratamento crônico (meses a anos), podendo ser irreversível. Além disso, o fármaco também pode elevar os níveis de prolactina, bloqueando o efeito inibitório da dopamina sobre os lactotrofos pituitários. Foi descrita meta-hemoglobinemia em neonatos prematuros e a termo em uso da metoclopramida.

A terazosina é um antagonista seletivo e reversível α_1 , indicado para hipertensão e hiperplasia prostática benigna. Apresenta alta biodisponibilidade (> 90%), é metabolizada pelo fígado, e uma pequena parte é eliminada de maneira inalterada na urina. Seu tempo de meia-vida está entre 9 e 12 h. As principais reações adversas são hipotensão ortostática, que pode ocorrer já na primeira administração, e, raramente, cefaleia, tontura e astenia. A longo prazo, a terazosina pode ser relacionada com a hipotensão ortostática.

A tansulosina é um antagonista competitivo α_1 , indicado para hiperplasia prostática benigna, porém com poucos efeitos na hipertensão. Apresenta alta biodisponibilidade (> 90%), tempo de meia-vida entre 9 e 15 h e metabolização hepática (via CYP3A4 e 2D6). Tem afinidade por receptores α_{1A} e α_{1D} maior que pelo subtipo α_{1B} . A excreção é renal (76%, menos de 10% são eliminados na forma inalterada) e fezes (21%). Apresenta os mesmos efeitos adversos da terazosina.

A doxazosina é um antagonista seletivo reversível α_1 . Sua indicação também refere-se a hipertensão e hiperplasia prostática benigna. Tem biodisponibilidade moderada (cerca de 65%), é metabolizada pelo fígado, e seus metabólitos são ativos, porém com poucos efeitos. Apresenta tempo de meia-vida de 22 h e reações adversas semelhantes às da

terazosina.

O nifedipino é um inibidor de canais de cálcio, utilizado no tratamento de patologias do sistema cardiovascular. É um fármaco selecionado como monoterapia inicial, especialmente em angina pectoris, fenômeno de Raynaud e taquicardia supraventricular ou ventricular (coração normal). Seu tempo de meia-vida está entre 2 e 4 h, não há necessidade de ajuste de dose na insuficiência renal moderada, tem metabolização hepática e excreção renal. Suas principais reações adversas são: rubor facial, cefaleia, edema maleolar, nictúria, constipação e hiperplasia gengival.

A farmacologia dos medicamentos opioides está discutida no [Capítulo 8](#).

Principais fármacos (isolados ou em associação) empregados na urolitíase

Os AINEs são fármacos de primeira escolha no tratamento da urolitíase, dado o seu efeito direto no ureter que inibe a síntese de prostaglandinas. Sua administração IV alcança alívio da dor mais rápido que pelas vias IM ou VO. Deve-se ter cautela no uso de AINEs em pacientes com risco de sangramento gastrointestinal e naqueles com alteração da função renal. Vários estudos têm demonstrado que os AINEs são tão efetivos quanto os opioides para alívio da dor intensa e poupam os pacientes de várias reações adversas. A metanálise Cochrane comparando AINEs e opioides incluiu 20 ensaios clínicos randomizados e concluiu que pacientes tratados com AINEs necessitam de menor dose de resgate (RR = 0,75, IC95% = 0,61 a 0,93). Pacientes em uso de opioides apresentaram maior incidência de reações adversas, particularmente vômito. Pacientes em uso de AINEs tiveram menor risco de reações adversas (RR = 0,35, IC95% = 0,23 a 0,53). Outra vantagem do uso de AINEs é desmotivar pacientes que procuram opioides simulando quadros de cólica renal. AINEs podem interferir na função renal regulatória em resposta à obstrução aguda, sendo necessário cautela em seu uso em pacientes com alteração renal preexistente e/ou depleção de volume.

Opioides são boa opção analgésica, porém não alcançam mecanismos envolvidos na causa da dor da urolitíase e podem piorar náuseas e vômitos que já acompanham o quadro de base.

A metoclopramida é o único antiemético estudado em ensaio clínico randomizado no tratamento da cólica renal, mostrando que é capaz de aliviar a dor de maneira equivalente à dose baixa de morfotrofina. Embora seu emprego tradicional seja como antiemético, o mecanismo hipotetizado para exercer ação analgésica envolve antagonismo dos receptores dopaminérgicos D₂.

Para facilitar a passagem do cálculo pela via urinária são associados alfabloqueadores, fármacos particularmente úteis quando estes encontram-se no terço distal do ureter (maior densidade de receptores α adrenérgicos). O tamanho dos cálculos é um fator importante, pois aqueles menores que 5 mm de diâmetro tendem a passar espontaneamente; quanto maior o tamanho, menor essa possibilidade. Cálculos de 10 mm são considerados impossíveis de serem expulsos espontaneamente. Alfabloqueadores se relacionam com o aumento da taxa e a diminuição do tempo de expulsão do cálculo para 2 a 6 dias, além da diminuição da dor (NNT = 3,3).

Aproximadamente 4% dos pacientes apresentam reações adversas associadas. Durante 30 dias ou até a expulsão do cálculo, são usados fármacos, por exemplo, tansulosina (0,4 mg, VO, 4×/dia, por 4 semanas), terazosina (5 a 10 mg, VO, 4×/dia) e doxazosina (4 mg, VO, 4×/dia), todos com efetividade semelhante. A reação adversa mais comumente reportada é hipotensão transitória (3,3% a 4,2%).

Uma opção aos fármacos alfabloqueadores são os bloqueadores de canais de cálcio, particularmente nifedipino (30 mg, VO, 4×/dia, por 8 semanas). Esses bloqueadores reduzem o tempo de expulsão para menos de 28 dias (NNT = 3,9), mas associam-se reações adversas em aproximadamente 15% dos pacientes. Além disso, estudos comparando diretamente o nifedipino e a tansulosina mostraram maiores taxas e menor tempo de expulsão do cálculo usando a tansulosina.

Em razão de seu bom perfil de segurança e efetividade, foram prescritos 100 mg de cetoprofeno IV, em dose única, associados ao uso de 10 mg de metoclopramida IV, para controle de náuseas e vômitos. Houve ainda a administração em *bolus* de 500 mL de solução fisiológica (NaCl 0,9%) para correção da desidratação aguda.

Vinte minutos depois o paciente referia ainda dor de intensidade 4/10, mas em 1 hora a dor estava controlada (0/10).

Como pesquisa do quadro atual, foram solicitadas avaliações hematológicas e bioquímicas, bem como uma tomografia helicoidal não contrastada. De acordo com os resultados, deve ser definida a necessidade de internação ou acompanhamento ambulatorial do paciente e consulta urológica, além de inclusão de prescrição de terapia médica expulsiva (com ciclo curto de AINEs, por exemplo, 600 mg de ibuprofeno, 3×/dia, por 5 dias, e 0,4 mg de alfabloqueador, como a tansulosina, 4×/dia, por 8 semanas). A prática de filtrar urina até a expulsão do cálculo é útil, pois possibilita enviá-lo para análise, facilitando a pesquisa de possíveis causas e orientando o tratamento subsequente.

Situações especiais

A incidência de cólica renal é de 1:1.500 gestantes e em 80% a 90% dos casos isso se dá no segundo ou no terceiro trimestre. A apresentação clínica é igual à de não gestantes, e os analgésicos empregados não têm contraindicação durante a gravidez. Na prática clínica, o que muda é a escolha dos exames de imagem empregados para avaliar tamanho e localização dos cálculos. Do mesmo modo, paciente nutriz não apresenta contraindicação para uso dos fármacos envolvidos.

Crianças e idosos podem receber esses mesmos fármacos, mas deve ser realizado ajuste por peso, nos primeiros, e pela função renal, nos segundos.

No paciente idoso é prudente limitar o uso de AINEs, dado seu efeito renal, além de ser necessário cautela no uso de alfabloqueadores pelo aumento de hipotensão, que pode levar a quedas (eventos desastrosos nessa faixa etária).

Referências

- Bos D, Kapoor A. Update on medical expulsive therapy for distal ureteral stones: Beyond alpha-blockers. *Can Urol Assoc J*. 2014 Nov;8(11-12):442-445.
- Campschroer T, Zhu Y, Duijvesz D, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4: CD008509.
- Cole RS, Fry CH, Shuttleworth KE. The action of the prostaglandins on isolated human ureteric smooth muscle. *Br J Urol*. 1988;61:19.
- Cordell WH, Larson TA, Lingeman JE, et al. Indomethacin suppositories versus intravenously titrated morphine for the treatment of ureteral colic. *Ann Emerg Med*. 1994;23:262.
- de Couto AA. *Farmacologia cardiovascular*. São Paulo: ROCA; 2011: 328p.
- Goodman, Gilman. *Manual de Farmacologia e terapêutica*. Porto Alegre: Artmed; 2010: 26.
- Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*. 2004;328:1401.
- Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368:1171.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia básica e clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2014: 41.
- Manthey DE, Nicks BA. Chapter 97. Urologic Stone Disease. In: Tintinalli JE, Stapczynski J, Ma O, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD T, eds. *Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide*, 7e. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
- Müller TF, Naesh O, Svare E, Jensen A, Glyngdal P. Metoclopramide (Primperan) in the treatment of ureterolithiasis. A prospective double-blind study of metoclopramide compared with morphatropin on ureteral colic. *Urol Int*. 1990;45(2):112-113.
- Rathmell JP, Fields HL. Chapter 11. Pain: Pathophysiology and management. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18e New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
- Singh A, Alter H, Littlepage A. A systematic review of medical therapy to facilitate passage of ureteral calculi. *Ann Emerg Med*. 2007;50:552.

Farmacologia da Dor Crônica

Ricardo M. Xavier

Iraci L.S. Torres

Rafael Vercelino

Lauren Naomi SpeziaAdachi

Atualmente, dor crônica é um importante problema de saúde pública, alcançando níveis epidêmicos em determinadas populações, em associação as consequências sociais e econômicas negativas. Em destaque, está a dor de origem musculoesquelética que afeta 30% da população mundial. Estatísticas demonstram que 75% a 80% dos pacientes procuram o sistema de saúde motivado por algum tipo de dor. Entre os pacientes adultos, em torno de 40% padecem de algum tipo de dor crônica. Trata-se de uma doença debilitante, de natureza multifatorial, com consequências nefastas à condição física, psicológica e comportamental, além de levar a afastamento do trabalho e aposentadoria precoce. A prevalência crescente de dor crônica deve-se à limitação do conhecimento fisiopatológico, aos escassos recursos de métodos diagnósticos e ao limitado impacto das intervenções terapêuticas clássicas (~ 30%).

Condições de dor como cervicalgia e lombalgia crônica, disfunção temporomandibular, artrite reumatoide, neuropatias periféricas e fibromialgia (FM) estão relacionadas ao processo de sensibilização central. Mais especificamente em pacientes fibromiálgicos, a presença deste fenômeno favorece a complexidade do quadro clínico dada a exacerbação dos sintomas. Salientando que a hiperexcitabilidade de neurônios centrais está diretamente relacionada com a amplificação da dor. As fibras pós-sinápticas ascendem para estruturas supraespinais como tálamo, hipotálamo, sistema límbico e, finalmente, córtex somatossensorial. Dessa maneira, a dor apresenta

uma dimensão sensorial, afetiva e cognitiva. A sensibilização central é definida como o aumento da capacidade de resposta dos neurônios centrais à sinalização periférica induzida pelos nociceptores. É clinicamente caracterizada por hiperalgesia, alodinia, dor irradiada ou dor persistente, descrita como desagradável, latejante, em queimação ou dormência. Esse fenômeno leva a alterações nos processamentos sensoriais, mau funcionamento do mecanismo antinociceptivo descendente, aumento da atividade facilitatória e do período da segunda dor (somação temporal).

A todo o estímulo excitatório, que chega pelas vias aferentes ao sistema nervoso central (SNC), corresponde uma resposta inibitória eferente, pela via descendente inibitória. A via inibitória parte do sistema corticorreticular, hipotálamo, *locus ceruleos* e tronco cerebral, com liberação de opioides, serotonina, norepinefrina e ácido gama-aminobutírico (GABA) modulando o estímulo excitatório. A dor crônica pode ser decorrente do desequilíbrio entre vias inibitórias e excitatórias, resultando do aumento da atividade das vias aferentes excitatórias ou da deficiência da atividade das vias eferentes inibitórias.

Em particular, a FM tem sido relacionada com o fenômeno de sensibilização central, sendo considerada uma doença reumatológica crônica. Pacientes fibromiálgicos apresentam como queixa principal dor musculoesquelética difusa com presença de pontos dolorosos em ambos hemicorpos. Além disso, outros sintomas como fadiga crônica, depressão, síndrome do cólon irritável e distúrbios do sono estão associados. A prevalência da FM na população mundial chega a 4,4%, podendo variar conforme região, no Brasil é a segunda doença reumática mais frequente, após a osteoartrite. Todos os estudos apontam para maior prevalência em mulheres, especialmente na faixa etária entre 35 e 60 anos.

A fisiopatologia da FM está associada ao fenômeno de sensibilização nociceptiva, que causa um aumento da percepção dolorosa. Essa facilitação da percepção da dor costuma estar presente tanto em nível periférico, quanto central. A sensibilização central, caracterizada pelo desequilíbrio entre os mecanismos anti e pró-nociceptivos, é o principal fenômeno relacionado com a FM. A sensibilização central é caracterizada por redução no limiar nociceptivo, facilitando a passagem de um estímulo periférico no corno dorsal da medula para as vias pró-nociceptivas ascendentes.

Pacientes com dor crônica e particularmente com FM apresentam anormalidades no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o eixo do estresse, acompanhadas por desequilíbrios hormonais, indicando uma ruptura nos sistemas de resposta ao estresse. Os níveis sanguíneos de cortisol, hormônio liberado pelas adrenais, é muitas vezes contraditório, sugerindo que o eixo HHA pode se encontrar tanto hiperativo, quanto hipoativo. Os sintomas depressivos, fadiga e perturbações do sono podem influenciar os níveis de cortisol, dificultando a interpretação de respostas do eixo HHA frente a condições de dor crônica como na FM (Figura 6-1).

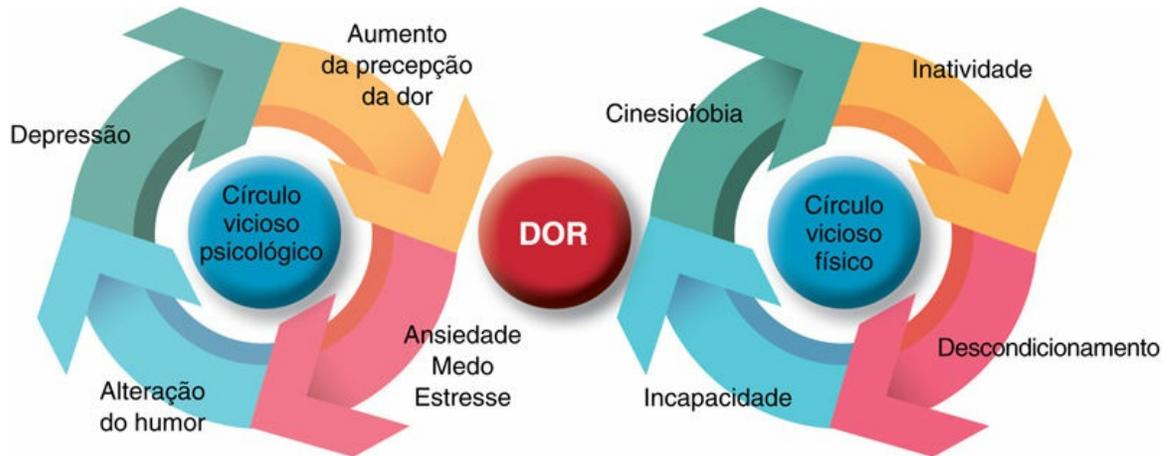


FIGURA 6-1 Mecanismo perpetuante dos sintomas psicológicos e físicos da dor.

O diagnóstico da FM é obtido exclusivamente pelo exame clínico, não havendo exames complementares capazes de auxiliar, sendo estes utilizados somente para diagnóstico diferencial. Sendo assim, em 1990, o American College of Rheumatology (ACR) definiu como critérios diagnósticos sintomas de queixas dolorosas difusas por um período superior a 3 meses e presença de dor em pelo menos 11 dos 18 pontos anatomicamente padronizados, sendo 9 deles considerados bilateralmente (Figura 6-2). O ponto é considerado positivo quando é referido desconforto doloroso em resposta à pressão de 4 kgf/cm² (pressão necessária para clarear o leito ungueal do polegar), empregando dolorímetro. Os pontos padronizados encontram-se na inserção dos músculos occipitais, coluna cervical baixa (C5-C6), músculo trapézio, borda medial da escápula, quadrantes externos superiores das nádegas, proeminências dos trocanteres maiores do fêmur, segunda junção costochondral, epicôndilo lateral do cotovelo e coxim adiposo medial do joelho. A tríade clássica de apresentação clínica da FM consiste em dor difusa crônica, fadiga e transtornos de sono.

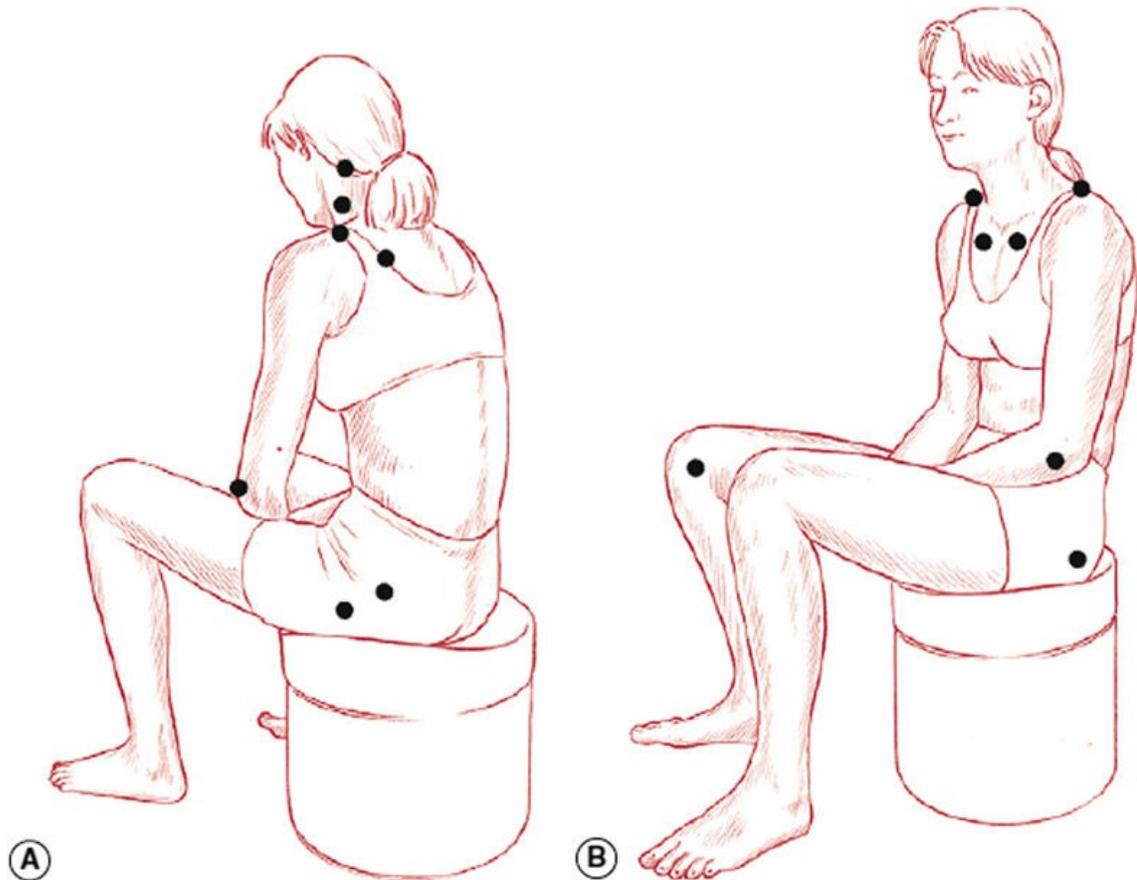


FIGURA 6-2 18 pontos reativos em pacientes com fibromialgia definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia. *Fonte:* Leon Chaytow. *Fibromyalgia Syndrome: A Practitioners Guide to Treatment, Churchill Livingstone (Elsevier); 3 edition, 2009.*

Mais recentemente, novos critérios de classificação foram elaborados, incluindo a combinação de dois índices clínicos, índice de dor e índice de sintomas somáticos. Desse modo, um paciente com menos de 18 pontos dolorosos pode ser diagnosticado com FM se apresentar as pontuações mínimas nesses dois índices. Os critérios mais recentes não substituem os anteriores, podendo ser utilizados ambos para a orientação diagnóstica.

Caso clínico

M. S. N., feminino, 45 anos, professora do ensino médio, divorciada. Apresenta queixas de dor nas regiões cervical e lombar, dores difusas em membros superiores e inferiores. As dores iniciaram após forte crise de dor lombar, sem causa biomecânica aparente, que permaneceu por duas semanas. Fez uso de anti-inflamatório não esteroideal por 7 dias, alcançando controle moderado da dor. Após esse evento, a paciente relata que passou por um divórcio litigioso e começou a sentir cansaço geral e dores generalizadas. Mesmo fazendo uso eventual de benzodiazepínico para dormir, não consegue alcançar um sono restaurador, acordando muito cansada e com dores difusas. Atualmente faz uso crônico de 750 mg de paracetamol, porém sem alívio efetivo das dores. Paciente também se queixa de desânimo e tristeza. Em consulta com o psiquiatra relatou não ter casos de depressão na família, porém se sentia triste e

desanimada. O psiquiatra optou por começar o tratamento psicoterapêutico para a depressão. A paciente começou a sentir melhora no humor, no entanto as dores continuavam. Sendo assim, o psiquiatra aconselhou à paciente que, associado à psicoterapia, houvesse avaliação de um reumatologista.

Ao exame físico, apresentava dor à palpação em cintura escapular, ombros e cotovelos, região de quadril e joelhos. Foram solicitados exames de imagem (raios X [RX] e ressonância magnética [RM]), que não apresentaram alterações significativas que indicassem doença articular degenerativa. Com base no quadro de fadiga, sono não restaurador, alterações de humor e dores difusas, a hipótese diagnóstica foi de FM com prescrição de amitriptilina na dose de 50 mg/dia. Na consulta seguinte, após 2 semanas de uso de amitriptilina, a paciente relatou muita sonolência, xerostomia (boca seca) principalmente ao acordar, constipação intestinal e sensação de peso nas mãos (parestesia). Considerando as reações adversas relatadas e sua atividade profissional como professora, necessitando de atenção e de raciocínio adequado, o médico optou por trocar a amitriptilina por pregabalina, que apresenta igual nível de evidência no tratamento da FM.

Entre todos os quadros de dor crônica, a FM mostra-se como uma das mais complexas e refratárias ao tratamento, dada a contribuição dos aspectos emocionais inerentes ao paciente na exacerbação da dor. Dessa maneira, a FM é vista como um estado complexo e heterogêneo associado a características secundárias, em que a melhor abordagem terapêutica consiste na associação de medidas, devendo ser permeada pela interdisciplinaridade. O tripé do tratamento da FM é constituído por uso de medicamentos, prática de exercícios físicos e psicoterapia. Entre os fármacos considerados mais eficazes no tratamento da FM, encontram-se os antidepressivos, os relaxantes musculares e os anticonvulsivantes. Apesar de haver outros fármacos utilizados na FM, os que apresentam melhor evidência de eficácia na dor são amitriptilina, duloxetina, milnaciprano e pregabalina, considerados primeira linha de tratamento. Relaxantes musculares (ciclobenzaprina), antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) (fluoxetina e paroxetina) e opioides (tramadol) são reconhecidos como segunda linha de tratamento (Figura 6-3).

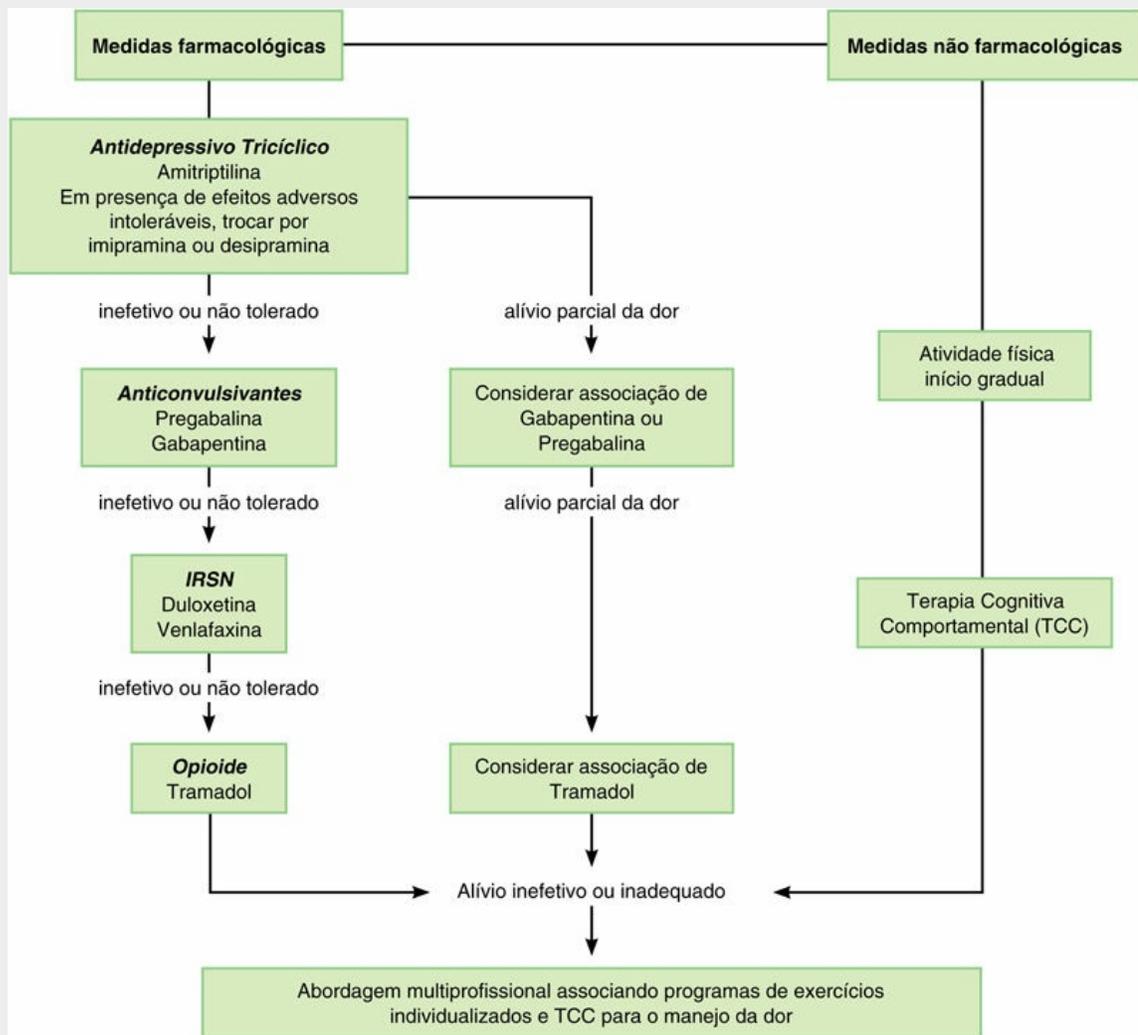


FIGURA 6-3 Fluxograma recomendado para o tratamento da fibromialgia.

Fármacos utilizados em dor crônica (Figura 6-4)

Antidepressivos tricíclicos (ADTs)

Os tricíclicos foram os primeiros antidepressivos eficazes para tratamento da dor crônica, apresentando um bom nível de evidência. Entre os ADTs, a amitriptilina apresenta nível de evidência Ib e grau de recomendação A em todos os protocolos publicados, sendo o fármaco de primeira escolha nos pacientes com FM. No tratamento da dor crônica, os ADTs são utilizados em doses menores que as utilizadas na depressão, além disso, o efeito analgésico é observado quando o nível plasmático estável é atingido.

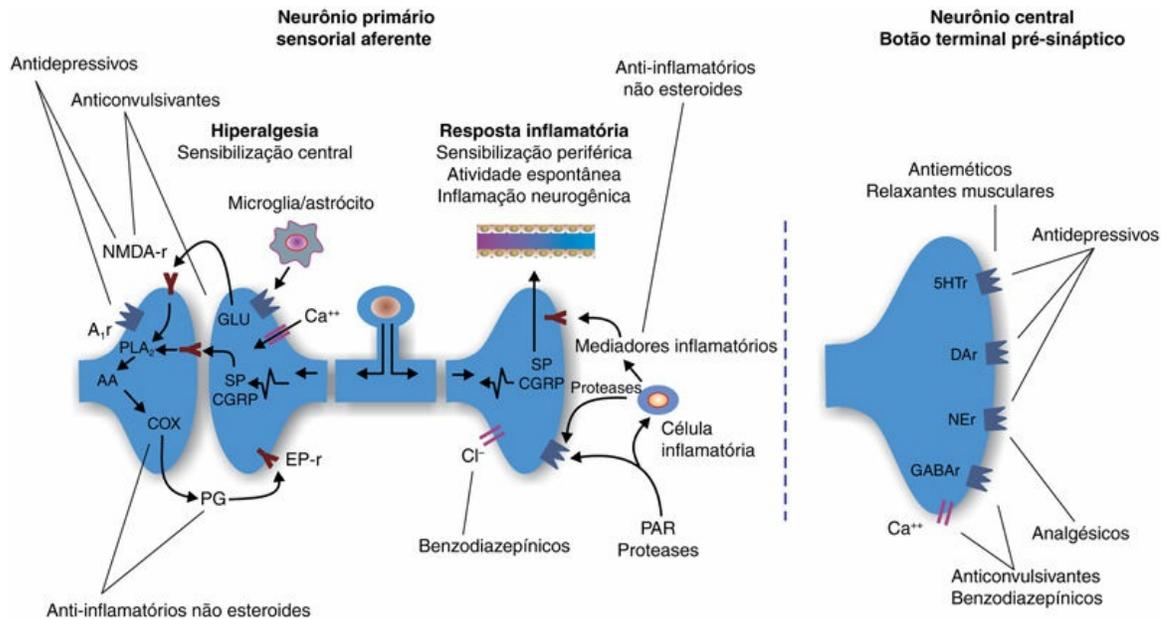


FIGURA 6-4 Ação específica dos fármacos moduladores da dor no sistema nervoso periférico e central. NMDA-r: receptor de NMDA; A1r: receptor de adenosina A1; PG: prostaglandina; EP-r: receptor de prostaglandina; SP: substância P; CGRP: peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; GLU: glutamato; PLA2: fosfolipase A2; AA: ácido araquidônico; COX: ciclooxigenase; PAR: receptor ativado por protease; 5HTr: receptor de serotonina; DAr: receptor de dopamina; NEr: receptor de noradrenalina; GABA: receptor GABA.

Considerando que os pacientes fibromiálgicos apresentam importantes alterações de sono, a teoria inicial da eficácia da amitriptilina como analgésico foi sua ação no sono não REM, favorecendo um sono restaurador. Atualmente sugere-se que os ADTs exercem seus efeitos centrais, agudamente ativando o sistema monoaminérgico e GABAérgico, inibindo a recaptura de monoaminas em nível pré-sináptico, principalmente norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT) e em menor proporção dopamina (DA), associado à ativação das vias descendentes inibitórias da dor, entre estas a via opioide. Por outro lado, o efeito analgésico periférico dos ADTs é atribuído à diminuição do AMP cíclico, via ativação de receptores da adenosina, e à inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem. Além disso, tem sido relatado que a amitriptilina bloqueia os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

Os ADTs induzem a dessensibilização de receptores β_1 -adrenérgicos, serotoninérgicos 5-HT₂ e provavelmente 5-HT_{1A} no SNC. Sistemas de segundos mensageiros estão envolvidos nessas mudanças, onde o AMP cíclico, cálcio, diacilglicerol e fosfolípidos estimulam a fosforilação de quinases proteicas, possivelmente envolvidas na síntese de catecolaminas.

As reações adversas relacionadas com o uso de ADTs são decorrentes de suas atividades pós-sinápticas que variam de acordo com o sistema neurotransmissor. Os ADTs bloqueiam os receptores muscarínicos, histaminérgicos H₁, α_2 e β -adrenérgicos, serotoninérgicos diversos e mais raramente dopaminérgicos. O bloqueio do receptor 5-

HT₁ parece contribuir para o efeito terapêutico. As reações adversas antimuscarínicas principais são xerostomia, visão turva, constipação intestinal, confusão mental, retenção urinária, taquicardia e palpitações. O bloqueio parcial de receptores adrenérgicos α_1 pós-sinápticos contribui para efeitos hipotensivos (o que pode ser evitado pela escolha de nortriptilina); tonturas e taquicardia reflexa; bloqueio de receptores H₁ induzem efeito sedativo e ganho de peso.

É importante salientar que os pacientes em tratamento com ADTs devem ser orientados a não operar máquinas nem dirigir veículos quando sonolentos e evitar consumo de álcool. O bloqueio de receptores H₁ e α_1 adrenérgicos desencadeia efeitos colaterais neurológicos que incluem tremores de mãos, sedação, mioclonias, parestesias, agitação e hiperestimulação paradoxal e mais raramente convulsões, movimentos coreoatetoides e acatisia. Os ADTs são contraindicados no glaucoma de ângulo fechado, bloqueios de ramo esquerdo, bloqueio átrio ventricular total e em alterações na condução intracárdica e infarto agudo do miocárdio. Por conseguinte, faz-se necessária a solicitação de eletrocardiograma em pacientes com suspeita de alteração cardíaca. Situações de hipotensão ou quedas podem ocorrer com o uso de ADTs.

Antidepressivos inibidores seletivos de recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSNs)

Entre o grupo dos antidepressivos ISRSNs, os fármacos mais utilizados no tratamento da dor crônica são duloxetine e milnaciprano, apresentando nível de evidência Ib e grau de recomendação A para redução da dor e melhora da capacidade funcional de pacientes com FM. Os ISRSNs têm mecanismo de ação similares aos ADTs, porém não apresentam efeitos antimuscarínicos, sendo assim mais bem tolerados. Os ISRSNs bloqueiam seletivamente a recaptção de norepinefrina e serotonina. O aumento inicial da disponibilidade de 5-HT induz hipersensibilização (*up regulation*) dos receptores pós-sinápticos. O aumento na quantidade de receptores contribui para o surgimento de reações adversas comuns a esta classe de fármacos, tais como náusea, vômitos ou disfunções sexuais. A ativação de receptores excitatórios 5-HT_{2C} contribui para a agitação ou inquietação induzida pelos ISRSN. Já o uso crônico de ISRSN provoca dessensibilização (*down regulation*) dos receptores pós-sinápticos. A duloxetine é utilizada em doses que variam de 30 a 120 mg/dia, promovendo efeito analgésico e melhorando a qualidade de vida do paciente; no entanto, não apresenta bons resultados na melhora da fadiga. Salientando que a venlafaxina não apresenta bom nível de evidência (grau de recomendação D), não sendo aconselhado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), porém alguns pacientes se beneficiam com doses de 75 a 150 mg/dia.

Antidepressivo inibidor da monoamina oxidase (IMAO)

A moclobemida é um antidepressivo inibidor seletivo e reversível da monoamina oxidase (IMAO). Os subtipos da enzima MAO (A e B) participam do metabolismo das monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina). O aumento da concentração

desses neurotransmissores nos terminais pré-sinápticos, assim como nos corpos celulares, regulando as concentrações plasmáticas destes neurotransmissores no neurônio é a resposta desejada com o uso desses fármacos. A moclobemida foi indicada pela SBR com nível de evidência Ib e grau de recomendação A para redução da dor e melhora na capacidade funcional dos pacientes com FM com baixa incidência e gravidade de reações adversas, no entanto, podem surgir insônia, irritabilidade, agitação, além de virada maníaca ou hipomania em pacientes com depressão. Os efeitos anticolinérgicos típicos apresentados pelos ADTs são menos frequentes, porém a indução de fadiga, cefaleia e palpitações pela moclobemida tem similaridade aos ADTs. Os efeitos no nível do sistema nervoso autonômico, como xerostomia, retenção urinária, constipação intestinal, ejaculação precoce e impotência, também são observados. No sistema cardiovascular, a hipotensão sem alterações na condutibilidade e na frequência cardíaca são sintomas desses fármacos. A hipertensão arterial e a cefaleia de aparecimento súbito, que podem ser acompanhadas de vômitos, hiperperexia, dor torácica, fasciculações musculares e agitação são sintomas de toxicidade associados a interações com alimentos que contenham tiramina, como queijos não pasteurizados, vinho tinto e fígado de aves.

Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs)

Os ISRSs inibem de modo potente e seletivamente a recaptção de serotonina, aumentando sua concentração na fenda sináptica e potencializando a neurotransmissão serotoninérgica. Dessa maneira, citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina têm sido investigados para o tratamento da FM, sendo a sertralina e a paroxetina os antidepressivos mais potentes. A fluoxetina em doses de 40 mg/dia tem nível de evidência Ib e grau de recomendação A na redução da dor e melhora da capacidade funcional de pacientes fibromiálgicos. O uso de fluoxetina associado a ADTs apresentou grau de recomendação B, e o uso isolado de sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram não foram recomendados (grau de recomendação D) pela SBR. A dose inicial de fluoxetina é de 10 mg/dia, no entanto, 20 mg/dia é a dose considerada efetiva. Pacientes que não respondem adequadamente podem ter sua dose elevada progressivamente até o máximo de 80 mg/dia para tratamento da FM.

Assim como os antidepressivos ISRSNs, os ISRSs também permitem administração em dose única pela manhã. Reações adversas como diarreia, vômitos, dispepsia, náuseas e cefaleia podem ser observadas. A ação do fármaco em receptores 5-HT₂ promove agitação, pânico, insônia e disfunções sexuais. Também podem ser observados distonia, acatisia e tremores.

A síndrome serotoninérgica é uma situação grave que pode ocorrer em razão da intoxicação com ISRS ou após a associação a outras substâncias serotoninérgicas (ADTs, IMAO, lítio) podendo ser fatal. Entre os sintomas desta síndrome, destacam-se: confusão mental, excitação, sudorese, mioclonias, hiperreflexia, tremores, incoordenação motora, hipertermia e alterações na pressão arterial. Podem surgir também na troca por outro fármaco com ação na recaptção de serotonina, em

decorrência da não observação do período de suspensão necessário para total eliminação do fármaco substituído.

As doses de antidepressivos devem ser inseridas gradual e cuidadosamente até a obtenção da resposta terapêutica desejada. Efeitos colaterais devem ser observados, e, no caso de exacerbação dos mesmos, a dose deve ser diminuída ou o intervalo de dose aumentado; não havendo melhora, há indicação de troca por outro grupo farmacológico. A associação de fármacos antidepressivos deve ser cuidadosa, dado o risco de interações farmacodinâmicas, favorecendo aparecimento de síndrome serotoninérgica, convulsões, arritmias ventriculares ou sangramentos gastrointestinais. Ao fim do tratamento, a descontinuação progressiva deve ser observada para evitar a síndrome de retirada, indexada por tontura, ansiedade, náuseas, diarreia, vômitos, palpitação e sudorese, ou por recrudescimento da doença.

Antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina e antagonistas de receptor 5 HT₂ de serotonina (IRSAs)

O cloridrato de trazodona é um antidepressivo derivado da triazolopiridina, pertencente à classe dos antidepressivos atípicos. O mecanismo de ação postulado para a trazodona envolve a inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina. No entanto, este mecanismo é considerado pouco potente, não parecendo ser responsável por sua efetividade. Seus efeitos terapêuticos provavelmente estão ligados a sua ação antagonista em receptores 5HT₂. Este último pode, também, ser parcialmente responsável pela redução de sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com dor crônica. O metabólito ativo mCPP (m-clorofenilpiperazina) também apresenta atividade serotoninérgica pós-sináptica. A longo prazo, a trazodona induz dessensibilização e diminuição na quantidade de receptores β -adrenérgicos e 5-HT_{2A}. A trazodona em pacientes com FM tem grau de recomendação D, de acordo com a SBR. Os efeitos colaterais são relacionados com sua atividade antagonista de receptores α_1 -adrenérgicos e anti-histamínicos, sendo os mais frequentes: sedação, hipotensão ortostática, tonturas, cefaleia, náuseas e xerostomia. Reações alérgicas e irritação gástrica podem ocorrer, eventualmente. Alguns relatos de casos sugerem ligação entre a trazodona e o surgimento de arritmias em pacientes com contrações ventriculares prematuras ou prolapso de válvula mitral. A trazodona está associada à ocorrência de priapismo (ereção peniana prolongada na ausência de estímulo), levando à suspensão do tratamento.

Relaxantes musculares de ação central

Os relaxantes musculares, também conhecidos como miorrelaxantes, são usados na FM como tratamento de segunda linha, auxiliando no alívio de dores agudas, principalmente relacionadas com estresse. Reduzem a atividade neural central nos núcleos da base, tronco encefálico e tálamo, provocando relaxamento dos músculos esqueléticos. Seu mecanismo de ação não é completamente esclarecido, porém acredita-se que envolva ativação de neurônios GABAérgicos, inibindo impulsos tônicos

supraespinais para motoneurônios α e γ . A ciclobenzaprina é um composto tricíclico de estrutura química análoga aos ADTs, que apresenta poucas evidências que indiquem sua utilização em outras condições dolorosas que não a FM. Estudos mostram que uso diário de ciclobenzaprina em doses que variam de 10 a 40 mg/dia levam a uma significativa melhora nos transtornos de sono e redução do quadro doloroso nos pacientes fibromiálgicos. Este fármaco está presente nos *protocolos* espanhol e alemão, além da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) para o tratamento da FM, sendo também indicado pela SBR (nível de evidência Ib e grau de recomendação A). O mecanismo de ação exato para a ciclobenzaprina não é claro, mas parece estar relacionado com o efeito sedativo resultante do bloqueio de receptor 5-HT₂ em nível medular e de tronco cerebral, inibindo a excitação tônica de neurônios motores α , induzida pelo sistema descendente serotoninérgico na medula espinhal. As reações adversas são decorrentes de bloqueio muscarínico semelhantes aos dos ADTs. Efeitos centrais incluem sonolência, lentidão mental, dificuldade de concentração, inquietação, confusão, agitação, delírios, alucinações e alterações do humor. Ao longo do tratamento esses efeitos desaparecem. Outros efeitos antimuscarínicos comuns são xerostomia, visão turva, midríase, retenção urinária, náuseas e vômitos, constipação, taquicardia, taquipneia, elevação da pressão intraocular, arritmias e palpitações cardíacas. Delírio, agitação, desorientação e alucinação podem ser observados em idosos, mesmo em baixas doses.

O cloridrato de tizanidina, derivado benzodiazepínico, tem propriedades miorrelaxantes e efeito analgésico central moderado. Atua, principalmente na medula espinhal, como agonista de receptores α_2 pré-sinápticos, inibindo o tônus simpático e a liberação de glutamato. Dessa maneira, um pequeno estímulo a receptores NMDA provoca inibição da transmissão polissináptica aos interneurônios espinhais com consequente redução do tônus muscular. Apesar de estudos demonstrarem que o uso de cloridrato de tizanidina na FM diminui a substância P, reduzindo dor, melhora qualidade do sono e consequentemente qualidade de vida, SBR conferiu o grau de recomendação D.

Anticonvulsivantes

Anticonvulsivantes são comumente utilizados no tratamento da dor neuropática e amplamente empregados no tratamento de outras síndromes dolorosas crônicas, como a FM. Alguns fármacos desse grupo atuam via ativação de receptores GABA-A, promovendo abertura de canais de cloreto (Cl⁻), favorecendo a estabilização da membrana neuronal. A gabapentina e a pregabalina são fármacos anticonvulsivantes e se ligam a subunidade α_2 - δ de canais de cálcio dependentes de voltagem em várias regiões do cérebro e no corno dorsal da medula espinhal, com consequente inibição da liberação de glutamato, o que reduz a hiperexcitabilidade neuronal. Atualmente, tanto a gabapentina quanto a pregabalina são recomendadas por protocolos nacionais e internacionais para o tratamento da FM. Protocolos do Canadá e de Israel mostram nível de evidência Ia para os dois fármacos, enquanto a EULAR atribui nível 1b para pregabalina. Para ambos os fármacos, é de consenso o grau de recomendação A, incluindo a SBR.

A pregabalina é utilizada no tratamento de dor neuropática periférica e central, em adultos. A dose inicial é de 150 mg/dia, que, após 7 dias, considerando a resposta individual, pode ser aumentada para 300 mg/dia, levando em conta a dosagem máxima de 600 mg/dia. Suas reações adversas incluem tonturas, desequilíbrio, diplopia, visão turva, alterações do sono, e é contraindicada em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil.

A carbamazepina é também eficaz no tratamento da dor crônica, tem estrutura química semelhante aos ADTs e seu mecanismo de ação não está completamente esclarecido. O bloqueio dos canais de sódio, tornando as células cerebrais menos excitáveis, é a hipótese mais provável. A dose é de 200 mg, 1 ou 2 vezes ao dia, com possíveis incrementos de 200 mg a cada 2 ou 3 dias, não excedendo 1.600 mg/dia. As reações adversas mais comuns são similares às da pregabalina, no entanto, seu uso tem sido relacionado a reações mais raras e graves como anemia aplástica, agranulocitose, hepatite e síndrome de Stevens-Johnson. Seu metabólito epóxido é responsável por inúmeros efeitos tóxicos, porém este não está presente no metabolismo da oxcarbazepina.

A oxcarbazepina é semelhante à carbamazepina, apresentando eficácia similar, mas com dosagem 50% maior, com dose máxima de 2.400 mg/dia, entretanto, boa parte dos pacientes responde a 900 mg/dia. Este fármaco cumpre sua função anticonvulsivante e analgésica por meio do bloqueio dos canais de sódio neuronais dependentes de voltagem, suprimindo excitabilidade, e também atua sobre os canais de cálcio do tipo N e P, relacionados com os mecanismos de sensibilização central. O bloqueio de receptor NMDA é um mecanismo de ação relacionado com ambos os fármacos, carbamazepina e oxcarbazepina. Os efeitos colaterais comuns incluem sedação, tontura e ataxia, mas são menos frequentes com o uso de oxcarbazepina. O *rash* cutâneo pode estar presente em 5% dos pacientes, assim como a hiponatremia.

A lamotrigina, também indicada na dor neuropática, bloqueia canais de sódio dependentes de voltagem, especialmente do tipo lento, suprimindo o disparo repetitivo de potenciais de ação e a liberação de substâncias excitatórias como glutamato em neurônios pré-sinápticos. Também atua inibindo fracamente o receptor 5-HT₃ e bloqueando canais de Ca⁺² dependentes de voltagem do tipo L, N e P. Entre estes, os canais do tipo N e P são implicados na liberação pré-sináptica de neurotransmissores, como acetilcolina e serotonina. Salienta-se que canais de Ca⁺² dependentes de voltagem têm papel importante nos processos funcionais do sistema nervoso, uma vez que a entrada de Ca⁺² pré-sináptica é relacionada com a liberação de neurotransmissores e a pós-sináptica, a despolarização sustentada do neurônio. A lamotrigina tem indicação para o tratamento de neuropatia por HIV (vírus da imunodeficiência humana), dor central pós-AVC (acidente vascular encefálico), dor de membro fantasma e esclerose múltipla. Em comparação à pregabalina, gabapentina e carbamazepina, há poucas evidências para o uso da lamotrigina. No entanto, alguns pacientes podem obter benefícios utilizando doses que variam de 25 a 200 mg/dia, 2 vezes ao dia, com dose máxima de 400 mg/dia. É bem tolerada, e as reações adversas coincidem com os demais anticonvulsivantes, sendo a principal contraindicação alto risco de *rash* cutâneo e da síndrome de Stevens Johnson. Por causa disso, deve ser reservada para casos refratários, sendo uma boa opção em pacientes que não respondem a amitriptilina.

Benzodiazepínicos

Diretrizes atuais para o tratamento da dor não recomendam a prescrição de benzodiazepínicos como clonazepam e alprazolam na dor crônica não oncológica (grau de recomendação D). No entanto, doses de 0,5 a 2,5 mg/dia de alprazolam apresentam boa resposta sobre dor e fadiga. Apesar disso, os benzodiazepínicos não devem ser administrados em fibromiálgicos rotineiramente pelo risco de dependência física. Contudo, evidências sugerem que os benzodiazepínicos são efetivos no tratamento da ansiedade aguda relacionada com a dor crônica, embora não sejam efetivos no tratamento da ansiedade crônica. Atuam facilitando a ligação do GABA aos receptores GABA do tipo A, aumentando a frequência de abertura de canais cloreto, inibindo a transmissão sináptica. Além disso, atuam em canais de sódio, reduzindo as correntes de cálcio dependentes de voltagem, embora apresentem efeitos clínicos diferentes dos bloqueadores clássicos de canal de sódio e cálcio.

A zopiclona e o zolpidem são recomendados para o tratamento dos transtornos do sono da FM (grau de recomendação D), quando não controlados com o uso de antidepressivos tricíclicos. São indutores de sono sem alterar sua estrutura, apenas normalizando o sono de pacientes com insônia. Têm rápido início de ação e curta meia-vida plasmática (1,5-2,5 h). O uso de zolpidem pode levar a dependência física e deve ser muito bem monitorado em pacientes com dor crônica, principalmente nos que fazem uso concomitante de outros depressores do SNC. Seus principais efeitos colaterais incluem náuseas, vertigem, tontura, pesadelos e, eventualmente, insônia de rebote após interrupção do uso.

Fármacos antiparkinsonianos

O pramipexol é um agonista dopaminérgico, que apresenta elevada seletividade e afinidade por receptores de dopamina (D_2 , D_3 e D_4). Estudos mostram que esse fármaco reduz a dor em pacientes com a FM, sendo indicado pelo consenso da EULAR e da SBR (nível de evidência Ib, grau de recomendação A), especialmente em presença de transtornos de sono como a síndrome das pernas inquietas (grau de recomendação A). Sua efetividade no tratamento da dor crônica presente na FM está relacionada com a ativação de receptores $D1$ e o aumento da excitabilidade neural nociceptiva, uma vez que a dopamina tem papel importante na sensibilização central. A dose inicial a ser administrada é de 0,375 mg/dia, dividida em 3 vezes ao dia, devendo ser ajustada gradualmente até obtenção do efeito terapêutico desejado, monitorando as reações adversas. Pacientes que fazem uso desse fármaco podem apresentar náuseas, sonolência, insônia, astenia, alucinações, hipotensão, cefaleia, confusão e discinesias.

Analgésicos

Os analgésicos clássicos e os opioides fracos podem ser alternativos para o tratamento da FM. No entanto, os opioides potentes, como metadona, morfina e oxicodona, não são recomendados (nível de evidência IV, grau de recomendação D), dada a dificuldade de retirada destes fármacos, uma vez que induzem dependência.

O tramadol é um analgésico opioide atípico, atuando como agonista fraco de receptor μ -opioide, um antagonista receptor 5-HT_{2C}, subtipo de receptor serotonina (5-HT) envolvido em efeitos importantes como dor, consumo alimentar e locomoção. Além disso, inibe a recaptção da serotonina e noradrenalina, ativando, por meio desses mecanismos, o sistema descendente inibitório. De acordo com a SBR, seu uso no tratamento da dor na FM tem grau de recomendação A, com base em estudos com nível de evidência Ib. A dose inicial de tramadol é de 50 mg ou 100 mg a cada 12 horas, e a dose média pode variar de 150 a 200 mg, conforme a presença de reações adversas, e a dose diária máxima é de 400 mg/dia. Sua eficácia em associação ao paracetamol tem grau de recomendação B no tratamento da FM. Do mesmo modo que os demais opioides, as alterações hepáticas e renais podem promover acúmulo do fármaco com risco de depressão respiratória, sendo recomendada, nesses casos e em idosos com mais de 75 anos, redução da dose. O tramadol não deve ser utilizado associado ao IMAO devido ao risco de depressão respiratória grave, hiperpirexia, excitação do SNC, delírio e convulsões. Seu uso deve ser cauteloso, dado o risco de tolerância, dependência e síndrome de abstinência.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são recomendados para dor nociceptiva, definida como dor que surge de um dano tecidual. São comumente usados em situações onde ocorre traumatismo muscular, de ligamentos ou ossos, e também em situações infecciosas ou degenerativas. Dessa maneira, está mais indicado na dor aguda e/ou inflamatória que na crônica. A recomendação da SBR é de que os AINEs não devem ser utilizados como fármaco de primeira escolha para pacientes com FM (grau de recomendação A). O paracetamol é um analgésico de baixa potência, mas com grau de recomendação B quando associado ao tramadol. Seu mecanismo não está completamente elucidado, porém acredita-se que atue sobre o canal iônico TRPA1, expresso nos neurônios sensoriais do corno dorsal da medula espinhal, além da inibição da COX-3, uma isoforma central da COX-1. Apesar do considerável conhecimento a respeito dos mecanismos básicos dos AINEs e numerosos ensaios clínicos, orientações sobre a seleção e dosagem de AINEs ainda são empíricas, com base no melhor julgamento clínico. Pacientes com FM frequentemente usam AINEs e paracetamol, embora vários estudos tenham falhado em confirmar sua efetividade. Para o paracetamol, o nível de evidência é IV, e o grau de recomendação é D especificamente para a FM de acordo com a EULAR. Deve-se ressaltar que a dose máxima de paracetamol é de 4 g/dia, com risco de hepatotoxicidade e hepatite fulminante com doses maiores.

Corticoides

Os corticoides não devem ser empregados em pacientes com FM, de acordo com o consenso da SBR (nível de evidência IV, grau de recomendação D).

Antieméticos

A tropisetrona, antagonista do receptor 5-HT₃ de serotonina, é utilizada principalmente no tratamento de náuseas e vômitos após quimioterapia. No entanto, esse fármaco apresenta bons resultados no alívio da dor na FM (nível de evidência Ib e grau de recomendação A), com eficácia na dose de 5 mg. Esse efeito se justifica pelo fato de o receptor 5-HT₃ estar presente na transmissão nociceptiva espinhal, principalmente na via descendente facilitatória da dor. Esses receptores estão localizados na lâmina superficial e substância gelatinosa da medula espinhal e em fibras aferentes primárias C, sugerindo que seu efeito analgésico ocorra pelo bloqueio dos receptores periféricos e dos centrais. Normalmente é bem tolerado, mas apresenta reações adversas como cefaleia, constipação ou diarreia, e, menos frequentemente, tontura e fadiga. A exemplo de outros antagonistas 5-HT₃, raramente podem ser observados rubor facial e/ou urticária generalizada, rigidez torácica, dispneia, broncoespasmo agudo e hipotensão. Em casos muito raros, há relatos de síncope, colapso ou parada cardiovascular. Em doses de 5 a 10 mg/dia mostra-se superior ao placebo no tratamento de FM. A tropisetrona é recomendada pelos *protocolos* alemão e da EULAR para o tratamento da FM.

Tratamento não farmacológico

De acordo com o consenso brasileiro para o tratamento da FM de 2010, o tratamento não farmacológico mais eficaz na FM é o exercício aeróbico moderadamente intenso (60%-75% da frequência cardíaca máxima ajustada à idade do paciente), 2 ou 3 vezes na semana (grau de recomendação A); de resistência leve, evitando a dor induzida pelo exercício. Isso é especialmente importante no subgrupo de indivíduos com hiper mobilidade articular (grau de recomendação B). Estudos também evidenciam eficácia por exercícios musculoesqueléticos pelo menos 2 vezes por semana (grau de recomendação B). Programas individualizados de exercícios aeróbicos podem ser benéficos para alguns pacientes (nível de evidência IIb, grau de recomendação C). O treinamento com exercício aeróbico deve ser de intensidade leve, em um limiar subaeróbico, progredindo lenta e gradualmente a frequência, e com duração e intensidade de acordo com o aumento da capacidade do paciente (grau de recomendação D). Deve-se encorajar a continuidade da atividade física para manter os benefícios do exercício. A combinação do exercício aeróbico com programas educativos individuais favorece a funcionalidade, o bem-estar geral, a melhora da fadiga e da qualidade do sono. Programas individualizados de alongamento (grau de recomendação D) ou de fortalecimento muscular (nível de evidência IIb, grau de recomendação C) também podem ser benéficos para alguns pacientes com FM. Reabilitação, fisioterapia ou relaxamento podem ser opções no tratamento da FM, dependendo do paciente (nível de evidência IIb, grau de recomendação C). A abordagem cognitiva comportamental também favorece a mudanças no estilo de vida, melhorando a higiene do sono, a alimentação com dieta saudável e as estratégias de enfrentamento em momentos de crise (nível de evidência IV, grau de recomendação D). O suporte psicoterápico é outra opção terapêutica no tratamento da FM, dependendo das necessidades do paciente (nível de evidência IIb, grau de recomendação C).

O tratamento farmacológico da FM requer expertise clínica em razão de suas características multifatoriais. Na maioria dos casos, exige uma abordagem dos fatores psicossomáticos envolvidos requerendo não raras vezes a substituição dos fármacos para obtenção de resultados satisfatórios. Um resumo do arsenal farmacológico empregado no tratamento da FM, seus níveis de evidência e graus de recomendação encontram-se descritos nas Tabelas 6-1 e 6-2, respectivamente.

Tabela 6-1

Fármacos utilizados no tratamento da fibromialgia

Fármaco	Dose Inicial/Máxima (VO)	t _{1/2} (h)	Mecanismo de ação	Reações adversas	Contraindicações	Inte r
Amitriptilina	25 a 150 mg ao deitar	19	Inibição da recaptção NE = 5-HT > DA	Palpitação, delírios, insônia, tremores	Alterações cardíacas, IAM, bloqueio AV	Gu sir
Nortriptilina	25 a 50 mg ao deitar	12 a 56 em adultos, > 90 em idosos	Inibição da recaptção NE > 5-HT > DA	Xerostomia, constipação intestinal, tontura, sonolência	Hipersensibilidade, IAM recente, bloqueio de ramo	An
Duloxetina	60 a 120 mg 1×/dia	12	Inibição da recaptção NE e 5-HT	Sonolência, náusea, xerostomia, vômito e sudorese noturna	Insuficiência hepática, renal ou cardíaca	Inil
Milnaciprano	100a 200 mg, 1 a 2×/dia	8	Inibição da recaptção NE e 5-HT	Vertigem, ansiedade, calorões e disúria	Hipertrofia prostática, insuficiência renal, lactação e gravidez	IM
Venlafaxina	37,5 a 375 mg, 8/8 h	5	Inibição da recaptção NE e 5-HT Sem bloqueio muscarínico, histaminérgico e alfa-adrenérgico	Náusea, insônia, tremor, disfunção renal, sudorese e xerostomia	Hipersensibilidade associação a IMAO	Cir
Ciclobenzaprina	10 a 30 mg, ao deitar	8 a 37	Redução da atividade motora mediada pelos neurônios γ , ação antagonista 5HT ₂	Sonolência, xerostomia e vertigem	Alterações cardíacas, glaucoma, retenção urinária	An
Gabapentina	800 a 3.600 mg, 8/8 h	5 a 7	Aumento da liberação de GABA na fenda sináptica, antagonista	Tontura, sonolência, ataxia, fadiga, náusea e edema periférico	Hipersensibilidade	An

			NMDA			
Pregabalina	150 q 450 mg, 12/12 h	6	Ligação a subunidades proteicas $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio pré-sinápticos, reduzindo a excitabilidade neuronal.	Sudorese, ganho de peso, edema, ataxia, tontura, sonolência	ICC grave, intolerância a galactose hereditária, Insuficiência renal grave	Lo
Tramadol	200 a 300 mg/dia, 6/6 h a 12/12 h	5 a 7	Agonista fraco de receptor μ -opioide, antagonista receptor 5-HT _{2C} , inibição da recaptação NE e 5-HT	Dor de cabeça, tontura, sonolência, xerostomia	Hipersensibilidade	IM
Fluoxetina	20 a 80 mg, 1x/dia	48	Inibição da recaptação de 5HT	Náusea, nervosismo, cefaleia, perda de apetite	Hipersensibilidade	IM
Pramipexol	0,375 mg/dia	8	Agonista seletivo de receptores dopaminérgico	Náuseas, insônia, astenia, alucinações, hipotensão, cefaleia, confusão e discinesia	Hipersensibilidade	Cir
Sertralina	100 a 300 mg, 1x/dia	26	Inibição da recaptação de 5HT	Xerostomia, sudorese, tremor, náusea, insônia, disfunção sexual	Hipersensibilidade, uso de IMAOs	IM
Tropisetrona	2 a 5 mg, 1x/dia	6 a 8	Antagonista do receptor 5-HT ₃ .	Alterações gastrintestinais, cefaleia, tontura, fadiga	Hipersensibilidade, hipertensão descompensada,	An
Zolpidem	5 a 10 mg, ao deitar	6	Agonista dos receptores GABA	Sonolência, cefaleia, tontura, amnésia anterógrada	Hipersensibilidade, insuficiência respiratória severa ou aguda; Insuficiência hepática severa	An

IMAO: inibidores seletivos da monoaminoxidase; ADTs: antidepressivos tricíclicos; SNC: sistema nervoso central; NE: norepinefrina; 5-HT: serotonina; DA: dopamina.

Tabela 6-2

Nível de evidências e grau de recomendação de fármacos utilizados no tratamento da FM

Fármaco	Nível de evidência	Grau de recomendação
---------	--------------------	----------------------

Relaxantes musculares		
Ciclobenzaprina	Ib	A
Tinazidina	—	D
ADT		
Amitriptilina	Ib	A
IRS		
Fluoxetina	Ib	A
ISRSNs		
Duloxetina	Ib	A
Milnaciprano	Ib	A
Venlafaxina	—	D
Anticonvulsivantes		
Gabapentina	—	A
Carbamazepina	Ib	A
Pregabalina	—	A
Benzodiazepínicos		
Clonazepam	Ib	D
Alprazolam	—	D
Benzodiazepínicos não hipnóticos		
Zopiclona	—	D
Zolpidem	—	D
Antiparkinsoniano		
Pramipexol	Ib	A
Analgésicos		
Tramadol	Ib	A
Antiemético		
Tropisetrona	Ib	A
AINE		
Paracetamol	IV	D

ADT: antidepressivo tricíclico; **IRS:** inibidor da receptação da serotonina; **ISRSNs:** inibidores da receptação da serotonina e norepinefrina; **AINE:** anti-inflamatório não esteroide.

Referências

Ablin J, Fitzcharles M, Buskila D, et al. Treatment of Fibromyalgia Syndrome: Recommendations of Recent Evidence-Based Interdisciplinary Guidelines with Special Emphasis on Complementary and Alternative Therapies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013.

- Arnold LM. Strategies for Managing Fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*. 2009;122:S31–S43.
- Borg-Stein J, Iaccarino MA. Myofascial Pain Syndrome Treatments. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2014;25:357–374.
- Braz AS, Paula AP, Diniz MFFM, et al. Non-pharmacological therapy and complementary and alternative medicine in fibromyalgia. *Rev Bras Reumatologia*. 2011;51(3):269–282.
- Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. Part A. National Opioid Use Guideline Group.(2010).
- Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. Part B. National Opioid Use Guideline Group (2010).
- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:536–541.
- Chakr RMS, Xavier RM. Aspectos atuais do tratamento medicamentoso da fibromialgia. *Jornal Brasileiro de Medicina*. 2013;101:25–30.
- Chantal Moret, Mike Briley. Antidepressants in the treatment of fibromyalgia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2006;2(4):537–548.
- Chou R, Ballantyne CJ, Fanciullo JG. Research Gaps on Use of Opioids for Chronic Noncancer Pain: Findings From a Review of the Evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine Clinical Practice Guideline. *The Journal of Pain*. 2009;10:147–159.
- Dharmshaktu P, Tayal V, Bhupinder SK. Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52:6–17.
- Elena P Calandre, Fernando Rico-Villademoros, Mahmoud Slim. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin. Pharmacotherapy*. 2015;16(9):1347–1368.
- Flores MP, Castro APCR, Nascimento JS. Topical Analgesics. *Rev Bras Anestesiologia*. 2012;62(2):244–252.
- Franklin G.M.. Opioids for chronic noncancer pain. *Neurology*. 2014;83.
- Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurology*. 2013;12:1084–1095.
- Gloth III MF. Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons: Focus on Opioids and Nonopioids. *The Journal of Pain*. 2011;12:S14–S20.
- Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, et al. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16:201.
- Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein M. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):56–66.
- Janice E, Sumpton, Dwight E, Moulin. Fibromyalgia: Presentation and management with a focus on pharmacological treatment. *Pain Res Manage*. 2008.
- Kapur BM, Lala PK, Shaw JLV. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clinical Biochemistry*. 2014;47:1169–1187.
- Kopf A, Patel NB. *Guia para o Tratamento da Dor em Contextos de Poucos Recursos*. IASP Press; 2010.
- Kraychete DC, Siqueira JTT, Garcia JBS. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part I*. *Rev Dor..* 2013;14(4):295–300.
- Kraychete DC, Siqueira JTT, Garcia JBS. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part I*. *Rev Dor..* 2014;15(1):65–69.
- Kraychete DC, Siqueira JTT, Zakka TRM, et al. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part III. Use in special situations (postoperative pain, musculoskeletal pain, neuropathic pain, gestation and lactation). *Rev Dor*. 2014;15(2):126–132.
- Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *General Hospital Psychiatry*. 2009;31:206–219.

- Kukkar A, Bali A, Singh N, et al. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch. Pharm. Res.*. 2013;36:237–251.
- Leon-Casasola OA. Opioids for Chronic Pain: New Evidence, New Strategies, Safe Prescribing. *The American Journal of Medicine*. 2013;126:S3–S11.
- Mika J, Zychowska M, Makuch W. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain – clinical and experimental studies. *Pharmacological Reports*. 2013;65:1611–1621.
- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Dor Crônica. Portaria SAS/MS nº 1.083.(2012).
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *The Cochrane Library*. 2014.
- Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatria-Depressão*. 1999;21:SI24–SI40.
- Mease Philip J, Dundon Kelly, Sarzi-Puttini Piercarlo. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2011;25:285–297.
- Provenza JR, Pollak DF, Martinez JE. Fibromialgia. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.(2004).
- Reinecke H, Weber C, Lange K, et al. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172:324–333.
- Russell K. Portenoy. Current Pharmacotherapy of Chronic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2000.
- Sawynok J. Topical and Peripheral Ketamine as an Analgesic. *Anesthesia-Analgesia*. 2014;119:170–178.
- Schmidt-Wilcke T, Clauw F D.J.. Pharmacotherapy in fibromyalgia (FM) – Implications for the underlying pathophysiology. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010;127:283–294.
- Schnitzer TJ. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clinical Rheumatology*. 2006;25:S22–S29.
- Schwoppe DM, Priest A, Black DL. Determining Zolpidem Compliance: Urinary Metabolite Detection and Prevalence in Chronic Pain Patients. *Journal of Analytical Toxicology*. 2014;38:513–518.
- Tauben D. Nonopioid Medications for Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26:219–248.
- Vajda FJE, Eadie JM. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):395–408.
- Waszkielewicz AM, Gunia A, Sloczynska K, et al. Evaluation of Anticonvulsants for Possible Use in Neuropathic Pain. *Current Medicinal Chemistry*. 2011;18:4344–4358.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews (Review). *The Cochrane Collaboration*. 2013.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*. 2014.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *The Cochrane Library*. 2014.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.*. 2014.

Farmacologia da Migrânea

Liselotte Menke Barea

Vanise Grassi

A cefaleia é considerada o sintoma neurológico mais frequente na população, afetando em torno de 90% dos indivíduos em algum momento de suas vidas. De acordo com dados da Global Burden of Disease Survey da Organização Mundial da Saúde (OMS), a cefaleia está entre as dez maiores causas de incapacidade para ambos os gêneros. A cefaleia do tipo tensional (com prevalência global estimada em cerca de 20%) e a migrânea – ou enxaqueca (com prevalência de 14,7%) – são, respectivamente, a segunda e terceira doença mais prevalente no mundo entre homens e mulheres, perdendo apenas para cáries dentais.

Revisão de literatura evidenciou que a prevalência média de cefaleia no Brasil no período de 1 ano é de 70,6% (61,6% entre homens e 77,8% entre mulheres). Tendo a cefaleia do tipo tensional prevalência de 29,5% (28,1% entre homens e 30,3% entre mulheres); seguida da migrânea (sem diferenciação entre migrânea com e sem aura), com prevalência estimada de 15,8% (9% entre homens e 22,2% entre mulheres).

Embora seja uma doença comum, evidências apontam para subdiagnóstico e subtratamento da migrânea, especialmente entre profissionais que atuam em atenção primária à saúde. A lacuna no conhecimento médico sobre critérios diagnósticos da International Classification of Headache Disorders (ICHD-3 beta), principalmente em relação às cefaleias primárias, é apontada como importante causa para uma abordagem diagnóstica e terapêutica inconsistente. Nessa classificação, destaca-se a subdivisão das cefaleias em primárias e secundárias ([Tabela 7-1](#)). As cefaleias ditas primárias (mais comumente, a do tipo tensional e a migrânea) representam cerca de 90% das cefaleias, enquanto as chamadas secundárias (associadas a doença subjacente) são muito menos comuns. De acordo com a ICHD-3 beta, a migrânea é classificada em dois subtipos: migrânea sem aura e migrânea com aura, sendo aura um conjunto complexo de sintomas neurológicos que precedem ou acompanham as crises ([Tabela 7-2](#)).

Tabela 7-1

Classificação geral das cefaleias

I. Cefaleias primárias

- A. Migrânea
- B. Cefaleia do tipo tensional
- C. Cefaleias trigemino autonômicas
- D. Outras cefaleias primárias

II. Cefaleias secundárias

- A. Traumatismo craniano/cervical
- B. Doença vascular cerebral ou cervical (acidente vascular isquêmico ou hemorrágico; aneurisma cerebral; malformação arteriovenosa; dissecação arterial; arterite)
- C. Doença cerebral não vascular (tumores; alterações da pressão líquórica: hidrocefalia; pseudotumor cerebral; hipotensão líquórica)
- D. Uso de substâncias ou sua retirada
- E. Infecção intracraniana (meningite; encefalite; abscesso)
- F. Alterações da homeostase: (hipóxia/hipercapnia; insuficiência renal crônica/diálise; hipoglicemia; hipo/hipertireoidismo)
- G. Doenças de estruturas extracranianas (glaucoma; afecções de dentes ou articulações temporomandibulares; doenças de seios paranasais; espondilose/discopatia cervical)
- H. Transtornos psiquiátricos (cefaleia atribuída a transtorno somatoforme ou psicose)
- I. Nevralgia de nervos cranianos (nevralgia do trigêmio, nevralgia do nervo occipital)

Tabela 7-2

Critérios diagnósticos para migrânea sem e com aura

Migrânea sem aura

- A. Pelo menos cinco crises preenchendo os critérios de B a D
- B. Cefaleia com duração de 4 a 72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz)
- C. Cefaleia preenche ao menos duas das seguintes características:
 - 1. Localização unilateral
 - 2. Caráter pulsátil
 - 3. Intensidade moderada ou forte
 - 4. Exacerbada por ou levando o indivíduo a evitar atividades físicas

- rotineiras (p. ex., caminhar ou subir escadas)
- D. Durante a cefaleia, ocorre pelo menos um dos seguintes:
1. Náusea e/ou vômitos
 2. Fotofobia e fonofobia
- E. Não mais bem explicada por outro diagnóstico da ICHD-3

Migrânea com aura

- A. Pelo menos duas crises preenchendo os critérios B e C
- B. Uma ou mais das seguintes auras (completamente reversíveis):
1. Visual
 2. Sensitiva
 3. Fala e/ou linguagem
 4. Motora
 5. Tronco encefálico
 6. Retiniana
- C. Pelo menos duas das seguintes características:
1. Pelo menos uma das auras progride gradativamente ao longo de 5 minutos, e/ou dois ou mais sintomas ocorrem em sucessão
 2. Cada aura dura de 5 a 60 minutos
 3. Ao menos um dos sintomas de aura é unilateral
 4. Aura acompanhada ou seguida, dentro de 60 minutos, por cefaleia
- D. Não mais bem explicada por outro diagnóstico da ICHD-3 e excluído o diagnóstico de ataque isquêmico transitório.

A frequência das crises varia amplamente de acordo com o paciente, de uma crise anual até várias crises semanais. Metade dos pacientes tem ao menos duas crises mensais, 25% apresentam crises semanais e em torno de 3% apresentam padrão de cefaleia crônica, ou seja, convivem com dor por mais de metade de suas vidas. Esses dados fornecem a dimensão do impacto funcional da migrânea, que ocupa atualmente um lugar entre as condições mais incapacitantes e com maiores repercussões socioeconômicas do planeta. Este capítulo enfatiza o tratamento farmacológico da migrânea, sendo que as medidas não farmacológicas serão abordadas brevemente. O termo migrânea (anteriormente, enxaqueca) é utilizado por recomendação da Sociedade Brasileira de Cefaleia.

Atualmente, a migrânea é compreendida como uma alteração na excitabilidade neuronal e na modulação do processo nociceptivo, causando cefaleia associada a múltiplos sintomas. É considerada uma doença hereditária, embora possa ocorrer em outros cenários (p. ex., como secundária a trauma cranioencefálico). Estudos genéticos sobre apresentações monogênicas de migrânea, como a migrânea hemiplégica familiar (MHF), constituíram a base para o avanço na compreensão das alterações bioquímicas subjacentes. Foram identificados três subtipos. O primeiro subtipo (MHF1) está correlacionado a mutações no gene CACNA1A (codificador para os canais de cálcio

dependentes de voltagem), promovendo aumento de cálcio intracelular. O subtipo 2 (MHF2) é associado a mutações no gene ATPA2 (codificador para a subunidade alfa 2 da bomba de sódio e potássio) e o subtipo 3 (MHF3) está relacionado com mutações no gene SCN1A (codificador da unidade alfa 1 sódio-dependente). Outra mutação conhecida envolve o transportador de glutamato EAAT1, associada a ataxia, crises convulsivas e migrânea hemiplégica. Estudos genéticos identificaram herança poligênica, com 13 variantes genéticas de suscetibilidade envolvidas na etiopatogenia da migrânea. Em todos os subtipos estão envolvidas cinco vias principais, a saber: neurotransmissão glutamatérgica; desenvolvimento e plasticidade sináptica; modulação do processo nociceptivo; metaloproteínases; e alterações vasculares e metabólicas.

Uma vez desencadeada a crise, os mecanismos subjacentes à migrânea com e sem aura são relativamente bem conhecidos. A aura é associada ao fenômeno da depressão cortical alastrante e a cefaleia está ligada à ativação do complexo trigeminovascular e à liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP). Descritos na década de 1940 por Lashley (aspectos clínicos) e Leão (fenômeno neurofisiológico) como uma onda de despolarização com início em córtex occipital e velocidade de aproximadamente 2 a 3 mm/min. O fenômeno da depressão cortical alastrante tem sido considerado como um possível gatilho para ativação do complexo trigeminovascular, o que explicaria a ligação entre aura e cefaleia. À medida que a onda de despolarização se propaga pelo córtex, o aumento da concentração de cálcio intracelular altera a atividade vascular cerebral. A ativação de metaloproteínases também ocorre nesse processo e afeta a barreira hematoencefálica. Nociceptores meníngeos são inicialmente ativados, ocorrendo liberação de peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), de neurocinina A e de substância P. Nesse momento ocorre uma resposta inflamatória local, com vasodilatação e extravasamento de proteínas plasmáticas, denominada inflamação neurogênica. O neurônio trigeminal de primeira ordem é ativado e, nesse momento, o paciente pode sentir dor em peso ou sensação de desconforto ao mobilizar a cabeça. Se tratada no período inicial, quando apenas a sensibilização periférica ocorreu, a crise de migrânea pode ser rapidamente abortada.

Dadas as conexões multissinápticas com núcleo salivatório superior pontino, o reflexo trigeminal parassimpático pode ocorrer, levando à liberação de acetilcolina, óxido nítrico e polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP). Clinicamente essa conexão se manifesta como miose, ptose, hiperemia conjuntival e lacrimejamento. À medida que a crise se propaga, ativa os neurônios de segunda e terceira ordens (trigeminotalâmicos e talamocorticais), envolvendo vias glutamatérgicas, desencadeando o processo de sensibilização central. A representação clínica da sensibilização central é o fenômeno da alodinia. O paciente pode mencionar sensibilidade ao toque do couro cabeludo e da região cervical ou, eventualmente, dor intensa em resposta a estímulo não doloroso. Uma vez que a sensibilização central ocorre, o tratamento da crise torna-se mais difícil, com redução da eficácia dos fármacos abortivos como triptanos, por exemplo.

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) tem sido citada como importante mediador da crise migranosa. Populações específicas de receptores 5-HT (5-HT1 e 5-HT2) parecem estar envolvidas na fisiopatologia da dor. Fármacos como ergotamínicos ou triptanos atuam como agonistas serotoninérgicos de receptores 5-HT1 resultando, em vasoconstrição de vasos meníngeos e inibição da liberação de VIP na cascata de dor.

Novos fármacos desenvolvidos que atuam como antagonistas CGRP demonstraram eficácia significativa, mas a hepatotoxicidade impediu sua comercialização. Outros fármacos, como ácido valproico, topiramato, amitriptilina e propranolol, têm demonstrado eficácia na profilaxia da migrânea, por meio do aumento do limiar para fenômeno da depressão cortical alastrante.

Acredita-se que as manifestações clínicas da migrânea sejam 60% determinadas por fatores genéticos e 40% por fatores endógenos não genéticos (como idade, flutuações hormonais e comorbidades) e exógenos (p. ex., fadiga, sono irregular e alimentação inadequada). Crises de migrânea costumam ser divididas em quatro fases.

A fase premonitória, experimentada por 20% a 60% dos pacientes, ocorre 2 a 48 horas antes da cefaleia. Consiste em sintomas neurológicos (fono e fotofobia, dificuldade de concentração, hiperosmia), bem como em sintomas comportamentais (irritabilidade, ansiedade, alterações do humor, fadiga ou hiperatividade), autonômicos (constipação, diarreia) e constitucionais (bocejos repetitivos, desejo de ingerir tipos específicos de alimentos). Sintomas premonitórios variam de paciente para paciente, porém costumam se apresentar de maneira uniforme para o mesmo indivíduo.

A fase da aura ocorre em aproximadamente um terço dos pacientes com migrânea. Evolui no período de 5 a 20 minutos e dura menos de 60 minutos. A cefaleia geralmente se inicia após a aura ou, eventualmente, associada ao sintoma. O tipo de aura mais comum é a visual, que pode se apresentar como um fenômeno positivo (luzes cintilantes, espectro em fortificação) ou negativo (escotomas, hemianopsia). A aura sensitiva (parestesias envolvendo membro superior e face), motora (paresia, plegia) e alterações de linguagem (disfasia/afasia) também são descritas, porém em menor frequência. Pacientes que apresentam crises com aura também se referem a episódios sem aura, com frequência variável ao longo das diferentes fases da vida.

A cefaleia tipicamente migranosa é descrita como dor pulsátil, moderada a intensa, hemicraniana e com duração de 4 a 72 horas (sem tratamento ou com tratamento insatisfatório). As crises costumam estar associadas a náuseas, vômitos, fonofobia, fotofobia e acarretam prejuízo importante às atividades de vida diária. Como as atividades físicas exacerbam a dor, os pacientes costumam procurar ambientes escuros e silenciosos para repousar. Sintomas gastrintestinais costumam acompanhar a dor em quase todos os pacientes (90% referem náuseas e 30% apresentam vômitos).

A última etapa descrita é a fase de resolução, caracterizada pela sensação de cansaço, esgotamento e irritabilidade. Considerando desde o período de pródromos até a fase de resolução, o paciente pode apresentar em torno de 7 dias de sintomas relacionados com apenas uma crise de migrânea, o que fornece uma estimativa do impacto funcional desta doença. Nesse contexto, geralmente é indicado o tratamento farmacológico das crises, tendo em vista a severidade e o prejuízo funcional acarretados. O tratamento pode ser classificado em agudo (sintomático ou abortivo) e profilático (preventivo).

Caso clínico

Feminina, 33 anos, branca, pedagoga, casada, vem à consulta devido a dor de cabeça. Informa que tem crises de cefaleia desde os 16 anos. Descreve as crises de dor holocraniana, pulsátil, de forte intensidade (EVA 8/10), que piora com atividades de vida diária e com duração de 4 a 48 horas. Relata náuseas, vômitos, fonofobia, fotofobia (nas crises, prefere ambiente escuro e

repouso) e osmofobia associados. Frequência de crises semanal, porém com piora da intensidade no período menstrual. Em torno de 1 a 2 vezes no mês, as crises começam com visão de “manchas nos olhos de bordos serrilhados” que se instalam gradativamente por 10 a 15 minutos e são seguidas de parestesias em membro superior esquerdo e em região perioral esquerda, com duração de 20 minutos. Refere também cinetose e vômitos cíclicos na infância. Nega comorbidades atuais, alergias e uso de anticoncepcionais orais. História familiar positiva para migrânea com aura visual. Exame físico geral evidenciou pressão arterial de 140/90 mmHg, sem outras particularidades. Exame neurológico sem alterações.

A análise do quadro indica um caso de migrânea com aura sensitiva e visual. Avaliando a frequência e o impacto funcional das crises, a paciente tem indicação de tratamento profilático, orientação para miniprofilaxia perimenstrual e tratamento abortivo das crises. Como a paciente não apresenta comorbidades significativas, existem múltiplas opções para a escolha da profilaxia. Uma estratégia terapêutica interessante seria o uso de betabloqueador profilático, que, além do benefício no controle da dor, também auxilia no controle de possível quadro de hipertensão arterial sistêmica. A piora do padrão de crises no período perimenstrual aponta para a possibilidade de profilaxia com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) nesse período. Deve ser feita a prescrição de um esquema de tratamento abortivo, incluindo analgésicos e antieméticos, evitando uso de triptanos durante a fase da aura. A paciente também deve ser orientada sobre o fato de que a migrânea com aura se constitui um fator de risco para doença cerebrovascular e, portanto, deve ser evitado o uso de contraceptivos à base de estrógeno, assim como devem ser controlados outros fatores de risco vasculares como tabagismo, dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial. O preenchimento do diário da cefaleia é imperioso para o adequado acompanhamento e a avaliação dos tratamentos instituídos.

Tratamento

A primeira etapa para um tratamento bem-sucedido é o correto diagnóstico da migrânea e seus subtipos. O plano de tratamento deve considerar não somente o diagnóstico específico e as comorbidades do paciente, mas também suas expectativas, necessidades e objetivos. Os princípios gerais do tratamento incluem orientação do paciente sobre seu diagnóstico, promovendo entendimento sobre a doença e permitindo estabelecer expectativas realistas quanto ao tratamento. O diário de cefaleia é uma ferramenta particularmente útil para planejamento e avaliação dos resultados terapêuticos, pois auxilia na caracterização do padrão de dor, bem como na identificação de possíveis gatilhos para cefaleia. O impacto funcional da doença também pode ser avaliado por instrumentos específicos, como o Questionário de Avaliação da Incapacidade por Enxaqueca [do inglês, Migraine Disability Assessment Score (MIDAS)], única escala de incapacidade traduzida e validada para o Brasil.

Quando utilizados em conjunto com uma anamnese detalhada, esses instrumentos auxiliam na tomada de decisão sobre o tipo de tratamento da fase aguda, bem como sobre a necessidade de tratamento profilático. É importante que o paciente e seus

familiares sejam orientados sobre os diversos componentes do plano terapêutico (farmacológicos e não farmacológicos), sobre possíveis reações adversas dos fármacos e sobre a necessidade de acompanhamento regular.

Tratamento agudo

O tratamento agudo da migrânea deve oferecer alívio rápido e sustentado da dor, possibilitando que o paciente retome suas atividades cotidianas com o menor prejuízo funcional possível. Uma abordagem estratificada para selecionar o tratamento inicial leva em consideração o prejuízo funcional das crises e a severidade dos sintomas. A orientação do paciente sobre dose máxima diária de cada fármaco e frequência máxima semanal de uso de fármacos abortivos (de acordo com a categoria utilizada) é essencial para a prevenção do uso abusivo de analgésicos. Também é importante que o paciente seja orientado sobre a necessidade do uso precoce do fármaco, na fase inicial da crise, antes que se desenvolva sensibilização central.

O tratamento agudo ou abortivo (Tabela 7-3) inclui fármacos não específicos para migrânea (analgésicos comuns ou AINEs) e agentes específicos com propriedades vasoconstritoras (triptanos ou ergotamínicos). Como regra geral, costuma-se indicar os fármacos não específicos para crises de intensidade leve a moderada e os fármacos específicos para crises mais severas. Dada a frequente ocorrência de sintomas gastrintestinais correlacionados (náuseas, vômitos e gastroparesia), a associação a antieméticos (metoclopramida ou domperidona) é recomendada. Caso não seja possível utilizar a via oral por causa de sintomas gastrintestinais muito intensos, apresentações em spray nasal, injeções subcutâneas e supositórios podem ser recomendadas.

Tabela 7-3

Fármacos utilizados no tratamento agudo da migrânea

Fármacos	Posologia	Observações
AINEs		
Paracetamol	1.000 mg, VO, 4×/dia	Dose máxima: 4 g/dia
Dipirona	1.000 mg, VO ou EV, 4×/dia	Dose máxima: 4 g/dia
Aspirina	1.000 mg, VO, 4×/dia	Dose máxima: 4 g/dia
Ibuprofeno	200 a 800 mg VO 3×/dia	Evitar doses superiores a 2,4 g/dia
Diclofenaco	50 a 100 mg IM 3×/dia	Evitar doses superiores a 150 mg/dia
Naproxeno	500 a 825 mg, VO, (possibilidade de repetir após 4 h)	Evitar doses superiores a 1,375 g/dia
Ergotamínicos		
Ergotamina		
Sublingual	2 mg (possibilidade de repetir após 30 min)	Dose máxima: 4 mg/dia ou 10 mg/semana
Retal	2 mg (possibilidade de repetir após 1 h)	
Oral	2 mg (possibilidade de repetir após 30 min)	

Di-hidroergotamina		
Injetável	0,25 a 1 mg IM, IV ou SC (possibilidade de repetir após 1 h)	Dose máxima: 3 mg/dia ou 6 mg/semana
Spray nasal	0,5 mg em cada narina (possibilidade de repetir 15 min, até total de 2 mg ou 4 jatos)	Dose máxima: 3 mg/dia. Não reclinar a cabeça ou inalar o jato
Triptanos		
Sumatriptano		T½: 2 h
Injetável	6 mg SC (possibilidade de repetir após 1 h)	Início da ação em 10 min Dose máxima: 12 mg/dia
Via oral	25 mg, 50 mg ou 100 mg (possibilidade de repetir após 2 h)	A dose de referência para comparação com outros triptanos é de 100 mg, porém doses menores minimizam as reações adversas Dose inicial sugerida: 50 mg)
Spray nasal	10 mg ou 20 mg (possibilidade de repetir após 2 h)	
Supositório	25 mg	
Naratriptano	1 mg ou 2,5 mg VO (possibilidade de repetir após 4 h)	T½: 5 a 6 h Em relação ao sumatriptano: eficácia > latência de início de ação > duração de efeito Dose máxima: 5 mg/dia
Rizatriptano	5 mg ou 10 mg VO (possibilidade de repetir após 2 h)	T½: 2 a 3 h Dose máxima: 15 mg/dia
Zolmitriptano	2,5 mg ou 5 mg VO (possibilidade de repetir após 2 h)	T½: 3 h Dose máxima: 10 mg/dia

VO: via oral; EV: via endovenosa; IM: via intramuscular; SC: via subcutânea; T½: tempo de meia-vida plasmática.

O uso de opioides no tratamento agudo das cefaleias primárias, embora corriqueiro no contexto das emergências, não deve ser recomendado. Opioides não são tão eficazes quanto outras medicações disponíveis: podem diminuir o efeito das medicações profiláticas e reduzir o efeito abortivo de fármacos como os triptanos. E, o mais importante, opioides têm o potencial de induzir a cronificação de cefaleias primárias e o uso abusivo de analgésicos.

Fármacos não específicos

Analgesicos e AINEs clássicos

São fármacos de primeira escolha para crises leves a moderadas. Sua eficácia já foi demonstrada para ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, diclofenaco e paracetamol. Formulações combinadas de AAS, paracetamol e cafeína também parecem ser eficazes, porém acarretam maior risco de cronificação da dor, e seu uso deve ser limitado a 10 dias/mês. AINEs evitam a inflamação neurogênica por meio da inibição da síntese de prostaglandinas; atuam em todas as etapas da migrânea, mas a recomendação é de que sejam administrados no início da crise. As reações adversas mais comuns são gastrintestinais (dispepsia, náuseas, vômitos e diarreia). São contraindicados para pacientes com história de úlcera péptica e insuficiência renal. A associação a

antieméticos como domperidona (10 mg via oral) ou metoclopramida (10 mg via oral ou endovenosa) potencializa a ação analgésica, além de atuar no alívio dos sintomas gastrintestinais associados.

Outra opção disponível é a dipirona, membro do grupo das pirazolonas, com propriedades analgésicas e antipiréticas. Sua eficácia terapêutica no tratamento de migrêneas com e sem aura, bem como de cefaleia do tipo tensional é bem documentada. Seu uso é um tema controverso dados os relatos de agranulocitose nas décadas de 1950 e 1960. A revisão desses estudos anteriores, porém, evidenciou falhas metodológicas importantes (como o recrutamento duplicado de sujeitos com reações adversas) e, de acordo com novas publicações, risco de agranulocitose associado ao uso de dipirona ocorre em número extremamente reduzido e em quantidade similar, ou mesmo inferior que com outros analgésicos, sendo um fármaco seguro para uso na prática clínica.

Fármacos específicos

Quando a crise é de forte intensidade ou uma resposta terapêutica satisfatória não é obtida com os fármacos não específicos, pode-se fazer uso dos agentes específicos de tratamento como ergotamínicos e triptanos. Atualmente os ergotamínicos são pouco utilizados, por causa das reações adversas associadas (náuseas, vômitos, risco cardiovascular e cefaleia rebote). Podem ser considerados para casos selecionados, como crises de duração prolongada.

Ergotamínicos

Ergotamínicos são agonistas não seletivos dos receptores 5-HT₁, que promovem vasoconstrição venosa e arterial. As reações adversas mais comuns incluem náuseas e vômitos. Embora raros na prática clínica, os casos de isquemia periférica associada ao uso de ergotamínicos devem ser reconhecidos. O chamado ergotismo é caracterizado por sinais e sintomas de isquemia periférica, como diminuição de temperatura de membros, palidez, parestesias e redução de pulsos periféricos.

A di-hidroergotamina em geral é mais bem tolerada que a ergotamina, induzindo menos náuseas e menor efeito vasoconstritor, porém tem menor biodisponibilidade oral. A via nasal apresenta melhor biodisponibilidade (em torno de 40%), mas tem início de ação relativamente retardado, inferior ao sumatriptano nasal ou subcutâneo. A di-hidroergotamina injetável (intravenosa ou intramuscular) apresenta maior eficácia, porém mais efeitos adversos. No Brasil, só existe em apresentação oral. A recomendação geral é de que, dado o perfil de efeitos adversos, os ergotamínicos só devam ser indicados a pacientes sem resposta terapêutica aos triptanos. São contraindicados em pacientes com risco cardíaco ou cerebrovascular.

Triptanos

Os triptanos constituem a opção mais potente para tratamento agudo da crise migranosa. São classificados como agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Promovem vasoconstrição arterial intracraniana, diminuição da ativação neuronal

periférica e inibição da ativação dos neurônios de segunda ordem do complexo trigeminocervical. Os triptanos parecem ser mais eficazes se utilizados no início da crise e alguns estudos apontam para menor eficácia após o estabelecimento da sensibilização central (alodinia). Entretanto, pacientes devem ser orientados a não utilizar triptanos no momento da aura, pois há risco de potencializar a redução do fluxo sanguíneo característica da aura migranosa e apresenta baixa eficácia nesse período.

Há várias opções de fármacos, bem como diversas vias de administração disponíveis (comprimidos, spray nasal, formulações subcutâneas e supositórios). A falta de resposta a um triptano não prediz ausência de resposta a outro, portanto a substituição é recomendada. Após uso oral de três categorias de triptanos sem resposta, recomenda-se a administração de triptanos via subcutânea ou nasal. Recentemente, a formulação de sumatriptano associada a naproxeno (85/500 mg) também evidenciou eficácia e pode ser considerada uma estratégia útil para pacientes refratários ao emprego de triptanos isoladamente.

A maior preocupação em relação a essa categoria de fármacos é seu potencial risco cardiovascular, portanto estes não devem ser utilizados em pacientes com histórico de doenças cardíaco ou cerebrovasculares. Possíveis efeitos adversos incluem fadiga, parestesias, tontura e sensação de peso/pressão ou dor em região de tórax, de pescoço e de mandíbula. Outro aspecto a ser considerado é a descrição de síndrome serotoninérgica em pacientes com uso simultâneo de triptanos e antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina. Essa síndrome, potencialmente fatal, é caracterizada por tremores, palpitações, hipertensão arterial e agitação. Embora tenham sido descritos poucos casos com critérios diagnósticos bem definidos, pacientes devem ser alertados para essa possibilidade e orientados quanto ao reconhecimento dos sintomas e à busca por assistência médica.

Tratamento profilático

Presença de crises prolongadas ou refratárias ao tratamento agudo, bem como crises com impacto funcional importante, são indicadores da necessidade de tratamento profilático. Pacientes que apresentem mais de três crises no mês também podem se beneficiar da profilaxia, embora a frequência de crises, como indicação de tratamento preventivo, ainda seja um assunto controverso. Outras indicações de tratamento profilático incluem o uso abusivo de analgésicos, circunstâncias especiais (como a migrânea hemiplégica) e a preferência do paciente.

A seleção do fármaco para tratamento profilático deve se basear na resposta individual do paciente, tolerabilidade, conveniência, comorbidades e níveis de recomendação (Tabela 7-4). Cada fármaco testado para profilaxia deve ser utilizado em dose e período adequados para avaliar corretamente a resposta terapêutica (2-6 meses). Betabloqueadores, anticonvulsivantes, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-inflamatórios e antidepressivos são algumas das opções disponíveis para profilaxia. O tratamento profilático é considerado eficaz se houver redução de, pelo menos, 50% da frequência, duração ou intensidade das crises no período de 3 meses.

Tabela 7-4**Fármacos utilizados no tratamento profilático da migrânea**

Fármacos	Posologia
Antagonistas beta-adrenérgicos	
Atenolol	25 a 100 mg/dia
Metoprolol*	50 a 200 mg/dia divididos em 2 doses
Propranolol*	80 a 240 mg/dia divididos em 3 doses
Timolol	20 a 60 mg/dia divididos em 2 doses
Antidepressivos	
Amitriptilina	25 a 150 mg à noite
Nortriptilina	10 a 75 mg à noite
Fluoxetina	10 a 40 mg/dia
Anticonvulsivantes	
Ácido valproico/divalproato de sódio	500 a 1.500 mg, 2 a 3×/dia
Topiramato	100 mg/dia divididos em 2 doses
Outros	
Verapamil	240 a 480 mg/dia divididos em 3 doses
Flunarizina	5 a 10 mg/dia
AINEs	
Cetoprofeno	150 mg/dia dividido em 2 doses
Naproxeno	550 a 1.100 mg dividido em 2 doses
Coenzima Q-10	300 mg/dia dividido em 2 doses
<i>Petasites</i> #	150 mg/dia dividido em 2 doses
Vitamina B2	400 mg/dia

#Não disponível para comercialização no Brasil.

* Formulação de liberação lenta disponível.

Betabloqueadores

Essa categoria de fármacos é comprovadamente eficaz na profilaxia da migrânea, sendo as melhores evidências obtidas para o metoprolol e o propranolol. O atenolol e o timolol também podem ser utilizados, porém com eficácia menor que os primeiros. O mecanismo de tratamento antimigranoso não é bem conhecido, porém modulação de vias adrenérgicas (seletividade β) e serotoninérgicas (antagonista 5HT_{2A}) seria uma das formas de elevação do limiar para cefaleia. Também é sugerido atuar como estabilizador de membrana e bloquear a atividade do óxido nítrico. Os betabloqueadores podem ser úteis para pacientes que apresentem comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, ansiedade ou cardiopatia isquêmica. As reações adversas

incluem tontura, alterações do sono, fadiga, hipotensão, bradicardia, depressão, alteração de memória e disfunção erétil. Dado o bloqueio não seletivo dos receptores beta-adrenérgicos, são contraindicados em portadores de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes, depressão.

Antidepressivos

Efeitos benéficos dos antidepressivos na migrânea são independentes de sua atividade antidepressiva específica e podem estar relacionados com modulação monoaminérgica (regulação de receptores serotoninérgicos 5-HT₂, inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina), potencialização de efeitos de opioides e de adenosina endógenos; inibição do metabolismo de encefalinas endógenas, redução da atividade de receptores glutamatérgicos NMDA, bloqueio de receptores histaminérgicos, de canais de cálcio e de sódio e da síntese de prostaglandinas. A amitriptilina é o principal antidepressivo com evidência de eficácia no contexto de profilaxia da migrânea. Suas reações adversas estão relacionadas com a ação antimuscarínica e incluem xerostomia, constipação, retenção urinária, exacerbação do glaucoma de ângulo fechado, visão borrada, taquicardia e delírio; ação anti-histamínica, incluindo sedação e ganho ponderal. O bloqueio alfa-adrenérgico está relacionado com hipotensão ortostática e toxicidade cardiovascular, com retardo de condução atrioventricular. Um eletrocardiograma prévio ao início do tratamento deve ser solicitado em pacientes com suspeita de cardiopatia. Os antidepressivos tricíclicos devem ser evitados em pacientes com glaucoma e hiperplasia prostática. A fluoxetina e venlafaxina evidenciaram alguma eficácia em estudos controlados e podem ser consideradas opções de segunda escolha para profilaxia da migrânea.

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes têm importância na terapia profilática, sendo ácido valproico, divalproato de sódio e topiramato os fármacos mais eficazes nessa categoria. O ácido valproico atua bloqueando os canais de cálcio e sódio, inibindo a despolarização celular, além de atuar como agonista gabaérgico. Pode ser útil em pacientes com comorbidades psiquiátricas (como transtornos de humor) e epilepsia. As principais reações adversas incluem náuseas, vômitos, ganho ponderal, alopecia e tremores. O início gradual da medicação minimiza as reações adversas gastrintestinais. A função hepática deve ser monitorada, especialmente no início do tratamento e em períodos de ajuste de dose. Mulheres em idade fértil devem ser orientadas sobre a necessidade de contracepção adequada e sobre o potencial teratogênico do fármaco.

O topiramato atua potencializando inibição gabaérgica e atuando como antagonista de receptores não NMDA de glutamato. Além disso, age como inibidor da anidrase II e IV e como bloqueador dos canais de sódio e cálcio. O início do tratamento deve ser gradual, sendo que o efeito terapêutico pode ser observado precocemente, já no primeiro mês de tratamento. Entre as reações adversas, destacam-se parestesias, fadiga, perda ponderal, glaucoma e prejuízos cognitivos (perda de memória e dificuldade de concentração). Pacientes com história de cálculos renais devem ser orientados a utilizar

outro fármaco para profilaxia.

Bloqueadores dos canais de cálcio

A atividade profilática desse grupo de fármacos está associada ao bloqueio do influxo de cálcio intracelular, aumentando o limiar para a despolarização celular. O verapamil e a flunarizina são principais representantes dessa categoria. Entre efeitos adversos do verapamil são descritas: constipação, tontura, náuseas, hipotensão, edema e alterações de condução cardíaca. Um eletrocardiograma prévio ao início do tratamento é indicado. A flunarizina tem entre suas reações adversas: ganho ponderal, sonolência, depressão, xerostomia, tontura, hipotensão e efeitos extrapiramidais. Recomenda-se utilizar em idosos, dado o risco de parkinsonismo medicamentoso.

Outros

Alguns fármacos vêm sendo testados, com resultados conflitantes, como vitamina B2, coenzima Q10 e petasites (fitoterápico extraído da *Petasites hybridus*, ainda não disponível no Brasil).

Situações especiais

Crianças

Na infância, há algumas particularidades na avaliação do sintoma doloroso. A principal é a dificuldade de a criança expressar e caracterizar adequadamente esse sintoma e, por conseguinte, seu questionamento deve levar em conta a etapa do desenvolvimento cognitivo em que a criança se encontra. Isso significa que, para crianças pré-escolares, a dor deve ser avaliada por meio de escalas de faces e/ou cores e sua intensidade interpretada com base no comportamento da criança (p. ex., parar de brincar, ir deitar-se, dormir, entre outros). Somente quando a criança adquire nível de pensamento abstrato, ou seja, por volta dos 10 anos, é que podemos submetê-la às questões formais aplicadas aos adultos. Outra característica peculiar da migrânea na infância são a proeminência dos sintomas autonômicos e a curta duração das crises.

A cefaleia é a dor mais comumente relatada na infância, após as dores musculoesqueléticas e abdominais. Um estudo epidemiológico realizado na cidade de Porto Alegre no Rio Grande do Sul com 538 crianças de ambos os gêneros, entre 10 e 18 anos, estimou prevalência de 82,9% de cefaleia no último ano, sendo 72,8% para cefaleia do tipo tensional e 9,9% para migrânea. Embora seja um problema de saúde comum, a cefaleia é frequentemente subestimada e subdiagnosticada nessa faixa etária.

O diagnóstico das cefaleias na infância e na adolescência também se baseia nos critérios definidos pela classificação internacional das cefaleias (ICHD-3beta). O diário de cefaleia é uma ferramenta importante não somente para a confirmação do diagnóstico, como também para avaliação do tratamento; o diagnóstico clínico longitudinal é considerado padrão-ouro para o diagnóstico da cefaleia na infância e adolescência.

A diferenciação entre cefaleia primária e secundária deve ser realizada também nos

pacientes pediátricos, empregando investigação complementar adequada na presença de sinais de alerta como dor intensa de início abrupto, dor diária desde sua instalação, dor não responsiva à analgesia, dor com piora progressiva de frequência/intensidade, bem como presença de alterações no exame físico/neurológico. Neste capítulo enfatizaremos o tratamento das cefaleias primárias mais comuns na infância, que usualmente se apresentam em dois padrões de dor: cefaleia aguda recorrente e cefaleia crônica não progressiva.

A migrânea sem aura é a apresentação mais comum de cefaleia aguda e recorrente. Para esse diagnóstico, a criança deve ter apresentado pelo menos cinco crises, com duração de 1 a 72 horas, com localização bi ou unilateral (frontal ou parietal), de qualidade pulsátil, de moderada a intensa e agravada por atividades físicas rotineiras. Sintomas associados à dor são náuseas (com ou sem vômitos), fonofobia e fotofobia, que podem ser inferidas por alterações comportamentais da criança. Quando a migrânea ocorre com aura, que é mais prevalente entre adolescentes do gênero masculino com história familiar positiva, a cefaleia geralmente será precedida por aura visual com menos de 60 minutos de duração e demais aspectos clínicos similares à migrânea sem aura.

Na classificação internacional das cefaleias (ICHD-3 beta), além dos critérios diagnósticos para os múltiplos subtipos de migrânea, também são apresentadas as síndromes periódicas da infância, consideradas precursoras da enxaqueca: vômitos cíclicos, migrânea abdominal e vertigem paroxística benigna. Vômitos cíclicos são caracterizados por episódios recorrentes de vômitos e náuseas intensas associados a palidez e letargia, com duração de 1 hora a 5 dias e desaparecimento dos sintomas no período entre as crises. A migrânea abdominal é descrita como crises de dor periumbilical em peso, de moderada a forte intensidade, com duração de 1 a 72 horas, podendo estar associada a náuseas e vômitos. A vertigem paroxística benigna da infância é um transtorno heterogêneo caracterizado por episódios recorrentes de vertigem, com resolução espontânea após minutos ou horas. Nessa entidade, funções audiométricas e vestibulares, bem como o eletroencefalograma são normais.

Cefaleias agudas e recorrentes também podem estar associadas a erros de refração, estrabismo e astigmatismo, especialmente se a criança referir dor bifrontal de leve a moderada intensidade, sem sinais autonômicos associados, ausente ao despertar e mais incidente no período vespertino. Disfunções da articulação temporomandibular e alterações dentais podem causar dores frontais ou temporais.

No grupo de cefaleias crônicas e não progressivas, a mais frequente é a cefaleia do tipo tensional. A queixa mais comum é de dor em aperto e recorrente, bilateral e sem pródromos. Podem estar associadas a quadros de disfunção oromandibular e estresse relacionado com demandas cotidianas familiares ou escolares. Se a cefaleia for muito frequente ou refratária ao tratamento, devem ser descartadas comorbidades psiquiátricas como depressão e fobia escolar.

O tratamento das cefaleias agudas e recorrentes e das crônicas não progressivas deve contemplar diversos objetivos, como: reduzir frequência, intensidade, duração e grau de incapacidade associado às crises; melhorar qualidade de vida; evitar uso frequente de analgésicos; orientar a família e o paciente ampliando a compreensão sobre a doença; e reduzir estresse associado aos episódios de cefaleia.

A abordagem terapêutica divide-se em tratamentos não farmacológico e farmacológico. Na abordagem não farmacológica, é importante identificar fatores precipitantes como estresse, jejum prolongado, sono irregular, atividade física intensa, consumo de drogas lícitas ou ilícitas, temperaturas extremas e determinados alimentos ou aditivos alimentares (p. ex., glutamato monossódico e nitrito). A orientação aos pais e/ou cuidadores para a redução ou a abolição desses fatores precipitantes pode ser suficiente para diminuir a frequência e a intensidade das crises. Outras medidas não farmacológicas que podem ser úteis, de acordo com o perfil psicossocial do paciente, são atividade física orientada, psicoterapia e técnicas de relaxamento.

O tratamento farmacológico tem como objetivo o abortamento da crise com rapidez e a instituição de profilaxia quando necessário. Durante episódios agudos, deve-se iniciar o tratamento o mais rápido possível, preferencialmente no período dos pródromos ou da aura, aumentando a eficácia dos medicamentos utilizados. Analgésicos e AINEs clássicos, como paracetamol e ibuprofeno, são bastante utilizados e seguros para a população pediátrica. O uso de triptanos ainda é tema controverso, porém o sumatriptano em spray nasal parece ser eficaz e seguro. A associação com os fármacos antieméticos, como a metoclopramida e a domperidona, é indicada.

A indicação de profilaxia na infância não tem critérios bem definidos, porém os parâmetros mais utilizados na prática clínica são alta frequência de crises (> 4 crises/mês); ineficácia, contra-indicações ou efeitos adversos dos fármacos abortivos; uso abusivo de medicação analgésica na fase aguda; e preferência dos pais ou do paciente.

A flunarizina, um bloqueador do canal de cálcio, permanece como primeira escolha para a profilaxia. Bloqueadores de canal de cálcio dependentes de voltagem impedem influxo de cálcio, promovendo vasodilatação em múltiplos tecidos e aumentando a perfusão cerebral. A dose recomendada para crianças com menos de 40 kg é de 5 mg, e para crianças com peso superior a 40 kg, a dose é de 5 mg a 10 mg em dose única diária. Deve ser utilizada com cautela em pacientes com doença cerebrovascular, cardiomiopatia descompensada ou depressão grave. A sedação leve é o efeito colateral mais comum. Sintomas extrapiramidais como parkinsonismo, acatisia e discinesias orofaciais também são descritos, porém tendem a ser mais frequentes na população idosa.

Outros fármacos apresentam resultados promissores na profilaxia da migrânea na infância, embora necessitem de estudos para comprovação de eficácia, como os anticonvulsivantes (topiramato e ácido valproico), betabloqueadores (propranolol) e antidepressivos tricíclicos (amitriptilina). A acipro-heptadina e o pizotifeno são fármacos previamente utilizados, porém o alto índice de efeitos adversos e baixa eficácia não autorizam sua recomendação como profilaxia. O tratamento profilático deve ser mantido por período máximo de 12 meses, tendo em vista a alta taxa de remissão espontânea dos sintomas na infância e na adolescência.

No tratamento da cefaleia do tipo tensional também se preconiza o uso de analgésicos e AINEs clássicos, em alguns casos pode haver benefício com relaxantes musculares (p. ex., a tizanidina). A amitriptilina pode ser considerada nos casos crônicos. O uso de benzodiazepínicos é contra-indicado nessa faixa etária, tendo em vista o padrão de efeitos adversos e o risco de dependência.

Tanto o tratamento profilático quanto o abortivo das cefaleias primárias na população pediátrica não contam com um grande arsenal de fármacos disponíveis. A prioridade nesse grupo de pacientes deve ser enfatizar o caráter primariamente benigno da doença e tranquilizar paciente e seus familiares. Evitar terapêuticas agressivas e ressaltar que as medidas não farmacológicas são aspectos essenciais no tratamento da cefaleia na população pediátrica.

Gestantes/lactantes

A maioria das pacientes com migrânea apresenta remissão ou melhora significativa dos sintomas a partir do segundo trimestre de gestação, porém 4% a 8% das pacientes persistem com sintomas inalterados. Após o parto, a maioria das mulheres retorna rapidamente ao padrão prévio de dor, necessitando de reintrodução de tratamento profilático/agudo ainda no período de lactação.

Possivelmente, a etapa mais desafiadora seja o período no qual a paciente decide engravidar, porém sem ter certeza da gestação. Em uma situação ideal, o fármaco profilático deve ser retirado gradualmente e a maioria dos medicamentos para tratamento agudo não deve ser utilizada para evitar exposição fetal a agentes potencialmente prejudiciais.

Antes de optar pelo uso profilático ou agudo de fármacos, devem ser recomendadas medidas não farmacológicas consideradas seguras na gestação, como refeições regulares e saudáveis, sono adequado e pelo menos 30 minutos de exercícios físicos diários (como caminhadas). Técnicas de relaxamento, *biofeedback* e ioga também podem ser úteis.

Os fármacos podem ser divididos em três categorias: aqueles que sabidamente oferecem risco a humanos e/ou animais, aqueles que não têm relatos de teratogenicidade ou prejuízos significativos e aqueles que foram extensivamente estudados e são reconhecidos como seguros na gestação. Não há fármacos para tratamento da migrânea que sejam considerados absolutamente seguros na gestação (categoria A). Alguns medicamentos são considerados de categoria B (sem estudos realizados em gestantes, porém considerados seguros em animais). Essa categoria inclui paracetamol, cafeína, cipro-heptadina, difenidramina, metoclopramida, ondansetrona e lidocaína.

As opções de prescrição são limitadas para a profilaxia da migrânea. Cipro-heptadina, um anti-histamínico com ação efetiva dos receptores H1 e 5-HT_{2A}, é uma opção considerada segura e de baixo custo. Tem baixa atividade anticolinérgica e propriedades depressoras leves do sistema nervoso central, que minimiza a ocorrência de efeitos adversos. De qualquer forma, a gestante deve ser orientada sobre efeitos colaterais como sonolência e ganho ponderal. A administração noturna minimiza o efeito sedativo. É importante salientar que a cipro-heptadina pode ser utilizada com segurança na gestação, mas não é recomendada na lactação em razão da sudação e do comprometimento da secreção do hormônio do crescimento em crianças.

Estudos evidenciaram que o magnésio, fármaco anteriormente considerado seguro na gestação, pode estar associado a anormalidades do desenvolvimento ósseo do feto. Não deve, portanto, ser prescrito na gestação. Técnicas de acupuntura têm papel controverso

nesse contexto. Não há evidências de eficácia, e seu uso na gestação pode estar associado a parto prematuro e abortamento dependendo do local de aplicação das agulhas.

No tratamento agudo da migrânea, podem ser utilizados fármacos como metoclopramida, cafeína, difenidramina e paracetamol. Embora necessite de maior evidência, é descrita a associação do uso de paracetamol na gestação com alterações comportamentais na infância (como hiperatividade). Gestantes devem ser, portanto, orientadas a utilizar o fármaco somente quando realmente necessário e em baixa frequência. O bloqueio de nervos com lidocaína é uma opção para casos refratários. É considerado um procedimento de baixo risco, embora haja a possibilidade de hemorragia, infecção e dispersão do fármaco, provocando dormência em áreas indesejadas.

Os triptanos são contraindicados durante a gestação, embora evidências apontem para sua segurança quanto à teratogenicidade. Pacientes que não se sabiam gestantes e utilizaram triptanos no primeiro trimestre podem, portanto, ser tranquilizadas. As evidências apontam para a segurança do uso de sumatriptano na lactação. A apresentação subcutânea pode ser utilizada, desde que a lactante retire e despreze o leite após a aplicação e volte a amamentar após 12 horas de uso do fármaco.

O uso de opioides, se eventual, é permitido, porém, se frequente, pode criar uma ampla gama de complicações. Aumenta o risco de estado migranoso, provocando refratariedade a outros fármacos. Atravessa a barreira placentária e pode causar diminuição da frequência cardíaca e malformações fetais. Além disso, suspensão abrupta no momento do parto pode desencadear a síndrome de abstinência no recém-nascido. Os opioides, assim como os benzodiazepínicos, são eliminados pelo leite materno e não devem ser utilizados no período de lactação pelo potencial efeito sedativo. Os anticonvulsivantes usualmente prescritos na profilaxia da migrânea como ácido valproico e etopirinato são contraindicados na gestação (categoria D) por seus potenciais efeitos teratogênicos em humanos. Os ergotamínicos, cuja prescrição já vem sendo cada vez menos frequente mesmo em pacientes não gestantes, são absolutamente proscritos na gestação (categoria X).

Embora a maioria das gestantes experimente alívio da migrânea a partir do segundo trimestre de gestação, para aquelas que persistem com sintomas o tratamento deve ser cuidadosamente planejado. Medidas não farmacológicas podem ser extremamente úteis nesse contexto, e o uso de fármacos deve ser minimizado, avaliando os riscos e os benefícios dos fármacos durante a gestação e a lactação.

Idosos

A prevalência de cefaleia tende a declinar entre idosos, porém o aumento significativo da população geriátrica aponta para a relevância crescente do assunto. São poucos os dados epidemiológicos sobre a prevalência de cefaleia nessa faixa etária em nosso país. Um estudo populacional incluindo 1.615 idosos de baixa renda do estado de São Paulo evidenciou a prevalência de 45,6% de cefaleia em 1 ano. A cefaleia do tipo tensional foi a mais prevalente (33,1% para ambos os sexos), sendo 28,1% em homens e 36,4% em mulheres. A prevalência de migrânea foi de 10,6% para ambos os gêneros, sendo 5,1%

em homens e 14,1% em mulheres.

A migrânea apresenta um prognóstico favorável entre idosos. Em torno de 40% dos pacientes com migrânea com e sem aura tendem a ficar livres dos sintomas com passar dos anos, sendo que o declínio começa a partir da quinta ou sexta década de vida. A redução das crises ocorre tanto em homens quanto em mulheres, mas é mais significativa no gênero feminino após a menopausa. Enquanto a razão mulher/homem é de 3:1 entre pacientes jovens, na população idosa cai para 2:1.

Quando a migrânea persiste após os 60 anos, tende a apresentar mudanças de características. Crises de migrânea com aura, por exemplo, podem perder o componente doloroso, enquanto sintomas de aura visual e/ou sensitiva podem ocorrer isoladamente. Essa característica não representa grande desafio quando há diagnóstico prévio de migrânea com aura, porém é comum a dúvida quando a aura surge em paciente sem história prévia de cefaleia. Nesse contexto, o diagnóstico diferencial deve incluir, especialmente, doenças cerebrovasculares.

O surgimento de cefaleia de padrão migranoso em idosos exige atenção redobrada no diagnóstico diferencial, sendo um importante sinal de alerta. Evidências apontam que até 15% dos pacientes idosos com surgimento de novo tipo de cefaleia apresentam doenças graves subjacentes, como hemorragia intraparenquimatosa/subaracnoide ou arterite temporal, que ocorre em apenas 1,6% dos pacientes com menos de 65 anos. Comorbidades associadas à migrânea na população geriátrica incluem doenças cerebrovasculares, depressão e doenças do sistema vestibular.

Outro aspecto a ser considerado nessa população é o uso de medicamentos que induzem a cefaleia. Vasodilatadores (p. ex., nitroglicerina, nifedipina e dipiridamol) podem desencadear dor de padrão inespecífico, em pacientes sem história prévia de cefaleia, e dor do tipo migranoso, em pacientes com diagnóstico anterior de migrânea. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e broncodilatadores são exemplo de outros fármacos associados a indução de cefaleia.

No tratamento, devemos considerar mudanças fisiológicas correlacionadas ao envelhecimento, como alterações gastrintestinais (perda de motilidade e redução da secreção gástrica), redução gradual de função hepática e renal, bem como mudanças da conformação constitucional. Em conjunto, tais modificações tornam o idoso mais suscetível às reações adversas dos fármacos. Além disso, é comum ocorrência de polifarmácia em razão das comorbidades, o que aumenta o risco de efeitos colaterais e interações medicamentosas. Medidas não farmacológicas devem ser, portanto, priorizadas nessa população.

Entre os fármacos disponíveis, uma das opções para tratamento agudo da migrânea em idosos é o paracetamol, evitando doses superiores a 3 g/dia. Outros AINEs, como o AAS são opções eficazes, porém devem ser utilizados com cautela dado o risco aumentado de hemorragia gastrintestinal. Combinações associadas à cafeína não parecem provocar mais reações adversas na população geriátrica. Os triptanos foram extensamente avaliados em estudos controlados, porém geralmente excluindo pacientes com idade superior a 65 anos. É aceito que seu uso também seja seguro na população geriátrica, desde que não haja contraindicações cardiovasculares. A monitoração com eletrocardiograma periódico é recomendada.

Assim como na população jovem, opioides devem ser evitados no tratamento agudo

da migrânea em idosos, pois seu uso continuado aumenta o risco de sedação e prejuízo cognitivo. Recomenda-se que ergotamínicos também devam ser evitados, devido ao risco aumentado de efeitos adversos cardíaco e cerebrovasculares.

Em relação à profilaxia, a recomendação geral é iniciar o tratamento com doses menores que as usualmente recomendadas (para reduzir riscos de efeitos adversos) e aumentá-las gradualmente até se obter efeito terapêutico desejado. Os fármacos com efeitos anticolinérgicos, bem como o uso simultâneo de vários fármacos devem ser evitados, pois aumentam significativamente o risco de delírio. Betabloqueadores (propranolol e metoprolol) e anticonvulsivantes (ácido valproico e topiramato) são opções de tratamento disponíveis para a profilaxia na população geriátrica, desde que com monitoração cuidadosa de efeitos adversos.

Referências

- Barea LM, Fialho DB. Cefaleia na infância e adolescência. In: Melo-Souza SE, ed. *Tratamento das doenças neurológicas*. 3ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
- Barea LM, Grassi V. Cefaleia na emergência. In: Carrion MJM, Félix EPV, eds. *Guia prático de emergências neurológicas*. São Paulo: Atheneu; 2015.
- Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia*. 1996;16:545–549.
- Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, et al. Intravenous dipyrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache*. 2002;42:862–871.
- Bonsenor IM, Lotufo PA, Goulart AC, et al. The prevalence of headache among elderly in a low-income area of São Paulo, Brazil. *Cephalalgia*. 2007;28:329–333.
- CCIOMS WORKING GROUP IV – Benefit-risks balance of marketed drugs: evaluation drug signals, Geneva 1998.
- Diener HC, Kurth T, Holle D. *Cephalalgia*. 2015;35(2):140–145.
- Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*. 2009;16:968–981.
- Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurology*. 2015;14:65–80.
- Fragoso YD. MIDAS (Migraine Disability Assessment): A valuable tool for work-site identification of migraine in workers in Brazil. *São Paulo Med J*. 2002;120:118–121.
- Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurology*. 2010;9:285–298.
- Haan J, Hollander J, Ferrari MD. Migraine in the elderly: a review. *Cephalalgia*. 2007;27:97–106.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629-808.
- Hershey LA, Bednarczyk EM. Treatment of headache in the elderly. *Current treatment options in neurology*. 2013;15:56–62.
- Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. *Headache*. 2015;55:3–20.
- Martelletti P, et al. The Global Burden of Disease Survey 2010, Lifting the burden and thinking outside-the-box on headache disorders. *The Journal of Headache and Pain*. 2013;14:13.
- Minen MT, Loder E, Tishler L, et al. Migraine diagnosis and treatment: a knowledge and needs assessment among primary care providers. *Cephalalgia*. 2015;29:1–13.

- Minor D. Headache disorders. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 8th ed. 2011: 1061-1075.
- Oliveira GG. Painei internacional de avaliação da segurança da dipirona. *Diário Oficial da União, sec. 1*. 2001;16:201–202.
- Pascual J, Berciano J. Experience in the diagnosis of headaches that start in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:1255–1257.
- Queiroz LP, Silva Junior AA. The prevalence and impact of headache in Brazil. *Headache*. 2015;55:32–38.
- Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004;63:2022–2027.
- Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia*. 2002;22:491–512.
- Souza CD, Barea LM, Kowacs PA, et al. Efficacy and tolerability of combined dipyrone, isometheptene and caffeine in the treatment of mild-to-moderate primary headache episodes. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(2):159–167.
- Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabling. *The Journal of Headache and Pain*. 2013;14:1.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163–2196.
- Worthington I, Pringsheim T, Gawel MJ, et al. Canadian Headache Society Guideline. *Acute Drug Therapy for Migraine Headache*. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2013;5(Suppl. 3):S1–S3.

Farmacologia da Dor Oncológica

Wolnei Caumo

Andressa de Souza

Jairo Alberto Dussán-Sarria

Caso clínico

D. M., feminino, 42 anos, graduada, branca, casada, dois filhos, história de uso de maconha e cocaína na juventude. Faz uso social de álcool e fuma 20 cigarros ao dia. Sem história de outras patologias. Há 8 anos teve diagnóstico de carcinoma de mama ductal invasivo, receptor estrogênico positivo. Foi submetida à mastectomia radical com esvaziamento axilar à direita, quimioterapia e radioterapia adjuvante. Procurou a emergência do hospital referindo formigamento e dor no membro superior direito (MSD) e perda do movimento de pinça com a mão direita. Dor de intensidade crescente com pobre resposta ao paracetamol, dipirona e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) clássicos. Considerando sua história pregressa, o médico solicitou tomografia para estudo da coluna cervical e torácica. O resultado evidenciou metástase na quarta vertebral cervical com destruição de parte do corpo da vertebral e acometimento dos tecidos circunjacentes. O neurocirurgião avaliou a paciente e optou pelo tratamento conservador pelo fato de ela não apresentar instabilidade da coluna. Após o impacto do diagnóstico, manifestou quadro depressivo grave que a impedia de realizar seu ofício de designer de moda. A paciente foi encaminhada ao serviço de dor e medicina paliativa pelo serviço de oncologia. Na ocasião estava usando 20 mg de fluoxetina ao dia, 30 mg de codeína associados a 500 mg de paracetamol QID e 50 mg de diclofenaco de sódio BID. Na consulta, referia dor intensa, nível 10 na escala verbal numérica de dor, mesmo depois de iniciada a radioterapia focal na região da vértebra acometida. Havia começado a administração de 20 mg de tamoxifeno há 30 dias após o diagnóstico da metástase e da confirmação do tipo histológico por meio da biópsia. A paciente referia dor tipo queimação e às vezes um tipo de choque no membro superior direito (MSD). Também, referia progressiva

perda de força, insônia e depressão com ideação suicida. Foram prescritos 5 mg de morfina oral QID e 10 mg às 22 horas, 500 mg de dipirona QID, 750 mg de paracetamol QID. Além de 25 mg de amitriptilina à noite, 200 mg de carbamazepina BID, 4 mg de dexametasona BID, 10 mL de óleo mineral pela manhã e metoclopramida, no caso de náusea e vômitos. No terceiro dia após a consulta, a paciente ligou para o serviço referindo que a dor continuava sendo de grau 10, não conseguia dormir e precisava caminhar o tempo todo porque se parasse a dor parecia ainda mais intensa. A dose da morfina foi aumentada para 10 mg QID e 20 mg antes de dormir, os demais medicamentos foram mantidos. Dez dias após, a paciente retornou a consulta queixando-se de que a dor persistia sem alívio e a caracterizava como sendo do tipo queimação e choque. A dose de morfina foi aumentada para 40 mg QID e 5 mg de resgate a cada hora se a dor persistisse. Cinco dias depois, a paciente foi trazida à emergência porque apresentava delírios, mioclonias, alucinações, vômitos e não evacuava há 7 dias. Estava usando entre 250 a 300 mg de morfina ao dia, há cinco dias, sem que a dor aliviasse. O médico residente do serviço de dor foi chamado para auxiliar na prescrição. Na discussão do caso com seu preceptor, optou pela rotação da morfina para a metadona em uma relação de equivalência de 8:1, em razão das manifestações de neurotoxicidade. A dose de metadona foi de 30 mg TID e 60 mg antes de deitar. Também foi prescrita morfina oral de resgate na dose de 10 mg até a cada hora. Foi realizado enema glicerinado, prescrito 10 mL de óleo mineral BID e 10 mg de bisacodil via oral BID. A dexametasona foi aumentada para 8 mg pela manhã e 4 mg à noite. A amitriptilina passou para 100 mg à noite, e a carbamazepina, 200 mg TID. Como referia muita náusea mesmo usando a metoclopramida fixa antes das refeições, introduziram-se 5 gotas de haloperidol TID e 8 mg de ondansetrona TID. Quinze dias após, a paciente retornou ainda com dor mais intensa na região das vértebras torácicas e na região clavicular. Na cintilografia óssea foi detectada metástase em três segmentos vertebrais torácicos (T5, T6, T9), em dois cervicais (C2, C3) e na clavícula. Foram indicados 90 mg de pamidronato IV a serem infundidos em 2 horas visando ao controle da dor pelas múltiplas metástases ósseas e aos níveis séricos de cálcio que eram de 15 mg/dL (níveis normais de 8,5 a 10,5 mg/dL). Como a dor da paciente persistia intensa e a qualidade de vida estava muito comprometida, optou-se por adicionar patch de 10 mg de fentanil, prevenendo-se que seriam liberados 100 mcg/h durante 72 horas. A família foi orientada para aumentar a vigilância em caso de febre. A constipação persistia não responsiva às medidas prescritas, foram indicados, então, 8 mg de metilnaltrexona subcutânea a cada 2 dias.

Objetivo terapêutico: controle da dor

A sobrevivência dos pacientes está ligada ao controle dos sintomas, e o manejo da dor contribui na melhora da qualidade de vida. Como os sintomas são múltiplos, o acompanhamento por equipes multidisciplinares facilita o controle sintomático. Deve estar disponível apoio psicossocial, tanto para o paciente quanto para a família, e deve incluir treinamento em habilidades de enfrentamento e cuidados durante a doença.

A avaliação da dor deve quantificar a intensidade e caracterizar a qualidade; determinar qual o mecanismo fisiopatológico da dor (*i.e.* nociceptiva, visceral/somática, neuropática ou mista). Se a dor for intensa não controlada, tratar como emergência médica; reconhecer emergências oncológicas (que precisam tratamento específico):

fratura óssea ou fratura iminente de osso suportando peso, metástases neuroaxiais com ameaça de lesão neural, infecção, víscera obstruída ou perfurada (abdome agudo). Um dos aspectos primordiais no planejamento terapêutico é a etiopatogenia, incluindo múltiplas e complexas modificações em vias nociceptivas, alterações em fenótipo celular, estrutura neural, sinapses e expressão de proteínas-receptores, neurotransmissores e canais iônicos. Pode ser de origem inflamatória/nociceptiva, neuropática, visceral/somática ou mista.

A dor inflamatória é desencadeada e perpetuada por mediadores imuno-inflamatórios. Pode ser em ardência, latejante, pulsante ou de aperto. Na inflamação, há ativação de fibras aferentes C e A delta, e respostas reflexas axonais com liberação de substância P, neurocinina A e peptídeo relacionado com a calcitonina. Estes alteram excitabilidade de fibras sensoriais e autonômicas simpáticas, ativando células imunitárias e liberando outras substâncias como bradicinina, citocinas (interleucinas e fator de necrose tumoral), prostaglandinas, serotonina, histamina, óxido nítrico. Além disso, respostas reflexas antidrômicas com a liberação de opioides endógenos em sítios periféricos e o fator de crescimento neural participam da recepção e transmissão de estímulos dolorosos de origem inflamatória.

Dor neuropática é a resultante de dano no sistema somatossensitivo – nervos periféricos, gânglios, plexos, medula ou do/no sistema nervoso central (SNC). Apresenta-se como dor em queimação, ardência, choque, alodinia (dor diante de estímulos habitualmente não dolorosos, p. ex., toque), hiperpatia (sensação dolorosa desproporcionalmente aumentada a estímulos nociceptivos pequenos), disestesia, parestesia ou anestesia dolorosa. É pouco responsiva a opioides e outros analgésicos convencionais. Os tipos de dor e diferentes mecanismos das síndromes dolorosas estão apresentados na [Figura 8-1](#). A dor neuropática relaciona-se com a atividade anormal de canais de sódio que se acumulam em sítios de dano neural e a receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), responsáveis por produzir hiperexcitabilidade central, além de liberação excessiva de ácido glutâmico que medeia a excitotoxicidade, preponderante sobre a ação de interneurônios inibitórios.

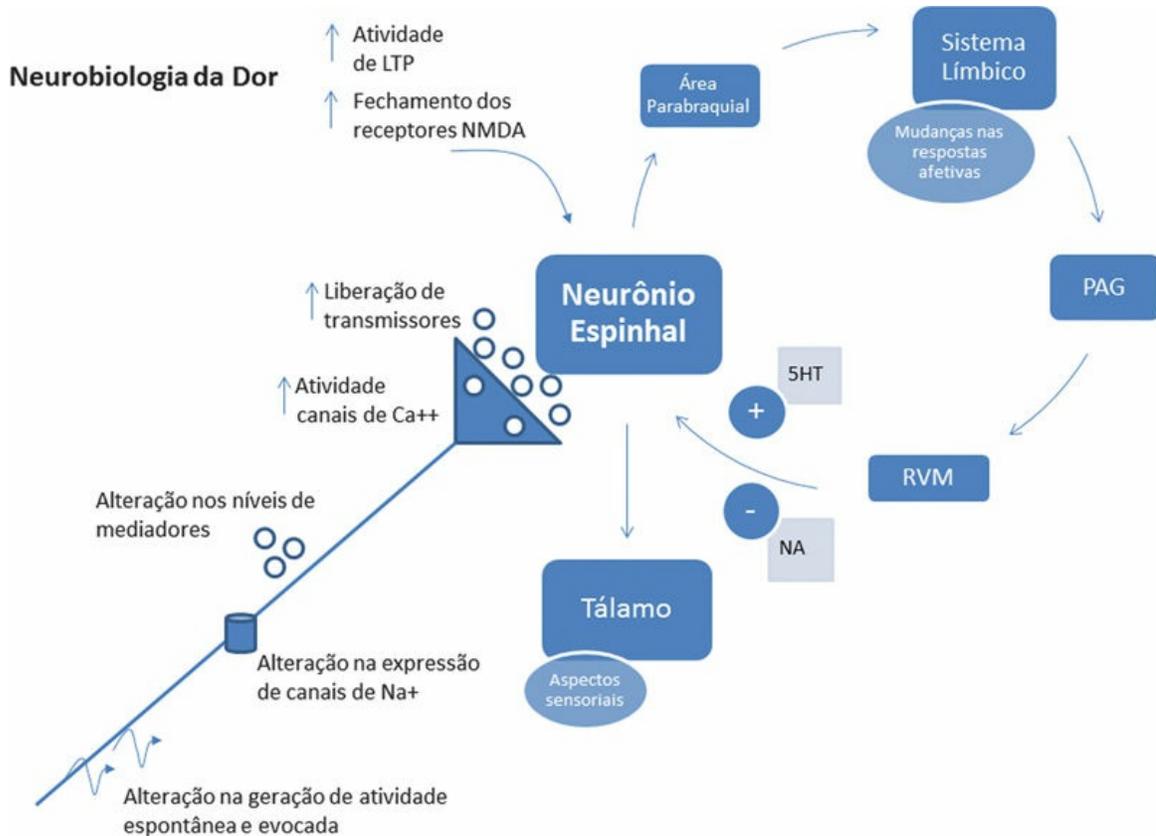


FIGURA 8-1 Ativação de vias nociceptivas em níveis periférico, espinhal e supraespinhal, e em circuitos dos sistemas moduladores. *5HT*: 5-hidroxitriptamina; *NA*: noradrenalina; *NMDA*: N-metil-D-aspartato; *LTP*: potenciação de longa duração; *PAG*: substância cinzenta periaquedutal; *RVM*: medula rostroventral.

A dor central deve-se a anormalidades anatômicas e/ou funcionais nas vias espinotalamocorticais, estruturas do SNC diretamente envolvido na veiculação, na integração e no processamento da informação nociceptiva e somatossensorial no ser humano. A ocorrência de lesões nestas vias é considerada condição necessária para a incidência de dor central. Essas lesões podem ocorrer em qualquer nível do neuroeixo, desde os tratos medulares, tálamo ventroposterior, projeções talamocorticais e até no córtex sensitivo.

Outras síndromes dolorosas podem surgir no paciente com câncer em decorrência da presença ou progressão da doença, pelos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, ou se acentuarem pelas comorbidades. A dor decorrente primariamente do câncer pode aparecer em diferentes formas: invasão e distorção das estruturas do aparelho locomotor (p. ex., mieloma múltiplo; metástases de neoplasias usualmente de mama, próstata ou pulmão; ou fraturas); infiltração ou compressão dos troncos nervosos periféricos e do neuroeixo; oclusão de vísceras ocas ou distensão de cápsula de vísceras sólidas; oclusão de vasos sanguíneos ou linfáticos (p. ex., estase venosa, linfática, edema, isquemia tecidual, claudicação); ou por infiltração ou ulceração de mucosas ou do tegumento (p. ex., neoplasias orais, proctológicas, genitourinárias). Por outro lado, há

síndromes dolorosas que podem decorrer de intervenções terapêuticas, como cólicas intestinais, biliares, retenção urinária, constipação ou síndromes hiperestésicas induzidas pelo uso de opioides; doença ulceropéptica, pela utilização de AINEs e/ou corticoides; monilíase, pseudorreumatismo, mioartralgias, necrose asséptica da cabeça umeral ou femoral, e fraturas ósseas, pelo emprego de corticoides; e lesões actínicas em mucosas ou em tecido nervoso, pela radioterapia.

Para buscar um adequado controle da dor no paciente oncológico, é preciso fazer uma avaliação apropriada do quadro de dor. Isso inclui realizar uma avaliação clínica que busque caracterizar as principais síndromes dolorosas, a intensidade, o padrão de aparecimento e a resposta prévia a fármacos. Essa anamnese deve também avaliar a participação dos componentes da dor crônica (sensitivo-discriminativo, afetivo-emocional e comportamental), aferir a interferência dos sintomas nas atividades diárias e identificar fatores que possam perenizar a dor (depressão maior, comorbidades). Depois, deve-se tentar a confirmação da impressão clínica por meio de dados objetivos do exame físico, o que possibilitará formular um plano terapêutico integral, que inclua reabilitação e reinserção social, conforme necessidades, capacidades e desejos do paciente e de seus cuidadores. Na hora de realizar a prescrição farmacológica, deve-se guardar alguns princípios básicos, como preferir administração oral dos medicamentos (quando possível), em intervalos fixos (procurando administrar as doses subsequentes antes que o efeito da dose anterior tenha terminado), individualizando conforme necessidades e condições do paciente.

A resposta emocional à sua própria situação de saúde exerce um papel importante na qualidade de vida do paciente e no sucesso terapêutico, sendo comum a manifestação de medo, ansiedade, tristeza, raiva e desapontamento. Quando a intensidade dessas emoções ultrapassa as capacidades de tolerância e enfrentamento do indivíduo, pode constituir transtorno psiquiátrico. Está bem estabelecido que alterações do humor modulam a percepção da dor, de modo que sua abordagem e seu pronto-atendimento também fazem parte de uma adequada estratégia para o controle da dor.

De maneira análoga aos transtornos do humor, as alterações do sono encontram-se associadas à percepção da dor e ao humor. A avaliação do sono deve indagar por qualidade, latência, duração, eficiência, sonolência diurna e uso de medicações para dormir, elementos que podem todos ser avaliados usando escalas padronizadas. A caracterização das alterações do sono possibilita uma abordagem conforme as prováveis etiologias, sendo que geralmente em pacientes com dor, tais alterações são secundárias.

Pacientes com dor oncológica geralmente são polimedicados, tanto por sua doença oncológica, quanto pelas estratégias empregadas no controle da dor e outras morbidades presentes. Os opioides são frequentemente usados para o controle da dor oncológica, devendo-se, então, lembrar que seus efeitos adversos mais frequentes incluem sedação, náusea, vômitos, constipação, depressão respiratória, dependência física e tolerância, prurido (particularmente quando administrados por via espinal), disfunção urinária, hiperalgesia, neurotoxicidade (mioclonias). Para evitar estes efeitos adversos, devem ser feitas intervenções para o controle desses sintomas desde antes de seu surgimento (medidas para a prevenção da constipação, por exemplo), e o paciente deve ser orientado para comunicar assim que efeitos adversos apareçam, de modo que possam ser prontamente atendidas.

Tratamento da dor oncológica

Opioides

O grupo dos analgésicos opioides abrange agonistas puros, agonistas parciais (agonistas/antagonistas mistos) e antagonistas. Na [Tabela 8-1](#), reúnem-se os representantes disponíveis para uso clínico classificados como agonistas fortes, moderados e leves. Os antagonistas puros são importantes antídotos, usados no tratamento da intoxicação aguda.

Tabela 8-1

Classificação dos analgésicos opioides com emprego terapêutico

Agonistas fortes	Agonistas leves a moderados	Agonistas fracos	Agonistas parciais (agonistas/antagonistas)	Antagonistas
Morfina Meperidina/petidina Fentanil Alfentanil Sufentanil Remifentanil Metadona Levorfanol Hidromorfona Oximorfona	Codeína ^a Oxicodona Tramadol ^a	Propoxifeno ^a	Nalorfina Pentazocina Profadol	Naloxona Levalorfano Naltrexona Nalmefene Metilnaltrexona

^a Opioides disponíveis em associações analgésicas.

Os opioides têm a propriedade de produzir seu efeito por se ligarem a receptores específicos como agonistas e agonistas-antagonistas (agonistas parciais). Ligam-se aos receptores – μ (mu) (μ_1 e μ_2), δ (delta) (δ_1 espinal, δ_2 supraespinal) e κ . A ativação de receptores opioides, tanto pré-sinápticos quanto pós-sinápticos, por neurônios inibitórios de circuito local e descendentes inibe a transmissão central de estímulos nociceptivos. Receptores opioides são acoplados a proteínas-G inibitórias. Na terminação pré-sináptica, a ativação do receptor opioide diminui o influxo de cálcio em resposta a um potencial de ação, inibindo adenilciclase, diminuindo AMPc, o que leva à menor liberação de neurotransmissores envolvidos na dor, como glutamato, substância P e outros neurotransmissores de neurônios sensitivos. A ativação de receptores opioides pós-sinápticos aumenta a condutância do íon K^+ , elevando o limiar de despolarização e diminuindo a resposta pós-sináptica à neurotransmissão excitatória. Em nível medular, os opioides diminuem a transmissão mediada pela substância P das fibras C para o segundo neurônio; bloqueiam a somação de potenciais excitatórios pós-sinápticos e impedem a expansão do campo receptivo em nível de corno posterior da medula e expressão de proto-oncogenes (*c-fos*, *c-jun*).

Dado o fato de ser bipolar, o neurônio nociceptivo aferente primário apresenta uma porção do axônio voltada para a periferia (pele, músculos, articulações etc.) e na presença de processo inflamatório favorece a expressão dos receptores opioides sintetizados no corpo celular do gânglio da raiz dorsal.

Apenas os receptores μ , κ (*kappa*) e δ têm importância clínica, e a afinidade de vários

agonistas opioides destes receptores justifica suas diferenças de efeito (Tabela 8-2). A morfina e os agonistas opioides atuam quase exclusivamente em receptores μ . Assim, a afinidade relativa da morfina por μ é 200 vezes maior que por κ . O aumento do nível de opioides no organismo reduz a dor e a variação de humor, contribuindo para dependência e sensação de prazer. Sua administração repetida altera expressão gênica em diferentes regiões do cérebro, o que pode contribuir para a adicção. Embora o tratamento com morfina não leve a alterações na expressão de receptores μ -opioides, produz alteração na transcrição de proteínas envolvidas na utilização de receptores opioides, como as GRK2 e as β -arrestina-2, assim como a alteração da expressão de receptores para dopamina, para N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido gama amionobutírico (GABA-A) e α_2 -adrenorreceptores. A administração de dose única de morfina reduz predominantemente a expressão de genes envolvidos em função metabólica. Doses crescentes de morfina que resultam em tolerância induzem genes que alteram padrão de conexão sináptica.

Tabela 8-2

Receptores opioides e os efeitos resultantes de sua interação com agonistas

Receptor	Agente agonista	Efeito proposto
Mu		
<i>Mu-1</i>	Morfina, fentanil	Analgesia supramedular, aumento da liberação de prolactina, redução na liberação de acetilcolina, miose, euforia
<i>Mu-2</i>	Morfina, fentanil	Analgesia medular, depressão respiratória, redução do trânsito gastrointestinal, liberação do hormônio de crescimento, inibição de liberação de dopamina
Kappa		
<i>K1</i>	Butorfanol	Disforia, efeitos psicotomiméticos, analgesia.
<i>K2</i>	–	Efeitos desconhecidos
<i>K3</i>	Levorfanol, nalorfina	Analgesia supramedular, sedação
Sigma	Pentazocina	Disforia, midríase, delírio, alucinações, taquicardia
Delta	Etorfina, levorfanol	Analgesias medular e supramedular, aumento dos níveis do hormônio do crescimento, aumento dos níveis de dopamina
Epsilon	Betaendorfina	

Agonistas/antagonistas opioides têm afinidade baixa ou intermediária aos vários receptores. Muitos são agonistas ou agonistas parciais em κ e δ , e antagonistas em μ . A naloxona é antagonista puro nos três receptores. Os efeitos opioides são razoavelmente seletivos em doses convencionais, sem comprometimento de tato, visão, audição ou funcionamento intelectual. Entretanto, o surgimento dos efeitos indesejáveis é um processo dose-dependente. Embora exerçam efeitos em outros tecidos, os analgésicos opioides atuam predominantemente no SNC e trato gastrointestinal, como se apresenta na Tabela 8-3. Algumas dessas propriedades são aproveitadas terapêuticamente (antitussígena, antidiarreica, sedativa e vasodilatadora) e outras (euforia) levam ao emprego não médico.

Tabela 8-3**Propriedades farmacológicas dos agentes opioides nos diferentes tecidos corporais**

Sítio de Ação	Efeitos
Sistema nervoso central	Analgesia, tonturas, alterações de humor, obnubilação, apatia, euforia (em indivíduos com dor), náusea e vômitos, diminuição de atividade física e disforia (na ausência de dor), depressão do reflexo de tosse, tolerância e dependências psicológica e física. Neuroendócrinos: inibição da liberação de hormônio de crescimento, fator liberador de corticotrofina, LH, FSH e ACTH, aumento da liberação de prolactina. Em doses tóxicas: depressão respiratória e de consciência, rigidez torácica, convulsões.
Pupila	Miose acentuada (pupilas puntiformes).
Sistema cardiovascular	Hipotensão postural e síncope, bradicardia.
Trato gastrointestinal	Estômago: redução da secreção clorídrica e da motilidade gástrica, com aumento do tempo de esvaziamento. Intestino delgado: redução de secreções biliares, pancreáticas e intestinais, retardo na digestão, aumento do tono e diminuição de peristaltismo, constipação intestinal.
Trato biliar	Contração do esfíncter de Oddi, aumento da pressão no ducto biliar comum.
Ureteres e bexiga	Aumento de tono, inibição do reflexo miccional.
Pele	Vasodilatação, prurido

Diretrizes para tratamento da dor no câncer foram desenvolvidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Figura 8-2) há mais de 20 anos, mas, mesmo assim, o tratamento da dor no câncer ainda é insuficiente. Embora seja viável, o sucesso no tratamento da dor no câncer envolve o tipo do paciente, seu perfil psicossocial, a fisiopatologia da dor e os fármacos selecionados no esquema terapêutico. O uso de fármacos por via oral viabiliza o controle da dor oncológica entre 70% e 90% dos pacientes. O adequado alívio da dor pode ser alcançado em mais de 75% dos pacientes que fazem o planejamento do tratamento por meio de técnicas simples como opioides, analgésicos não opioides e adjuvantes, como preconizados pela escada analgésica da OMS.

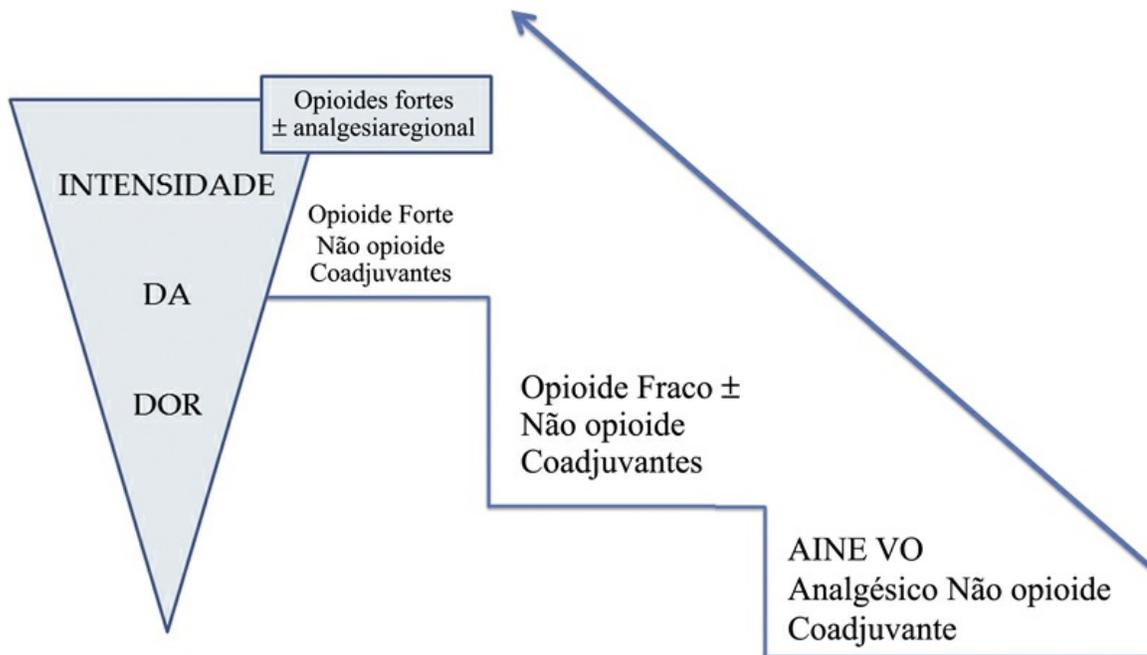


FIGURA 8-2 Adequação do esquema terapêutico conforme a intensidade da dor. Adaptação da proposta da Organização Mundial da Saúde.

A revisão sistemática (n = 3749) concluiu que a morfina de liberação prolongada apresenta eficácia equivalente à morfina de liberação imediata em comprimidos ou solução. Foram incluídos estudos cujo tempo de liberação foi variável entre 12 em 24 horas. Os autores, baseados em evidências qualitativas, sugerem que há equivalência da morfina oral aos outros opioides (diamorfina, metadona, fentanil transmucoso oral) na eficácia para controle de dor em pacientes com câncer. A metadona mostrou eficácia comparável à morfina em revisão sistemática de seis ECRs, totalizando 392 pacientes.

Em pacientes não responsivos aos analgésicos opioides pelas vias oral e parenteral usuais, podem ser tentadas vias alternativas. As taxas de sucesso no alívio de dor foram de 73% na intracerebroventricular, 72% na epidural (EPI) e 62% na subaracnóidea (SA). A via intracerebroventricular apresentou maior incidência de efeitos adversos, incluindo 11% de sedação prolongada, 13% de confusão prolongada e 20% de confusão transitória; efeitos raros no uso de opioides por outras vias. No entanto, esta evidência é fraca pelo fato de a maioria dos estudos não ser controlado.

Dispneia guarda semelhança com dor, pois corresponde à percepção subjetiva e desagradável de anormalidade respiratória. Opioides são eficazes no alívio dessa sensação, mesmo que não atuem sobre as anormalidades fisiopatológicas que a causaram.

Muitos pacientes com dores que necessitam de opioides são subtratados, tanto no que se refere a doses quanto à frequência de administração, pois a equipe de saúde teme tolerância, dependência e síndrome de abstinência. A ordem de “administrar se necessário”, contida em muitas prescrições, é interpretada como “administrar o menos possível”. Em grandes séries de casos, identificou-se que muito raramente pacientes tratados para dor aguda desenvolvem dependência a opioides.

As doses de analgésicos opioides devem ser individualizadas. Doses equianalgésicas servem apenas como orientação, pois as respostas a elas variam entre os opioides, conforme suas características de farmacocinética clínica (Tabela 8-4). Antes de substituir um opioide fraco por um mais potente, as doses máximas diárias do primeiro agente devem ser alcançadas. As diretrizes para rotação de opioides são apresentadas na Tabela 8-5. Enquanto a morfina praticamente não apresenta limitação de dosagem, a codeína mostra efeito “teto” com 60 a 90 mg a cada 4 horas e a oxicodona alcança esse efeito com 80 a 90 mg nas 24 horas. O controle inicial da dor requer doses maiores que as necessárias à manutenção, e o uso de fármacos coadjuvantes minimiza a necessidade de aumentar a dose. Em idosos, a dosagem inicial deve ser menor, com incrementos correspondentes a um terço ou metade da dose.

Tabela 8-4

Farmacocinética clínica e dosagens de analgésicos opioides

Agentes	Doses equianalgésicas orais (mg) ⁱ	Doses equianalgésicas parenterais (mg)	Doses usuais para adultos (mg)	Doses iniciais para crianças e adultos com menos de 50 kg (mg/kg)	Vias de administração	Meia-vida (h)	Intervalos de administração (h)
Agonistas opioides							
Morfina ^b	30 a 60	10	5 a 10	0,1 a 0,2	IV	2 a 4	3 a 4
			10 a 15	0,1 a 0,2	IM, SC		2 a 4
			10 a 30	0,2 a 0,5	VO		3 a 4
Meperidina	-	100	30	0,75 a 1,50	IV	2,5 a 4,0	1
			100	0,75 a 1,50	IM, SC		3 a 4
Fentanil	-	0,1 a 0,2	0,05-0,1 ^c	1 a 2	IV	1,5 a 4,0	0,5 a 1,0
			0,1	1 a 2	IM		0,5 a 1,0
Codeína ^d	130	75	30 a 60	0,5 a 1,0	VO	2,5 a 3,5	4 a 6
			30 a 60	-	IM/SC		4 a 6
Propoxifeno ^e	130	-	65 a 130	-	VO	8 a 24	3 a 4
Hidromorfona ^f	7,5	1,5	1 a 4	0,06	VO	1 a 3	4 a 6
			1 a 4	0,015	Parenteral		4 a 6
Hidrocodona	30	-	10	0,2	VO	3 a 4	3 a 4
Oximorfona	-	ND	0,5 a 1,5	-	Parenteral	ND	4 a 6
Levorfanol	2 a 4	2	2 a 4	0,04	VO	ND	6 a 24
			2 a 3	0,02	SC		6 a 8
Metadona	10 a 20	10	5 a 10	0,1 a 0,2	VO	15 a 29	4 a 6
			10	0,1	IV		4
			5 a 10	0,1 a 0,2	IM/SC		4 a 6

Oxicodona	20 a 30	-	5 a 10	0,2	VO	2 a 3	4-6
Tramadol ^h	100	100	50 a 100	-	VO	6	4 a 6
			50 a 100	-	Parenteral		6
Agonistas/Antagonistas ou Agonistas Parciais							
Buprenorfina	-	0,4	0,3 a 0,6	0,004	IM/IV	2-3	6
Butorfanol ⁱ	-	2	2	-	IM	2,5-4,0	3 a 4
			1	-	IV		3 a 4
Nalbufina	-	10	10	0,1 a 0,2	IM	3,5 a 5,0	3 a 6
			10	0,1 a 0,2	IV		3 a 6
Pentazocina ⁱ	150	-	50	-	VO	2 a 3	3 a 4

VO: via oral; IM: intramuscular; IV: intravenosa; SC: subcutânea; ND: não disponível.

^a Duração média da primeira dose, já que uso crônico pode determinar duração de ação variável de dada dose.

^b Doses orais repetidas mantêm relação de 1:3 com as parenterais; doses para infusão intravenosa contínua: 0,025 a 2,0 mg/kg/h.

^c Doses de 0,35 a 1,5 µ/kg para uso intermitente ou 1 a 3 µ/kg/h para infusão intravenosa contínua.

^d Para crianças, emprega-se, no máximo, 60 mg/dose, VO, e uso parenteral não é recomendado; efeito antitussígeno obtido com uso oral, a cada 4 a 6 horas, de 10 a 20 mg/dose, em adultos, e 1,0 a 1,5 mg/kg/dia, em crianças (máximo de 60 mg).

^e Doses para dores moderadas não necessariamente se equivalem a 30 mg, VO, ou 10 mg, por via parenteral, de morfina; dose máxima de 390 mg/dia; uso em crianças não é recomendado.

^f Doses de 10 a 30 µ/kg para uso intermitente ou 7 a 15 µ/kg/h para infusão IV contínua.

^g Aumento para 22 a 48 horas com uso repetido.

^h Uso em crianças não é recomendado; não exceder dose diária de 400 mg.

ⁱ Uso em crianças não é recomendado.

^j Variações se devem a diferenças de valores encontrados na literatura.

Tabela 8-5

Diretrizes para rotação de opioides

Calcular a dose analgésica do novo opioide com base na tabela de equivalência de dose.

Em caso de mudança para outro opioide que não fentanil ou metadona, calcular uma dose 25% a 50% mais baixa que a equivalente apresentada.

Na mudança para metadona, para indivíduos usando doses altas de opioides (igual ou equivalente a 1.000 mg de morfina/dia), deve haver cautela na conversão para doses de metadona de 100 mg ou mais por dia, considerando internação e monitoramento seriado de eletrocardiograma.

Em mudança para fentanil transdérmico, calcular a conversão da dose com base nas taxas de equianalgesia descritas na bula dessas formulações.

Reduza a dose se o paciente estiver recebendo dose relativamente alta de

opioide, se for idoso ou com limitada reserva funcional.
Faça uma segunda avaliação da severidade ao aumentar 15% a 30% da dose eficaz para aliviar a dor ou se apresentar efeitos colaterais.
Avaliar frequentemente a resposta inicial ao opioide e titular a dose do novo regime.
Se uma dose suplementar for usada para titulação, ela deve ser calculada entre 5% e 15% do regime de dose opioide diária total, sendo administrada em um intervalo adequado.

A administração de opioides pode levar a tolerância aguda ou crônica. Com o uso crônico, muitos pacientes permanecem sem dor na vigência de doses estáveis de opioides, por longos períodos. Na vigência de tolerância, aumentam-se dose ou frequência de administrações. O limite para incremento de dosagem costuma ser definido pelo aparecimento de efeitos indesejáveis.

A escolha da via de administração depende das necessidades do paciente. Para dores agudas moderadas, a via oral é a preferida. A codeína tem boa biodisponibilidade por essa via. A morfina, dado o metabolismo de primeira passagem, precisa ajuste de doses (4-6 vezes maiores) para ser usada oralmente, em administração única. Essa é também a situação da meperidina, por isso, a via oral é pouco usada no manejo da dor aguda. Para dores agudas intensas, como a do pós-operatório, usam-se as vias intravenosas e neuroaxial por meio de injeção ou infusão contínua. Doses de morfina para infusão contínua variam de 0,5 a 2,5 mg (bolo) e a dose para infusão contínua 30% a 50% da dose inicial. A morfina determina menores efeitos adversos. Uma alternativa é a analgesia autocontrolada, em que o paciente se autoadministra opioides intravenosamente ou por via neuroaxial por meio de bomba de infusão contínua, com dose máxima aquém da que produz toxicidade, equilibrando analgesia e sedação. Intravenosamente, a morfina demora mais a fazer efeito (o pico é alcançado em 20 min), e o pico do efeito do fentanil em 5 min, por ser muito lipossolúvel (156 vezes mais que a morfina), penetra com mais facilidade no SNC. Por outro lado, a morfina é eliminada com mais dificuldade, tendo ação analgésica mais prolongada. A via subcutânea é adequada quando se deseja manter a analgesia, mas não é uma via apropriada para abolir a dor aguda rapidamente. A vantagem dessa via é que os riscos de efeitos adversos diminuem comparativamente à via intravenosa. No entanto, a via intramuscular não é indicada dado o desconforto das punções repetidas. Empregam-se vias peridural e intratecal no controle da dor aguda e crônica. Seu uso requer monitoração cuidadosa de efeitos adversos e experiência por parte de quem executa. As doses necessárias são menores, observando-se analgesia com 0,1 a 1 mg e 1 a 4 mg de morfina, em administração única, por vias intratecal e peridural, respectivamente. A duração de efeito (até 24 h) supera a de dose única de morfina intravenosa. O fentanil também é assim empregado, em doses de 50 a 150 mcg (equivalentes a 1-2 mcg/kg), porém com menor duração de efeito (1-4 horas). As preparações comerciais utilizadas não devem conter conservantes. Outra alternativa de administração consiste em

dispositivos posicionados sobre a pele íntegra, que possibilitam a liberação transcutânea controlada do opioide, especificamente de fentanil, empregado no controle da dor oncológica. O uso de opioides peridurais em *bolus* ou intermitente produz analgesia de excelente qualidade e não requer sofisticados métodos de infusão. A morfina é o agente de escolha para esse fim em unidades de internação, por apresentar perfil farmacocinético mais seguro que os opioides lipofílicos, a saber: meia-vida mais longa, efeitos adversos insidiosos, possibilitando, assim, maior espaço para detecção e manejo de potenciais efeitos adversos. A administração de morfina peridural ou intratecal é a técnica neuroaxial mais amplamente utilizada e estudada. A dose única de morfina neuroaxial é eficaz para o alívio da dor visceral de cirurgias pélvicas e abdominais e para o controle de dores somáticas em procedimentos ortopédicos. A duração do efeito varia de acordo com a extensão da lesão tecidual, a dose e o local da administração, mas em geral o efeito se estende por 12 a 24 horas. A idade é um fator inversamente relacionado com a magnitude de efeito e duração. A qualidade da analgesia com dose única é superior à morfina intramuscular ou por analgesia controlada pelo paciente em um período de 24 horas, com doses 15 vezes menores que por via parenteral. Sobretudo, a morfina pode determinar analgesia em sítios mais altos do neuroeixo àqueles da administração, pela dispersão rostral.

A administração de opioides por via neuroaxial de modo contínuo tem como vantagens o menor risco de contaminação e o fato de permitir o uso de opioides de meia-vida curta. Exige instrumental de alto custo, e o impacto em desfechos clínicos primordiais não está definido. Quando usados em combinação com anestésicos locais podem dificultar o ajuste da dose, pois o aumento da velocidade de infusão do anestésico local não pode ser dissociado do aumento da dose do opioide, o que pode dificultar o manejo clínico da dor. Quando a morfina for utilizada, a administração caudal ou lombar pode determinar analgesia para cirurgias em segmentos cefálicos, no entanto, a administração em nível torácico proporciona analgesia de melhor qualidade para cirurgias abdominais altas e torácicas.

A superioridade da analgesia neuroaxial com morfina em relação às vias intramuscular ou por analgesia controlada pelo paciente por via intravenosa foi demonstrada por escores de dor em diferentes intensidades de estímulos. As vantagens da analgesia controlada pelo paciente por via peridural *versus* via intravenosa e infusão contínua de opioides peridurais estão apresentadas na [Tabela 8-6](#).

Tabela 8-6**Comparação de potenciais vantagens da analgesia peridural intermitente, contínua e por analgesia controlada pelo paciente**

Vantagens da ACP peridural sobre a ACP intravenosa

- Maior eficácia no alívio da dor
- Menor consumo de fármacos
- Redução na incidência de efeitos adversos

Redução no tempo de hospitalização

Vantagens da ACP peridural *versus* opioides peridurais contínuos

Ajuste de dose determinado pelo paciente

Menor consumo horário

Ajuste de dose para as flutuações nos níveis de dor (p. ex., deambulação)

Menor nível de ansiedade e aumento do controle

Vantagens da ACP peridural *versus* infusão contínua

Permite otimizar a analgesia pela titulação

Minimizar os efeitos adversos por menor extensão de bloqueios simpáticos e motor

Permite obter analgesia de melhor qualidade



ACP: analgesia controlada pelo paciente.

No manejo da dor crônica, especialmente do câncer, tem-se utilizado sulfato de morfina por via oral, por meio de preparações líquidas ou de comprimidos de liberação imediata ou sustentada. A analgesia de doses únicas é menor que a de doses repetidas, o que se atribui à presença de metabólitos ativos, especialmente morfina-6-glucuronídeo e à circulação êntero-hepática. Aquele metabólito participa significativamente das ações analgésicas da morfina. Aproximadamente dois terços dos pacientes têm sua dor controlada por morfina oral em doses de 30 mg ou menos a cada 4 horas. É difícil manter esse esquema durante a noite, por isso têm-se preconizado comprimidos de 60 mg de liberação prolongada, administrados a cada 8 ou 12 horas. Empregam-se alternativamente as vias enterais retal, sublingual e bucal. Os níveis plasmáticos obtidos com única administração retal de 10 mg de morfina são superiores aos correspondentes à mesma dose oral, porque a primeira não é afetada pelo metabolismo de primeira passagem. O perfil de efeitos indesejáveis é o mesmo da administração oral ou parenteral. As vias sublingual e bucal mostraram biodisponibilidades de 19% e 46%, respectivamente. As vias parenterais também são empregadas cronicamente, mesmo em pacientes ambulatoriais. A infusão subcutânea contínua é feita por meio de bomba de infusão acoplada a agulha inserida no subcutâneo, a qual deve ser trocada de lugar a cada 24 a 48 horas para evitar irritação tecidual. A via peridural também pode ser empregada, mediante instalação de cateter de demora.

Os intervalos entre as administrações devem ser estabelecidos para propiciar uma analgesia que cubra 24 horas em situações de dor aguda. O uso de prescrição de esquemas “se necessário” produz flutuações nas concentrações plasmáticas, propiciando alternância entre dor intensa e analgesia, o que leva à necessidade de incremento de doses. Pelo fato de existir relação entre meias-vidas de opioides e

duração de efeito analgésico, os de meia-vida curta, como morfina, exigem um intervalo entre as doses não superior a 3 horas. No entanto, ao prescrever preparações de efeito prolongado, o intervalo entre as doses pode ser de 8 a 12 horas. Para a codeína e a meperidina, os intervalos máximos são de 6 e 3 horas, respectivamente.

Os parâmetros que orientam os esquemas de administração de opioides por vias usuais estão apresentados na [Tabela 8-4](#). As doses para administração por vias neuroaxiais estão apresentadas na [Tabela 8-7](#).

Tabela 8-7

Uso de analgésicos opioides em bloqueios neuroaxiais para tratamento de dor aguda

Via/Fármaco	Dose única (mg)	Dose por infusão (mg/h)	Início de efeito (min)	Duração de efeito de dose única (h)
Epidural				
Morfina	1-6	0,1-1,0	30	6-24
Meperidina	20-150	5-20	5	4-8
Fentanil	0,025-0,1	0,025-0,1	5	2-4
Sufentanil	0,01-0,06	0,01-0,05	5	2-4
Alfentanil	0,5-1,0	0,2	15	1-3
Subaracnoides				
Morfina	0,1-0,3	-	15	8 a > 24
Meperidina	10-30	-	ND	10 a > 24
Fentanil	0,005-0,025	-	5	3-6

ND: não disponível.

A metadona, um agonista μ , merece particular atenção por seu uso na dor crônica oncológica e sua farmacologia única. Em ensaio clínico mostrou-se tão efetiva quanto a morfina para o controle da dor oncológica, embora seu emprego mereça cautela. Seu tempo de vida média é variável, em geral de 24 horas, mas que vai desde 12 horas até 1 semana. Por esse motivo, é prudente aguardar vários dias ou até semanas antes de se supor que alcançou níveis estáveis em sangue. Em razão dessa particularidade, usuários de metadona têm maior risco de superdosagem durante o período de titulação da dose. Por outro lado, a metadona racêmica contém uma mistura 1:1 dos isômeros *d*- e *l*-, sendo que o destro isômero é um inibidor potente de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), o que pode estar associado a analgesia não opioide e diminuição da tolerância aos opioides. A metadona, pode prolongar o intervalo QTc, aumentando o risco de incidência de *torsades du pointe*.

Controle da constipação intestinal

A constipação intestinal é um sintoma, mas pode ser definida conforme os critérios de Roma III. Ocorre como efeito adverso em 40% a 95% dos pacientes que recebem analgesia com opioides, porém, outras causas de constipação intestinal devem sempre

ser suspeitadas no paciente com câncer (Tabela 8-8). Embora seja um sintoma, a longo prazo, a constipação intestinal pode aumentar a morbidade e a mortalidade, pois pode causar surgimento de hemorroidas, dor retal, obstrução intestinal e possível abdome agudo e morte. Diferentemente de outros efeitos adversos dos opioides, a constipação não melhora com o tempo, de modo que precisa ser evitada, tratada e investigada enquanto persistir o tratamento com opioides.

Tabela 8-8

Principais causas de constipação em paciente oncológico

Associadas a tumor

Obstrução intestinal, compressão ou infiltração da medula espinal.

Eventos extrínsecos associados a neoplasia

Desnutrição, desidratação, diminuição da mobilidade, privacidade inadequada.

Secundárias a neoplasia e a tratamento

Anormalidades estruturais; fibrose pós-radioterapia ou pós-operatória; alterações anorretais dolorosas (fissuras, plicomas); efeitos metabólicos (hipercalcemia, hipocalcemia, hipotireoidismo); desordens neurológicas (delírio, déficit neurológico).

Medicamentosas

Agentes citotóxicos; alcaloide da vinca; oxaliplatina; talidomida; antieméticos 5HT₃; antiácidos sais de alumínio; anticolinérgicos; anticonvulsivantes; antiespasmódicos; bloqueadores de canais de cálcio; diuréticos; ferro; antiarrítmicos; antidepressivos tricíclicos.

Antes da administração de medicamentos opioides, devem-se iniciar medidas preventivas, que incluem laxativo não farmacológico, educação sobre a aparição da constipação, orientações sobre dieta e atividade física. Caso a constipação não seja impedida adequadamente com tais medidas, se procede à prescrição de laxantes, antagonistas de receptores opioides e enemas, se necessário.

Propõe-se de maneira sequencial e progressiva: (i) dieta laxativa (frutas, verduras e legumes); (ii) farelo de trigo ou aveia (2 a 3 colheres ao dia); (iii) ingestão diária de 2 a 3 litros de líquidos; (iv) consumo de suplementos de fibra solúvel (*psyllium*) 1 a 3 vezes por dia; (v) massagem abdominal circular no sentido horário; (vi) evitar consumo de alimentos ricos em pectina e caseína, chá-preto e chocolate; (vii) alimentação em intervalos regulares; (viii) ingestão de pasta de ameixas hidratadas e amassadas em óleo de amêndoa doce, de milho ou de girassol; (ix) incentivar defecação sempre que sentir vontade; (x) aplicação de calor local perineal. Se com essas medidas, o paciente não evacuar em 3 dias, iniciar laxantes osmóticos ou emolientes, e se persistir a constipação

por 3 dias, iniciar supositório de glicerina ou clisters, laxantes estimulantes (bisacodil), lubrificantes (óleo mineral), agentes salinos (hidróxido de sódio) ou agentes osmóticos (manitol).

Para melhor entendimento dos mecanismos de ação de fármacos utilizados é importante compreender a fisiopatologia da constipação. A motilidade normal depende do equilíbrio entre coordenação dos reflexos peristálticos, transporte molecular pela mucosa intestinal e reflexos evacuatórios. A coordenação dos movimentos peristálticos depende das células musculares lisas, que são comandadas pelo sistema nervoso autônomo, e moduladas por receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, e opioides (Tabelas 8-9 e 8-10).

Tabela 8-9

Laxantes usados no controle da constipação

Fármaco	Dose	Latência de efeito	Nível de evidência
Via oral			
Formadores de bolo			
Psílio	1 unidade TID	12-72 h	B
Metilcelulose	1 unidade TID	12-84 h	B
Emolientes/lubrificantes			
Docusato	100 mg BID	24-72 h	B
Parafina líquida	10-30 mL QD	24-72 h	D
Óleo mineral	10-45 mL QD	6-8 h	D
Osmóticos			
Lactulose	15-30 mL QD	24-48 h	A
Hidróxido de Magnésio	15-30 mL QPM	1-6 h	B
Polietilenglicol	8-32 g QD	24-72 h	A
Estimulantes			
Bisacodil oral	10-30 mg QD	6-12 h	A
Sene	1-2 cp QPM	6-12 h	D
Picossulfato	5-10 mg ou mL QPM	6-12 h	A
Via retal			
Lubrificantes			
Supositório de Glicerina	1 unidade QD	ND	D
Osmóticos			
Óleo mineral enema	100-250 mL QD	ND	D
Salinos			
Fosfato enema	1 unidade QD	ND	D
Estimulantes			

Bisacodil supositório	10 mg noite 3×/semana	ND	A
-----------------------	-----------------------	----	---

Tabela 8-10

Antagonistas opioides usados no controle da constipação

Fármaco	Dosagem	Nível de evidência
Metilnaltrexona	Uso de acordo com peso do paciente: 38-61 kg: 8 mg 62-114 kg: 12 mg < 38 ou > 114 kg: 0,15 mg/kg 1 ampola SC, QD, em dias alternados.	A
Naloxona	10-40 mg VO QD (usada em conjunto com oxicodona VO de longa duração 40-80 mg QD)	B
Alvimopan	1 mg QD ou BID	C
Naltrexone	2 mcg QD	C

Laxantes formadores de bolo fecal agem pela retenção de água na luz intestinal, aumentando o volume das fezes e estimulando, assim, o peristaltismo. Entre eles, incluem-se: metilcelulose (polímero de polissacarídeos não degradado pela digestão), psilo (ispagula, derivado do plantago, que contém muciloide hidrofílico que é fermentado no intestino grosso) e farelo de trigo (tem lignina, que é fibra não digerível). Não se recomenda seu uso rotineiro na constipação induzida por opioides, em pacientes acamados, com mobilidade comprometida ou com limitação na ingestão de líquidos.

Emolientes aumentam a penetração da água e amolecem as fezes. Os mais usados são docusato (tensoativo), parafina líquida (hidrocarboneto saturado derivado do petróleo) e óleo mineral. A parafina líquida e o óleo mineral diminuem a absorção de vitaminas lipossolúveis e podem causar pneumonia lipídica, irritação e incontinência anal. Está contraindicado o uso da parafina líquida e do óleo mineral por sonda nasointestinal, pois ambos podem corroer o material desta.

Laxantes osmóticos administrados por via oral retêm fluidos no lúmen intestinal, estimulando o peristaltismo. Os mais usados são lactulose (dissacarídeo sintético de galactose e frutose, resistentes a enzimas intestinais), hidróxido de magnésio (osmoticamente retém água, além de estimular a liberação de colecistocinina) e polietilenglicol (se liga às moléculas de água). Podem causar distensão, flatulência e, no caso do hidróxido de magnésio, toxicidade. A lactulose deve ser usada com cautela em diabéticos. O polietilenglicol tem evidência suficiente para recomendar seu uso na constipação induzida por opioides.

Laxantes estimulantes intensificam o peristaltismo pela estimulação dos nervos entéricos e pelo aumento da secreção de água e eletrólitos por meio da mucosa intestinal. Os mais usados são bisacodil, sene (derivado do antraceno que após ser hidrolisado pelas bactérias colônicas é absorvido, estimulando o plexo mioentérico e a musculatura lisa intestinal) e picossulfato. Podem causar dor cólica, diarreia aquosa e distúrbios hidroeletrólíticos. O bisacodil não deve ser administrado por via oral junto com leite nem antiácidos.

Laxantes retais estão associados com menos efeitos adversos, e são particularmente

úteis quando há dificuldade de evacuação retal ou diante da formação de fecalomas.

Antagonistas de receptores opioides são metilnaltrexona, naloxona, alvimopan e naltrexona (Tabela 8-10). A metilnaltrexona é um antagonista dos receptores opioide periféricos que não atravessa a barreira hematoencefálica, motivo pelo qual não compromete o controle da dor. Está contraindicada na presença de obstrução intestinal. A naloxona atravessa a barreira hematoencefálica, revertendo o efeito analgésico dos opioides, podendo ocasionar síndrome de abstinência e reversão da analgesia. Seu uso oral tem sido demonstrado em associação a oxicodona oral, com diminuição da constipação sem prejuízo na analgesia, uma vez que não tem biodisponibilidade oral. O alvimopan tem afinidade pelos receptores *mu*, *kappa* e *delta*, mas não atravessa a barreira hematoencefálica, evitando prejuízo na analgesia. Pode induzir cólicas abdominais, flatulência, náusea e diarreia. A naltrexona tem efeito periférico e central.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

As características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão apresentadas no Capítulo 4. Apesar de sua eficácia para a dor oncológica, seu uso em associação a opioides pode ser mais vantajoso. Tem particular importância no manejo da dor óssea, diminuindo tanto a dor quando o edema. Geralmente, são bem tolerados em curto prazo. Efeitos adversos se manifestam em diversos sistemas corporais, incluindo as no SNC (cefaleias, zumbido, e tontura); cardiovasculares (retenção hídrica, hipertensão, edema); gastrintestinais (dor abdominal, displasia, náusea, vômitos e, raramente, úlceras ou hemorragia); hematológicas (trombocitopenia, neutropenia, anemia aplásica); hepáticas (provas de função hepática anormais); pulmonares (asma); cutâneas (exantemas de todos os tipos); e renais (insuficiência renal, falência renal, hiperpotassemia e proteinúria).

Entre os AINEs – embora haja agentes que inibem seletivamente a ciclooxigenase induzível (COX₂), os quais têm limitado efeito na COX₁ constitutiva, ainda que apresentem potencial de efeitos adversos gastrintestinais e renais menores que as não seletivas –, evidências de nível I demonstram que os AINEs aumentam a morbimortalidade por fenômenos tromboembólicos, em comparação ao placebo, com RR 1,92 (1,19-3,11), no curso de 3 anos de seguimento. A indicação dos inibidores seletivos da COX₂ deve, portanto, ser individualizada, e prescrita quando os potenciais benefícios suplantam os potenciais prejuízos. Inibidores de cininas, especialmente de interleucina-1 e fator de necrose tumoral, diminuem a expressão da COX₂ apresentando propriedades analgésica e anti-inflamatória. Antagonistas de receptores de bradicinina (B1 e B2) estão em desenvolvimento com as mesmas finalidades. O uso tópico de AINEs é uma possibilidade, sempre que se tratar de dor localizada. O nível de eficácia é equivalente ao uso por outras vias, mas a incidência de efeitos adversos é menor. Uma metanálise realizada em 2005 demonstrou maior eficácia no controle da dor oncológica quando usados opioides e AINEs em combinação, em comparação com opioides usados isoladamente. Os AINEs apresentam efeito teto (limite do efeito terapêutico), o que os torna mais atrativos para integração aos esquemas multimodais, combinando-os com fármacos de classes distintas como antidepressivos anticonvulsivantes e opioides.

Corticoides

As características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos corticoides estão apresentadas no [Capítulo 12](#). Corticoides são agentes que apresentam efeitos anti-inflamatórios por meio de mecanismos genéticos, enzimáticos e lisossomais. São capazes de inibir a fosfolipase A2, diminuindo a inflamação e edema. Também estabilizam as membranas dos lisossomos e reduzem a produção de substâncias inflamatórias destas organelas, diminuindo a permeabilidade capilar, impedindo a perda de plasma tecidual e reduzindo a migração de leucócitos para a área inflamada. São indicados para controlar a dor decorrente da compressão de estruturas nervosas e metástases ósseas. Podem ser utilizados por via sistêmica ou local, por meio de infiltração. Entre seus efeitos adversos mais frequentes estão edema, sangramento, úlcera péptica, osteoporose, distúrbios mentais, fraqueza muscular. Uma revisão sistemática do ano de 2013 incluiu quatro ensaios clínicos randomizados e concluiu que, embora a qualidade da evidência do uso de glicocorticoides para controle da dor oncológica fosse baixa, alguns pacientes ainda se beneficiaram por melhoras a curto prazo na fadiga, na perda do apetite e na satisfação.

Antidepressivos

As características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos antidepressivos estão apresentadas no [Capítulo 35](#). Antidepressivos são amplamente utilizados para tratar outros sintomas, além da depressão, como dor neuropática (neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética), síndrome do intestino irritável, disfunção da articulação temporomandibular, dor facial atípica e fibromialgia. Há fortes evidências de que os antidepressivos são eficazes para o tratamento de dor neuropática. O efeito analgésico dos antidepressivos difere da dose antidepressiva. Efeitos adversos mais frequentes são sonolência e boca seca. Reações como sedação, mais acentuada com a amitriptilina, podem ser desejadas em pacientes com pobre qualidade do sono. Não há evidência de que os antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina (fluoxetina, paroxetina) apresentem superioridade de efeito analgésico aos tricíclicos; de modo geral, são menos eficazes que os tricíclicos. No entanto, a menor incidência de efeitos adversos torna-os uma opção em pacientes com pobre tolerância aos tricíclicos. É importante enfatizar que as evidências de eficácia disponíveis são provenientes, na maioria das vezes, de ensaios com curto tempo de seguimento, variando de semanas a meses.

Anticonvulsivantes empregados no tratamento da dor

As características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos anticonvulsivantes estão apresentadas no [Capítulo 39](#). Anticonvulsivantes exercem seu efeito farmacológico por bloqueio de canais iônicos. A carbamazepina é um derivado iminostilbenzílico, relacionado quimicamente com os antidepressivos tricíclicos e atua na dor neuropática, bloqueando canais de sódio voltagem-dependentes nos níveis pré e pós-sinápticos. Em

nível pré-sináptico, o bloqueio limita a tendência a um potencial de ação repetitivo e sustentado. Em nível pós-sináptico, o bloqueio dos canais de sódio diminui a entrada de cálcio nos terminais e a liberação de neurotransmissores, inibindo a propagação de impulsos excitatórios. Assim, a carbamazepina estabiliza a membrana neuronal hiperexcitada, suprimindo a atividade espontânea e ectópica das fibras nervosas A e C, sem afetar a condução nervosa normal. Em função de seu potencial de neurotoxicidade, deve ser iniciada em doses baixas, com incrementos de 100 a 200 mg no intervalo de 2 a 7 dias, até alcançar um resultado satisfatório. A maior parte dos pacientes requer dose de 600 a 1.600 mg/dia. Tem meia-vida de 12 h, por isso deve ser dividida em três administrações. Sob a apresentação de liberação controlada, que é absorvida de maneira mais homogênea e tem meia-vida maior, entre 18 e 24 h, pode ser fracionada em duas administrações. Tem potencial de indução do sistema enzimático do citocromo P-450 3A4(CYP3A4), responsável por seu metabolismo e, com isso, sua meia-vida diminui após as primeiras semanas de tratamento prolongado.

A oxicarbamazepina é um derivado da carbamazepina, que provavelmente exerce seu efeito analgésico e anticonvulsivante pelo bloqueio de canais de sódio voltagem-dependente, reduzindo sua excitabilidade, mas atua também em canais de cálcio do tipo N e P, envolvidos em sensibilização central. Tem perfil de tolerabilidade melhor que a carbamazepina. A dose diária varia entre 300 mg a 2.400 mg/dia, ainda que a maioria dos pacientes responda às doses em torno de 900 mg/dia. Tem mínimo potencial de autoindução enzimática e de acúmulo, sua metabolização não depende do citocromo P450 e sua interação com outros fármacos é baixa. O potencial de tolerabilidade em idosos tende a ser melhor que com carbamazepina.

A fenitoína exerce seu efeito estabilizador de membrana por bloqueio de canais de sódio, inibe, também, a liberação pré-sináptica de glutamato, suprimindo descargas ectópicas espontâneas e parece inibir a somatostatina. Seu uso é limitado pelas reações adversas, de tal modo que tem sido preconizada como fármaco de segunda linha. Deve ser prescrita na dose de 300 mg/dia dividida em três tomadas. Apresenta cinética de ordem zero, isto é, à medida que a concentração sérica aumenta (aumento de dose), a capacidade do sistema enzimático hepático responsável pela metabolização torna-se saturado, elevando a meia-vida do fármaco, uma vez que a quantidade de metabolito formada é constante.

A *gabapentina* é um aminoácido análogo estrutural ao GABA, mas não atua por ação gabaérgica direta. Tem a propriedade de aumentar os níveis de GABA e serotonina no SNC e de diminuir os de glutamato. Seus efeitos são decorrentes do bloqueio dos canais de cálcio voltagem dependente do tipo L, ligando-se à subunidade $\alpha_2\delta$ e à redução discreta da síntese de glutamato. Inibe a corrente de sódio por meio de mecanismo diverso ao da carbamazepina e da difenilidantoína. Do ponto de vista farmacocinético, é segura. Não tem metabólitos ativos, sua ligação às proteínas plasmáticas é insignificante e apresenta baixo potencial de interação com outros fármacos. Tem cinética linear e é eliminada inalterada por depuração renal. Doses terapêuticas para dor neuropática situam-se entre 1.800 mg e 2.400 mg/dia, dividida em três administrações, devendo-se iniciar com dose de 400 mg/dia e os incrementos devem ser feitos a cada 3 dias. Os pacientes tendem a apresentar melhora a partir da segunda semana de tratamento.

A pregabalina exerce seu efeito por se ligar à subunidade $\alpha_{2\delta}$ de canais de cálcio

voltagem dependente, reduzindo o influxo de cálcio nos terminais nervosos e, por conseguinte, a liberação de neurotransmissores como glutamato, noradrenalina e substância P. Apresenta eficácia no tratamento da dor neuropatia em diabetes, com doses que variam de 75 a 600 mg/dia. Parece apresentar efeito mais acentuado na dor dilacerante, do tipo ardor ou queimação. Os efeitos adversos mais frequentes são sonolência, edema periférico e xerostomia. Deve-se iniciar com doses de 75 a 150 mg, 2 vezes por dia. Deve-se aumentar para 300 mg/dia no curso de uma semana, dose que deve ser mantida por 3 a 6 semanas e depois ser reduzida, gradualmente, até chegar a 150 mg/dia, para manter essa dose por cerca de 60 dias e aí reavaliá-la, com o intuito de reduzi-la para 75 mg/dia.

A lamotrigina é um derivado feniltiazínico que estabiliza a conformação de canais lentos de sódio, suprimindo a liberação de glutamato pelos neurônios pré-sinápticos. É considerada um fármaco de segunda linha no tratamento da dor neuropática. Deve-se titular sua dose de modo gradual e cuidadoso, iniciando-se com 25 mg/dia, podendo-se chegar a 400 mg/dia em duas administrações no curso de 7 a 8 semanas de uso. Apresenta o inconveniente de reduzir sua própria biotransformação.

O topiramato modula canais de sódio voltagem-dependente, fazendo bloqueio do estado dependente e diminuindo a frequência com que esses são reativados. Também potencializa a inibição gabaérgica (aumenta condutância de cloro, mediada pelo GABA) e bloqueia a atividade excitatória glutamatérgica. Pode aumentar o risco de hipoglicemia em uso concomitante com hipoglicemiantes orais. É considerado fármaco de segunda linha no tratamento de dor neuropática. As doses médias prescritas são de 150 mg/dia em duas administrações, iniciando-se com 25 mg/dia e aumentando-se gradualmente até 400 mg/dia. Sua farmacocinética é linear, e as concentrações plasmáticas aumentam conforme a dose.

O *valproato de sódio* aumenta o conteúdo de GABA no cérebro, estimula a descarboxilase do ácido glutâmico e inibe a enzima degradatória do GABA. Além disso, prolonga a fase de despolarização dos canais de sódio voltagem dependentes e reduz o limiar de correntes de cálcio. Tem ação agonista nos receptores GABA_A e diminui a expressão do *c-fos* após a irritação das meninges e de fibras aferentes trigeminais em modelos experimentais. Embora alguns estudos tenham mostrado que sua eficácia é superior ao placebo, sua indicação para o tratamento da dor neuropática ainda não está definida. As doses são de 1 a 2,5 g/dia, em duas administrações, iniciando-se com 250 mg/dia e fazendo-se incrementos de 250 mg/dia gradualmente.

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato, com alta afinidade à superfície mineral óssea, que agem inibindo a atividade dos osteoclastos. Reduzem a remodelação óssea, aumentando a densidade óssea e diminuindo o risco de fratura. Na dor oncológica, estão indicados na presença de metástases ósseas, por aumentarem o tempo para o primeiro evento esquelético (fratura patológica, compressão da medula espinhal, necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea ou hipercalcemia). No mieloma múltiplo, diminuem a dor diretamente. Seu uso é contraindicado na hipersensibilidade, na

gestação, na lactação e na hipocalcemia sintomática. Na administração oral, podem aparecer intolerância (10%), úlcera esofágica, osteonecrose da mandíbula e hipocalcemia. Os mais usados são alendronato (10 mg/dia VO ou 70 mg/semana VO), etidronato (400 mg/dia VO por 2 semanas), risendronato (5 mg/dia ou 35 mg/semana, VO), ibandronato (2,5 mg/dia ou 150 mg/mês, VO), ácido zolendróico (5 mg IV 1 vez/ano) e pamidronato (90 mg IV, a cada 4 semanas, que pode ser administrado em infusão única ou infusões múltiplas durante 2 a 4 dias consecutivos).

Referências

- Ammon-Treiber S, Holt V. Morphine-induced changes of gene expression in the brain. *Addict Biol.* 2005;10:81–89.
- Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, et al. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(8):957–964.
- Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology.* 2002;59(5 Suppl 2):S14–S17.
- Ballantyne JCUS. Opioid Risk Management Initiatives. *Pain: Clinical Updates.* 2009;17:6.
- Ballantyne JC, Carwood C. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009, Art. No. CD005178.
- Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;290:2455–2463.
- Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of Oncology.* 2009;20:1420–1433.
- Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2004;22:185.
- Brunton L, Parker K, Blumenthal D, et al. *Drug therapy and depression and anxiety disorders.* Goodman's and Gilman's Manual of Pharmacology Therapeutics: The McGraw Hill Companies, 2008:280-300.
- Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4): CD003345.
- Colameco S, Coren JS, Ciervo CA. Continuous opioid treatment for chronic noncancer pain: a time for moderation in prescribing. *Postgrad Med.* 2009 Jul;121(4):61–66.
- Consenso brasileiro de constipação intestinal induzida por opioides. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos* 2009; 2. (3 - Suplemento 1).
- Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, Montella M, Borgia P, Casella C, Miccinesi G. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Annals of Oncology.* 2009;20:729–735.
- Dennis S, Melzack R. Pain-signalling systems in the dorsal and ventral spinal cord. *Pain.* 1977;4(2):97–132.
- Dickenson AH, Matthews EA, Suzuki R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain.* 2002;6(Suppl A):51–60.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19(3): CD006146.
- Hudcova J, McNicol ED, Quah CS, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. Cochrane Database of Systematic Reviews.

- In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009 Art. No. CD003348.
- Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, et al. Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg*. 2002;94(4):981–986.
- Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain*. 2002;6(Suppl A):61–68.
- Maier C, Hildebrandt J, Klinger R, Henrich-Eberl C, Lindena G. MONTAS Study Group. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain – results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). *Pain*. 2002;97:223–233.
- McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; CD005180.
- Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3): CD007076.
- Nabal M, Librada S, Redondo MJ, et al. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med*. 2012;26:305.
- Nicholson AB. Methadone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2009, Art. No. CD003971.
- Paulsen Ø, Aass N, Kaasa S, Dale O. Do corticosteroids provide analgesic effects in cancer patients? A systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46:96.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(12):1372–1373.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Consenso sobre dor oncológica. Algoritmo para o tratamento da dor oncológica 2014. Disponível em: <<http://www.sbec.org.br/wp-content/uploads/2014/10/Treatment-Algorithm-Cancer-Pain-P%F3s-Revis%E3o.pdf>>. Acesso em: 27 jun 2015.
- Stoelting Kr, Hiller SC. Opioids agonists and antagonists. In: Stoelting Kr, Hiller SC, eds. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. 4 ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:85–126.
- Vaughn CW, Connor M. In search of a role for the morphine metabolism morphine-3-glucuronide. *Anesth Analg*. 2003;97:311–312.
- Vrancken AF, van Schaik IN, Hughes RA, Notermans NC. Drug therapy for chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2): CD003456.
- Walter C, Lötsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118AG genetic variant for pain treatment. *Pain*. 2009;146:231–232.
- Wijeysundera Duminda N, Beattie Scott W, Austin Peter C, Hux Janet E, Andreas Laupacis. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008;372:562–569.
- Wiffen Philip J, McQuay Henry J. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. 2009, CD003868.

Farmacologia da Anestesia

Wolnei Caumo

Iraci L.S. Torres

Vanessa Leal Scarabelot

Isabel Cristina de Macedo

A anestesia é uma constante na prática médica e odontológica, possibilitando a realização de procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos. O advento da anestesia, em meados do século XIX, tornou a prática cirúrgica viável, mas, ao mesmo tempo, mais invasiva, uma vez que na ausência de dor ampliaram-se os limites das técnicas cirúrgicas. Em termos gerais, a anestesia é o estado de total ausência de dor. Esta insensibilidade induzida quimicamente leva a um estado de falta de consciência total ou parcial de/em determinada região do corpo, efeito que é fundamental para a realização de procedimentos cirúrgicos e exames diagnósticos. A anestesia local ou regional promove perda de sensações ou ausência de consciência sobre partes específicas do corpo, enquanto a anestesia geral produz perda completa das sensações sobre o corpo e o meio.

Anestesia local ou regional

A atenuação da aferência nociceptiva periférica para o sistema nervoso central (SNC) pode ser obtida com o uso de anestésicos locais (ALs) junto aos nervos, plexos nervosos ou neuroeixo, produzindo bloqueio reversível dos impulsos neurais. A aplicação de anestésico provoca o bloqueio dos canais de sódio, impedindo a geração do potencial de ação e, conseqüentemente, a interrupção de impulsos ao longo dos axônios. Esses fármacos são utilizados por via tópica (p. ex., queimaduras, pequenos ferimentos, neuralgia pós-herpética) ou por meio de injeções junto a nervos, plexos ou neuroeixo

(p. ex., bloqueio epidural ou intratecal). O uso neuroaxial possibilita a realização de procedimentos obstétricos e cirurgias de maior porte.

O mecanismo de ação dos ALs envolve o bloqueio dos canais de sódio regulados por voltagem, impedindo a propagação dos potenciais de ação ao longo dos neurônios e a chegada da informação nociceptiva ao SNC, sem interferir no potencial de repouso do neurônio (Figura 9-1). A ação não específica dos ALs também ocorre em outros receptores, além dos canais de sódio. No caso da anestesia espinal, receptores NK-1 da substância P, B₂ da bradicinina e glutamatérgicos do tipo AMPA e NMDA são inibidos. Estas ações, somadas ao bloqueio do canal de sódio, impedem a transmissão da informação nociceptiva aumentando significativamente o limiar nociceptivo. Os ALs diferem dos analgésicos por bloquearem também fibras sensoriais, motoras e autônomas. Essa falta de seletividade pode ser vantajosa, mas também pode ser fonte de toxicidade, necessitando controle de seu uso.

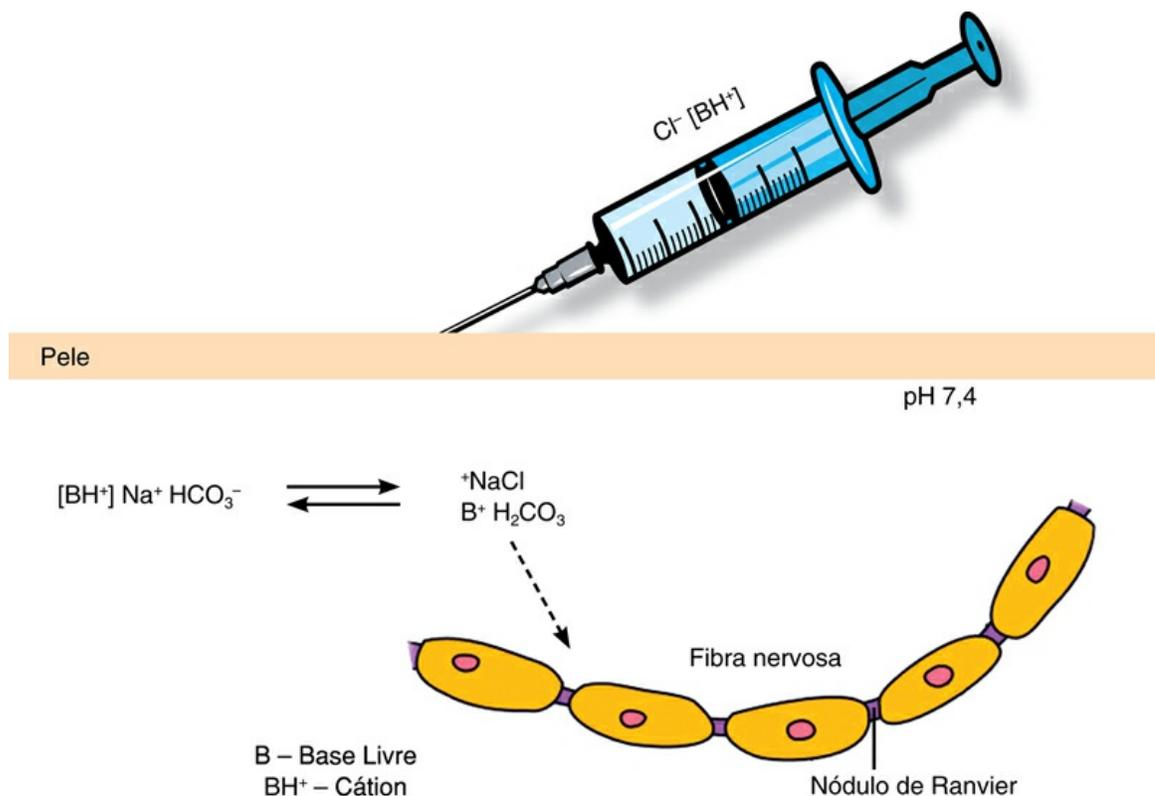


FIGURA 9-1 Mecanismo de ação dos AL.

Os ALs são bases fracas instáveis e, para aumentar a estabilidade das soluções anestésicas, sua apresentação farmacêutica é na forma de sais levemente ácidos (cloridratos), com pH variando de 4,5 a 6,0. Ao serem injetados nos tecidos com pH 7,4, fisiológico, ocorrem tamponamento do ácido e liberação da base (não ionizada, apolar), passível de atravessar a membrana celular e promover o bloqueio do canal de sódio pelo lado interno da membrana. O pH dos tecidos influenciará o pKa do AL (o pKa

reflete o pH no qual as porções, ionizada e não ionizada, de um fármaco estão em equilíbrio). Como o pH dos tecidos difere do pKa do fármaco, haverá maior proporção de uma das apresentações, ionizada ou não ionizada. A porção não ionizada atravessa a membrana mais facilmente que a ionizada. Assim, fármacos com maior fração não ionizada alcançam seu sítio efetor de maneira mais rápida em pH fisiológico. Por exemplo, a lidocaína tem pKa de 7,9 e, em pH fisiológico, apenas 25% do fármaco apresentam-se não ionizados, enquanto para a bupivacaína, que tem pKa de 8,1, a fração não ionizada será ainda menor, aproximadamente 15%. Isso explica por que a lidocaína tem menor latência para induzir o efeito que a bupivacaína. A capacidade de permear as membranas biológicas dependerá do coeficiente de partição do AL; este coeficiente reflete o grau de lipofilia do anestésico. Quanto maior a lipofilia e o pKa, maior a tendência de o anestésico se concentrar no meio intracelular, menor a latência de efeito, melhor a penetração e maior a potência do anestésico (Tabela 9-1).

Tabela 9-1

Propriedades dos anestésicos locais ou regionais

Fármaco	pKa	Ligação proteica (%)	T _{1/2} (h/min)	Início de ação	Duração do efeito	Potência
Ésteres						
Benzocaína	3,5	-	-	Muito rápido	Curta	Baixa
Clorprocaína	8,7	~ 0	~ 6 min	Muito rápido	Curta	Baixa
Procaína	8,9	6,0	~ 6 min	Rápido	Curta	Baixa
Tetracaína	8,5	75,6		Lento	Longa	Alta
Amidas						
Articaína	7,8	-	27 min	Rápida	Média	Média
Bupivacaína Levobupivacaína	8,1	96	2,7 h	Lento	Longa	Alta
Etidocaína	7,76	94	2,6 h	Rápido	Longa	Alta
Lidocaína	7,72	60 a 64	1,6 h	Rápido	Média	Média
Mepivacaína	7,6	78	1,9 h	Médio	Média	Média
Prilocaina	7,7	55	1,5 h	Rápido	Curta	Baixa
Ropivacaína	8,1	92 a 94	1,8 h	Lento	Longa	Alta

pKa: constante de acidez; T_{1/2}: tempo de meia vida

Quando o pH do meio está mais ácido, a anestesia não se processa porque a difusão do anestésico local não ocorre, uma vez que não há tamponamento do sal levemente ácido e, conseqüentemente, a base não é liberada. A base recebe íons hidrogênio e torna-se carregada positivamente (ionizada ou polarizada), diminuindo, dessa forma, sua lipossolubilidade e a capacidade de atravessar membranas celulares. O aumento da dose do AL determina menor resposta, por esgotamento da capacidade tamponante do meio. Então, em presença de inflamação ou infecção, o pH tecidual estará mais baixo em decorrência da presença de substâncias ácidas como íons hidrogênio, peróxidos, entre outras. E, nesse caso, a anestesia local terá uma latência excessivamente longa e

insuficiente para determinado procedimento, uma vez que a potência dos ALs depende diretamente de sua lipossolubilidade. É importante considerar, porém, que a cardiotoxicidade dos ALs também está em razão direta com a lipossolubilidade e a ligação às proteínas plasmáticas e teciduais. Dessa forma, ALs com alta lipossolubilidade (alta potência) e com alta afinidade proteica têm maior duração de ação e apresentam maior cardiotoxicidade (Tabela 9-1).

Embora sejam raras reações adversas dos ALs com potencial de letalidade, quando respeitadas as doses recomendadas e a administração for realizada por profissional habilitado, é importante que as reações sejam conhecidas para que sejam diagnosticadas precocemente. Após absorção massiva de AL, as reações que podem ser fatais são as sobre os sistemas cardiovascular e nervoso. As manifestações clínicas dependem das concentrações plasmáticas dos ALs, iniciando com sensação de dormência na língua, alterações visuais e auditivas, progredindo para contraturas musculares, hipotensão arterial, depressão respiratória, colapso cardiovascular, convulsões, inconsciência, coma e morte. Em caso de administração intravascular acidental, dependendo da dose, podem ocorrer convulsões e inconsciência com colapso circulatório. Para evitar manifestações clínicas de toxicidade dos ALs, é necessário o uso de técnica adequada de injeção, incluindo aspiração prévia, a fim de evitar a administração do anestésico no vaso sanguíneo (falsa via) e de doses mínimas eficazes para o procedimento cirúrgico a ser realizado. No caso da lidocaína, AL padrão, em qualquer nível de assistência, somente podem ser aplicadas doses de até 1 mg/kg, associada a vasoconstritor (explicação a seguir), até o limite máximo de 70 mg. A duração do efeito anestésico varia dependendo do local da injeção, da quantidade de anestésico injetada e da associação a vasoconstritor. A administração do anestésico em locais ricamente vascularizados induz a aumento dos níveis plasmáticos, sendo mandatário diminuir dose em pacientes com hipoproteinemia.

A composição estrutural desses fármacos compreende o grupamento aromático (apolar, hidrofóbico) em uma extremidade e o grupamento amina (polar, hidrofílico) em outra, ligadas por cadeia intermediária do tipo éster ou do tipo amida, classificando, dessa forma, os ALs em dois tipos: éster ou amida. A natureza da cadeia intermediária determina a estabilidade química da molécula, a qual está diretamente relacionada com duração de ação e toxicidade relativa. Apesar de poucas diferenças serem observadas no perfil farmacológico dos isômeros de AL, estrutura estereoquímica tem relação importante com grau de toxicidade. Amidas ropivacaína e levobupivacaína apresentam toxicidade cardíaca reduzida quando comparadas a seu análogo estrutural, bupivacaína, que tem toxicidade cardíaca em razão de seu enantiômero R-(+), com maior afinidade por canais de Na⁺ dependentes da voltagem. De acordo com o tempo que dura o efeito, os ALs podem, ainda, ser agrupados em: curta duração (procaína e clorprocaína); média duração (lidocaína, prilocaína, mepivacaína e articaína); e longa duração (bupivacaína, tetracaína, etidocaína e ropivacaína).

ALs apresentam propriedade vasodilatadora, aumentando a absorção e diminuindo o tempo de ação, dado o rápido deslocamento do anestésico do local da anestesia regional. A associação a vasoconstritor diminui a absorção, resultando em bloqueio mais eficaz e duradouro, diminuindo a velocidade de absorção e níveis plasmáticos destes, induzindo menos reações adversas. Além disso, possibilita o uso de doses

menores de AL e menos risco de sangramento local. A associação a vasoconstritor em doses elevadas induz, porém, a isquemia e diminui o pH tecidual, retardando o efeito anestésico. Em casos mais graves, pode gerar necrose, portanto, soluções anestésicas contendo vasoconstritor não devem ser injetadas em áreas com circulação terminal como dedos, orelhas e pênis. O vasoconstritor mais empregado é a adrenalina (epinefrina), agonista adrenérgico (simpatomimético) encontrado em concentrações que variam de 1:50.000 a 1:200.000 (1/10 de ampola contendo 1 mg de adrenalina para cada 20 mL de solução anestésica). Por outro lado, a felipressina é um vasoconstritor não adrenérgico, análogo ao hormônio antidiurético, atuando na musculatura lisa vascular. Sua administração resulta em aumento do tempo de anestesia próximo aos demais anestésicos associados a aminas simpatomiméticas. No Brasil, este vasoconstritor é encontrado associado à prilocaína. Como não atua em receptores adrenérgicos, não é observada ação cardíaca, o que indica a felipressina para uso em cardiopatas. Reações sistêmicas causadas pelos vasoconstritores são bastante comuns e facilmente confundidas com manifestações autonômicas. Caracterizam-se por palidez e taquicardia, acompanhadas de ansiedade. Palpitações, cefaleias e náuseas são sintomas frequentes, mas a hipertensão arterial é o sinal mais importante. Em casos de doença cardiovascular grave, o uso de vasoconstritores deve, portanto, ser restringido.

Anestésicos locais do tipo éster

ALs do tipo éster apresentam ligação molecular facilmente rompida, o que os torna menos estáveis em solução e conseqüentemente com período mais curto de armazenamento em relação aos do tipo amida, que são termoestáveis e autoclaváveis. Reações alérgicas que ocorrem em resposta aos ALs do tipo éster geralmente estão relacionadas ao PABA, seu metabólito principal, bem mais raras que com anestésicos do tipo amida. O ácido para-aminobenzoico (PABA) também pode apresentar interação farmacológica com sulfonamidas, reduzindo sua eficiência antimicrobiana.

Além disso, o PABA, metabólito resultante do metabolismo dos ALs do tipo éster, está associado a quadros de reação alérgica, sendo bem mais raro com anestésicos

Os ésteres são rapidamente metabolizados por esterases (pseudocolinesterases) teciduais e plasmáticas, e seus produtos são excretados pelos rins. Esterases plasmáticas estão diminuídas na gestação, em doenças hepáticas, na uremia e durante o tratamento com quimioterápicos, requerendo nessas situações atenção especial no emprego destes anestésicos. Outro aspecto a ser considerado em relação à duração de efeito dos AL é sua aplicação no espaço subaracnóideo, salientando a baixa concentração de esterases no líquido cefalorraquidiano. Nesse caso, o efeito AL permanecerá até a completa absorção pela circulação sistêmica.

A **tetracaína** sob a apresentação de cloridrato é usualmente empregada em procedimentos oftálmicos como tonometria, remoção de corpo estranho, sutura da córnea ou raspagem conjuntival. Sendo um AL do tipo éster, de mais longa ação, é empregada por via parenteral na raquianestesia em procedimentos com maior duração (2 a 3 h). Seu efeito anestésico é decorrente de incremento gradual do limiar do estímulo elétrico até bloqueio total da condução do impulso. Reações adversas como a opacificação corneana e a perda da visão podem resultar do emprego prolongado de

tetracaína. Sua utilização exige cautela em reações alérgicas, hipertireoidismo, pacientes com esterases sanguíneas diminuídas e cardiopatias. Está contraindicado em gestantes, a não ser que o benefício para a mãe supere o potencial risco para o feto. É sugerida precaução na lactante, uma vez que a segurança e a eficácia desse fármaco não estão totalmente estabelecidas em crianças. Apresenta outras reações adversas sistêmicas comuns aos ALs, como tontura, visão turva, tremores, convulsões, inconsciência, parada cardiorrespiratória, hipotensão, náusea e vômitos. Raramente observam-se midríase, cicloplegia, irritação, ardor, dor pungente, vermelhidão e reação hiperalérgica imediata, incluindo ceratite epitelial difusa aguda.

A **benzocaína**, éster do ácido benzoico, é um AL lipofílico que promove anestesia superficial de curta duração. É pouco absorvida e por isso sua toxicidade sistêmica é rara. Por ser metabolizada pelas colinesterases plasmáticas, sua excreção renal como fármaco ativo é mínima. As apresentações farmacêuticas disponíveis são gel, creme, pomada, loção, aerossol e pastilha para alívio da dor ou irritação de queimaduras solares, picadas de insetos e lesões da mucosa oral. Nas clínicas odontológicas, é amplamente empregada como anestésico tópico local e é útil na prevenção da dor local, facilitando o emprego de outros anestésicos injetáveis.

A **procaína** e a **clorprocaína** são ésteres do PABA com hidrofobicidade extremamente baixa, removidos rapidamente dos locais de aplicação pela circulação, com rápida dissociação do sítio de ligação no canal de sódio, acarretando baixa potência deste anestésico. Derivada da procaína, a clorprocaína apresenta efeitos semelhantes, porém com maior lipossolubilidade, a qual lhe confere maior potência. A clorprocaína é rapidamente hidrolisada e eliminada, minimizando o acúmulo de AL no plasma, reduzindo, assim, o risco de toxicidade sistêmica, sendo utilizada em procedimentos obstétricos, associada a outro AL de maior duração (p. ex., bupivacaína). É empregada em anestesia regional por infiltração e no bloqueio nervoso periférico e central, além de ser eficaz em procedimentos ambulatoriais com duração entre 30 e 60 minutos.

Anestésicos locais do tipo amida

ALs do tipo amida são relativamente estáveis em solução e raramente desencadeiam reações alérgicas em pacientes hígidos. Por apresentarem lenta metabolização hepática por enzimas do citocromo P450, envolvendo CYP1A2, podem desencadear quadros de toxicidade em hepatopatas, mesmo quando administrados em doses terapêuticas.

A **lidocaína** é o AL mais empregado por causa de seu rápido início de ação, toxicidade e tempo de ação moderados, bem como atividade tópica considerada satisfatória. A adrenalina pode ou não estar associada à solução anestésica e, eventualmente, o vasoconstritor pode ser a efedrina ou a fenilefrina. Em anestesia infiltrativa, usa-se lidocaína de 0,25% a 1%, e, em bloqueios de nervos periféricos, de 1% a 2%. A lidocaína tem início de ação de 5 a 15 minutos e, em ambos os tipos de anestesia, tem duração média de 60 minutos sem adrenalina e de 120 minutos com adrenalina. A anestesia tópica inclui gel (2%), creme (3%), soluções para uso tópico em mucosa (2% e 4%) e aerossol (10%). É adjuvante em anestesia geral como supressor do reflexo da tosse, possivelmente por ação central.

A **bupivacaína**, mistura racêmica, em quantidades iguais de dois enantiômeros S(-) -

e R-(+), foi o primeiro AL do tipo amida de ação prolongada, apresentando alta ligação a proteínas plasmáticas e teciduais. Dessa maneira, é utilizada em procedimentos que exijam analgesia pós-operatória mais prolongada. Quando comparada à lidocaína, tem maior latência de início de ação, apresenta maior solubilidade, o dobro do tempo de efeito, mais potência, maior duração de ação e toxicidade quatro vezes maior, atribuída ao enantiômero R-(+). Seu emprego é útil em anestesia espinhal (bloqueio subaracnoideo ou raquianestesia) e na anestesia epidural (peridural ou extradural). Na analgesia obstétrica, por via epidural, é utilizada nas concentrações de 0,06% a 0,25%, frequentemente em combinação a analgésico opioide (p. ex., fentanil) sem bloqueio motor significativo. Em procedimentos de médio e grande portes, a bupivacaína de 0,5% a 0,75% determina bloqueio motor significativo além de efeito analgésico. Infiltrações deste AL são mais dolorosas, limitando seu uso isolado. Além disso, a bupivacaína apresenta efeito lítico sobre musculatura estriada, razão pela qual seu uso fica mais restrito aos bloqueios de nervo e de raízes. Tem efeito anticonvulsivante menor que a lidocaína, porém é mais depressora do miocárdio. Sofre inativação por lenta metabolização hepática pelas enzimas CYP1A2 e CYP3A4, em menor grau por hidrólise.

A **levobupivacaína** tem cardiotoxicidade menor que a bupivacaína e neurotoxicidade menor que a ropivacaína e a lidocaína. É empregada em concentrações, dosagens e aplicações iguais às da bupivacaína.

A **etidocaína** é derivada da lidocaína, cuja estrutura química confere alta hidrofiliabilidade, fazendo com que este AL seja raramente usado na clínica. Sua latência de início de ação é semelhante à lidocaína, contudo sua ligação às proteínas, sua metabolização, sua duração de efeito e seu perfil de toxicidade cardíaca são semelhantes aos da bupivacaína.

A **ropivacaína** está disponível em bolsas de polipropileno de 100 e 200 mL na concentração de 0,2% (2 mg/mL) e em ampolas de polipropileno em concentrações de 0,5%; 0,75% e 1% (10 e 20 mL). Seu tempo de latência, sua duração e sua intensidade de anestesia de nervo periférico são semelhantes aos da bupivacaína em concentrações similares, de 0,25% a 1%. Uma vez que a ropivacaína tem ação vasoconstritora não comprovada, a adição de adrenalina interfere pouco na taxa de absorção vascular, o que dispensa seu uso. Apresenta metabolismo semelhante à bupivacaína, com taxas menores de neuro e cardiotoxicidade, mas ambas podem desencadear convulsões com doses semelhantes.

A **prilocaína** tem seu perfil clínico semelhante à lidocaína. É um AL do tipo amida, de ação média e mais rapidamente metabolizada. É usada como mistura tópica e pode ser encontrada em combinação com o vasoconstritor felipressina (Citocaina®). Nos Estados Unidos, a prilocaína foi retirada do mercado após vários casos de metemoglobinemia, decorrente da metabolização a nitroetoluidina, responsável pela oxidação da hemoglobina em metemoglobina. Por conseguinte, seu uso é contraindicado na gestação.

A **articaína** difere de outros anestésicos do tipo amida por apresentar grupamento tiofênico, que lhe confere maior lipossolubilidade, facilitando sua passagem pelas membranas biológicas, e melhor difusão em tecidos moles e ossos. É utilizada em muitos países, apesar de controversa associação com eventos parestésicos. Apresenta

início de ação mais rápido e maior tempo de anestesia em relação à lidocaína após infiltração bucal, sendo amplamente empregada na anestesia odontológica. Em baixas concentrações ou em combinação com outros fármacos, diminui o risco de toxicidade. Pode ser utilizada no tratamento de dor crônica neuropática refratária a outras intervenções analgésicas.

A **mepivacaína** apresenta maior duração de efeito e penetração tecidual que a lidocaína, apesar de seus perfis farmacocinéticos serem semelhantes. Seu efeito vasoconstritor leve pode ser responsável por sua maior duração. É empregada principalmente em infiltração e bloqueios de nervos espinais. Seu emprego na anestesia epidural obstétrica é contraindicado, uma vez que este AL é fracamente metabolizado pelo feto e pelo recém-nascido, podendo desencadear alterações neurocomportamentais nos primeiros dias de vida.

[2] Modalidade de anestesia local ou regional

Há várias técnicas de anestesia regional (Tabela 9-2), as quais podem ser escolhidas de acordo com as características do procedimento cirúrgico a ser realizado. Para se obter a analgesia segmentar com uso de AL, é essencial que se considere, na execução da técnica, a inervação segmentar de estruturas e órgãos. De acordo com o local em que o bloqueio dos impulsos é efetuado, têm-se as seguintes modalidades:

Anestesia tópica: obtida pelo contato direto do anestésico sobre pele ou mucosas. A aplicação se dá por gotejamento, nebulização, deposição ou instilação do anestésico.

Infiltração local: o anestésico é infiltrado no interior do tecido a ser operado e atua diretamente sobre terminações nervosas.

Bloqueio de campo: o anestésico é infiltrado ao redor do tecido a ser operado.

Anestesia de condução: o anestésico é injetado nas raízes nervosas, à distância do local a ser operado. Pode ser do tipo troncular (bloqueio de plexos ou de nervos), peridural ou caudal (bloqueio das raízes nervosas no espaço extradural) e raquianestesia (bloqueio das raízes nervosas no espaço subaracnóideo).

Tabela 9-2

Aplicação clínica e dosagem dos anestésicos locais ou regionais

Fármaco	Aplicação clínica	Dose	
		Com vasoconstritor	Sem vasoconstritor
Ésteres			
Benzocaína	Anestesia tópica	-	1 mg/kg
Cloroprocaína	Anestesia infiltrativa Bloqueio nervoso Anestesia epidural	-	~ procaína
Procaína	Anestesia infiltrativa Raquianestesia	-	100 a 150 mg de procaína a 5% (T10) 150 a 200 mg de procaína a 5% (T4)
Tetracaína	Anestesia oftálmica Raquianestesia	-	10 mg/kg

Amidas			
Articaína	Anestesia infiltrativa	7 mg/kg (dose máxima: 500 mg)	-
Bupivacaína	Anestesia infiltrativa	3 mg/kg	2,5 mg/kg
Levobupivacaína			
Etidocaína	Bloqueio nervoso Anestesia epidural	1,4 µg/mL (dose máxima: 300 mg)	1,3 µg/mL (dose máxima: 300 mg)
Lidocaína	Anestesia tópica Anestesia infiltrativa	7 mg/kg	4 a 5 mg/kg
Mepivacaína	Anestesia infiltrativa Bloqueio nervoso Anestesia epidural	4,4 mg/kg (dose máxima: 300 mg)	-
Prilocaina	Anestesia tópica (associado à Lidocaína) Anestesia infiltrativa	8,5 mg/kg (dose máxima: 400 mg)	7 mg
Ropivacaína	Anestesia infiltrativa	11 mg/kg	3 mg/kg

Em pacientes ansiosos, é indicada a utilização de fármaco pré-anestésico, usualmente um benzodiazepínico (p. ex., midazolam, diazepam) administrado por via oral ou por via endovenosa, 1 hora ou 15 a 30 minutos antes do procedimento, respectivamente.

Em casos em que são necessárias doses de anestésico local superiores às mencionadas na [Tabela 9-2](#), é indispensável que o procedimento seja realizado em ambiente cirúrgico, com canulação venosa e monitoração do paciente.

Caso clínico

M. D., masculino, branco, 60 anos, estado físico ASA III. Tem histórico de tabagismo, insuficiência cardíaca definida como grau II, diabetes e doença vascular arterial. Faz uso de sinvastatina, captopril, hidroclorotiazida e ácido acetilsalicílico (AAS). Também utiliza tramadol e gabapentina para dor. Paciente foi avaliado pelo anestesista para a realização de cirurgia de "by-pass" aortobifemoral em consequência da doença arterial. No pré-operatório foram prescritos 10 mg de diazepam às 22 horas do dia anterior à cirurgia e 10 mg 1 hora antes da cirurgia (medicação pré-anestésica). A anestesia consistiu na peridural com colocação de cateter mais sedação com propofol em infusão contínua. O anestésico utilizado foi ropivacaína a 1%, 100 mg em bolus. O procedimento durou 3 horas, e para a analgesia pós-operatória, o anestesista planejou manter infusão contínua de ropivacaína a 0,2%, 4 mL/hora pelo cateter peridural, combinada com 2 mg de morfina.

O tipo de bloqueio anestésico utilizado consiste na injeção do fármaco próximo à medula espinhal, resultando inicialmente no bloqueio da condução de impulsos nervosos nas raízes espinhais e posteriormente penetrando na medula espinhal. O fármaco escolhido foi ropivacaína que se apresenta como a opção mais segura quando comparada à bupivacaína, que apresenta risco de cardiotoxicidade. A técnica de anestesia epidural, desde sua implantação na década de 1950, vem ganhando atenção e tornando-se a primeira escolha em procedimentos passíveis de seu uso. Metanálises mostram o menor risco dessa técnica em diferentes procedimentos como: redução de trombose venosa em cirurgias ortopédicas e redução do risco de eventos cardíacos em cirurgias vasculares. Além disso, a utilização de anestesia epidural é relacionada com menor mortalidade no período perioperatório, quando

comparado a procedimentos realizados sob anestesia geral. Além dessas vantagens, no caso clínico descrito anteriormente, a anestesia local apresenta superioridade analgésica do AL em relação ao uso de opioides no pós-operatório. Nesse contexto, a metanálise de 100 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados demonstrou superioridade no uso de AL em relação a opioides parenterais na analgesia parenteral; 48% dos pacientes receberam analgésico opioide por meio de anestesia controlada pelo paciente (ACP) e 43% de modo intermitente por demanda. Essa metanálise foi composta por estudos que avaliaram a eficácia analgésica pós-operatória de cirurgias torácicas, abdominais, pélvicas e de extremidades inferiores. A superioridade das técnicas peridurais sobre as parenterais, no controle da dor foram evidenciadas em todas as aferições, tanto na dor ao repouso quanto à tosse e ao movimento. Escores de dor foram aproximadamente 30% menores nos pacientes que receberam analgesia peridural, com magnitude de efeito clinicamente relevante. Em pacientes submetidos à cirurgia abdominal, todas as modalidades analgésicas peridurais com AL, associado ou não a opioides, foram superiores às técnicas com opioides parenterais. Resultados similares foram observados na comparação de pacientes submetidos a cirurgias pélvicas e de extremidades. Em cirurgias torácicas, a superioridade da analgesia peridural foi ainda mais evidente. Além desse benefício da analgesia peridural no controle da dor pós-operatória ao repouso, tosse e movimento, um ensaio clínico randomizado demonstrou que a analgesia peridural determinou níveis de sedação menores que a analgesia parenteral por ACP.

Situações especiais em farmacologia

Gestantes que irão se submeter a procedimentos eletivos devem preferencialmente aguardar o segundo trimestre de gestação para a realização. Em casos de procedimentos de urgência, a opção mais indicada é o uso de anestésicos com alto grau de ligação a proteínas plasmáticas como lidocaína (categoria B). No entanto, deve-se evitar seu uso sem vasoconstritor, pois sua absorção do local da anestesia é rápida (30 minutos), fazendo-se necessárias altas doses de anestésico, aumentando a concentração sanguínea tanto na mãe quanto no feto. A bupivacaína (categoria C) apresenta maior cardiotoxicidade por causa da maior penetrabilidade nas membranas do coração e maior resistência após parada cardíaca. A mepivacaína (categoria C), por sua rápida absorção e por não ser metabolizada pelo fígado fetal, é contraindicada na gestação. A prilocaína atravessa a placenta mais rapidamente que os demais agentes anestésicos. A ortotoluidina, um subproduto do metabolismo da prilocaína, pode induzir a formação de metemoglobina, reduzindo a capacidade de transporte de oxigênio no sangue, podendo levar a quadro de metemoglobinemia. Além disso, todas as formulações de prilocaína contêm felipressina como vasoconstritor; derivado da vasopressina apresentando estrutura similar à ocitocina, que pode induzir contrações uterinas. Apesar de não haver evidências de que isso ocorra nas doses utilizadas na clínica, é aconselhável evitar na gestação soluções anestésicas que contenham felipressina. Além disso, a prilocaína aumenta a fluidez de membranas plasmáticas do fígado, induzindo o risco de esteatose hepática na gestação. A articaína também apresenta risco de

metemoglobinemia tanto na mãe quanto no feto.

Pacientes com hipertensão arterial, inclusive decorrente de hipertireoidismo não controlado, ou em uso de β -bloqueadores não seletivos (propranolol, nadolol) requerem atenção quanto ao uso da associação de AL e vasoconstritores adrenérgicos. Isso porque, em razão do bloqueio de receptor β_2 , não ocorrerá vasodilatação compensatória induzida pela adrenalina, que se ligará somente aos receptores α_1 , com maior risco de aumentar a pressão arterial.

Pacientes pediátricos, além de administrar dose menor, é necessário extremo cuidado para evitar injeção intravascular. Elevados níveis plasmáticos de AL ocorrem facilmente em crianças, pois seu volume de sangue é significativamente menor que no adulto. É aconselhável o uso de ALs de curta duração (p. ex., articaína, lidocaína e prilocaína) em crianças ou pessoas com deficiências físicas ou mentais, pois ALs de longa duração, como a bupivacaína, aumentam o risco de lesões aos tecidos anestesiados, dada a perda da sensibilidade dessas áreas. No entanto, os responsáveis pela supervisão pós-operatória da criança devem ser informados do tempo de duração da dessensibilização e sobre a possibilidade de lesão tecidual.

Anestésicos gerais

Anestesia geral é definida como um estado farmacologicamente induzido, em que os anestésicos são classificados conforme sua via de administração em inalatórios e intravenosos. É provocada a perda de consciência, amnésia, imobilidade e atenuação das respostas autonômicas. Esses efeitos são desejáveis, uma vez que o paciente deve permanecer imóvel durante o procedimento, sem apresentar profundas respostas neurovegetativas, como aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, e simultaneamente produzir amnésia ao procedimento realizado. Com raras exceções, como a aplicação de eletroconvulsivoterapia (ECT), o emprego de anestesia geral tem objetivo claro de preparar o paciente para o procedimento cirúrgico. A administração de anestésicos gerais (AGs) e adjuvantes, além de diminuir o desconforto, facilita a técnica cirúrgica em decorrência do bloqueio neuromuscular, assegurando relaxamento da via aérea protegida por intubação oro traqueal. Os bloqueadores neuromusculares têm a mesma eficácia bloqueando receptores nicotínicos em junção muscular. Início e duração do efeito são critérios de escolha. Diferem quanto ao perfil de reações adversas especialmente cardiovasculares ([Tabela 9-3](#)). O anestésico ideal deve ser caracterizado por ações anestésicas e analgésicas, sem qualquer reação adversa sobre os sistemas respiratório ou circulatório; apresentar ampla faixa terapêutica e não produzir metabólitos tóxicos. Como os AGs atualmente disponíveis não satisfazem todos esses requisitos, é necessário empregar uma combinação de diferentes grupos farmacológicos, requerendo cuidado e perícia na administração destes. A administração de fármacos adjuvantes como benzodiazepínicos, bloqueadores neuromusculares e analgésicos melhoram a condição do paciente no pré e pós-cirúrgico. Em alguns casos, porém, é necessária suplementação analgésica com uso de anestésicos locais ([Tabela 9-4](#)).

Tabela 9-3

Características dos bloqueadores neuromusculares

Fármaco	Duração	Reações adversas	Mecanismo de ação
Não competitivo ou despolarizante			
Succinilcolina	Ultracurta	Fasciculação e paralisia flácida muscular Broncoespasmo e hipotensão	Agonista de receptor nicotínico. Ligação ao receptor nicotínico da placa motora/despolarização inicial. Bloqueio da ligação da acetilcolina ao receptor
Competitivos ou não despolarizantes			
Atracurônio	Intermediária	Broncoespasmo e hipotensão	Antagonistas de receptor nicotínico. Ligação ao receptor impedindo ligação da acetilcolina ao receptor, bloqueando a despolarização
Doxacurônio	Prolongada	Broncoespasmo e hipotensão	
D-tubocurarina	Prolongada	Broncoespasmo e hipotensão	
Galamina	Prolongada	Taquicardia Broncoespasmo e hipotensão	
Mivacúrio	Curta	Broncoespasmo e hipotensão	
Pancurônio	Prolongada	Taquicardia Broncoespasmo e hipotensão	
Pipecurônio	Prolongada	Bradycardia Broncoespasmo e hipotensão	
Rocurônio	Intermediária	Fraqueza muscular Broncoespasmo e hipotensão	
Vecurônio	Intermediária	Broncoespasmo e hipotensão	

Tabela 9-4

Fármacos adjuvantes na anestesia geral

Fármacos	Efeitos farmacológicos
Medicação pré-anestésica Benzodiazepínicos Analgésicos opioides Anticolinérgicos	Sedação, hipnose, amnésia e ansiolítico Analgesia, sedação e amnésia Redução de secreção das vias aéreas, amnésia
Indução e manutenção anestésica Anestésicos inalatórios Barbitúricos Benzodiazepínicos Propofol Cetamina Analgésicos opioides Droperidol	Hipnose, analgesia, amnésia Sedação, hipnose, amnésia Sedação, hipnose, amnésia Hipnose Sedação, hipnose, amnésia Sedação, hipnose, amnesia, analgesia Antiemético, sedação, amnésia

Bloqueio neuromuscular Succinilcolina Tubocurarina Pancurônio Vecurônio	Bloqueio neuromuscular = relaxamento muscular
Recuperação anestésica Anticolinesterásicos Naloxona Flumazenil	Reversão do relaxamento muscular Reversão opioidérgica Reversão benzodiazepínica

AGs atuam principalmente inibindo a transmissão sináptica, em razão da redução da liberação ou ação de neurotransmissores excitatórios ou da excitabilidade da membrana pós-sináptica. No entanto, a redução da liberação de neurotransmissor e diminuição da resposta pós-sináptica parecem ser fatores determinantes na inibição da transmissão sináptica em locais específicos do SNC. A ação de AGs em nível celular compreende interações com componentes da membrana, modulando abertura/fechamento de canais iônicos regulados por ligantes.

A condição clínica do paciente exerce influência essencial sobre a ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis, assim como comorbidades graves podem interferir de maneira significativa no curso da anestesia. Os principais efeitos da indução anestésica, tanto com anestésicos intravenosos quanto com inalatórios, envolvem alterações hemodinâmicas. Há diminuição da pressão arterial sistêmica, resultante de vasodilatação, redução da frequência cardíaca, atenuação do controle de barorreceptores e diminuição geral do tônus simpático. Pode ocorrer bradicardia, hipotensão e disfunções motoras, mesmo em doses usualmente recomendadas.

Os AGs, incluindo os inalatórios, são relacionados com risco de nefrotoxicidade. Durante seu uso ocorre diminuição do fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular. No entanto, a função renal é rapidamente restabelecida após interrupção da administração desses fármacos. O enflurano, por meio de seu metabolismo, induz o aumento de níveis plasmáticos de fluoretos inorgânicos, resultando em comprometimento das funções renais em longo prazo. E, o sevoflurano, tem como metabólito o composto A, que, com a ação da enzima betaliase renal, é transformado em nefrotoxina.

Por outro lado, a administração de halotano deve ser cautelosa por causa da hepatotoxicidade, correlacionada com o aumento de transaminases e hepatite, com necrose massiva do fígado, o que pode ser fatal. Estudos sugerem que lesões diretas às células hepáticas podem ocorrer em razão da formação de metabólitos intermediários oxidantes. Há a hipótese, porém, de haver participação do sistema imunológico, uma vez que pacientes reexpostos a halotano apresentam incidência maior de hepatite que os expostos uma única vez.

A administração de anestésicos halogenados, como halotano, isoflurano, sevoflurano e desflurano, pode desencadear quadro de hipertermia maligna, doença farmacogenética grave, que consiste no aparecimento de sintomas como taquicardia, hipertensão, hipertermia, hipercalcemia, rigidez muscular e acidose. Há aumento do consumo de oxigênio (O₂), da produção de gás carbônico (CO₂), da atividade da fibra muscular e da temperatura, o que pode levar a lesões de membrana celular e alcançar níveis incompatíveis com a vida. O tratamento de emergência consiste na administração

de drantoleno, que impede a liberação de Ca^{2+} intracelular, além de medidas para reduzir a temperatura e restaurar o equilíbrio hidreletrolítico e acidobásico.

Caso clínico

P. S., feminina, 75 anos, foi internada para submeter-se à artroplastia total de joelho. No pré-operatório após internação, a paciente foi avaliada pelo anestesista, que lhe passou orientações sobre jejum de 8 horas para alimentos sólidos e de 6 horas para líquidos. Enfatizou que essa medida visava reduzir o risco de aspiração de conteúdo gástrico. Como medicação pré-anestésica, o anestesista prescreveu 10 mg de midazolam por via oral às 22 horas do dia anterior à cirurgia e 5 mg por via oral 1 hora antes de ir para o bloco cirúrgico. Meia hora antes do procedimento foi prescrito 1 g de cefazolina IV para a profilaxia antibacteriana.

No transoperatório, após a chegada ao bloco cirúrgico, a paciente foi monitorada conforme rotina e por meio do acesso venoso recebeu 50 mcg de fentanil prévio ao bloqueio subaracnóideo com 15 mg de bupivacaína a 0,5%, que foi combinada com 80 mcg de morfina. Após bloqueio neuroaxial, a paciente foi submetida à anestesia geral balanceada utilizando propofol para indução anestésica (hipnose), rocurônio para bloqueio neuromuscular e remifentanil para analgesia, todos em infusão contínua. Para a manutenção anestésica, foi associado isoflurano a 0,5%.

Na recuperação anestésica, ao final da anestesia para reversão anestésica foi administrado metilsulfato de neostigmina (anticolinérgico indireto) combinado à atropina (antimuscarínico) com a finalidade de reverter o bloqueio neuromuscular.

Ao completar 6 horas de pós-operatório (PO), a paciente estava sem dor porém passou a queixar-se de retenção urinária e prurido intenso. Após 24 horas de PO, quando havia cessado o efeito da analgesia pela morfina subaracnóidea, foi prescrito um esquema de analgesia pós-operatória multimodal com 3 mg de morfina a cada 3 horas e resgates de até 1,5 mg a cada hora, se necessário. Foi combinado 1 g de dipirona a cada 6 horas para potencializar a analgesia opioide, e 10 mg de cetorolaco de 8 em 8 horas como anti-inflamatório e analgésico. Esta analgesia foi mantida até o quarto dia PO.

A escolha do propofol para o procedimento cirúrgico de P. S. considerou a grande sensibilidade ao efeito hipnótico deste fármaco em pacientes nessa faixa etária, além das vantagens farmacológicas importantes como o efeito cárdio e neuroprotetor. Além disso, o propofol modula aspectos relacionados com a inflamação, como a redução de citocinas inflamatórias e óxido nítrico, diminuindo a vasodilatação e apresentando propriedades antioxidantes. A associação do propofol ao isoflurano potencializa efeitos antioxidantes de ambos os fármacos, os quais parecem evitar dano oxidativo ao DNA.

Na evolução do quadro clínico, a paciente apresentou retenção urinária, possivelmente relacionada com a morfina. Esses fármacos atuam em receptores opioides na medula espinhal sacral, inibindo o sistema nervoso parassimpático, desencadeando o relaxamento do músculo detrusor com o consequente aumento da capacidade da bexiga. Esse efeito pode durar até 16 horas, sendo reversível com o uso de naloxona, o que pode reverter também o efeito analgésico do opioide.

A combinação de fármacos analgésicos com farmacodinâmica distinta no pós-operatório (morfina, dipirona e cetorolaco) visa melhorar a qualidade da analgesia,

reduzir a dosagem de cada um deles isoladamente e conseqüentemente a incidência de reações adversas. Esta associação torna-se mais eficaz quando se considera a abordagem multimodal da dor. A administração de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tem efeito poupador de opioides, o que reduz a incidência de efeitos colaterais atribuídas a tais analgésicos, proporcionando melhor recuperação do paciente. Além disso, deve-se considerar que o maior determinante da seleção dos analgésicos deve ser o mecanismo fisiopatogênico da dor e não apenas sua intensidade. Os opioides são moduladores da sinalização nociceptiva mediada pela aferência das fibras do tipo C, e seu efeito é limitado na dor de origem musculoesquelética e incidental induzida por tosse e movimento.

Anestésicos gerais inalatórios (AGIs)

Os anestésicos gerais administrados por via inalatória nas fases de indução e manutenção da anestesia têm como principais representantes: halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, desflurano e óxido nitroso. Durante o século XX, a regra de Meyer-Overton reforçou a *hipótese unitária*, que atribui aos anestésicos gerais inalatórios (AGIs) mecanismo de ação único, atribuído a alterações de propriedades físicas das membranas celulares. Meyer-Overton avaliou a potência dos AGIs simulando seu comportamento na bicamada lipídica da membrana celular com base em sua solubilidade em azeite de oliva. Essa clássica teoria foi abandonada por considerar-se que alterações não específicas induzidas pelos AGIs em lipídeos de membrana podem ser desencadeadas pela temperatura. Atualmente, sabe-se que cada classe de AG ou fármaco anestésico, pode ter mecanismo de ação específico. No entanto, esse mecanismo pode não ser sítio específico em decorrência da inibição de inúmeras estruturas do SNC como: córtex, medula espinhal, núcleos mesencefálicos, tálamo e hipocampo. A diversidade na forma e no tamanho das moléculas que desencadeiam anestesia, a possibilidade de estereoisômeros com igual potência e a inexistência de antagonistas farmacológicos para os AGIs corroboram a hipótese da ausência de sítios específicos para ação destes fármacos.

Os efeitos dos AGIs se relacionam à inibição da excitabilidade de membrana neuronal, com a indução de hiperpolarização, dificultando a ocorrência de potenciais de ação. Componentes da AG como hipnose, bloqueio neuromuscular e analgesia são mediados por diferentes vias no sistema nervoso, e estas são moduladas pelos AGs produzindo efeitos diversos. Em nível molecular, os AGs podem atuar em receptores GABA_A, NMDA e em canais de K⁺. Receptores GABA_A são canais de cloreto localizados na membrana neuronal que, quando ativados, desencadeiam hiperpolarização, dificultando ou impedindo a deflagração do potencial de ação neuronal. AGs podem modular receptores GABA_A, desencadeando hipnose, atenuação reflexa, amnésia e imobilidade. Anestésicos inalatórios halogenados (halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano e óxido nitroso) ou intravenosos (etomidato e propofol) atuam em receptores GABA_A. Atualmente estão classificadas 16 subunidades de receptores GABA_A (α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , π e θ), o que pode explicar os variados níveis de respostas comportamentais observados com diferentes AGs. Por exemplo, a sedação produzida

pelos benzodiazepínicos é associada à presença da subunidade α_1 no receptor GABAA; a ansiólise está associada a presença da subunidade α_2 no sistema límbico. No entanto, esses efeitos não são observados no sistema reticular em que predominam receptores com a subunidade α_3 . AGs gerais como cetamina (injetável) e óxido nitroso (inalatório) induzem analgesia, bloqueando receptores de NMDA e abrindo canais de K^+ .

A medida padrão para avaliar a potência dos anestésicos inalatórios em seres humanos é a concentração alveolar mínima (CAM), a qual é estabelecida quando a resposta muscular à incisão cirúrgica em 50% dos pacientes é abolida, refletindo o equilíbrio nas concentrações de anestésico entre pulmões e sangue. Valores de CAM entre 0,3 e 0,5 desencadeiam perda gradual da resposta a comando verbal até a perda de consciência, enquanto valores iguais ou superiores a 1,0 determinam imobilidade em resposta a estímulo nocivo. É importante ressaltar que a imobilidade é uma das características da anestesia geral pretendida durante o procedimento cirúrgico. A resposta reflexa motora é útil na avaliação do estado anestésico, considerando que reflexos nociceptivos são mecanismos protetores envolvidos na iniciação de respostas comportamentais mais complexas, abolidas pelos anestésicos inalatórios. Outra importante característica dos AGs é sua alta natureza lipofílica relacionada com a grande capacidade em atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Dessa forma, a potência anestésica está associada à hidrofobicidade. Para uma anestesia eficaz, é fundamental a concentração correta do AG no SNC, sendo necessário que ocorra transferência do gás anestésico do ar alveolar para o sangue, e que, partindo do sangue, transponha a BHE visando alcançar o SNC. As propriedades dos AGs que possibilitam permear membranas biológicas são solubilidade do anestésico, concentração no ar inspirado, taxa de ventilação, fluxo sanguíneo pulmonar e gradiente de concentração parcial do anestésico entre sangue arterial e venoso. A solubilidade depende do coeficiente de partição sangue/gás, que compreende a relação entre concentrações no sangue e no gás alveolar em situação de equilíbrio. Um coeficiente de partição sangue/gás alto indica necessidade de níveis plasmáticos mais elevados do anestésico para alcançar a pressão parcial de equilíbrio (Tabela 9-5).

Tabela 9-5

Propriedades dos anestésicos gerais

Fármaco	Ações	Contraindicação	Reações adversas
Anestésicos inalatórios			
Isoflurano Enflurano	Indução rápida, menos potentes que o halotano	História prévia de hipersensibilidade; suscetibilidade à hipertermia maligna; convulsões (enflurano)	Odor irritante para vias respiratórias; hipertermia maligna; risco de nefrotoxicidade enflurano > isoflurano; depressão cardiovascular e respiratória; arritmias; convulsões (enflurano)
Halotano	Útil em anestesia pediátrica; potência elevada; indução e recuperação lentas	História prévia de hipersensibilidade; suscetibilidade à hipertermia maligna; anestesia obstétrica; história de lesão hepática com halotano	Hipertermia maligna; nefrotoxicidade; depressão cardiovascular e respiratória; arritmias; hepatotoxicidade

Óxido nitroso	Baixa potência; indução e recuperação rápidas; necessidade de manter pressão parcial de O ₂	Não administrar sem oxigênio	Pneumotórax
Desflurano Sevoflurano	Baixa potência; indução e recuperação rápidas.	Suscetibilidade à hipertermia maligna	Odor irritante nas vias respiratórias; hipertermia maligna; risco de toxicidade renal >enflurano > isoflurano; depressão cardiovascular e respiratória; arritmias
Anestésicos intravenosos			
Tiopental	Barbitúrico de ação ultracurta Indução anestésica rápida (em s)	Porfíria intermitente aguda	Depressão cardiovascular; depressão respiratória
Propofol	Indução anestésica rápida (em s) e ação curta semelhante aos barbitúricos Recuperação e eliminação rápidas Indicado em cirurgias de pequeno porte	Hipersensibilidade	Depressão cardiovascular; depressão respiratória; reação alérgica no local da injeção
Cetamina	Anestesia e analgesia; não exige bloqueador muscular	Hipersensibilidade; hipertensão grave ou não controlada	Depressão respiratória; hipertensão; alterações psiquiátricas
Etomidato	Indução de anestesia	Hipersensibilidade	Depressão cardiovascular e respiratória; reação alérgica no local da injeção; mioclono

Anestésicos gerais intravenosos (AGVIs)

Os anestésicos gerais intravenosos (AGVIs) compreendem grupos de fármacos que apresentam diferenças nas estruturas químicas e nos mecanismos de ação. Seus principais representantes são: barbitúricos (p. ex., tiopental, metoexital); benzodiazepínicos (p. ex., midazolam, diazepam e lorazepam); propofol; etomidato; cetamina e analgésicos opioides (p. ex., fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, meperidina e morfina).

Os AGIVs têm início de ação extremamente rápido, induzindo inconsciência em torno de 20 segundos, assim que o fármaco alcança o SNC partindo do local de administração. O tiopental, etomidato e propofol são particularmente úteis na indução anestésica. Alguns benzodiazepínicos, como diazepam e midazolam, têm propriedades sedativas e amnésicas e frequentemente são empregados como medicação pré-anestésica. Podem ser utilizados na fase de indução, porém não são tão rápidos como os barbitúricos. Todos os fármacos citados anteriormente atuam via ativação de receptores GABA_A.

Os analgésicos opioides são utilizados como adjuvantes da anestesia, proporcionando analgesia via receptor opioide, ativando vias descendentes inibitórias, impedindo a transmissão aferente do corno dorsal e da excitação nociceptiva periférica.

A cetamina exerce seus efeitos por meio do antagonismo do receptor glutamatérgico do tipo NMDA, sendo o único AGIV que apresenta propriedades analgésicas e produz estimulação cardiovascular.

AGIVs não são eliminados por ventilação, sendo necessário maior cuidado para impedir uma depressão bulbar grave de difícil manejo e reversão. O anestésico administrado em *bolus* é inicialmente distribuído para regiões mais vascularizadas, como coração, fígado e pulmão, alcançando o pico de concentração nos primeiros minutos. Em seguida, o anestésico passa a se difundir para tecidos menos vascularizados como músculos e tecido adiposo ([Figura 9-2](#)).

Circulação

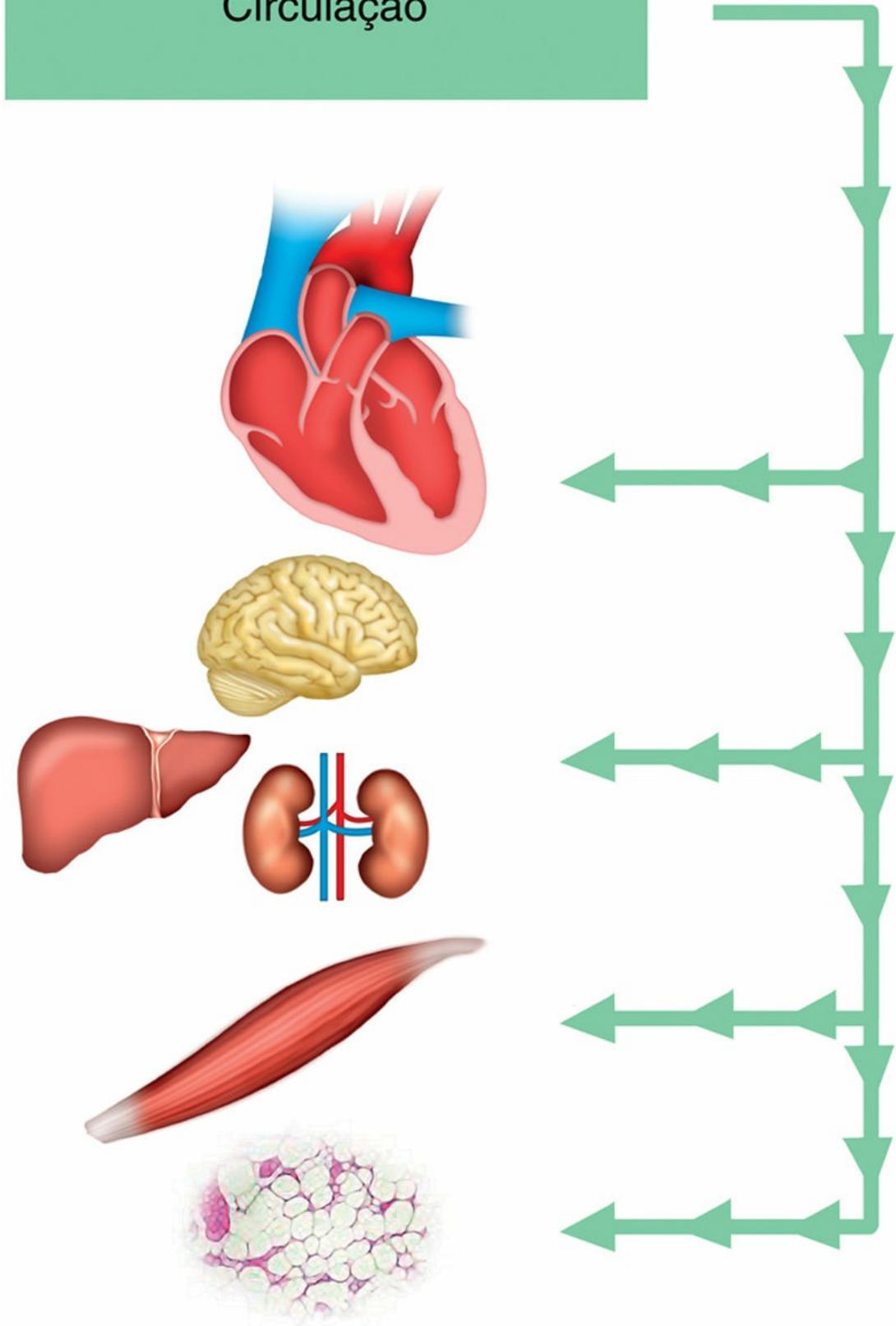


FIGURA 9-2 Distribuição de um bolo de anestésico intravenoso. As regiões ricamente vascularizadas recebem a maior porcentagem do débito cardíaco nos primeiros minutos após a injeção. Em seguida, os tecidos musculares e por último passam para tecidos que apresentam baixa perfusão, como o adiposo.

Tabela 9-6

Anestésicos inalatórios mais empregados na prática clínica e suas propriedades farmacológicas

Fármaco	Potência	CAM	λ óleo/gás	λ sangue/gás	Toxicidade
Halotano	Alta	0,75	Alta	Alta	Hepatotoxicidade fatal Hipertermia maligna
Isoflurano	Alta	1,17	< halotano	< halotano	Nefrotoxicidade
Enflurano	Alta	0,4	Alta	Alta	Toxicidade renal Convulsões
Desflurano	Alta	6,6	Alta	Baixa	Odor irritante Tosse e laringoespasmo
Sevoflurano	Baixa	1,8	Baixa	Baixa	Metabólito nefrotóxico
Óxido nitroso	Muito baixa	104	Baixa	Muito baixa	Não tóxico e não irritante (até 70%)

CAM: concentração alveolar mínima.

Recuperação anestésica

A recuperação da anestesia ocorre em ordem inversa à indução anestésica. O paciente deve recuperar a capacidade respiratória o mais breve possível após a interrupção da anestesia. A ventilação é fundamental para a remoção do anestésico inalatório da corrente sanguínea pelo ar expirado. O óxido nitroso difunde-se rapidamente dos capilares pulmonares para os alvéolos, podendo reduzir pressões parciais de O_2 e CO_2 , causando hipóxia difusional, o que deve ser evitado pela administração de oxigênio a 100% no período de recuperação anestésica. Além disso, alguns fármacos podem facilitar a eliminação dos anestésicos. A naloxona, um antagonista opioide, reverte uma possível depressão respiratória decorrente da administração de opioides. Sua administração deve ser cautelosa, pois pode induzir edema pulmonar, arritmia e parada cardíaca, decorrentes da reversão súbita do efeito opioide. Além disso, a meia-vida da naloxona é inferior à dos demais opioides, sendo necessário atentar para o risco de renarcotização mesmo após a administração do antagonista. O flumazenil, um antagonista benzodiazepínico, também pode ser empregado na fase de recuperação, objetivando reverter efeitos centrais, como sedação, induzidos por benzodiazepínicos. Para a reversão dos efeitos de bloqueadores neuromusculares competitivos, pode ser administrado um inibidor da acetilcolinesterase, como **neostigmina** e **atropina**. A associação da atropina auxilia na reversão dos efeitos parassimpáticos muscarínicos.

Tabela 9-7**Anestésicos intravenosos mais empregados na prática clínica e suas propriedades farmacológicas**

Fármaco	Vias	Indução	Manutenção anestésica	Riscos
Cetamina	EV, IM, retal	0,5 a 1,5 mg/kg IV 4 a 6 mg/kg IM 8 a 10 mg/kg retal	Infusão contínua de 25 a 100 µg/kg/min	Aumento da PIC Delírios
Propofol	EV	1,5 a 2,5 mg/kg	Rápida: 10% a 50% da dose de indução a cada 5 min Prolongada: 100 a 300 µg/kg/min	SIP
Etomidato	EV	0,2 a 0,4 mg/kg	Manutenção: 10 µg/kg/min Sedação: 5 µg/kg/min	Aumento da atividade na EEG e convulsões Náusea e vômitos Dor a injeção e movimentos mioclônicos
Tiopental	EV	3 a 5 mg/kg Idosos e gestantes: 1 a 3 mg/kg	Manutenção: 0,5 µg/kg/h	Odor irritante Tosse e laringoespasma

EV: endovenosa; IV: intravenosa; IM: intramuscular; PIC: pressão intracraniana; SIP: síndrome da infusão de propofol (caracterizada por acidose metabólica, hiperlipidemia, rabdomiólise e aumento do fígado); EEG: eletroencefalografia.

Referências

- Aguirre JA, Votta-Velis G, Borgeat A. Practical Pharmacology in Regional Anesthesia. In: Kaye AD, Urman RD, Vadivelu N, eds. *Essentials of Regional Anesthesia*. New York, NY: Springer; 2012:121–156.
- Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2001;93:853–858.
- Campagna JA, Miller KW, Phil D, Forman SA. Mechanisms of Actions of Inhaled Anesthetics. *N Engl J Med*. 2003;348:2110–2124.
- Caputo M, Alwair H, Rogers CA, et al. Thoracic epidural anesthesia improves early outcomes in patients undergoing off-pump coronary artery by-pass surgery: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology*. 2011;114:380–390.
- Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2011;107:859–868.
- Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, et al. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc*. 2010;141:836–844.
- Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes. *Anesth Analg*. 2009;108(3):837–845.
- Guidance for the use of propofol sedation for adult patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and other complex upper gi endoscopic procedures. Disponível em: <http://www.rcoa.ac.uk/system/files/PROPOFOL-ERCP-2014_0.pdf>. Acesso em: 5 nov 2016.
- II Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2011/II_diretriz_perioperatoria.pdf>. Acesso em: 5 nov 2016.

- Mather LE, Tucker GT. Properties absorption and disposition of local anesthetic agents. *Cousins & Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*. 2007; 49.
- Pinto A, Glick M. Management of patients with thyroid disease: Oral health considerations. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:849–858.
- Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, Wenk M, Tramèr MR. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014;259(6):1056–1067.
- Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more?. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37:310–317.
- Restrepo JG, Garcia-Martín E, Martínez C, Agúndez JA. Polymorphic drug metabolism in Anaesthesia. *Curr Drug Metab*. 2009;10(3):236–246.
- Safe Sedation Practice for Healthcare Procedures. Academy of medical Royal colleges. Standards and Guidance. October 2013. http://www.aomrc.org.uk/doc_view/9737-safe-sedation-practice-for-healthcare-procedures-standards-and-guidance.
- Sheahan CG, Mathews DM. Monitoring and delivery of sedation. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113(S2):ii37–ii47.
- Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2000;84:450–455.
- Veneziano G, Iliev P, Tripi J, Martin D, Aldrink J, Bhalla T, Tobias J. Continuous chloroprocaine infusion for thoracic and caudal epidurals as a postoperative analgesia modality in neonates, infants, and children. *Pediatr Anaesth*. 2016;26(1):84–91.

Farmacologia dos Antitérmicos

Iraci Lucena da Silva Torres

Liciane Fernandes Medeiros

Stefania Giotti Cioato

A febre pode estar associada à resposta clínica em diferentes quadros de doenças, como em infecções virais (p. ex., gripe), em infecções bacterianas (p. ex., meningite), em doenças imunológicas (p. ex., artrite reumatoide juvenil), em presença de tumores, em reações a fármacos ou vacinas, em alterações metabólicas, entre outros. A definição da febre é arbitrária, uma vez que a temperatura corporal média oral em indivíduos normais é de 36,8°C, com flutuações entre 36,4°C e 37,2°C durante as 24 horas do dia, sendo que a maior temperatura oral é de 37,2°C às 6 horas da manhã e de 37,7°C às 4 horas da tarde. Nesse contexto, é considerada febre a temperatura corporal acima de 37,2°C pela manhã ou de 37,7°C à tarde em indivíduos saudáveis. Em geral, a temperatura retal é aproximadamente 0,6°C maior que a temperatura oral, refletindo a temperatura corporal, e a temperatura axilar é aproximadamente 0,6°C menor que a temperatura oral. Dependendo da origem da febre, alguns sintomas podem aparecer simultaneamente, como mal-estar generalizado, calafrios, dores musculares, falta de apetite e desidratação. Em casos mais graves, a febre pode levar a alucinações e convulsões.

O controle da temperatura corporal é executado pelo hipotálamo, sendo que neurônios do hipotálamo anterior e posterior recebem dois tipos de sinal: um sinal dos nervos periféricos transmitindo a informação de receptores de temperatura da pele e outro da temperatura do fluxo de sangue na região ([Figura 10-1](#)). Essas duas informações são integradas pelo centro termorregulatório do hipotálamo, mantendo a temperatura corporal na faixa da normalidade. Na vigência de temperatura ambiental neutra, o metabolismo humano produz mais calor que o necessário para manter a

temperatura corporal entre 36,5°C e 37,5°C. A elevação anormal da temperatura do corpo é denominada piroxia e pode se dar sob duas apresentações: hipertermia e febre.

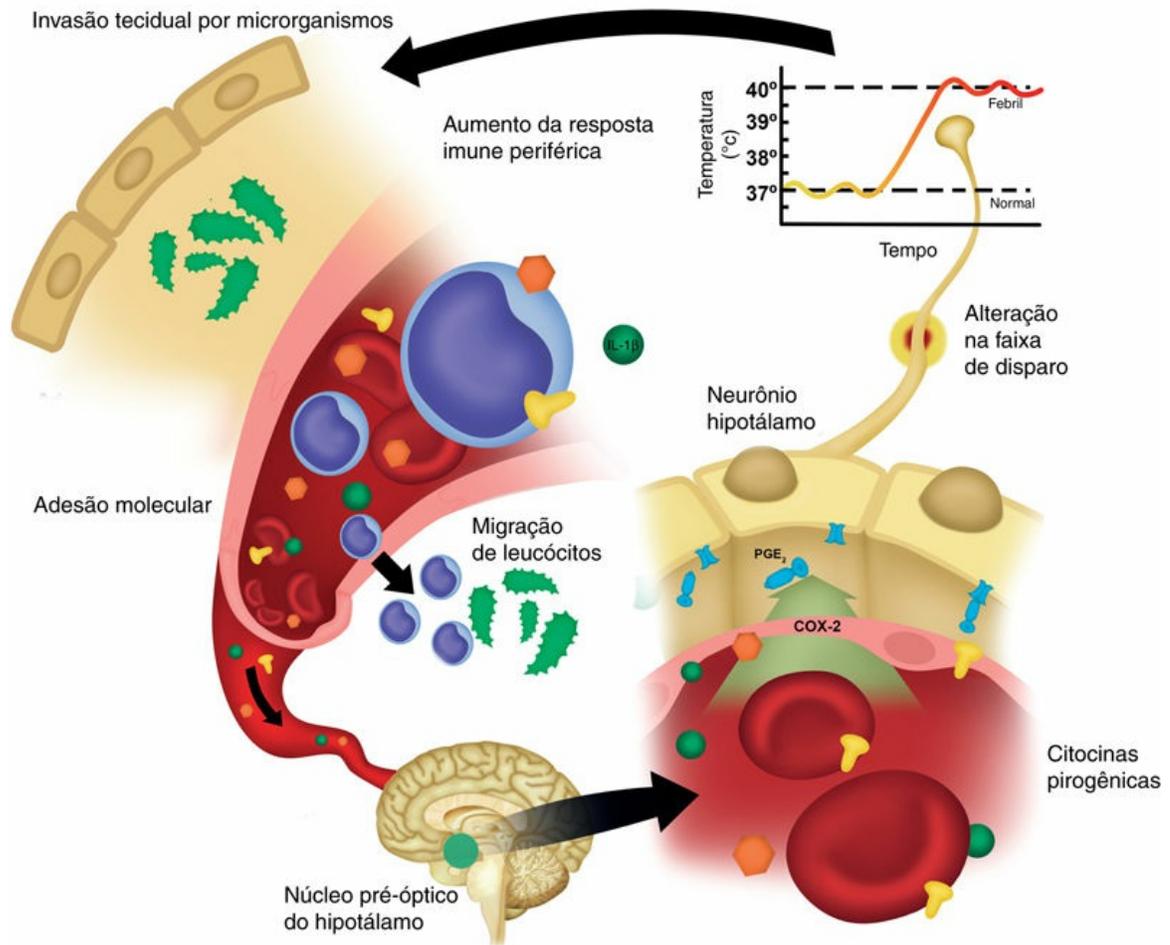


FIGURA 10-1 Geração da febre após processo infeccioso. A lesão tecidual ou invasão do tecido por micro-organismos patogênicos resulta em resposta inflamatória e ativação de leucócitos que liberam citocinas pirogênicas e estimulam a produção de prostaglandina E2 na região pré-óptica do hipotálamo anterior, promovendo aumento da taxa de disparo dos neurônios desta área e alterando a termorregulação por meio de elevação da temperatura-alvo.

Na hipertermia ocorre um aumento da temperatura acima de 41°C, os mecanismos de controle térmico falham, havendo elevação da temperatura corporal acima do ponto de regulação térmica. Isso ocorre em razão da ineficiência dos mecanismos de dissipação do calor ou pela produção excessiva de calor com dissipação compensatória insuficiente. Entre as causas de hipertermia estão a hipertermia maligna, a síndrome neuroléptica maligna, a síndrome serotoninérgica, a insolação e o uso de fármacos anticolinérgicos e simpaticomiméticos. Algumas populações têm risco aumentado de hipertermia, como extremos de idade (crianças e idosos), indivíduos expostos a

temperaturas ambientais altas (p. ex., atletas), usuários de drogas recreativas e indivíduos desidratados.

A febre ocorre em consequência da elevação da temperatura corporal decorrente da alteração do ponto de regulação térmica no centro termorregulador do hipotálamo. A principal região hipotalâmica envolvida na fisiopatologia da febre é a área pré-óptica anterior ([Figura 10-1](#)). Os mecanismos de controle térmico são induzidos a aumentar a temperatura corporal até alcançar a temperatura-alvo. A febre é, portanto, definida como uma reação fisiológica complexa em resposta a doença, envolvendo o aumento da temperatura central induzida por citocinas, promovendo alterações fisiológicas que incluem vasoconstrição cutânea, tremores e termogênese resultante da liberação de hormônios da tireoide, glicocorticoides e catecolaminas.

Os pirógenos são descritos como qualquer substância que possa causar febre, seja exógena ou endógena. Os pirógenos endógenos responsáveis pela resposta inflamatória, considerando a lesão tecidual e o quadro infeccioso, são as citocinas. A interleucina 1-beta (IL-1 β), o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina 6 (IL-6) são citocinas pirogênicas que atuam diretamente no hipotálamo, afetando a resposta febril. Os pirógenos exógenos, como componentes da superfície microbiana, provocam pirexia usualmente pela estimulação da produção destas citocinas. Na sequência, ocorre a liberação de outros mediadores envolvidos no processo febril, principalmente a prostaglandina E2 (PGE2) na região pré-óptica do hipotálamo anterior, que promove o aumento da taxa de disparo dos neurônios desta área, alterando a termorregulação por meio da elevação da temperatura-alvo ([Figura 10-1](#)).

A PGE2 é sintetizada do ácido araquidônico liberado pela fosfolipase A2 com base nos fosfolipídios de membrana de células lesadas. O ácido araquidônico é metabolizado por isoformas da enzima cicloxigenase (COX), também conhecidas como prostaglandinas sintetases: COX-1, COX-2 e COX-3. A COX-1 é constitutiva e importante para a manutenção de funções que regulam a homeostase. Já a COX-2 é induzida por sinais inflamatórios, como a liberação de citocinas pirógenas, aumentando sua expressão em cerca de 20 vezes ou mais. Entretanto, a COX-2 também é detectada, em menores quantidades, constitutivamente em tecidos como: endotélio vascular, cérebro, intestinos, rins, testículos, glândula tireoide, pâncreas. A COX-3 é uma isoforma da COX-1 encontrada no cérebro, na medula espinhal e no coração.

Acredita-se que a COX-2 seja a principal responsável pelo aumento de PGE2 durante a pirexia. Macrófagos, células endoteliais e condrócitos são capazes de elevar rapidamente a expressão de COX-2 durante o processo inflamatório. No sistema nervoso central (SNC), as células do endotélio microvascular são as maiores responsáveis pela produção de PGE2. O estresse de cisalhamento endotelial, força exercida pelo fluxo sanguíneo na parede do vaso (*shear stress*), induz a expressão da COX-2 nas células endoteliais, aumentando a produção de prostaglandinas endoteliais. Além disso, o fator nuclear de ativação de transcrição (NF- κ B), uma vez ativado pela inflamação, facilitará a transcrição de genes envolvidos na codificação de citocinas pirogênicas, moléculas de adesão e enzimas inflamatórias, incluindo a óxido nítrico sintase e a COX-2 em certos tipos celulares.

A hipertermia, ao contrário da febre, não envolve a ação de moléculas pirogênicas. A exposição exógena e a produção endógena de calor são os dois processos pelos quais

pode haver elevação extrema das temperaturas. Em geral, agentes infecciosos raramente provocam aumento de temperatura acima de 41°C, exceto em casos nos quais possa haver dano ao centro regulatório hipotalâmico pela infecção, como em abscessos cerebrais ou meningites graves. Nesse contexto, a distinção entre hipertermia e febre se torna extremamente importante, uma vez que a hipertermia pode ser fatal e não é responsiva aos fármacos antipiréticos. Entretanto, em emergência, essa diferenciação pode se tornar bastante difícil, uma vez que, em situações como a sepse, a temperatura corporal pode exceder 40,5°C. Portanto, o diagnóstico de hipertermia se baseia nos eventos que precedem a elevação da temperatura central (p. ex., exposição ao calor, consumo de fármacos que alterem a termorregulação). A perpetuação dessa condição pode resultar em dano neurológico irreversível. Entre as complicações ocasionadas, a coagulação intravascular disseminada, a rabdomiólise, as alterações eletrolíticas e o desequilíbrio acidobásico severo estão relacionados com altas morbidade e mortalidade associadas à hipertermia.

Caso clínico

J. S., 25 anos, solteira, estudante universitária, não fumante, previamente hígida, alérgica a dipirona, buscou atendimento na unidade básica de saúde de sua área de abrangência após início abrupto de febre alta (38,5°C) na noite anterior. Ao amanhecer, além da febre, apresentou dores no corpo, tosse seca, cefaleia e congestão nasal. Na consulta médica, após relatar os sintomas, o exame físico evidenciou pele quente e úmida, olhos hiperemiados e lacrimejantes, hiperemia das mucosas, com aumento de secreção nasal hialina, amígdalas sem presença de exsudato ou inflamação, ausculta pulmonar com murmúrios vesiculares uniformemente distribuídos, temperatura axilar de 38,7°C. A paciente foi diagnosticada com síndrome gripal e prescrito 750 mg de paracetamol de 6 em 6 horas, por 3 dias, acompanhado de repouso no período febril e hidratação. Adicionalmente, a paciente foi orientada a lavar a cavidade nasal com soro fisiológico 4 vezes ao dia, além de orientações como higienização adequada das mãos e evitar ambientes mal ventilados. J. S. foi orientada a retornar ao serviço de saúde em caso de piora no quadro clínico.

A síndrome gripal em adultos é uma infecção aguda febril das vias aéreas causada pelo vírus *Influenza*, caracterizada por febre de início súbito, associada a tosse e/ou dor de garganta, além de pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia. O diagnóstico da síndrome gripal é essencialmente clínico e a identificação do vírus é desnecessária quando o paciente não apresenta sinais de agravamento ou fatores de risco, bem como na ausência de epidemias. Como um processo viral, a síndrome gripal tem um período de incubação dura de 1 a 4 dias e sua transmissão ocorre principalmente 24 horas antes do início dos sintomas, permanecendo até 3 dias após o final do período de febre. A transmissão ocorre por meio de gotículas produzidas pela tosse e espirros, ou pelo contato de mãos contaminadas com a via aérea de indivíduos sadios.

Em paciente com presença de tosse com menos de 3 semanas de duração, associada a sinais vitais estáveis e exame de tórax normal, na maioria dos casos descarta-se a possibilidade diagnóstica de pneumonia. Em mais de 90% dos casos, a tosse é causada por patógenos virais, e a terapia antimicrobiana é ineficaz, não impedindo complicações bacterianas. Normalmente, o ciclo da gripe dura em torno

de 7 dias, porém alguns sintomas, como tosse e mal-estar, podem perdurar por tempo maior. Usualmente, a curva térmica declina após 2 a 3 dias, normalizando no sexto dia de evolução.

Para o tratamento de síndrome gripal, o médico deve considerar a presença ou não de fatores de risco para complicações, como crianças com menos de 2 anos de idade, adultos acima de 60 anos, grávidas e puérperas, indivíduos com doença crônica (p. ex., asma, nefropatia, alterações metabólicas, transtornos neurológicos), imunossupressão, obesidade mórbida (IMC \geq 40) e população indígena.

Adicionalmente, a indicação de antivirais para a gripe fica a critério médico e preferencialmente dentro das 48 horas de início da doença. Para adultos, a posologia indicada de tratamento com oseltamivir é de 75 mg, 12/12 horas, por 5 dias, enquanto na quimioprofilaxia utiliza-se a dose de 75 mg/dia por 10 dias. O zanamivir está indicado para casos de intolerância ao oseltamivir. Sua posologia para o tratamento é de duas inalações de 5 mg, 12/12 horas por 5 dias, e para quimioprofilaxia, duas inalações de 5 mg, 24/24 horas, por 10 dias.

Tratamento farmacológico

Para a escolha do tratamento farmacológico correto no controle da febre, o médico deve conhecer sua etiologia. Após a anamnese e identificação da etiologia, deve-se primeiramente tratar o agente causal, como, por exemplo, as infecções bacterianas. Nesse contexto, especificamente para o tratamento da febre, a escolha do antipirético é baseada no risco/benefício para o paciente, eficácia, segurança, confiança do paciente no fármaco e custo. A supressão dos quadros febris também é suportada pela redução das alterações cognitivas e comportamentais (p. ex., confusão mental e ansiedade) decorrentes da febre, além de alívio do desconforto promovido pela mialgia, cefaleia e tremores, principalmente em adultos.

Apesar de classicamente ser relacionada com infecção, a febre constitui um achado inespecífico, presente em uma ampla variedade de situações, como doenças autoimunes, neoplasias, hepatites, doenças gastrintestinais inflamatórias, endócrinas e cardiovasculares. A febre constitui uma resposta adaptativa, com potencial efeito protetor, não acarretando risco ao indivíduo. Sendo assim, o tratamento farmacológico não deve ser instituído rotineira e aleatoriamente, uma vez que o uso de antipiréticos pode mascarar o curso evolutivo da doença de base. A terapia antipirética é, portanto, justificada em situações em que a demanda metabólica promovida pela febre é maior que o benefício fisiológico (p. ex., pacientes portadores de doenças cardiovasculares e pulmonares); quando promover alívio da febre e do desconforto sem afetar o curso natural da doença; e quando as reações adversas da terapêutica são menores que os benefícios.

Os fármacos usualmente indicados para o tratamento da febre, diretamente relacionados com seu efeito antipirético, são paracetamol (ou acetaminofeno), dipirona, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico (AAS). Esses fármacos são de acesso livre aos pacientes, conhecidos como *over the counter*, ou seja, disponíveis “em cima do balcão” e isentos de prescrição médica. No entanto, para o uso correto e a indicação adequada

dessas medicações no tratamento de febre, esses fármacos devem ser acompanhados de prescrição e orientação médicas. O efeito antipirético dos fármacos é observado em torno de 30 minutos após sua administração oral. É importante ressaltar que todos os fármacos descritos anteriormente destacam-se também por seu efeito analgésico. No entanto, somente o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico em dose alta apresentam efeito anti-inflamatório.

O tratamento da síndrome gripal, sem fatores de risco e complicações, deve ser sintomático e associado a hidratação. O fármaco de escolha para o tratamento da febre na paciente J. S. foi o paracetamol em razão do melhor perfil de reações adversas, não desencadeando efeitos gastrintestinais quando comparado ao AAS e ao ibuprofeno. Além disso, apresenta efeito analgésico, contribuindo para a melhora da cefaleia e da dor referida pela paciente. Salientando que J. S. relatou alergia a dipirona, a qual poderia ser uma opção em temperaturas mais elevadas. A duração do tratamento está relacionada com o tempo de resposta febril nos quadros de síndrome gripal, geralmente limitado a 2 ou 3 dias, apesar de os demais sintomas permanecerem ativos.

O paracetamol apresenta-se como um antipirético eficaz, mas, ao contrário do AAS, não tem atividade anti-inflamatória ou antiagregante plaquetária. Seu mecanismo de ação na febre não é totalmente esclarecido. No entanto, este fármaco atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e alcança níveis líquidos similares aos encontrados no soro, o que pode estar diretamente relacionado com sua ação no SNC, diminuindo os níveis de prostaglandinas (PGs) centrais, que se apresentam elevadas em processos febris (p. ex., PGE₂). Dado o meio ácido decorrente do processo inflamatório tecidual, o paracetamol inibe fracamente a COX-1 e a COX-2, mas inibe consideravelmente a COX-3 central. Seu uso tem como vantagem o fato de não desencadear efeitos gastrintestinais, no entanto está relacionado com a hepatotoxicidade, que pode ser decorrente de superdosagem ou de uso continuado ou concomitante a outros fármacos hepatotóxicos. Destaca-se que a superdosagem pode levar o paciente a óbito, principalmente por ser um medicamento de venda livre.

A dipirona tem uma excelente ação antitérmica, seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição não seletiva da COX, além de sua ação no hipotálamo por meio de seus metabólitos: 4-metil-amino-antipirina (4-MAA) e 4-aminoantipirina (4-AA). A dipirona foi proscrita em muitos países por causa do risco de agranulocitose ou aplasia medular, no entanto é amplamente utilizada no Brasil, principalmente em ambientes hospitalares. Discrasias sanguíneas atribuídas à dipirona são raras, constituindo-se em efeitos idiossincrásicos, para os quais parecem contribuir fatores genéticos, idade e duração de tratamento. São independentes de dose, não previsíveis e, portanto, de difícil prevenção. Em razão disso, esse fármaco não deve representar a primeira escolha em pacientes febris com possibilidade de acesso a alternativas seguras e eficazes.

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) cujo mecanismo de ação está relacionado com a inibição não seletiva da COX, principalmente inibindo a síntese de PGE₂, que é o principal mediador de pirexia. Esse fármaco é apresentado em sua forma racêmica, sendo que o enantiômero S(+) é farmacologicamente ativo na inibição da síntese de prostaglandinas, enquanto o enantiômero R(-), apesar de exibir menor atividade inibitória, apresenta uma ação anti-inflamatória relevante. É uma opção

terapêutica em pediatria em temperaturas mais elevadas (acima de 38,5°C). Raramente está envolvido com reações adversas graves ou mortes em decorrência de ingestão acidental.

O AAS, amplamente utilizado em todo o mundo, apresenta efeitos antiagregante plaquetário, antipirético, analgésico, anti-inflamatório relacionados com a dosagem utilizada. A dose para efeito antiagregante plaquetário está entre 75 e 325 mg/dia; para dor e febre, entre 500 e 1.000 mg/dia; e para efeito anti-inflamatório, a dose é de 4.000 mg/dia. É relacionado a efeitos adversos gastrintestinais, como gastrite, úlceras e sangramentos.

O AAS e o paracetamol apresentam igual eficácia em crianças e adultos. A escolha, portanto, entre esses dois fármacos deve ser baseada na segurança. O AAS está relacionado com o risco da síndrome de Reye em crianças na presença de infecção viral por varicela-zóster ou influenza. Além disso, dada a propriedade antiagregante plaquetária, é contraindicado em casos de suspeita de dengue, pois em vigência da apresentação hemorrágica pode desencadear sangramentos e levar à morte.

O paracetamol e o ibuprofeno apresentam superioridade na redução de temperatura em relação ao placebo, sendo que o ibuprofeno mostra-se superior ao paracetamol no tratamento da febre e não há benefício na associação desses dois fármacos. Ressalta-se também a importante relação entre o uso de AINE e desencadeamento de crises em pacientes portadores de asma, destacando-se o AAS. Esses fármacos inibem a COX, desviando o ácido araquidônico para a rota da 5-lipoxigenase, formando leucotrienos, potentes mediadores da constrição da musculatura lisa e processos inflamatórios, aumentando a permeabilidade vascular e induzindo broncoespasmos.

Em geral, com doses de paracetamol, ibuprofeno, AAS e dipirona ajustadas ao peso corporal, o pico de ação ocorre 3 a 4 horas após a administração por via oral. Somente após este período, diante da ineficácia deste primeiro tratamento, outras medidas farmacológicas antipiréticas devem ser instituídas. Além disso, os fármacos devem ser administrados em intervalos regulares, em esquema não baseado na medida arbitrária da temperatura, a fim de evitar flutuações desta. A duração do efeito antipirético depende da concentração do fármaco no sítio de ação e da característica reversível ou irreversível da inibição da COX. Na ligação irreversível promovida pelo AAS na COX-1 plaquetária inibindo a síntese de tromboxano A₂, o efeito persiste de 7 a 10 dias, tempo de produção de novas plaquetas ativas. As principais características dos antipiréticos estão descritas na [Tabela 4-1](#) do [Capítulo 4](#).

Situações especiais

O processo febril em crianças desperta extrema preocupação em pais e cuidadores, pois se sabe que a febre elevada (acima de 40°C) pode desencadear convulsões. Entretanto, isso só ocorre em um reduzido número de casos, dificilmente desencadeia sequelas e não há dados na literatura que suportem o risco de perpetuação dos quadros convulsivos decorrentes da febre.

Os antipiréticos recomendados para crianças são o paracetamol e o ibuprofeno. O regime terapêutico recomendado para crianças permanece controverso, principalmente

em relação a seu uso isolado, combinado ou alternado com paracetamol, pois esta combinação pode aumentar o risco de toxicidade. O principal efeito adverso relacionado com o paracetamol é a hepatotoxicidade, enquanto com o ibuprofeno relacionam-se os efeitos gástricos e antiagregantes plaquetários. Adicionalmente, estudos sugerem risco aumentado de rinoconjuntivite e eczema associado ao uso de paracetamol na infância. A dose analgésica de ibuprofeno oral para lactantes e crianças é de 4 a 10 mg/kg/dose a cada 6 a 8 horas, no máximo 40 mg/kg/dia; enquanto dose antipirética está entre 5 e 10 mg/kg/dose, no máximo 40 mg/kg/dia. Esse fármaco deve ser evitado em pacientes com doença renal avançada. Para o paracetamol, a dose é de 10 a 15 mg/kg de 4/4 horas ou 6/6 horas, não ultrapassando o limite de 75 mg/kg/dia. O AAS não deve ser utilizado em crianças e adolescentes que estão em processo viral como gripe ou catapora, dada sua associação com a síndrome de Reye. Esta síndrome é caracterizada por náusea, vômitos, cefaleia, delírio, comportamento agressivo, podendo progredir ao coma. Quando indicado, a dose recomendada de AAS, para obter-se seu efeito antipirético, é de 50 a 75 mg/kg/dia de 4/4 horas ou 6/6 horas. A dose de dipirona é de 10 a 12 mg/kg, o equivalente a 0,4 a 0,6 gota/kg, 3 a 4 vezes ao dia. A dose de 1 gota por quilo é erroneamente indicada, estando acima da dose recomendada.

Em idosos, a febre pode estar ausente, mesmo na presença de quadros infecciosos graves. Nessa população, a elevação persistente de 1,3°C acima da temperatura basal em qualquer sítio de aferição é considerada resposta febril. Considerando que indicação de antipiréticos tem curto período de uso, não há relato de risco aumentado pelo emprego desses fármacos nesse grupo etário. Deve-se observar que a polifarmácia geralmente está presente em pacientes idosos, devendo ser avaliada a possibilidade de ocorrência de interações farmacológicas.

Em grávidas e lactantes não há evidências que contraindiquem o uso de paracetamol dentro das doses terapêuticas indicadas. O emprego de paracetamol durante a gestação não está relacionado com efeitos teratogênicos. No entanto, é importante ressaltar que essa indicação deve ser feita e acompanhada por um médico. A dipirona, quando usada durante a gestação, não tem sido relacionada com o aumento do risco de anormalidades congênitas ou efeitos adversos, entretanto há poucos estudos sobre o uso desse fármaco no período gestacional. A utilização de ibuprofeno não está fortemente associada a malformações congênitas, entretanto anomalias cardiovasculares e fenda palatina foram observadas em alguns estudos. O uso de AINEs no terceiro trimestre de gestação está relacionado com trabalho de parto prolongado, fechamento prematuro do ducto arterioso, falha na constrição pós-natal do ducto arterioso, disfunção ou falência renal, oligoidrânio (redução do líquido amniótico), sangramento ou perfuração gastrointestinal, aumento do risco de enterocolite necrotizante, alteração na agregação plaquetária resultando em hemorragia, e hipertensão pulmonar. Especificamente em relação ao AAS, este atravessa a barreira placentária, estando relacionado com mortalidade fetal, atraso no crescimento intrauterino, intoxicação pelo salicilato, acidose neonatal e defeitos do fechamento do tubo neural. Seu uso no final de gestação pode causar fechamento prematuro do ducto arterioso, além de prolongar o trabalho de parto e aumentar o sangramento. Entretanto, o emprego de doses baixas durante a gestação para o tratamento de certas condições clínicas (p. ex., prevenção de pré-eclâmpsia, pacientes com história prévia de pré-eclâmpsia ou parto prematuro) não está associado

a efeitos deletérios ao feto. O tratamento é preferencialmente descontinuado quando da proximidade da data de parto. Portanto, principalmente em razão de atraso do trabalho de parto e do risco de fechamento prematuro do ducto arterioso, o uso de AINEs no final da gestação (a partir da 31ª semana) não é recomendado.

Referências

- Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of Action. *Pediatric Anesthesia*. 2008;18:915–921.
- Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: Mechanisms of Action and Clinical Use in Fever Suppression. *The American Journal of Medicine*. 2001;111(4):304–315.
- Benista MJ, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Polonae Pharmaceutical Drug Research*. 2014;71(1):11–23.
- Dinarello CA, Porat R. Chapter 16. Fever and Hyperthermia. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18e New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
- Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2006;31:309–331.
- Farhat CK. Febre – Antitérmicos mais Indicados e Posologia Recomendada. *IV Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica da IAPO*.
- Greismana LA, Mackowiak PA. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2002;15:241–245.
- Hilario MOE, Terreri MT, Len CA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxigenase 2. *J Pediatr*. 2006;82(5 Supl):S206–S212.
- Lambertucci JR, Ávila RE, Voieta I. Febre de origem indeterminada em adultos. Fever of unknown origin in adults. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38(6):507–513.
- Lopes J, Matheus ME. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). Risk of hepatotoxicity with Acetaminophen. *Revista Brasileira de Farmácia*. 2012;93(4):411–414.
- Miller CS, Wiese JG. Chapter 90. Hyperthermia/Fever. In: Mckean SC, Ross JJ, Dressler DD, Brotman DJ, Ginsberg JS, eds. *Principles and Practice of Hospital Medicine*. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
- Ministério da Saúde. *Protocolo de tratamento de influenza*, 2013.
- Ministério da Saúde. *Protocolo de Tratamento de Síndrome Gripal e Síndrome Respiratória Aguda Grave*, 2012.
- Pitrez PMC, Pitrez JLB. Infecções agudas das vias aéreas superiores – diagnóstico e tratamento ambulatorial Acute upper respiratory tract infections: out patient diagnosis and treatment. *Jornal de Pediatria*. 2003;79(Supl.1.).
- Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic Therapy: Physiologic Rationale, Diagnostic Implications, and Clinical Consequences. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4):449–456.
- Ryan M, Levy MM. Clinical review: Fever in intensive care unit patients. *Critical Care*. 2003;7(3):221–225.
- Simon HB, Daniels GH. Hyperthermia, fever, and fever of undetermined origin. In: ACP Medicine. Section 7. *Infectious Disease*. Hamilton: BC Dekker. 2006.
- Wannmacher, L. Ferreira, MBC. Febre: mitos que determinam condutas. *Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados*. Brasília, v.1, n.9, 2004.

Farmacologia da Inflamação

Iraci L.S. Torres

Liciane Fernandes Medeiros

Vanessa Leal Scarabelot

A reação inflamatória está presente em grande parte das lesões, sejam estas de origem traumática, infecciosa ou imunitária. Suas principais características são dor, hiperalgesia, edema e eritema. A fase aguda desse processo se caracteriza por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia e acúmulo de macrófagos no sítio da lesão. Essas reações objetivam promover a reparação tecidual e, em caso de infecções, isolar o microrganismo e promover o estabelecimento de memória imunológica, possibilitando a geração de uma resposta específica em caso de uma reexposição ao agente infeccioso.

A resposta inflamatória aguda é iniciada pela produção de mediadores solúveis como citocinas, radicais livres, aminas vasoativas e eicosanoides como prostaglandinas. As prostaglandinas promovem vasodilatação, sensibilização dos nociceptores, além de estimularem os centros hipotalâmicos relacionados com termorregulação. Uma exceção entre as prostaglandinas é o tromboxano A_2 que promove agregação plaquetária em vez de vasodilatação.

As prostaglandinas são derivadas do ácido araquidônico liberado dos fosfolípidios de membrana por meio da enzima fosfolipase A_2 . As enzimas lipoxigenases (LPOs) e as ciclo-oxigenases (COXs) atuam sobre o ácido araquidônico formando leucotrienos e prostaglandinas, respectivamente, de acordo com o esquema demonstrado na [Figura 11-1](#). O alvo das terapias anti-inflamatórias é centrado na inibição dessas enzimas. Os anti-inflamatórios esteroides (AIEs) atuam diretamente na fosfolipase A_2 , enquanto os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) têm sua ação principal nas COX₁ e COX₂, consequentemente impedem a síntese de prostaglandinas e assim reduzem o processo inflamatório.

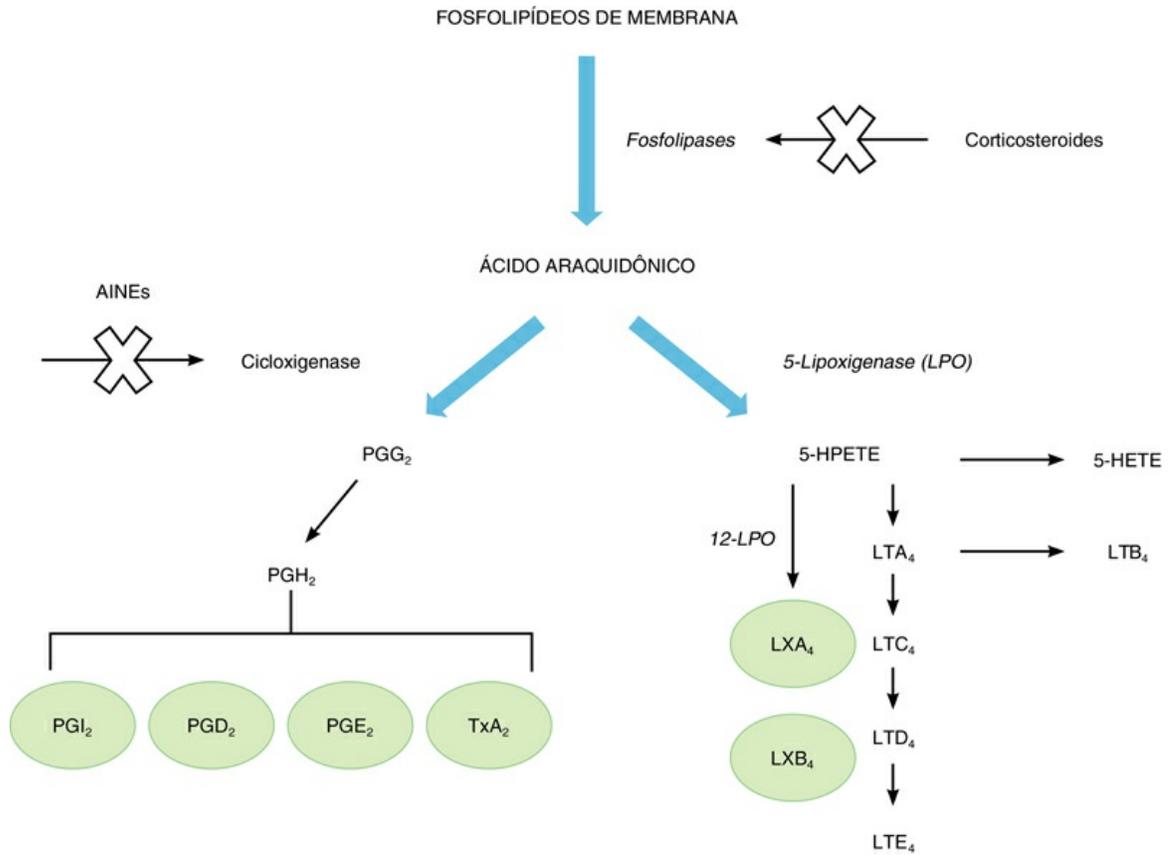


FIGURA 11-1 Figura esquemática da síntese de eicosanoides.

Um exemplo de lesão que exibe um processo inflamatório agudo clássico é a entorse de tornozelo, uma lesão musculoesquelética relacionada com os ligamentos dos pés bastante frequente entre a população em geral, sobretudo entre os esportistas. Nos Estados Unidos, a incidência desse tipo de lesão é de cerca de 2:1.000 pessoas ao ano, e aproximadamente metade dos casos ocorrem durante atividades esportivas.

Lesões típicas de entorse incluem sensibilidade, edema e hematomas na região anterior dos ligamentos talofibular e calcaneofibular e, mais raramente, no ligamento talofibular posterior. Essas entorses podem ser caracterizadas por lesões do tipo inversão e eversão, a primeira é caracterizada pelo movimento do pé em direção ao plano mediano, enquanto a segunda, pelo movimento na direção oposta a este plano.

Regras de Ottawa para entorse de tornozelo auxiliam o médico na solicitação de radiografia. De acordo com essas regras, a radiografia de tornozelo só é necessária quando o paciente apresentar dor na região maleolar associada a dor na extremidade distal do maléolo medial ou lateral (regiões indicadas com letra A na [Figura 11-2](#)) ou incapacidade para suportar carga. Em relação ao pé, a radiografia é indicada quando o paciente apresentar dor na região médio-pé associada a dor na base do quinto metatársico ou navicular (regiões indicadas com letra B na [Figura 11-2](#)) ou incapacidade para suportar carga.

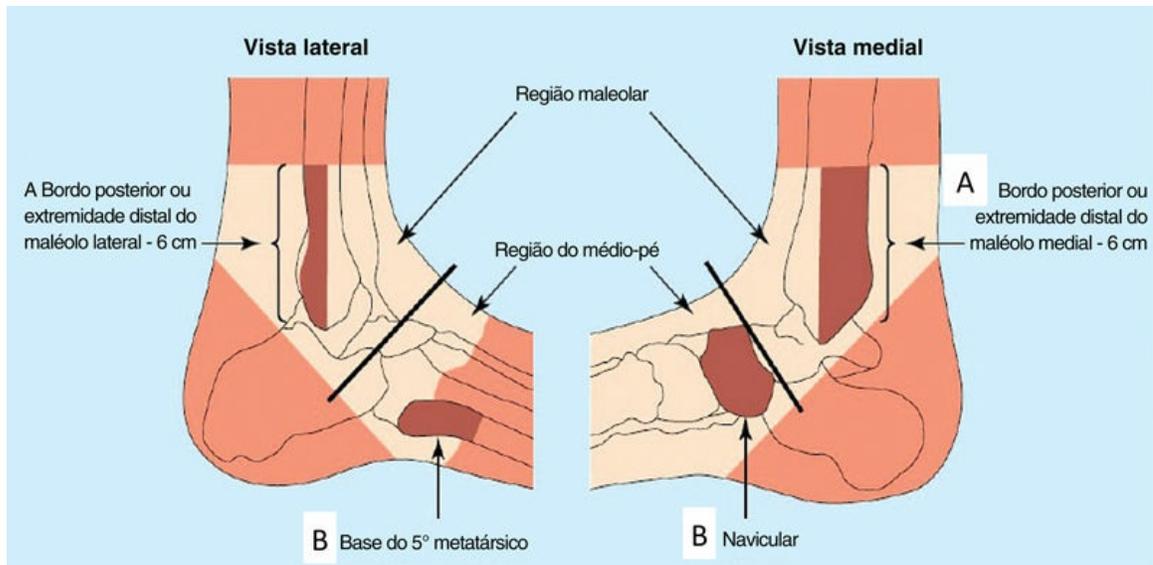


FIGURA 11-2 Regras de Ottawa.

Caso clínico

R. F., feminina, 28 anos, modelo profissional, relata que estava caminhando no aeroporto quando se desequilibrou em um desnível do assoalho. A paciente acostumada aos saltos altos nas passarelas afirma que se sentia estável com os sapatos de salto alto que utilizava no momento da lesão. Segundo ela, seu tornozelo esquerdo se desestabilizou “para dentro”, ou seja, eversão forçada de tornozelo. No dia seguinte, procurou o pronto-socorro de ortopedia, pois sentia dor intensa e dificuldade para deambular. No momento do exame, apresentava dor, hematoma e inchaço no tornozelo. A área apresentava-se quente ao toque e levemente hiperemiada, caracterizando assim o processo inflamatório agudo. A paciente estava saudável e negou história de doenças crônicas ou qualquer outro problema de saúde. Por relatar dor intensa avaliada pela escala análogo-visual (EAV) grau 7 em pontos específicos (regras de Ottawa para tornozelo) durante a marcha, o médico de plantão optou por solicitar radiografias para avaliar a existência de fraturas, o que foi descartado após o exame. Sendo, então, indicado repouso por 3 dias, aplicação de gelo, elevação do membro afetado e proteção da articulação com imobilizador. Foi prescrito um AINE para auxiliar na diminuição da dor e edema e promover melhora precoce da função articular. O fármaco escolhido foi o etoricoxibe na dose de 60 mg (VO), 1 vez ao dia, durante 7 dias. A opção por este fármaco baseou-se em sua seletividade pela inibição da enzima COX-2, apresentando redução das reações adversas, principalmente as gastrintestinais, uma vez que a paciente relatou crises periódicas de gastrite.

Tratamento farmacológico

Considerando o processo inflamatório agudo diretamente relacionado com a lesão da entorse de tornozelo, com dificuldade para deambular, caracterizando um quadro de perda de função, o tratamento farmacológico consiste em diminuir esse processo, com

consequente alívio da dor e retorno da capacidade de deambulação.

Para o controle do processo inflamatório e da dor, são, portanto, indicados os AINEs, orais e/ou tópicos. AINEs não interferem na história natural da doença, sendo um tratamento sintomático e inespecífico, que apenas deve ser considerado quando o benefício reparativo do processo inflamatório é suplantado pelas limitações causadas pela inflamação. Por exemplo, no caso clínico, a paciente estava com dificuldade de deambular, demonstrando que o processo inflamatório estava exacerbado, ou seja, suplantou seu benefício reparador. Os fármacos indicados para o tratamento da entorse são descritos na [Tabela 11-1](#).

Tabela 11-1

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Fármaco	Posologia inicial/máxima	T _{1/2} plasmática (h)	Metabolização	Excreção	Contraindicações
Inibição de COX-1 e COX-2					
Diclofenaco	50 mg 3 vezes/dia ou 75 mg 2 vezes/dia	1-2	Hepática	Renal (65%) Bile (35%)	Úlcera péptica, histórico de hemorragia digestiva alta, refluxo gastroesofágico, hepatopatias, asma
Naproxeno	500 a 1.000 mg/dia, por via oral, podendo ser 2 vezes/dia	12-15	Hepática	Renal	Similares ao diclofenaco
Ibuprofeno	600 a 2.700 mg/dia, por via oral de 8/8 h	2-4	Hepática	Renal	Similares ao diclofenaco
Piroxicam	20 mg/dia	45 a 50 h	Hepática	Renal	Similares ao diclofenaco
Inibição de COX-2					
Celecoxibe	100 mg 200 mg	6 a 12 h	Hepática	Fecal (57%) Renal (27%)	Insuficiência cardíaca congestiva avançada, hepatopatias e nefropatias, doenças inflamatórias intestinais e asma
Etoricoxibe	60 mg 90 mg 120 mg		Hepática	Renal	

T_{1/2}: tempo de meia-vida.

Os AINEs têm sua escolha individualizada de acordo com o paciente, pois não apresentam superioridade entre as classes citadas. Para o tratamento do quadro em questão, todos os AINEs apresentam grau de recomendação A. Estudos demonstram que a administração de AINEs (orais ou tópicos) durante as 2 primeiras semanas após a lesão, é mais efetiva que o placebo. O tratamento da entorse é por um período curto de duração, portanto os efeitos adversos, principalmente gastrintestinais, são minimizados, muitas vezes sem a necessidade de uso de antiulcerosos, como os inibidores da bomba de prótons, ou antagonistas de receptores H₂ de histamina. No entanto, é importante ressaltar que a indicação de uso de AINEs em pacientes que já têm alguma doença

gastrintestinal, como gastrite ou úlcera, deve ser cautelosa.

A maioria dos AINEs apresenta um perfil de efeitos adversos semelhantes. Diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno e piroxicam têm em comum efeitos sobre o trato gastrointestinal como: dor abdominal, náusea, anorexia, erosões/úlceras gástricas, anemia, hemorragia gastrointestinal, perfuração e diarreia. Promovem retenção de sal e água, edema, piora da função renal e hiperpotassemia. Apresentam efeitos centrais, como: cefaleia, vertigem, tontura, confusão, depressão, redução do limiar convulsivo, hiperventilação (salicilatos). Além disso, podem provocar reações de hipersensibilidade, prolongamento da gestação e do trabalho de parto, e fechamento do canal arterial do recém-nascido. Esses AINEs ainda podem interagir com outros grupos farmacológicos, atenuando o efeito de fármacos anti-hipertensivos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), promovendo bradicardia e síncope, especialmente em pacientes idosos hipertensos, diabéticos ou cardiopatas. Podem aumentar a frequência ou a gravidade de ulcerações gastrointestinais relacionadas com o emprego de corticoides. O uso em associação a anticoagulantes como a varfarina aumenta o risco de sangramentos.

AINEs como piroxicam, celecoxibe, diclofenaco e ibuprofeno são eficazes e seguros no tratamento de lesões de entorse de tornozelo quando comparados ao placebo, no alívio da dor e retorno da função comprometida pelo processo inflamatório. As formulações tópicas de diclofenaco (gel), piroxicam (gel) ou ibuprofeno (creme) são efetivas no alívio da dor, com menos efeitos adversos sistêmicos em relação ao uso oral. Por outro lado, estudos mostram que o paracetamol (desprovido de atividade anti-inflamatória) apresenta efeito similar ao ibuprofeno ou ao naproxeno no alívio da dor e na resposta funcional, sugerindo que o efeito benéfico primário está relacionado mais ao alívio da dor que à redução do processo inflamatório.

Os inibidores seletivos da COX-2 representaram um avanço no tratamento de diversas condições dolorosas e inflamatórias, principalmente para pacientes com problemas gastrointestinais, pois estes são minimizados pelo uso desses fármacos quando utilizados por curto período. O inibidor seletivo celecoxibe mostrou-se comparável ao naproxeno em relação à melhora funcional. Recente estudo mostrou que as doses de 60 e 90 mg de etoricoxibe foram efetivas para o controle da dor aguda em pacientes com entorse do tornozelo, com uma boa tolerabilidade pelos pacientes. Os efeitos adversos associados ao tratamento crônico com inibidores seletivos da COX-2 são gastrointestinais e cardiovasculares, principalmente considerando o tempo de uso e o perfil do paciente. Os inibidores seletivos da COX-2, como celecoxibe e etoricoxibe, podem causar acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio em pacientes vulneráveis, além de complicações hipertensivas e aumento do risco de trombose. O efeito combinado de COX-2 seletivo com ácido acetilsalicílico (AAS) em baixas doses (efeito antiagregante plaquetário) pode aumentar o risco de reações adversas gastrointestinais.

Por outro lado, foi demonstrado que o uso de associação de opioides a paracetamol, como 37,5 mg de tramadol/325 mg de paracetamol ou 7,5 mg de di- -hidrocodeína/650 mg de paracetamol, também apresenta efeito benéfico no tratamento da entorse, com boa tolerabilidade. No entanto, seus efeitos adversos como náusea, vômitos, retenção hídrica, sedação e outras ações sobre o SNC, podem limitar seu uso.

Discussão do caso clínico

Por se tratar de uma paciente jovem e saudável, não há contraindicações absolutas para os grupos farmacológicos usualmente indicados para o tratamento de entorse. No entanto, a paciente relata sofrer desconforto gastrointestinal e de acordo com investigações anteriores tomou conhecimento que apresenta quadro de gastrite, portanto é necessária cautela no uso de algumas medicações como os AINEs. Estes fármacos, por inibirem a ação da COX e consequentemente diminuïrem a formação de prostaglandinas, reduzem a proteção da mucosa gástrica por diminuïrem a produção de muco e a liberação de suco gástrico. Com base nisso, no caso da paciente R. F., foi prescrito um AINE inibidor seletivo para COX-2 (etoricoxibe), uma vez que as ações fisiológicas como o efeito citoprotetor gástrico são dependentes da ação da COX-1. Os níveis de evidência para indicação de AINEs no tratamento de entorse são semelhantes para as diferentes classes farmacológicas. O critério de escolha leva em consideração, portanto, a experiência do prescritor, a comodidade de posologia, os efeitos adversos e o custo para o paciente. Dado o risco de hepatotoxicidade, é necessário avaliar a função hepática do paciente em tratamentos que exigem um período maior de exposição ao fármaco. No entanto, nesse caso clínico isso não é necessário, pois o período de tratamento é curto.

Após os 5 dias de tratamento com etoricoxibe, a paciente retornou ao pronto-socorro ortopédico para reavaliação dos sinais e sintomas. O médico observou que a paciente apresentava diminuição do edema, ainda presença de hematoma, mas com redução na resposta dolorosa (EAV 2).

As medidas não farmacológicas indicadas, como repouso por 3 dias, aplicação de gelo, elevação do membro afetado e proteção da articulação com imobilizador auxiliaram na melhora do quadro clínico da paciente. A imobilização semirrígida promove retorno mais rápido às atividades diárias em comparação à imobilização gessada (grau de recomendação A), visto que o retorno à atividade laboral era uma das principais preocupações da paciente. Além da imobilização, a crioterapia auxiliou na recuperação da entorse, na melhora da dor e no retorno às atividades físicas.

Após a reavaliação da paciente, foi suspenso o tratamento farmacológico e as medidas não farmacológicas, observando a evolução benigna da entorse. A paciente foi orientada a realizar sessões de fisioterapia para fortalecimento do sistema musculoesquelético do pé, com foco no treinamento proprioceptivo. Evidências suportam que esses exercícios servem como medida preventiva de novas lesões.

Situações especiais

O caso apresentado neste capítulo trata de uma paciente jovem e saudável, reduzindo quase que totalmente as contraindicações absolutas para o uso de AINEs.

Entretanto, algumas situações requerem atenção especial. Em idosos, há o risco aumentado da ocorrência de efeitos adversos e de interações medicamentosas. A prescrição simultânea de diferentes grupos farmacológicos para o tratamento de

diferentes patologias em idosos é comum na prática médica (polifarmácia). A administração de AINEs associada a anti-hipertensivos pode reduzir o efeito anti-hipertensivo de fármacos como enalapril e atenolol, uma vez que prostaglandinas renais, vasodilatadoras, são fundamentais para seu mecanismo de ação. O uso concomitante de AINEs e anticoagulantes aumenta o risco de sangramento. Administração de AINEs em associação a antidepressivos pode aumentar os efeitos adversos gastrintestinais relacionados com estes fármacos. Como apresentam alta ligação às proteínas plasmáticas, os AINEs podem aumentar a apresentação livre de hipoglicemiantes incrementando seu efeito. É importante ressaltar que o emprego de AINEs em pacientes asmáticos pode desencadear crises de asma, pois, como descrito anteriormente, estes fármacos inibem a ação da enzima COX, consequentemente diminuem a produção de PGE₂, que é broncodilatadora, e favorecem a formação de leucotrienos (LTs), que têm ação broncoconstritora.

Pacientes gestantes também merecem atenção especial em relação aos efeitos dos AINEs sobre a paciente e o feto. O fechamento do ducto arterial em recém-nascidos pode ser comprometido pelo uso de AINEs que inibem a produção de tromboxano A₂ (TXA₂), que aumenta subitamente após o nascimento e é fundamental para o fechamento deste ducto. Além disso, o prolongamento do trabalho de parto pode ser um efeito dos AINEs pela inibição das prostaglandinas, entre elas, a PGF₂ α , que participa ativamente do início da contração uterina para indução do parto. Além disso, podem levar ao aumento de sangramento no parto.

Em crianças o uso de AINEs também é restrito, devendo ser acompanhado por seu prescritor, com risco de efeitos adversos sérios como a síndrome de Reye, descrita anteriormente. Menor risco apresenta o ibuprofeno intravenoso, utilizado em crianças prematuras e com baixo peso ao nascer, no entanto não esta apresentação não está disponível no Brasil. Crianças em tratamento com AINEs em longo prazo devem ser monitoradas em suas funções hepática e renal. É comum o aparecimento de efeito adverso central como cefaleia, além de reações cutâneas, como urticária, prurido e eritemas.

Pacientes com histórico de ulcera péptica ou com alto risco de desenvolvimento de efeitos adversos gastrintestinais, preferencialmente, não devem receber AINEs. Tratamento imprescindível deve ser acompanhado de medidas de proteção gástrica como o uso de antiulcerosos.

Pacientes com disfunção hepática ou renal devem ser acompanhados, dados as possíveis efeitos adversos dos AINEs, relacionados com a inibição da síntese de prostaglandinas.

Deve-se evitar o uso de AINEs, principalmente coxibes, em pacientes com insuficiência cardíaca grave e cardiopatia isquêmica, em razão do risco de indução de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico.

Referências

- Belangero PS, Tamaoki MJS, Nakama GY, Shoiti MV, Gomes RVF, Belloti JC. Como o Ortopedista Brasileiro trata Entorse Lateral Aguda do Tornozelo?. *Rev Bras Ortop.* 2010;45(5):468–473.
- Bergamaschi CC, Montan MF, Cogo K, Franco GCN, Groppo FC, Volpato MC, Andrade ED, Rosalen

- PL. Drug Interactions: Analgesics, Antimicrobial and AntiInflammatory Agents. *Rev Cir Traumatol Buco-MaxiloFac.* 2007;7(2):9–18.
- Bleakley CM, McDonough SM, MacAuley DC, Bleakley CM, McDonough SM, MacAuley DC. Some conservative strategies are effective when added to controlled mobilisation with external support after acute ankle sprain: a systematic review. *Aust J Physiother.* 2008;54:7–20.
- Chung-Wei Christine Lin, Hiller Claire E, de Bie Rob A. Evidence-based treatment for ankle injuries: a clinical perspective. *Journal of Manual and Manipulative Therapy.* 2010;18(1.).
- da Silva RT, Laurino CS, Petri FC, de Souza LF, Petri R.B.S. Analgesia na entorse de tornozelo: estudo com etoricoxibe. *Rev Dor.* São Paulo, 2012 abr-jun;13(2):104-10.
- Dalton Jr JD, Schweinle JE. Randomized controlled noninferiority trial to compare extended release acetaminophen and ibuprofen for the treatment of ankle sprains. *Ann Emerg Med.* 2006;48(5):615–623.
- Ekman EF, Fiechtner JJ, Levy S, Fort JG. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2002;31(8):445–451.
- Entorse de Tornozelo – *Projeto Diretrizes.* Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. 2008.
- Gazarian M, Graudins LV. Safe use of NSAIDs in infants and children. *Medicine Today.* 2006;7(11):71–73.
- Gilroy D, De Maeyer R. New insights into the resolution of inflammation. *Semin Immunol.* 2015 May 30; p.ii: S1044-5323(15)00047-0.
- Hewitt DJ, Todd KH, Xiang J, Jordan DM, Rosenthal NR. CAPSS-216 Study Investigators. Tramadol/acetaminophen or hydrocodone/acetaminophen for the treatment of ankle sprain: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2007 Apr;49(4):468–480: 480.e1-2. Epub 2006 Nov 20.
- Lin CW, Hiller CE, de Bie RA. Evidence-based treatment for ankle injuries: a clinical perspective. *J Man ManipTher.* 2010 Mar;18(1):22–28.
- Lionberger DR, Brennan MJ. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain due to soft tissue injury: diclofenac epolamine topical patch. *J Pain Res.* 2010;3:223–233.
- Massada M, Pereira A, Aido R, Sousa R, Massada L. Entorses de Tornozelo da Lesão Aguda à Instabilidade Crônica. *Revista Desportiva Informa.* 2010;1(5):12–14.
- Matos P. Regras de Ottawa para o tornozelo. *Revista Desportiva Informa.* 2010;6:6–7.
- Morán M. Double-blind comparison of diclofenac potassium, ibuprofen and placebo in the treatment of ankle sprains. *J Int Med Res.* 1991;19(2):121–130.
- Petrella R, Ekman EF, Schuller R, Fort JG. Efficacy of celecoxib, a COX- 2-specific inhibitor, and naproxen in the management of acute ankle sprain: results of a double-blind, randomized controlled trial. *Clin J Sport Med.* 2004;14(4):225–231.
- Reyes JL. Arachidonic acid metabolites and haemodynamics of the neonate. *Pediatrics Nephrology.* 1993;7(6):841–844.
- Rogério Teixeira da Silva, Cristiano Frota Souza Laurino, Fábio Cesar Petri, Lidia Ferreira de Souza, Renata Botos da Silva Neves Petri. Analgesia na entorse de tornozelo: estudo com etoricoxibe. *Rev Dor.* São Paulo, 2012; 13(2):104-10.
- Roosen P, Willems T, De Ridder R, San Miguel L, Holdt Henningsen K, Paulus D, De Sutter A, Jonckheer P. Ankle sprains: diagnosis and therapy. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013. *KCE Reports* 197C. D/2013/10.273/4.
- Serhan C, Ward P, Gilroy D. *Fundamentals of Inflammation.* Cambridge University Press; 2010.
- Slatyer MA, Hensley MJ, Lopert R. A randomized controlled trial of piroxicam in the management of acute ankle sprain in Australian Regular Army recruits. The Kapooka Ankle Sprain Study. *Am J Sports Med.* 1997;25(4):544–553.
- Tiemstra JD. *Update on Acute Ankle Sprains.* 2012;85(12.).

Waterman BR, Owens BD, Davey S, Zacchilli MA, Belmont Jr PJ. The epidemiology of ankle sprains in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(13):2279–2284.

Welsh T, Mitchell CM, Walters WA, Mesiano S, Zakar T. Prostaglandin H2 synthase-1 and -2 expression in guinea pig gestational tissues during late pregnancy and parturition. *J Physiol.* 2005 Dec 15;569(Pt 3):903–912: Epub 2005 Oct 20.

Farmacologia da Inflamação Crônica

Ricardo M. Xavier

Liciane Fernandes Medeiros

Stefania Giotti Cioato

A inflamação crônica é caracterizada pela presença de inflamação ativa, destruição tecidual e tentativa de reparar os danos, substituindo o tecido danificado por tecido conjuntivo ou fibrose associada à proliferação de pequenos vasos sanguíneos. Além disso, o recrutamento de monócitos no sangue, a proliferação de macrófagos e a imobilização local dessas células contribuem para a destruição tecidual característica da inflamação crônica. Esta última, na maioria das vezes, é pautada sobre seu critério cronológico, não sendo observados os sinais clássicos da inflamação: edema, calor, dor, rubor e perda de função. Com base no critério biológico, a inflamação crônica é classificada de acordo com a presença dos seus elementos teciduais (fibroblastos, linfócitos, macrófagos) e pouca quantidade ou ausência de fenômenos exsudativos plasmáticos. Pode ocorrer de maneira insidiosa, aparecendo como uma reação pouco intensa ou, frequentemente, assintomática, ou pode ser caracterizada como a continuidade da reação aguda. Entre as causas da inflamação crônica estão infecções persistentes, exposição prolongada a agentes endógenos ou exógenos potencialmente tóxicos e doenças autoimunes.

A artrite reumatoide (AR) é caracterizada como doença autoimune, de caráter inflamatório, que acomete articulações sinoviais, geralmente de maneira simétrica, descrita como poliartrite simétrica aditiva. Essa condição pode levar a perda funcional, bem como a deformidades e a lesões estruturais no osso e cartilagens articulares. Ressalta-se que sua apresentação não é homogênea entre os pacientes, variando quanto a intensidade de sintomas, a gravidade e a localização. Manifestações graves relacionadas com a AR promovem prejuízo na atividade laboral e na qualidade de vida

dos pacientes acometidos, interferindo no âmbito social e econômico. Sua prevalência mundial varia de 0,5% a 1%, no entanto, dados da literatura mostram que a distribuição mundial pode variar entre continentes e países, acometendo 3 a 4 vezes mais mulheres, com predomínio na faixa etária entre 30 e 50 anos.

Estudos recentes sobre a fisiopatologia da AR descrevem a participação de importante componente genético, sobre o qual atuam fatores ambientais. A exposição pulmonar a agentes danosos, como fumo e sílica, o contato com agentes infecciosos e seus produtos, como o vírus Epstein-Barr e o citomegalovírus, e a exposição ao estresse crônico associam-se a diversos genes, e seus polimorfismos com possível envolvimento na gênese da AR. Entre eles, destacam-se HLA-DRB1, PTPN22, CD40 e IL-2RA.

A sinovite é um importante processo local que induz ativação de fibroblastos e mudanças estruturais na membrana sinovial e, quando agravada, pode contribuir para o aparecimento da AR. É caracterizada por infiltrado celular e ativação endotelial, promovendo aumento na expressão de substâncias como moléculas de adesão e quimiocinas. Ademais, pode haver participação da resposta imune inata e adaptativa na gênese do processo de AR. A produção de citocinas permanece como papel predominante em sua patogênese, variando seu padrão de acordo com o estágio da doença. Ressalta-se a importância da participação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e da interleucina 6 (IL-6). O TNF- α atua na ativação de outras citocinas, na expressão de quimiocinas e de moléculas de adesão, no processo de angiogênese e na indução da dor. A IL-6 atua na ativação de leucócitos locais e produção de anticorpo e no desenvolvimento de manifestações sistêmicas da AR, como anemia, alterações cognitivas e do metabolismo lipídico. Dadas estas importantes funções do TNF- α e da IL-6, alguns fármacos que atuam inibindo essas citocinas foram desenvolvidos para o tratamento da artrite reumatoide.

Os indicativos importantes para a investigação clínica de AR são a presença de fadiga e de rigidez matinal. Podem ocorrer perda de peso, edema, rubor articular, câibras, dor e limitação ao movimento, entre outros. O diagnóstico de AR se baseia em achados clínicos, exames complementares laboratoriais e de imagem, fundamentados nos critérios do American College of Rheumatology (1987), modificado recentemente pela European League Against Rheumatism (2010) conforme a [Tabela 12-1](#). Especificamente no Brasil, as orientações clínicas baseiam-se nas Recomendações Gerais para Diagnóstico de AR, segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Secretaria de Atenção à Saúde (SAS)/Ministério da Saúde (MS) 2013-2014. Entre os exames complementares, destaca-se o fator reumatoide (FR), composto por um grupo de autoanticorpos das classes imunoglobulina G (IgG), IgM e IgA, que tem em comum a capacidade de reagir com diferentes epítomos da fração Fc (do termo em inglês, *crystal fraction*) da imunoglobulina G. O fator reumatoide e o IgG se unem para formar complexos imunes que contribuem para causar doenças reumatológicas. A sensibilidade e a especificidade do FR para a AR são 65% a 73% e 85%, respectivamente, e o valor preditivo positivo chega a 90% em pacientes com poliartrite simétrica crônica, mas reduz consideravelmente na população em geral. Testes mais recentes avaliam a presença de anticorpos contra proteínas citrulinadas. O mais usado é o anti-CCP (anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico), que apresenta alta especificidade para AR (geralmente acima de 90%). Entretanto, sua sensibilidade é semelhante à do FR,

variando em torno de 50% a 75%.

Tabela 12-1**Critérios de inclusão para artrite reumatoide**

a. American College of Rheumatology – ACR)/European League Against Rheumatism – EULAR/2010

1. Envolvimento articular, excluídas as articulações intrafalângicas (IFTs) distais de mãos e pés, primeiras metacarpofalângicas (MCFs) e primeiras metatarsofalângicas (MTFs) (0-5)
 - 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0
 - 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1
 - 1 a 3 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª IFT, IFTs proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 2
 - 4 a 10 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª ITF, ITFs proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 3
 - mais de 10 articulações (no mínimo, uma pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5
2. Sorologia (0-3)
 - FR e anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) negativos: 0
 - FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2
 - FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3
3. Duração dos sintomas (0-1)
 - menos de 6 semanas: 0
 - igual ou superior a 6 semanas: 1
4. Reagentes de fase aguda (0-1)
 - proteína C reativa (PCR) e velocidade de sedimentação globular (VHS) normais: 0
 - PCR ou VHS alteradas: 1

*Pontuação de, pelo menos, 6 em 10 devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica em ao menos uma articulação, que não seja justificada por outra causa.

b. Recomendações Gerais para Diagnóstico de artrite reumatoide (AR) segundo Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas SAS/MS 2013-2014

- achados clínicos e exames complementares;
- diagnóstico diferencial de AR, considerando-se artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoriática, entre outras;
- a titulação de fator reumatoide (FR);
- a titulação de anti-CCP, devendo ser utilizado apenas se o FR for negativo ou em caso de dúvida diagnóstica;
- marcadores de atividade inflamatória (VHS e PCR);
- radiografia simples deve ser realizada para avaliação diagnóstica e prognóstica de AR; ultrassonografia e ressonância magnética podem ser solicitadas na AR inicial sem erosões à radiografia;
- algum índice combinado de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, tal como a avaliação da capacidade funcional (Questionário de avaliação de saúde, do original em inglês *Health Assessment Questionnaire* – HAQ), devem ser utilizados regularmente no momento do diagnóstico e no monitoramento de AR; e
- na avaliação inicial de AR, fatores de mau prognóstico devem ser pesquisados.

Estabelecido o diagnóstico clínico, é importante identificar as condições que caracterizam mau prognóstico da doença: gênero feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação [VHS] ou proteína C reativa [PCR]) persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória da doença, presença precoce de erosões na evolução da doença e marcadores genéticos (alelos do HLADRB1 – não estão disponíveis na rotina clínica). Algumas manifestações extra-articulares caracterizam-se por nódulos reumatoides, derrame pleural, vasculite, episclerite e escleromalacia perforante, entre outras.

Sabe-se que a AR tem progressão evolutiva até perda de função e manifestações extra-articulares. O tratamento disponível não é capaz de promover sua cura, trazendo ao paciente elevado prejuízo socioeconômico. Os objetivos do tratamento da AR estão, portanto, relacionados com a diminuição dos sintomas, o controle da atividade inflamatória para evitar progressão exacerbada da doença e, principalmente, o alívio das dores e a remissão da doença, contribuindo para a melhora na qualidade de vida do paciente. No manejo da AR, recomenda-se monitoração rigorosa da atividade da doença, devendo ser avaliada por diversos índices que incluem contagem do número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação da capacidade funcional e avaliações subjetivas do médico e do paciente sobre sua condição. As terapias disponíveis devem ser empregadas sequencialmente até que índices baixos e remissão da doença sejam alcançados para garantir melhores desfechos clínicos.

Caso clínico

L. S., feminina, 64 anos, casada, costureira de uma fábrica de roupas, não fumante, portadora de hipertensão arterial há 8 anos, controlada com tratamento farmacológico (25 mg de atenolol, por via oral [VO], uma vez ao dia). Em consulta de rotina ao cardiologista relatou que, há aproximadamente 4 meses, começou a sentir as articulações dos dedos das mãos inchadas, quentes e dolorosas, associada à rigidez matinal nas articulações que perdurava por até 2 horas e relacionou esses sintomas à grande carga de trabalho manual da sua atividade profissional. Progressivamente, passou a sofrer também de fortes dores nas articulações das mãos e dos pés, posteriormente envolvendo punhos, cotovelos, ombros, joelhos e região cervical. Episódios de dor de cabeça, que perduravam por horas, passaram a ser frequentes e também câibras na região da coxa, que ocorriam pelo menos duas vezes ao dia. Referiu que, após o início dos sintomas, passou a ter extrema dificuldade para executar sua atividade profissional e de cuidado pessoal (pentear-se, escovar os dentes), principalmente pela manhã, mesmo após o alívio da rigidez. Além disso, relatou cansaço, sensação de sono não reparador, maior irritabilidade e inapetência. Diante do quadro, a paciente foi encaminhada para uma consulta com reumatologista. Na consulta, ao exame físico, articulações metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, punhos e joelhos estavam edemaciadas e quentes. Também apresentava restrição e dor à movimentação em cotovelos, ombros, tornozelos e articulações metatarsofalângicas. A dor era relatada como moderada em escala análogo-visual para dor (EAV = 5) [dor leve – EAV = 0-3, moderada – EAV = 4-6 e intensa – EAV = 7-10]. Nos exames complementares, observou-se a presença de FR > 20 UI/mL, de anti-CCP > 60 UI/mL, de PCR > 6,0 mg/L e VHS = 55 mm/h [Valores de referência: FR (negativo: <20 UI/mL; positivo: >20 UI/mL); anti-CCP (normal < 20 UI/mL; fracamente positivos de 20 a 39 UI/mL; moderadamente positivo de 40 a 59 UI/mL; fortemente positivo > 60 UI/mL); PCR negativo: < 6,0 mg/L e positivo: > 6,0 mg/L) e VHS (mulheres: < 20 mm/hora com idade < 50 anos; < 30 mm/hora com idade > 50 anos; homens: < 15 mm/hora com idade < 50 anos; < 20 mm/hora com idade > 50 anos)]. A radiografia evidenciou erosões marginais em metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e derrame em ambos os joelhos. Após a aplicação de um dos índices de atividade de doença, o reumatologista avaliou que a paciente apresentava alta atividade.

Após a confirmação do diagnóstico de AR, levando em conta os critérios da American College of Rheumatology e da European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) de 2010 e as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia, considerando ainda a alta atividade de doença e a presença de diversos fatores de pior prognóstico, em especial soropositividade para FR e anti-CCP e presença de múltiplas erosões em fase inicial de doença, o tratamento farmacológico escolhido para evitar progressão da doença foi com o metotrexato (MTX). Foram utilizados 15 mg/semana, VO, com previsão de aumento até 20 a 25 mg/semana, se necessário (grau de recomendação A), e corticoterapia (prednisona 10 mg/dia por 2 semanas e 5 mg/dia por 3 meses, VO) (grau de recomendação A). Para alívio das dores e inflamação, o médico prescreveu um anti-inflamatório não esteroide (AINE) oral (500 mg de naproxeno, 2 vezes ao dia, VO) (grau de recomendação A) por 2 meses, associado ao uso do antissecretor omeprazol (20 mg/dia, em jejum pela manhã, VO) (grau de recomendação D) até a consulta de retorno.

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da AR deve ser realizado logo após a confirmação ou elevada suspeita desse diagnóstico e consiste em controlar processo inflamatório, aliviando a dor e a limitação funcional em curto prazo, evitando lesão articular e deformidades em longo prazo. Para controle mais imediato do processo inflamatório e dor, são comumente indicados AINEs (Tabela 4-1 do Capítulo 4) e anti-inflamatórios esteroides (AIEs – Tabela 12-2). Os AINEs têm sua escolha individualizada de acordo com o paciente, pois não apresentam superioridade entre as classes (para obter mais informações sobre os AINEs, consulte o Capítulo 4).

Tabela 12-2

Fármacos anti-inflamatórios esteroides (AIEs) utilizados na artrite reumatoide

Fármaco	Dose e via	Farmacocinética	Efeitos adversos	Contraindicações	Interações farmacológicas
Prednisona	Dose inicial: 0,3 a 1 mg/ kg/dia, VO	Pico plasmático: 2 h T½: 3,4 a 3,8 h. Metabolização hepática e excreção renal	Hiperglicemia, distribuição anômala de gorduras, redução de massa muscular, hipocalcemia e reabsorção óssea, supressão do eixo HHA; efeitos no TGI, euforia, ansiedade; edema, HAS; aumento da pressão intraocular	Hipersensibilidade ao fármaco ou classe; Tuberculose sem tratamento	Indutores de enzimas hepáticas: estrógenos, clozapina, nifedipino, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, bupropiona, fluconazol, ácido acetilsalicílico Antiácidos interferem em sua absorção. Diminuem a eficácia de anticoagulantes
Prednisolona		Pico plasmático: 1 h T½: 2,1 a 3,5 h Metabolização hepática e excreção renal			
Budesonida	9 mg/dia, VO	T½: 2 a 3,6 h. Metabolização hepática e excreção renal			
Metilprednisolona (succinato)	1.000 mg/dia, IV (administrados durante pelo menos 2 h), por 3 dias consecutivos (pulsoterapia)	Pico plasmático: 1 h T½: ~ 3 h Metabolização hepática e excreção renal			
Metilprednisolona (acetato)	40 a 80 mg, a cada 3 meses intra ou periarticular	T½: 2 a 3 h Metabolização hepática e excreção renal	Atrofia de tecidos moles, ruptura de tendão, infecção secundária e artrite pós-aplicação	Hipersensibilidade ao fármaco ou classe: - artrite infecciosa; - artrite monoarticular; - uso de anticoagulante ou anormalidades de coagulação; - diabetes não controlado	

VO: via oral; IV: via intravenosa; COX-2: enzima ciclo-oxigenase 2; HHA: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; T½: tempo de meia-vida.

Os AIEs, relacionados com o alívio da inflamação e da dor, atualmente parecem também atuar como modificadores do curso da doença, como na artrite reumatoide, diminuindo a progressão do dano em articulações. As doses de corticoides são

categorizadas com base na dose equivalente de prednisona diária: baixa (< 7,5 mg), média (> 7,5 mg a ≤ 30 mg), alta (> 30 mg a ≤ 100 mg), muito alta (> 100 mg) e pulsoterapia (≥ 250 mg).

Mecanismos de ação dos AIE estão vinculados a efeitos não genômicos e genômicos (Figura 12-1). Os efeitos não genômicos são desencadeados em minutos e estão associados à ativação de receptores de membrana específicos de glicocorticoides. Entre os tecidos e sistemas-alvo dos efeitos rápidos de corticoides estão tecido muscular, pâncreas, coração, tecido adiposo, sistema imune e cérebro. Os corticoides, por exemplo, inibem a contração do músculo liso da traqueia, via ação rápida, não genômica, que não é bloqueada por antagonista de receptor de corticoide intracelular, o mifepristone. Esse rápido efeito inibitório dos corticoides nos neurônios do PVN (núcleo paraventricular hipotalâmico) suprime entradas (*inputs*) corticoides e/ou facilitam as inibitórias. Inibem, também, correntes excitatórias pós-sinápticas glutamatérgicas nas células neuroendócrinas. Contribuindo para esse efeito não genômico, os endocanabinoides endógenos, via receptor CB₁, atuam como mensageiro retrógrado, inibindo a liberação de glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA).

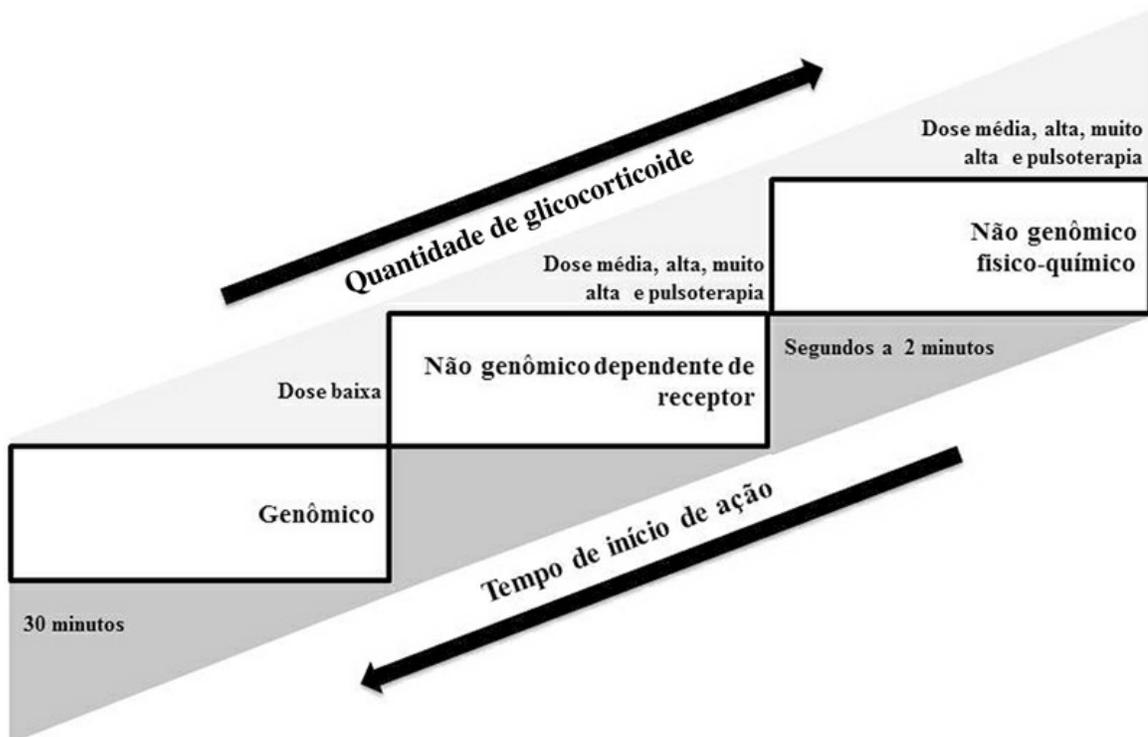


FIGURA 12-1 Efeitos genômicos e não genômicos dos AIEs. As doses de corticoides são categorizadas com base na dose equivalente de prednisona diária: baixa (< 7,5 mg), média (> 7,5 mg a ≤ 30 mg), alta (> 30 mg a ≤ 100 mg), muito alta (> 100 mg) e pulsoterapia (≥ 250 mg). Em doses baixas, ocorrem ações dependentes de modificação do genoma. Em doses médias, altas, muito altas e pulsoterapia, ocorre ação genômica, não genômica dependente ou não de receptor de

membrana. Entretanto, à medida que a dose é aumentada, a ação não genômica não dependente de receptor de membrana torna-se mais relevante quando comparada à ação dependente de receptor de membrana.

A atividade não genômica dos AIEs também está envolvida com redução da ação da histamina, redução da síntese de prostaglandinas e ativação do plasminogênio. O efeito anti-inflamatório dos AIEs está relacionado com a inibição da produção de prostaglandinas por meio de três mecanismos independentes: indução e ativação de anexina I (também chamada de lipocortina-1, importante inibidor da fosfolipase A₂ citosólica), indução de MAPK (do termo inglês, *mitogen activated protein kinases*) fosfatase 1 e a supressão da transcrição da ciclo-oxigenase 2. É importante ressaltar que o organismo produz glicocorticoides, por meio da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). A administração prolongada de corticoides exógenos promove a supressão desse eixo, portanto, a retirada desse fármaco deve ser lenta e gradual, evitando a supressão de adrenal.

Por outro lado, efeitos na síntese de proteínas regulatórias resultantes da atividade genômica dos corticoides iniciam-se após 30 minutos, podendo levar horas ou dias para que mudanças ocorram na célula, tecido ou órgão. Efeitos moleculares (genômicos) são decorrentes da entrada da molécula de corticoides por difusão passiva na célula e ligação ao receptor citoplasmático próprio, formando complexo ativado corticoide-receptor que migra até o núcleo e altera transcrição de 10 a 100 genes. Dentro do núcleo ocorre alteração da transcrição de genes vinculados à inflamação e à imunidade. A ativação se dá pela ligação de dois complexos corticoide-receptor ao gene promotor regulado pelo corticoide, desencadeando supersensibilização (*up-regulation*) na síntese de proteínas regulatórias. Em contrapartida, a supressão está vinculada à interferência de um complexo corticoide-receptor na atividade de transcrição de fatores pró-inflamatórios, como o fator nuclear *kappa* B (NFkB), promovendo dessensibilização (*down-regulation*) da síntese de proteínas pró-inflamatórias. Destas, salienta-se a inibição do fator nuclear NFkB e do AP1, fatores-chave de transcrição na resposta inflamatória.

Efeitos no sistema imunológico celular dos corticoides são decorrentes da linfopenia em razão da redistribuição aos órgãos linfáticos, alterações nas células de adesão e eventualmente apoptose. A amplificação linfocitária encontra-se afetada pela diminuição de IL-2, predominantemente os linfócitos T e, entre estes, os do tipo CD4 inibindo a resposta Th1 e Th2. Para alterar linfócitos B, são necessários níveis plasmáticos de corticoides muito altos, como ocorre na pulsoterapia. Já a neutrofilia é decorrente da diminuição da marginação endotelial e do aumento da saída de neutrófilos da medula óssea para o sangue, diminuindo a migração para vasos e tecidos. Isso ocorre por causa do aumento da anexina, da vasoconstrição e da diminuição da permeabilidade vascular. Enquanto os eosinófilos diminuem em número e ação, uma vez que os corticoides induzem a apoptose destas células por um mecanismo associado à redução na produção de fatores de sobrevivência de eosinófilos, a exemplo da IL-5 e do fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos.

Para pacientes com doenças hepáticas prescreve-se preferencialmente prednisolona,

uma vez que é o metabólito ativo da prednisona, prescindindo desse processo metabólico. Esses fármacos podem ainda ser utilizados diretamente na articulação por meio de infiltrações. No entanto, deve-se evitar que uma mesma articulação sofra tal procedimento por mais de 3 a 4 vezes por ano. O uso de anti-inflamatórios (AINEs e AIEs) na AR pode ser de duração mais prolongada e, para minimizar os efeitos gastrintestinais, deve-se considerar o uso de antissecretores, como inibidores da bomba de prótons. Especificamente para AIE, caso a indicação de uso ultrapasse mais de 3 meses, deve-se fazer suplementação de vitamina D e de cálcio.

Para controlar atividade da AR e evitar lesão articular, são utilizados os fármacos antirreumáticos modificadores de doenças (DMARDs, do termo em inglês *disease-modifying antirheumatic drug*), que são subclassificados em sintéticos (Tabela 12-3) e biológicos (Tabela 12-4). No tratamento da AR, entre os sintéticos, o MTX é considerado padrão-ouro, tendo eficácia comprovada, baixo custo e perfil de segurança tolerável. Considerando seu uso prolongado, deve-se associar ao ácido fólico, minimizando efeitos colaterais, como estomatite, intolerância gastrointestinal e anemia. Nova geração de DMARD sintéticos vem sendo desenvolvida, com capacidade de inibição específica de cinases que participam da sinalização intracelular de citocinas, interferindo em sua ação. O tofacitinibe, um inibidor de tirosina cinase intracelular, do tipo Janus Kinase (JAK), já está aprovado para o tratamento da AR, sendo, no momento, recomendado para fases mais posteriores do tratamento, após falha dos DMARDs sintéticos tradicionais.

Tabela 12-3

Quadro comparativo da farmacologia dos anti-inflamatórios esteroides (AIEs) em relação à hidrocortisona

Tempo de ação	Curta ação		Média ação			Longa ação	
	Cortisona	Hidrocortisona	Prednisona	Prednisolona	Metilprednisolona	Dexametasona	Betamet
Dose equivalente (mg)	25	20	5	5	4	0,75	0,75
Potência glicocorticoide	0,8	1	4	4	5	20-30	20-30
Potência mineralocorticoide	2+	2+	1+	1+	0	0	0
Vida média plasmática (min)	30-90	60-120	60	115-212	180	100-300	100-300
Vida média biológica (h)	8-12	8-12	24-36	24-36	24-36	36-54	36-54

Tabela 12-4

Fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) sintéticos utilizados na artrite reumatoide

Fármaco (grau de recomendação)	Mecanismo de ação	Dose e via	Farmacocinética	Efeitos adversos	Monitoramento de parâmetro
--------------------------------	-------------------	------------	-----------------	------------------	----------------------------

MTX (A)	Inibição da síntese do ADN, ARN, timidinato e proteínas pela inibição da enzima di-hidrofolato Redutase evitando a redução de di-hidrofolato a tetraidrofolato ativo	10 a 30 mg/semana VO, IM ou SC, aumentar 5 a 7,5 mg/mês até 25 mg/semana em 3 meses de uso	Pico plasmático: VO: 1 a 2 h IM: 30 a 60 min T½: 3 a 10 h em baixas doses e 8 a 15 h em altas doses, compostos ativos permanecem nos tecidos por dias ou meses Tempo médio de início de resposta: 3 a 6 semanas Metabolismo hepático e excreção renal	Anemia, neutropenia, náusea e vômitos, mucosite e elevação de enzimas hepáticas; convulsões, febre, sonolência, calafrios, infecções; menos frequentes: pneumonia intersticial	Hemograma, creatinina, AST e ALT cada 1 a 3 meses
Leflunomida (A)	Inibição da enzima di-hidrorotato desidrogenase, envolvida na síntese da pirimidina, apresentando atividade antiproliferativa	20 mg/dia ou em dias alternados, VO	Pico plasmático: 6 a 12 h T½: 19 dias Tempo médio de início de resposta à terapia: 4 a 6 semanas. Metabolismo hepático e eliminação por secreção biliar	Náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, perda de apetite e de peso, agranulocitose, leucocitose, leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia, cefaleia, convulsões, infertilidade masculina, pneumonia, fibrose pulmonar intersticial, febre, alterações das enzimas hepáticas, hepatotoxicidade, exantema cutâneo, miocardite, taquiarritmias, hipertensão arterial sistêmica, alterações dentárias, fraqueza, sonolência, formigamentos, ansiedade, depressão, hiperlipidemia e hipertireoidismo	
Sulfassalazina (A)	Inibição: - da produção de prostaglandinas - de funções neutrofilicas e linfocitárias - da quimiotaxia - de enzimas dependentes do folato	500 mg/dia e, após 1 semana, aumentar de 2 a 3 g/dia, divididos em 2 a 3 administrações, VO	Pico plasmático: 3 a 12 h T½: 7,6 ± 3,4 h Tempo médio de início de resposta: 9 semanas Metabolização hepática e excreção biliar	Anorexia, náusea, vômitos, exantema cutâneo, aumento da sensibilidade aos raios solares, elevação de enzimas hepáticas e úlceras orais, Graves: miocardite, pneumonia de hipersensibilidade,	

				manifestações neurológicas, falência hepática aguda e alterações da fertilidade masculina	
Sulfato de hidroxiquina (A)	Atividade anti-inflamatória: - estabilização das membranas lisossomais - inibição de enzimas lisossômicas - da quimiotaxia; fagocitose de polimorfonucleares - interferência na produção de PCs entre outras	6 mg/kg/dia até a dose máxima de 400 mg/dia, VO	Pico plasmático T _{1/2} : 40 dias Tempo médio de início de resposta: 3 a 6 meses Metabolização hepática e excreção renal e biliar	Náusea, vômitos, dor abdominal, queda de cabelo, cansaço, movimentos involuntários, hiperpigmentação da pele, cefaleia, tontura, cardiomiopatia e retinopatia, anemia aplásica, agranulocitose	Avaliação oftalmológica inicial e anual, após anos, e anual para pacientes com fatores de risco para maculopatia
Difosfato de cloroquina (C)		4 mg/kg/dia até a dose máxima de 250 mg/dia, VO	Pico plasmático: 2 h T _{1/2} : 60 dias Tempo médio de início de resposta: 3 a 6 meses Metabolização hepática e excreção renal	Sulfato de hidroxiquina: maior segurança, sobretudo oftalmológica	Hemograma, AST e ALT cada 1 a 3 meses
Tofacitinibe	Inibição preferencial da JAK1/JAK3	5 mg/ 2 vezes ao dia, VO	Pico plasmático: 0,5 a 1 h T _{1/2} : 3 h Metabolização hepática e excreção renal	Aumento do risco de infecções graves, tuberculose e herpes-zóster	Avaliação inicial de tuberculose latente e hepatite viral latente Hemograma, avaliação de função renal; dosagem de enzimas hepáticas e lipidograma

VO, via oral; IM, intramuscular; SC, subcutânea; ADN,: ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; ARJ, artrite reumatoide juvenil; PG, prostaglandinas; MTX, metotrexato.

Os DMARDs biológicos (Tabela 12-5) podem ser anticorpos monoclonais, geralmente da classe IgG (nomenclatura com o sufixo “mab” pela Organização Mundial da Saúde [OMS] e “mabe” no Brasil) ou receptores solúveis de citocinas, proteínas de fusão recombinante compostas pelo receptor em questão relacionado com a fração Fc da IgG₁ (terminação “cept” pela OMS e “cepte” no Brasil). Foram especificamente desenvolvidos para inibir a ação de citocinas pró-inflamatórias ou de linfócitos T e B, críticos na fisiopatologia da AR. Ao contrário dos DMARDs sintéticos, os DMARDs biológicos não devem ser prescritos em associação entre si, devido à sinergia em seus efeitos adversos. Devem, porém, ser preferencialmente associados ao MTX dado o efeito sinérgico, provavelmente relacionado com a inibição de produção de anticorpos contra os fármacos biológicos, proteínas estranhas ao organismo.

Tabela 12-5

Fármacos biológicos modificadores do curso da doença utilizados na artrite reumatoide

Fármaco (grau de recomendação)	Mecanismo de ação	Dose e via	Farmacocinética	Efeitos adversos	Monitoramento de parâmetros
Abatacepte (A)	Inibição da ativação dos linfócitos T, ao inibir sua via de coestimulação	Dose de acordo com o peso: < 60 kg: 500 mg 60-100 kg: 750 mg > 100 kg : 1 g nas semanas 0, 2 e 4 e manter 1 g/mês, IV	T _{1/2} : 13 dias Excreção renal	Reações no local da aplicação, cefaleia, náuseas, risco de infecções, anemia, leucopenia ou trombocitopenia, elevação da AST e ALT	Avaliação inicial de tuberculose latente ou ativa (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico) Hemograma, AST e ALT: a cada 1 a 3 meses Monitorar infecções *Colesterol total, HDL, LDL, triglicérides: a cada 6 a 12 meses
Adalimumabe (A)	Inibição do TNF- α , ao se ligar aos seus receptores na superfície celular	40 mg/15 dias, SC	Pico plasmático: 131 h T _{1/2} : 2 semanas Tempo médio de início de resposta: 24 h a 7 dias Excreção renal	Reações no local da aplicação como coceira e dor; tosse, náuseas, vômitos, alteração na pressão arterial; infecções fúngicas e bacterianas oportunistas Anemia, leucopenia ou trombocitopenia, elevação da AST/ALT	
Certolizumabe (A)	Inibição do TNF- α ao se ligar às suas apresentações solúvel e associada à membrana	400 mg/2 semanas nas semanas 0, 2 e 4; após, 200/2 semanas ou 400 mg/4 semanas, SC	Pico plasmático: 54 a 171 h T _{1/2} : 14 dias Excreção renal		
Etanercepte (A)	Inibição do TNF- α , ao se ligar à sua forma solúvel e ao TNF- α ligado à superfície celular	2 5mg 2x/semana ou 50 mg/semana, SC	Pico plasmático: 69 \pm 34 h T _{1/2} : 72 a 132 h Tempo médio de início de resposta: 1 a 2 semanas		
Golimumabe (A)	Inibição do TNF- α ao se ligar às formas solúvel e transmembrana	50 mg/mensalmente, SC	Pico plasmático: 2 a 6 dias T _{1/2} : 2 semanas Metabolização hepática e excreção renal		
Infliximabe (A)	Inibe o TNF- α ao se ligar às formas solúveis e transmembrana de TNF- α	3 a 5 mg/kg/dose nas semanas 0, 2 e 6, seguida pela mesma dose a cada 608 semanas, IV	T _{1/2} : 12,4 dias para adultos e 13,2 dias para crianças Tempo médio de início de resposta: 3 a 7 dias Excreção renal		
Rituximabe (A)	Provoca a destruição dos linfócitos B, ao se ligar aos marcadores CD20 na superfície	500 mg a 1 g nos dias 0 e 14 (1-2 g/ciclo), IV	T _{1/2} : 18 dias. Tempo médio de início de resposta: 2 semanas Excreção renal	Reações no local da aplicação, cefaleia, náuseas, risco de infecções, anemia, leucopenia ou	

	dessas células			trombocitopenia, elevação da AST/ALT
Tocilizumabe* (A)	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de IL-6	8 mg/kg/dose a cada 4 semanas, dose máxima de 800 mg, IV	T _{1/2} : 11 a 13 dias, de acordo com a dose Tempo médio de início de resposta: 2 semanas Excreção renal	Reações no local da aplicação, urticária, dor de cabeça, feridas na boca, risco aumentado a infecções, neutropenia, trombocitopenia, elevação da AST/ALT, elevação de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos

IV, intravenosa; SC, subcutânea; TNF- α , fator de necrose tumoral α ; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; IL-6, interleucina 6; T_{1/2}, tempo de meia-vida;

Estudos clínicos mostram que a associação de corticoides aos agentes DMARDs promovem redução dos sintomas e da progressão da doença, podendo-se alcançar remissão completa principalmente no estágio inicial da AR. E, em último caso ou em situações realmente necessárias, como em pacientes que apresentam manifestações extra-articulares graves, alguns fármacos imunossupressores podem ser prescritos (Tabela 12-6), incluindo a pulsoterapia de metilprednisolona e/ou ciclofosfamida.

Tabela 12-6

Fármacos imunossupressores utilizados na artrite reumatoide

Fármaco (grau de recomendação)	Mecanismo de ação	Dose e via	Farmacocinética	Efeitos adversos	Monitoramento de parâmetros	Cc
Azatioprina (A)	Inibição do metabolismo de purinas, com inibição de síntese de ADN, ARN e proteínas	1 a 3 mg/kg/dia aumento mensal de 0,5 a 2,5 mg/kg/dia (dose máxima), VO	Pico plasmático: 1 a 2 h T _{1/2} : 5 h T _{1/2} intraeritrocitária: 3 a 13 dias. Tempo médio de início de resposta: 2 a 3 meses Metabolização hepática e excreção renal	Anemia, leucopenia ou trombocitopenia Elevação da AST/ALT Náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, perda de cabelo, febre, calafrios, edema de vias aéreas, pneumonia intersticial, hipotensão, bradicardia, entre outras	Hemograma, AST e ALT: a cada 1 a 3 meses	H T Ir Ir H
Ciclofosfamida (D)	Ação alquilante sobre ADN, redução de síntese de ADN e proliferação	2,5 mg/kg/dia, VO Pulsoterapia mensal com 600 mg a 1	Pico plasmático: 1 h T _{1/2} : 3 a 12 h Metabolização hepática e excreção renal	Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia Cistite hemorrágica; elevação da	Hemograma, exame comum de urina: 2 semanas após cada infusão	T C C

	celular	g/m ² de superfície corporal, a cada 4 semanas, IV		AST/ALT Miocardite, fibrilação atrial, queda de cabelo, úlceras orais, falência renal, amenorreia, azoospermia e oligospermia, hipogonadismo, infertilidade, broncoespasmo, edema pulmonar, falência respiratória		C
Ciclosporina (A)	Inibição de produção de IL-2; e inibição da ativação de linfócitos T por IL-2	3 a 5,0 mg/kg/dia em 2 administrações e aumentar 0,5 a 0,75 mg/kg/dia a cada 2 ou 3 meses caso não haja resposta até 4 mg/kg/dia, VO	Pico plasmático: 3,5 h T _{1/2} : 5 a 18 h Tempo médio de início de resposta: 4 a 8 semanas Metabolização hepática e excreção renal e biliar	Alteração renal, HAS, aumento nos níveis de creatinina, de colesterol e de triglicerídeos; convulsões, ansiedade, depressão, unhas e cabelos quebradiços, ginecomastia, entre outras	Pressão arterial e função renal (creatinina): a cada 1 a 3 meses	T H

VO, via oral; IV, via intravenosa; TGI, trato gastrointestinal; ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; IL-2, interleucina 2; HAS, hipertensão arterial sistêmica; T_{1/2}, tempo de meia-vida.

A primeira etapa de tratamento preconizada para a AR é o uso de DMARD sintético, como MTX, preferencialmente em monoterapia. Este fármaco tem sido considerado padrão no tratamento inicial da AR. Em caso de contraindicações de seu uso, pode-se prescrever leflunomida (grau de recomendação A) ou sulfassalazina (grau de recomendação A). Bem como, em casos que a paciente não apresente fatores de mau prognóstico, podem-se ainda prescrever os antimaláricos hidroxicroloquina (grau de recomendação A) ou cloroquina (grau de recomendação C). Para a paciente do caso clínico, o médico optou pela indicação do MTX, em razão do grau de lesão e da severidade nos achados. Considerando a ação gradual do MTX (início entre 1 e 3 meses, pico de ação após 6 meses), foi prescrita prednisona oral, cobrindo o período de latência, reduzindo dor e inflamação, propiciando o retorno da paciente à atividade profissional e aos cuidados pessoais. Foram solicitados retornos mensais e bimensais até remissão ou baixa atividade da doença, conforme o índice de atividade empregado pelo médico. Além disso, exames bioquímicos como hemograma, creatinina e enzimas hepáticas para monitoração dos efeitos adversos do MTX devem ser realizados a cada 4 a 12 semanas.

Caso clínico

No primeiro retorno ao reumatologista, após 2 meses do início do tratamento, a paciente demonstrou controle parcial da atividade da doença, mas ainda não se encontrava em

remissão. Como não apresentou efeitos adversos significativos com o uso de MTX, como anemia, hepatotoxicidade e problemas gastrintestinais, a dose foi aumentada para 25 mg/semana, em uso subcutâneo (SC) para garantir melhor absorção desta dose mais elevada. No retorno da consulta após mais 2 meses, a paciente persistia com atividade moderada da doença, e o médico optou por adicionar outro DMARD sintético, a hidroxicloroquina (400 mg/dia, VO). Apesar de pouco frequente, o principal efeito adverso relacionado com a hidroxicloroquina é a retinopatia (grau de recomendação D); foi, portanto, recomendada uma avaliação inicial pelo oftalmologista e revisões regulares (a cada 5 anos, ou mesmo anuais em pacientes idosos ou com alguma lesão retiniana).

Com este protocolo farmacológico, a paciente apresentou remissão da doença por 2 anos, conforme a escala empregada pelo médico, sem desenvolvimento de novas erosões, mas mantendo dose baixa de prednisona, entre 2,5 e 5 mg/dia. Entretanto, após esse período, houve nítida recaída. A paciente passou a apresentar atividade moderada, com edema e dores articulares. Diante dessa situação, o médico prescreveu tratamento de segunda linha para a paciente conforme as Diretrizes Brasileiras, que indicam a utilização de associação de um DMARD sintético com um biológico. Para esse tratamento, o médico optou pela manutenção do MTX na dose de 15 mg/semana (VO) e associou ao etanercepte (50 mg/semana, SC) um receptor solúvel do TNF, inibidor da ação dessa citocina pró-inflamatória (grau de recomendação A). Dado o risco de tuberculose, foi feito um rastreamento anterior ao uso desse inibidor do TNF, incluindo histórico minucioso de exposição, radiografia e teste tuberculínico. Considerando o uso prolongado de corticoide, mesmo em dose baixa, orientou-se a paciente sobre a possibilidade de aparecimento de efeitos adversos relacionados com este fármaco: face em lua cheia, osteoporose, aumento da pressão arterial, diabetes esteroideogênico, acúmulo de gordura na região cervical e abdominal, perda muscular, fragilidade vascular, ganho ponderal, alterações no apetite, sono e humor.

Após um ano de tratamento, em consulta de rotina, L. S. relatou um período de intenso estresse familiar e apresentou piora em seu quadro clínico, com aparecimento de lesões isquêmicas digitais focais em falanges distais da mão direita e púrpuras na região abdominal, caracterizando quadro de vasculite reumatoide, uma das apresentações das manifestações extra-articulares. Considerando que não é recomendado o aumento de dose de etanercepte na vigência de resposta inadequada à associação ao MTX e ao aparecimento de manifestações extra-articulares, o médico progrediu para o tratamento de terceira linha de escolha, prescrevendo MTX na dose de 15 mg/semana (VO) associado ao rituximabe (1.000 mg IV, duas infusões com intervalo de 15 dias) (grau de recomendação A). É importante monitorar processos infecciosos que podem ser decorrentes do uso de rituximabe, visto que este fármaco promove a depleção de linfócitos B. A paciente L. S. apresentou melhora no quadro de AR, sendo periodicamente monitorada pelo reumatologista, mantendo sempre atividade baixa da doença.

Considerando que a AR é um processo progressivo e lento, trazendo prejuízo físico e emocional, terapias não farmacológicas, como apoio psicossocial, fisioterapia, terapia ocupacional devem sempre ser estimuladas. Além disso, como a AR é uma doença crônica e ainda sem cura, deve-se iniciar o tratamento promovendo-se orientação adequada ao paciente e aos familiares sobre o prognóstico da doença e os tratamentos farmacológicos disponíveis, bem como caracterizando os efeitos adversos deles provenientes, salientando que a intervenção cirúrgica é opção em

alguns casos.

Situações especiais

O tratamento da artrite idiopática juvenil (AIJ), anteriormente conhecida como artrite reumatoide juvenil (ARJ), classifica-se como AIJ oligoarticular, poliarticular e sistêmica, relacionadas respectivamente com o grau de acometimento à criança. O tratamento em crianças tem etapas semelhantes ao conduzido em adultos: inicia-se com AINE, preferencialmente o naproxeno, dada a frequência de dose (2×dia), que favorece sua adesão. Caso não haja controle somente com AINE, pode-se utilizar o MTX ou demais DMARDs sintéticos, a critério clínico. Se houver persistência da AR após 3 a 6 meses de tratamento, pode-se associar um DMARD biológico. A [Tabela 12-7](#) descreve a posologia recomendada para crianças.

Tabela 12-7

Posologia recomendada para crianças com AR, de acordo com as recomendações gerais para diagnóstico de AR segundo Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas SAS/MS 2013-2014

Fármaco	Posologia
Ibuprofeno	Crianças > 6 meses, 15 a 30 mg/kg/dia, VO, divididos em 8/8 h
Naproxeno	Crianças ≥ 2 anos, iniciar com 10 mg/kg/dia em 2 administrações (dose máxima: 1.000 mg/dia)
Metilprednisolona (acetato)	Dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/articulação
Metotrexato (MTX)	A partir de 2 anos, iniciar com 5 mg/m ² /semana podendo chegar a 15 mg/m ² /semana; associado a ácido fólico (5 a 10 mg/semana)
Sulfassalazina	A partir de 6 anos, iniciar com 10 mg/kg/dia em duas administrações e chegar a 30 a 50 mg/kg/dia em 2 administrações; dose máxima: 2.000 mg/dia
Adalimumabe	A partir de 4 anos, peso corporal entre 15 e 30 kg, administrar 20 mg, SC, 2 vezes/mês A partir de 4 anos, peso corporal > 30 kg, administrar 40 mg, SC, 2 vezes/mês
Etanercepte	A partir de 2 anos, peso ≤ 63 kg, administrar 0,8 mg/kg SC/semana até a dose máxima de 50 mg/semana A partir de 2 anos, peso > 63 kg, administrar 50 mg SC/semana.
Infliximabe	A partir de 6 anos, iniciar com 3 mg/kg/dose IV, nas semanas 0, 2, 6 e depois manter a mesma dose a cada 2 meses
Abatacepte	A partir de 6 anos, com peso < 75 kg, iniciar com 10 mg/kg IV nas semanas 0, 2, 4 e depois manter a mesma dose a cada mês A partir de 6 anos, com peso entre 75 e 100 kg, iniciar com 750 mg IV nas semanas 0, 2, 4 e depois manter a mesma dose a cada mês A partir de 6 anos, com peso > 100 kg, iniciar com 1.000 mg IV nas semanas 0, 2, 4 e depois manter a mesma dose a cada mês

VO, via oral; IV, via intravenosa; SC, subcutânea.

Outra situação especial importante a destacar é a artrite na gestação. A AR não promove qualquer alteração na fertilidade, no entanto os fármacos utilizados para tratá-la podem interferir na ovulação. Muitas mulheres relatam melhora da doença durante a gestação, porém 90% apresentam reativação da doença nos 3 primeiros meses após o

parto. Para o tratamento farmacológico, algumas considerações devem ser feitas: os AINEs não devem ser utilizados na concepção e nos 3 últimos meses de gestação (Categoria C), e os AIEs devem ser utilizados apenas em doses baixas (até 20 mg/dia de prednisona) (Categoria C). Antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina) e sulfassalazina têm-se mostrado fármacos seguros quando utilizados na gestação (Categoria B) e na amamentação. O MTX e a leflunomida são contraindicados de maneira absoluta na gestação e amamentação (Categoria X), enquanto a azatioprina, a ciclofosfamida e a ciclosporina não devem ser utilizadas na gestação e amamentação (Categorias D, D e C, respectivamente). O abatacepte, o rituximabe e o tocilizumabe devem ser evitados na gestação e na amamentação (Categoria C). Fármacos anti-TNF parecem seguros na gestação (Categoria B), necessitando de maiores esclarecimentos sobre os riscos. Durante a amamentação, a lactante pode fazer uso de AINEs (exceto de ácido acetilsalicílico) e AIEs em doses baixas. As pacientes em idade fértil com AR e em tratamento com fármacos que não podem ser usados no período gestacional devem ser obrigatoriamente orientadas a utilizar métodos contraceptivos seguros.

Referências

- Abasolo L, Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Tobias A, Rosales Z, Maria Leal J, et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):506–513.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580–1588.
- Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the Treatment of Rheumatic Diseases: An Update on the Mechanisms of Action. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(11):3408–3417.
- Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:552–562.
- Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2003;49(5S):S214–S224.
- Linley JE, Rose K, Ooi L, Gamper N. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*. 2010;459(5):657–669.
- Longui CA. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *Jornal de Pediatria*. 2007;83(Suppl 5).
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205–2219.
- Fármacos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatoide. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde* 2012, Ano VI n° 19.
- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IAP, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):135–174.
- Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):158–183: Erratum in: *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53(3):319.

- Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2007;35(1):35–50.
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Secretaria de Atenção à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria N° 710, de 27 de junho de 2013. Retificada em 06 de março de 2014 e 10 de junho de 2014.
- Rosenberg AE. Ossos, articulações e tecidos moles. In: Abbas AK, Fausto N, Kumar V, Cotran RS, Aster JC, Robbins SL, eds. *Robbins e Cotran: Patologia – Bases patológicas das doenças*. 8. ed Rio de Janeiro: Elsevier; 2010:1458.
- Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids- New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711–1723.
- Ruoff G. Rheumatoid Arthritis: early treatment with corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *A Special Supplement on Women's Health*. 2014;63(2):S27.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–639.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Ghogomu ET, Tugwell P. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ*. 2009;181(11):787–796.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–975.
- Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinology*. 2006;147(12):5549–5556.
- Todoerti M, Scirè CA, Boffini N, Bugatti S, Montecucco C, Caporali R. Early disease control by low-dose prednisone comedication may affect the quality of remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:139–145.
- van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Research & Therapy*. 2014;16(Suppl 2):S2.

Farmacologia da Alergia Tópica

Iraci L.S. Torres

Isabel Cristina de Macedo

Carla de Oliveira

A dermatite atópica (DA) é uma doença crônica inflamatória e pruriginosa da pele, de caráter recidivante, de etiologia multifatorial e de predomínio na infância. Tornou-se um problema de saúde crescente, sobretudo em crianças, em razão de sua alta prevalência associada à baixa qualidade de vida. De acordo com o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* – ISAAC (Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância), a prevalência do eczema em crianças com idade entre 6 e 7 anos e entre 13 e 14 anos tem aumentado progressivamente tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Em relação à prevalência, 85% dos casos manifestam-se na primeira infância, 50% no primeiro ano de vida e 30% do primeiro ao quinto ano. Por outro lado, 40% das crianças com DA no início da vida desenvolvem doenças alérgicas respiratórias até os 5 anos, como asma e rinite alérgica. O diagnóstico é essencialmente clínico, com base nas características histológicas, morfológicas e na distribuição das lesões cutâneas, associadas aos sinais clínicos. O tratamento compreende múltiplas abordagens terapêuticas, destacando-se orientação do paciente, controle da inflamação e restauração da barreira cutânea. Desse modo, o impacto da DA é avaliado em custos diretos, relacionados com os gastos com medicação, recursos médicos e hospitalares, entre outros; e em custos indiretos, relacionados com os transtornos causados em toda estrutura familiar do paciente, comprometendo o desempenho escolar, atividades de trabalho e lazer, independentemente da gravidade de acometimento.

Fisiopatologia da dermatite atópica

A fisiopatologia da DA é altamente complexa envolvendo fatores genéticos, imunológicos, ambientais como poeira, frio, calor, alterações da barreira cutânea e infecções. Para que as estratégias terapêuticas sejam adequadamente implantadas, faz-se necessário, portanto, um melhor entendimento de sua fisiopatologia. Prurido de intensidade variável, xerose cutânea (pele seca) e sinais de lesões de padrão eczematoso, são achados recorrentes. A presença de xerose cutânea é um achado comum e significativo, por ser a expressão clínica da anormalidade da barreira cutânea, sendo um parâmetro de diagnóstico e de acompanhamento. É fator determinante na precipitação do prurido espontâneo. As lesões da pele acometem as áreas extensoras e flexoras, com afinidade por fossas poplíteas e cubitais, dorso das mãos, tornozelos e pescoço. Pacientes com DA apresentam diminuição do limiar pruriginoso nas áreas acometidas, o que pode levar à exacerbação da lesão. O prurido apresenta um ritmo diário, com aumento no período noturno, provocando alterações de sono. Além do prurido e da xerose, outros sinais e sintomas presentes na dermatite atópica são importantes no diagnóstico desta afecção, como a presença de eritema e edema.

A DA é caracterizada por alterações na barreira cutânea e na resposta imunológica da pele conduzindo facilmente à inflamação. As alterações na constituição da barreira cutânea levam à perda de água, desencadeando xerose e maior suscetibilidade a lesões. A barreira epitelial na DA reduz os níveis das proteínas profilagrina e filagrina, cuja conversão da profilagrina em filagrina auxilia a manter a integridade da epiderme. A filagrina é uma proteína essencial para a formação da camada córnea, que estabelece a primeira barreira de proteção da pele, afastando substâncias e microrganismos e evitando a perda de fluidos. Atua também agregando queratina e outras proteínas às camadas mais superficiais da epiderme para a formação do estrato córneo.

Além de defeito na constituição proteica na DA, ocorre uma redução em lipídios intercelulares e uma proporção inadequada entre compostos do estrato córneo, como colesterol, ácidos graxos essenciais e ceramidas, que também contribuem para o estabelecimento da xerose. Ceramidas são as principais moléculas de retenção de água no espaço extracelular do estrato córneo. Os defeitos observados na DA reduzem o limiar de resposta ao prurido provocado pela ação de agentes irritantes, facilitando o aumento do trauma resultante do ato de coçar, piorando as lesões. Estas lesões provocam liberação pelos queratinócitos de citocinas e quimiocinas. Conseqüentemente, há a elevação dos níveis de fator de crescimento de colônias de granulócitos, fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$), interleucinas I beta ($IL-1\beta$) e 8 ($IL-8$), proteína quimioatrativa de monócito 1 (MCP-1), favorecendo a resposta inflamatória na pele.

A maioria dos pacientes com DA apresenta um conjunto de alterações genéticas na barreira da pele, exacerbando as respostas imunológicas influenciadas por fatores ambientais. Indivíduos alérgicos ou atópicos, quando em contato com baixas concentrações de alérgenos, desencadeiam produção contínua e acentuada de anticorpos da classe de imunoglobulina E (IgE). Essa imunoglobulina sensibiliza, inicialmente, mastócitos locais, provocando liberação de histamina e reações alérgicas imediatas. Em seqüência, a IgE excedente entra na circulação e liga-se a receptores, tanto em basófilos circulantes, como em mastócitos fixados nos tecidos por todo o organismo, desencadeando reações sistêmicas. A IgE ligada aos mastócitos provoca degranulação e liberação de histamina, causando prurido e eritema, observados na fase

aguda da DA. Ocorre também a liberação de interleucinas (IL-5 e IL-13) e TNF α pelos linfócitos T não diferenciados (LTH0) e de quimiocinas pelas células dendríticas (CDs), resultando na quimiotaxia de células do tipo TH2, que podem induzir apoptose de queratinócitos.

As alterações imunológicas cutâneas características da DA apresentam alto padrão de associação com doenças respiratórias, como asma e rinite alérgica. Cerca de 40% e 60% dos pacientes com esta dermatose apresentam manifestações alérgicas respiratórias associadas. A rinite alérgica pode ocorrer em 80% a 90% dos asmáticos, e 45% das crianças com dermatite atópica apresentarão asma em idade mais avançada. A alergia desempenha um papel fundamental no mecanismo da maior parte dos casos de DA. De tal modo, essa enfermidade é classificada em:

- extrínseca ou alérgica: ocorre em presença de sensibilização a alérgenos ambientais, níveis elevados de IgE e história pessoal e/ou familiar de atopia, correspondendo a 70% a 80% dos portadores da doença;
- intrínseca ou não alérgica: ocorre na ausência daquelas características, sendo menos frequente e de início mais tardio.

Evidências indicam que doenças atópicas têm uma base genética. Pais e irmãos com DA constituem um importante fator de risco ao desenvolvimento da enfermidade. Caso ambos os pais apresentem a doença, o filho terá 70% de chance de desenvolvê-la. O início precoce do eczema atópico é relacionado a fatores presentes do período da concepção até os 3 anos de idade, influenciando as fases iniciais de desenvolvimento da criança, tais como desenvolvimento fetal, respostas imunes no recém-nascido e exposição antigênica precoce.

Complicações na DA, em sua maioria, são decorrentes de agressão à pele, resultante de prurido, suscetibilidade à infecção ou inerentes a seu tratamento. Por exemplo, infecções estafilocócicas e estreptocócicas são frequentes e estão associadas à piora do eczema. Embora nem sempre se apresentem de modo evidente com lesões impetiginadas ou como foliculite; eventualmente se manifestam apenas com eritema generalizado de difícil controle. As infecções virais também incidem com maior frequência, especialmente herpes simples, molusco contagioso e dermatofitoses. Além disso, complicações oculares, como úlceras de córnea, ceratocone e catarata, são relatadas principalmente nas manifestações graves da DA.

Caso clínico

A. C. M., 15 anos, feminina, estudante, buscou atendimento apresentando intenso prurido e erupções difusas nas flexuras das articulações (fossa cubital, fossa poplíteia, tornozelo) e pescoço; entre os dedos das mãos e dos pés, com hiperlinearidade palmo plantar; e na parte posterior das orelhas, apresentando secreção neste local. Ao exame físico, foi constatada pele extremamente seca com áreas hipopigmentadas, vermelhidão e espessamento nas áreas contíguas às lesões, sem edema ou sangramento nas áreas lesadas. Na história clínica, a paciente apresentou seguidas crises de rinite alérgica e de asma durante a infância, episódios anteriores de erupções cutâneas com resolução espontânea e intensificação das erupções e prurido na pele nos últimos meses. A mãe da paciente apresentava o mesmo quadro clínico na infância, adolescência e por toda a vida adulta. A paciente relata que auxilia nos serviços domésticos da casa, fazendo uso de detergentes e outros materiais de limpeza.

Evolução do caso clínico

Hipótese diagnóstica: Com base na anamnese e no exame físico (relatados no caso clínico), a hipótese diagnóstica foi de dermatite atópica ou eczema atópico.

Tratamento inicial

A paciente foi orientada a suspender o contato com qualquer material de limpeza, ou proceder ao uso de luvas quando em contato com substâncias abrasivas, hidratando constantemente a pele, uma vez que na DA são observadas alterações do estrato córneo que resultam em intensa xerose. Considerando que a DA é uma doença inflamatória da pele, foi prescrito para a paciente um corticoide de uso tópico. O fármaco prescrito foi o valerato de betametasona a 0,01%, aplicado sobre as lesões 1 vez ao dia, por 5 dias, na forma farmacêutica de pomada, por ser mais eficaz na retenção de água na pele. Esse medicamento, de potência farmacológica moderada, é de primeira escolha no tratamento da DA.

Foi solicitado exame complementar (IgE) e retorno da paciente após 7 dias para reavaliação.

Primeira reavaliação

Na reavaliação da paciente, observou-se melhora no padrão da xerose difusa, do prurido, das erupções e do eritema nas regiões do joelho, tornozelo, pescoço, dos pés e da parte posterior do pavilhão auricular, denotando o uso adequado da loção de hidratação e da medicação tópica. As regiões palmares, punho e dobras cutâneas do cotovelo apresentavam, porém, aumento do prurido de intensificação noturna, com prejuízo do sono; exacerbação do eritema; aumento das erupções cutâneas e presença de fissuras.

A piora dos sinais clínicos nessas regiões, em detrimento da melhora esperada pelo uso do valerato de betametasona a 0,01%, sugere a manutenção ou até mesmo o aumento do contato com algum agente irritante desencadeante; suspeita que foi confirmada pelo relato da paciente. As regiões que não apresentaram melhora clínica estavam mais expostas às substâncias irritantes e a constantes lavagens impedindo a ação adequada da medicação de uso tópico. Tendo em vista o quadro clínico, foram reforçadas as orientações iniciais em relação ao contato com substâncias irritantes e hidratação da pele. O exame laboratorial da paciente apresentou um expressivo aumento de imunoglobulinas específicas, confirmando o diagnóstico de eczema atópico ou dermatite atópica. As orientações foram reforçadas, mantendo o tratamento tópico e, considerando a extensão e o desconforto causado pelas lesões, foi adicionalmente indicado tratamento sistêmico. Em razão da extensão das erupções cutâneas e do intenso prurido, foi indicada a associação, por via oral, de prednisona de 10 mg e hidroxizina de 25 mg 1 vez ao dia (anti-histamínico de primeira geração). Foi solicitado retorno da paciente após 7 dias para nova reavaliação.

Segunda reavaliação

Ao retorno da paciente, após 1 semana, foi observado um quadro de remissão dos sintomas, com franca melhora do eritema e das erupções cutâneas e desaparecimento do prurido, demonstrando adesão ao tratamento e seguimento das orientações não farmacológicas. Foram agendadas as próximas avaliações e reforçadas as orientações

em relação à hidratação constante, com reaplicação diária de emolientes pelo menos 2 vezes ao dia, na medida em que a hidratação é considerada um tratamento de manutenção para impedir futuras erupções, e evitação do contato com substâncias que possam desencadear novas crises.

Tratamento da dermatite atópica

Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da DA compreende a utilização de fármacos tópicos associados ou não a anti-histamínicos, reservando o tratamento com corticoterapia sistêmica apenas para situações em que o paciente é refratário ao tratamento tópico. Em casos nos quais a severidade da doença esteja estabelecida, a utilização de imunossupressores pode ser necessária. Um dos principais aspectos a ser tratado na DA é a inflamação resultante do processo de agressão sobre o estrato córneo que se encontra alterado nessa patologia. O emprego dos corticoides tópicos no manejo da inflamação apresenta bons resultados e menos efeitos adversos quando comparados aos corticoides de uso sistêmico e por isso têm sido amplamente utilizados.

Os corticoides tópicos têm propriedades anti-inflamatórias, imunossupressoras e vasoconstritoras. Os corticoides interagem com receptores citoplasmáticos específicos que migram até o núcleo onde regulam a expressão gênica de mediadores inflamatórios. Entre as proteínas que têm sua síntese induzida, estão as anexinas (lipocortinas) que modulam negativamente a atividade da fosfolipase A₂. Em processos inflamatórios, a ativação da fosfolipase A₂ promove a hidrólise de fosfolípidios de membrana, com liberação de ácido araquidônico, que é convertido em eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, prostacilinas e leucotrienos), contribuindo com a exacerbação da inflamação. Também diminuem o processo inflamatório ao inibirem a atividade de células dendríticas, consideradas as principais células formadoras de antígenos. Estas células são responsáveis pela transformação de linfócitos T *naïve* em linfócitos do tipo TH₂, impedindo a síntese de interleucinas inflamatórias, controlando, de maneira rápida, o prurido e as lesões eczematosas. Esse e outros mecanismos, além de ação sobre receptores de membrana justificam sua eficácia anti-inflamatória. Detalhes são descritos no [Capítulo 12](#).

Os corticoides tópicos apresentam eficácia tanto no tratamento quanto no controle de recidivas. São considerados fármacos de primeira escolha para o tratamento da inflamação tópica com nível de evidência Ib e grau de recomendação A ([Tabela 13-1](#)). Conhecer a potência deste grupo de fármacos é essencial para o adequado manejo dos fármacos. Sendo assim, deve-se usar sempre a menor potência possível. Os principais efeitos colaterais são atrofia cutânea, estrias, alterações de pigmentação, fragilidade vascular e erupção acneiforme. Efeitos sistêmicos, como supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), estão raramente presentes no uso tópico com exceção de uso por períodos prolongados em áreas extensas. Os corticoides tópicos devem ser usados por curto período de tempo e escolhido fármaco com menor potência possível para cada estágio da DA em crianças, idosos, grávidas e lactantes. Crianças apresentam uma pele

mais delgada e sensível, estando mais suscetíveis a reações locais e sistêmicas. Já a corticoterapia sistêmica não é tratamento de primeira escolha para a DA, sendo este recurso empregado no caso de pacientes refratários a outros tratamentos.

Tabela 13-1

Grau de recomendação e nível de evidência para o tratamento da dermatite atópica

Fármaco	Nível de evidência	Grau de recomendação
Corticoides tópicos	Ib	A
Inibidor da calcineurina (tacrolimo)	Ib	A
Anti-histamínicos	Ib	A
Antibioticoterapia sistêmica da infecção (curto prazo)	IIb	B

Outra classe de fármacos utilizada na DA, são os anti-histamínicos, que, apesar de não agirem na doença base, apresentam relevância clínica baseada no alívio de sintomas, como o prurido. É importante salientar que não é recomendado o uso de anti-histamínicos tópicos para o tratamento de pacientes com DA, dado o risco de absorção e de desencadeamento de dermatite de contato. Os anti-histamínicos sedativos (1ª geração) podem melhorar a qualidade do sono de adultos e de crianças com prurido intenso, podendo ser utilizados em curto prazo para esta finalidade. Os anti-histamínicos podem ter especial relevância clínica no tratamento de pacientes de DA associada a dermatografismo, rinite alérgica e asma brônquica, sendo as duas últimas condições bastante frequentes em pacientes atópicos. O emprego de anti-histamínicos apresenta nível de evidência IIb e grau de recomendação B (Tabela 13-1).

Em condições severas de DA, que não respondem adequadamente ao tratamento usual de primeira escolha, pode ser empregada imunossupressão sistêmica. Os imunomoduladores podem favorecer o controle da inflamação de difícil manejo. Apesar de não haver consenso, clinicamente a doença severa é definida como aquela que é resistente a corticoides tópicos potentes. A calcineurina é uma proteína presente no citoplasma de linfócitos e de células dendríticas, atuando como cofator para transcrição de interleucinas inflamatórias (IL2, IL3, IL4 e TNF-alfa). Os imunossupressores inibidores da calcineurina (ciclosporina, pimecrolimo, tacrolimo) são uma opção de tratamento para DA moderada a grave, e podem ser úteis no tratamento em longo prazo ou em DA leve com necessidade de reaplicação frequente, como no caso de eczema facial recorrente. Estes fármacos são conhecidos como poupadores de corticoides, reservando a corticoterapia para as crises. Os inibidores da calcineurina podem ser considerados uma terapia de segunda linha para tratamento intermitente, de curto prazo ou na contra-indicação aos corticosteroides tópicos. Além disso, podem constituir fármacos de escolha para o tratamento em longo prazo na DA crônica, evitando os efeitos adversos de corticoterapia sistêmica prolongada. Embora os resultados sejam promissores, é necessário monitorar cuidadosamente o tratamento com esses fármacos, pois em alguns casos podem afetar importantes sistemas enzimáticos. Dentre os inibidores da calcineurina, o tacrolimo é um fármaco que age primariamente na célula T da pele afetada, evitando sua ativação e suprimindo a

liberação de citocinas inflamatórias. Ao penetrar no citoplasma dos linfócitos, a molécula de tacrolimo liga-se à proteína intracelular FKBP-12, formando um complexo com cálcio, calmodulina e calcineurina, inibindo a atividade da fosfatase da calcineurina. Esse processo impede a defosforilação e a translocação do fator nuclear do linfócito T ativado (NF-AT) citoplasmático, impedindo a união com sua subunidade nuclear. Assim, na ausência dessa etapa, os linfócitos T não induzem a síntese e secreção de citocinas. Esse bloqueio na síntese de citocinas interrompe a cadeia de eventos que resulta nos sinais e sintomas da DA. O tacrolimo, portanto, mostra-se efetivo e bem tolerado no tratamento da dermatite atópica leve, moderada e grave de crianças e adultos. Em paciente pediátrico, com tendência evolutiva de melhora, é importante avaliar riscos e benefícios dos imunomoduladores, que, por vezes, podem apresentar efeitos colaterais irreversíveis. O tacrolimo, um inibidor da calcineurina empregado na DA, apresenta nível de evidência Ib e grau de recomendação A (Tabela 13-1).

Na ocorrência de colonização cutânea por *Staphylococcus aureus* ou outra bactéria, cuja casuística seja significativamente correlacionada com a gravidade clínica da DA, o uso de tratamento antibiótico sistêmico pode ser útil e necessário. A antibioticoterapia deve, porém, ser de curto prazo, evitando resistência bacteriana. A antibioticoterapia na DA complicada por infecção apresenta nível de evidência IIb e grau de recomendação B (Tabela 13-1). Além da infecção bacteriana, a DA podem ser acompanhada de outras infecções do tipo virais e fúngicas. Entre as infecções virais, a *Mollusca (averrucae vulgares)* e o eczema herpético (herpes-zóster) podem ser tratados com antivirais sistêmicos no adulto e tópicos quando em crianças. Do mesmo modo, as infecções fúngicas como dermatofito *Malassezia*, (tinea), podem ser tratadas com antimicóticos geralmente de uso tópico.

Em síntese, a DA é uma doença crônica complexa que pode cursar com inúmeras complicações, sendo a padronização de condutas terapêuticas útil no manejo destes pacientes. Cuidados inerentes à hidratação constante da pele, bem como evitação da exposição a ambiente que apresente alérgenos capazes de desencadear crises de DA, são fundamentais para impedir e aumentar os intervalos entre as crises. As classes farmacológicas aqui discutidas, que podem ser utilizadas no manejo DA, com respectiva posologia, duração do tratamento e mecanismo de ação, são apresentados na Tabela 13-2 a seguir.

Tabela 13-2

Tratamento farmacológico da dermatite atópica

Fármaco	Apresentação	Esquema posológico	Duração do tratamento
Uso tópico			
Potência muito elevada		Adultos: 1 a 3 × ao dia Crianças: 1 × dia	5 dias
Propionato de clobetasol a 0,05%	Creme ou pomada		
Propionato de halobetasol a 0,05%	Pomada		
Diacetado de diflorasona a 0,25%	Creme ou pomada		

Ancinonida a 0,1%	Pomada		
Fluocinonida a 0,05%	Creme, pomada ou gel		
Potência elevada		Adultos: 1 a 3 × ao dia Crianças: 1 × ao dia	5-7 dias
Dipropionato de betametasona a 0,05%	Creme		
Valerato de betametasona a 0,1%	Pomada		
Diacetato de diflorasona a 0,05%	Creme		
Acetonida de triancinolona a 0,1%	Creme		
Acetonida de fluocinolona a 0,2%	Creme		
Acetonida de fluocinolona a 0,025%	Pomada		
Potência moderada		Adultos: 1 a 2 × ao dia Crianças: 1 × ao dia	5-7 dias
Valerato de betametasona a 0,1%	Creme ou loção		
Butirato de hidrocortisona a 0,1%	Creme		
Valerato de hidrocortisona a 0,2%	Creme		
Fuorato de mometasona a 0,1%	Creme ou pomada		
Potência baixa		Adultos 1 a 3 × ao dia Crianças 1 × ao dia	Até 2 semanas
Desonida a 0,05%	Creme		
Dexametasona fosfato sódica a 0,1%	Creme ou pomada		
Acetonida de fluocinolona a 0,01%	Creme ou loção		
Hidrocortisona a 0,5%, 1% e 2,5%	Creme, pomada ou loção		
Uso sistêmico			
Prednisolona	Comprimidos ou cápsulas	5-60 mg/dia	Até 2 semanas
Tacrolimo	Comprimidos ou cápsulas	Dose inicial: 0,5-0,1 mg/kg/dia	Esquema variado

Intervenções não farmacológicas

O tratamento da doença envolve uma série de abordagens terapêuticas que devem ser fundamentadas no entendimento das anormalidades funcionais da pele. A orientação do paciente e de seus familiares no tratamento da DA é uma importante aliada no controle dos sintomas e de crises, pois facilita o manejo adequado de fatores ambientais desencadeantes, em conformidade com os regimes de tratamento prescritos. Um dos principais fatores no manejo da DA consiste em evitar ou minimizar o contato com agentes desencadeantes de irritação da pele. O contato com materiais de limpeza, abrasivos ou não, como detergentes, sabão em pó ou líquido, amaciantes, desinfetantes, entre outros, pode desencadear, intensificar ou perpetuar crises atópicas. Recomenda-se usar luvas quando em contato com substâncias irritantes, produtos de higiene pessoal com pH na faixa fisiológica da pele (pH 6,0) e evitar o uso de roupas que aumentem a sudorese, exacerbando o prurido e conseqüentemente as lesões do estrato córneo.

As alterações cutâneas presentes na DA são geneticamente determinadas e estão associadas à perda de função de proteínas e lipídios constitutivos da pele, com conseqüente perda de água. Dessa maneira, a hidratação é medida básica no tratamento da DA, pois estabiliza a função da barreira epidérmica. Os emolientes hidratantes não

cosméticos, na apresentação de cremes, pomadas, loções e géis auxiliam a manutenção da pele úmida e flexível, evitando rachaduras e diminuindo o prurido. Devem ser aplicados de 2 a 3 vezes ao dia, garantindo quantidades adequadas entre 100 e 200 g/semana em crianças e entre 200 e 300 g/semana em adultos. O uso de emolientes no tratamento da DA tem nível de evidência IIIb e grau de recomendação C. Nesse sentido, a orientação dada ao paciente em relação à hidratação tem como objetivo aliviar o desconforto associado à xerose e auxiliar no reparo da barreira cutânea, que, uma vez danificada, aumenta a propensão ao prurido e a irritação, facilitando a penetração de alérgenos, podendo levar à subsequente inflamação cutânea. É importante considerar que a aplicação de emolientes entre 10 e 15 minutos antes da aplicação de corticoide tópico pode aumentar sua absorção, diminuindo a quantidade de anti-inflamatórios necessários para o controle da doença.

Referências

- Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;151:3–27.
- Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Nov;134(5):993–999: discussion 1000. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.023. Epub 2014 Nov 5.
- Baron SE, Cohen SN, Archer CB. British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(Suppl 1):7–12. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04336.x.
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483–1494. doi: 10.1056/NEJMra074081.
- Boechat JL, França AT. Marcha atópica. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.* 2008;31(4).
- Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:328–340. doi: 10.1038/nrm1619.
- Castro APM, Solé D, Rosário Filho NA, et al. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica—opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2006;29(6):268–282.
- Diana Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SC, Gabriel TM, Villafuerte LL. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol.* 2013 Mar;40(3):160–171. doi: 10.1111/1346-8138.12065: Epub 2013 Jan 5.
- Eichenfield LF, Tom WL1, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010: Epub 2013 Nov 27.
- Ference JD, Last AR. Choosing Topical Corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009;79(2):135–140.
- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1–15.
- Kezic S, Kemperman PM, Koster E, Jongh CM, Thio HB, Campbell LE, et al. Loss-of function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2117–2119. doi: 10.1038/jid.2008.29.
- Kim DW, Park JY, Na GY, Lee SJ, Lee WJ. Correlation of clinical features and skin barrier function in adolescent and adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):698–701. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02644.x.
- Lai-Cheong JE, McGrath JA. Avanços no entendimento da base genética de doenças hereditárias

- monogênicas da barreira epidérmica: novas pistas para os principais genes que podem estar envolvidos na patogênese da dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2006;81:563–568.
- Maurer D, et al. Fc epsilon receptor I on dendritic cells delivers IgE-bound multivalent antigens into a cathepsin S-dependent pathway of MHC class II presentation. *J Immunol*. 1998;161(6):2731–2739.
- McKenna SP, Doward LC, Meads DM, Tennant A, Lawton G, Grueger J. Quality of life in infants and children with atopic dermatitis: Addressing issues of differential item functioning across countries in multinational clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:45. doi: 10.1186/1477-7525-5-45.
- Novak N, Leung DYM. Advances in atopic dermatites. *Current Opinion in Immunology*. 2011;23:778–783. doi: 10.1016/j.coi.2011.09.007.
- Porto AC, Simão HML. *Dermatite Atópica*. In: Lopez FA, Campos Jr. D. In: Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria. 2.ed –Barueri, SP: Manole, 2010 577-589.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Aug;26(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
- Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SC, Gabriel TM, Villafuerte LL, Chu CY, Dhar S, Parikh D, Wong LC, Lo KK. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. Asia-Pacific Consensus Group for Atopic Dermatitis. *J Dermatol*. 2013 Mar;40(3):160–171. doi: 10.1111/1346-8138.12065: Epub 2013 Jan 5.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3ª ed São Paulo: Artes Médicas; 2007: p. 191-244.
- Sehra S, Barbé-Tuana FM, Holbreich M, Mousdicas N, Kaplan MH, Travers JB. Clinical correlations of recent developments in the pathogenesis of atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2008;83:57–73.
- Tan WP, Suresh S, Tey HL, Chiam LY, Goon AT. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:e109–e112. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03719.x.
- Tollefson, Bruckner. Atopic Dermatitis: Skin-Directed Management. *Pediatrics*. December 2014;134(6):2014. doi: 10.1542/peds.2014-2812.
- Wandalsen GF, Camelo-Nunes ICC, Naspitz CK, Solé D. Risk factors for atopic eczema in school children. *Rev Inst Matern Infant Pernamb*. 2005;5:19–25: doi.org/10.1590/S1519-38292005000100003.
- Weber MB, Petry V, Weis L, Mazzotti NG, Cestari TF. Avaliação da relação do prurido e níveis sanguíneos de IgE com a gravidade do quadro clínico em pacientes com dermatite atópica. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3):245–248: doi.org/10.1590/S0365-05962005000300003.
- Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide?. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:947–954: e15.
- Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005;352:2314–2324.
- Yang AC, Cohon A, Dermatite atópica. Lopes AC, ed. *Diagnóstico e tratamento*, volume 1. São Paulo: Manole; 2006:301–308.

Farmacologia da Rinossinusite Aguda

Maurício Schreiner Miura

Matheus Nardi Rios

A incidência elevada de infecções de vias aéreas superiores (IVASs) de etiologia viral, principalmente nos meses frios, torna crianças e adultos suscetíveis a doenças dos seios paranasais. Em cerca de 10% desses quadros pode ocorrer infecção bacteriana secundária. Em muitos casos, não é tarefa simples a diferenciação entre uma rinossinusite aguda e um resfriado comum, uma gripe ou um quadro alérgico. Não é rara a confusão entre quadros verdadeiros de rinossinusite e queixas inespecíficas de cefaleia. Somado a essas incertezas de diagnóstico, é frequente a realização de exames radiológicos sem indicação, assim como o uso indiscriminado de antibióticos.

Os seios paranasais representam regiões ósseas pneumatizadas da face com a função de ressonância dos sons. São formados pelos seios maxilares, células etmoidais, seios esfenoidais e seios frontais. É importante lembrar que, ao nascimento, a criança apresenta somente os seios maxilares e as células etmoidais desenvolvidos. A cavidade nasal é revestida por um epitélio respiratório que se estende para o interior dos seios paranasais. Os seios paranasais são cavidades estéreis, e bactérias que entram nestas cavidades normalmente são removidas pelo sistema mucociliar. A rinossinusite é consequência de IVAS, alergia ou outros fatores irritativos, que produzem um processo inflamatório das cavidades paranasais com lesão do epitélio ciliado, edema da mucosa e produção excessiva de muco. A depuração (*clearance*) de restos epiteliais e de bactérias fica prejudicada, levando a uma infecção bacteriana secundária.

Manifestações clínicas

A rinossinusite bacteriana aguda (RBA) é definida por infecção bacteriana dos seios paranasais com duração menor que 30 dias. O diagnóstico é clínico. Deve-se suspeitar

de RBA em pacientes com sintomas de IVAS que evoluam para secreção nasal purulenta ou persistente, associado a obstrução nasal e tosse. É muito importante considerar o tempo de evolução e a gravidade da doença.

Quadros de RBA com sintomas graves caracterizam-se por evolução mais agressiva, com febre alta (acima de 39°C), secreção nasal purulenta por mais de 3 dias e mal-estar generalizado. Crianças maiores e adultos podem se queixar de cefaleia intensa retro-ocular ou frontal.

Quadro menos intenso, mas persistente, pode também indicar a presença de bactérias. Pode manifestar-se por secreção nasal ou retrorinal de qualquer qualidade, por tosse ou por obstrução nasal, com uma evolução arrastada por 10 a 14 dias até 30 dias. A presença de dor facial ou cefaleia é muito variável.

O padrão-ouro para o diagnóstico da RBA é a aspiração da secreção do seio paranasal que apresente alta densidade de bactérias ($> 10^4$ unidades formadoras de colônias/mL). Entretanto, é uma técnica invasiva, demorada, não isenta de riscos, que só pode ser realizada por um especialista e não é recomendada como rotina.

Os exames radiológicos não devem ser solicitados na suspeita de RBA e são reservados para pacientes com diagnóstico clínico de RBA que não apresentam melhora ou em que piorem o quadro durante o tratamento. É importante lembrar que o exame de raios X não é um bom meio para diferenciar edema de mucosa e presença de secreções.

Os principais agentes patogênicos da RBA são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* não tipável e *Moraxella catarrhalis*. *S. pneumoniae* é recuperado em 30% das culturas; *H. influenzae*, em 20%; e *M. catarrhalis*, em 20%. Em 30% das aspirações, não se recuperam bactérias, sendo presumivelmente quadros virais.

O tratamento da rinosinusite aguda depende do desafio do diagnóstico: diferenciar pacientes com IVAS viral daqueles com quadros sugestivos de RBA por doença grave ou persistente. A principal dificuldade encontra-se nos quadros persistentes, uma vez que se utiliza de critério temporal (10 a 14 dias), período a partir do qual se supõe que ocorreu uma infecção bacteriana secundária. Sabe-se que, após 3 a 4 semanas, 50% a 60% dos pacientes vão apresentar melhora clínica gradual com resolução espontânea do quadro, sem uso de antibióticos, e complicações graves por RBA, como celulite periorbitária, por exemplo, são muito raras. O manejo da RBA visa reverter as alterações inflamatórias do epitélio respiratório das cavidades paranasais decorrentes da oclusão dos óstios de drenagem, eliminar o processo infeccioso e melhorar os sintomas do paciente.

Tratamento farmacológico

Em razão da alta taxa de resolução espontânea e do mínimo risco de complicações, o tratamento inicial da RBA não complicada pode ser realizado sem o emprego de antibioticoterapia. Nesse caso, deve-se assegurar um canal de comunicação ou a possibilidade de reavaliação, em caso de agravamento nos dias subsequentes ou de pouca melhora após 7 dias.

Tratamentos adjuvantes

No tratamento da RBA, é frequente a associação de corticoide sistêmico, o uso de anti-histamínicos com descongestionante tópico ou sistêmico, uso de mucolíticos ou lavagens nasais com soluções de cloreto de sódio isotônica ou hipertônica (Tabela 14-1). Apesar de revisões sistemáticas não comprovarem o benefício desses tratamentos, o uso de lavagens com soluções isotônicas ou hipertônicas é prática comum no tratamento de IVAS e RBA. Sua utilização é preconizada pela melhora sintomática por tornar o muco menos espesso, por ser isento de efeitos adversos e por eliminar crostas nasais. Revisões sistemáticas demonstram que o único tratamento adjuvante efetivo no alívio de sintomas da RBA é o emprego de corticoides intranasais. Como seu efeito clínico é modesto (NNT = 14), pode ser oferecido ao paciente como opção de tratamento.

Tabela 14-1

Fármacos utilizados na rinosinusite bacteriana aguda e seu nível de evidência

Fármaco	Nível de evidência	Grau de recomendação
Sintomático		
Analgésico	IIc	D
Solução fisiológica	IIc	B
Corticoide intranasal	IIb	A
Anti-histamínico	-	D
Corticoide oral	-	B
Descongestionante	-	D
Antibiótico inicial		
Amoxicilina	Ib	A
Amoxicilina + clavulanato	Ib	A

Antibioticoterapia

Em caso de opção do paciente por tratamento inicial com antibiótico, ou falha/contraindicação de observação inicial, o antimicrobiano de escolha é a amoxicilina por sua efetividade, segurança e tolerabilidade. Além disso, apresenta espectro moderado e é de baixo custo. Entretanto, devemos sempre lembrar que existem fatores de risco para resistência à amoxicilina como uso de antibiótico nos últimos 30 dias, falha terapêutica com antibiótico prévio, criança em creche (ou contato próximo), profissional de saúde (ou contato próximo), tabagismo, conhecimento da resistência bacteriana na comunidade, paciente com comorbidades (p. ex., diabetes melito), imunocomprometido (p. ex., em quimioterapia) ou acima de 65 anos de idade. Nessas situações, a primeira escolha é a associação de amoxicilina com ácido clavulânico.

Recomenda-se amoxicilina na dose usual de 45 mg/kg/dia de 12/12 horas para crianças ou de 875 mg de 12/12 horas para adultos. Na suspeita de resistência intermediária ao pneumococo, pode-se dobrar a dose para 80 a 90 mg/kg/dia em crianças, ou 2 gramas de 12/12 horas em adultos.

Em crianças com alergia à penicilina (que não seja reação de hipersensibilidade do tipo I), recomenda-se cefalosporina de segunda geração (axetilcefuroxima). Em adultos com alergia à penicilina (que não seja reação de hipersensibilidade tipo I), recomenda-se doxiciclina ou fluoroquinolonas (levofloxacina).

Em caso de falha terapêutica ao antimicrobiano de escolha, uma segunda linha de tratamento pode ser prescrita empiricamente. É possível aumentar a concentração de amoxicilina, prescrevendo-se amoxicilina em alta dose associada ao ácido clavulânico. Outra opção em crianças é a administração de axetil-cefuroxima. Em adultos, é possível o uso de doxiciclina ou fluoroquinolonas (levofloxacina).

Quando não há melhora da RBA após a segunda linha de tratamento, recomenda-se encaminhar o paciente ao otorrinolaringologista para avaliar a aspiração de secreção dos seios paranasais, possibilitando determinar o perfil microbiológico e o antibiograma específico.

O período ideal de tratamento não está bem determinado, com opções variando entre 5 e 28 dias. Uma sugestão é que, após a melhora sintomática, o paciente permaneça utilizando o antibiótico por mais 7 dias. Essa estratégia é individualizada e garante que o paciente utilize o tratamento por um período mínimo de 10 dias, de modo que seu emprego não permaneça por um período prolongado após ficar assintomático.

Caso clínico

Consulta inicial: J. P. S., masculino, 28 anos, advogado, procurou a unidade de pronto-atendimento, pois há 3 dias apresenta obstrução nasal, coriza abundante de coloração esverdeada ao acordar, febre baixa (37,5 °C) e mialgia. Refere que fez vacina contra o vírus influenza há 3 meses. Exame clínico normal, exceto por presença de secreção nasal hialina e hiperemia da mucosa nasal e orofaríngea.

Reavaliação: o paciente retorna após 5 dias afebril, sem mialgia, sem obstrução nasal, mas referindo secreção nasal espessa e amarelada, sensação de secreção retrorinal, tosse, principalmente ao deitar e dor na região maxilar esquerda e na arcada dentária superior esquerda. Ao exame, observa-se secreção nasal purulenta à esquerda. À oroscopia, observa-se drenagem de secreção purulenta retropalatal.

Segunda consulta: passados mais 5 dias, o paciente retorna para consulta, referindo melhora parcial da dor facial, da secreção nasal e da tosse, mas nota que, ao realizar a higiene nasal, a secreção persiste com aspecto purulento. Refere que o filho de 2 anos frequenta creche e utiliza antimicrobianos “todos os meses”. A esposa comentou que o tratamento prescrito para o filho não funciona.

A IVAS viral é causa mais frequente desses sintomas. Em 50% dos casos, o rinovírus é o agente etiológico do resfriado comum. Em pacientes não vacinados, o vírus influenza é responsável por 30% dos casos, quadros que são denominados gripe. A coloração esverdeada da secreção é característica dos quadros virais nas primeiras 48 a 72 horas, pela presença de polimorfonucleados e pelos debris do epitélio respiratório. A RBA dificilmente ocorrerá espontaneamente em paciente imunocompetente, sendo precedida de IVAS e eventualmente de rinite alérgica. O diagnóstico é clínico e não há necessidade de exames complementares. A conduta é expectante, e o tratamento sintomático é feito com analgésicos e solução fisiológica para higiene nasal.

A evolução de IVAS viral para RBA ocorre em 10% dos quadros. Pode apresentar uma evolução característica como a descrita nesse caso, com localização do foco infeccioso em determinado seio paranasal e secreção purulenta ou pode persistir um quadro difuso na via aérea superior, mas com evolução persistente após 10 a 14 dias. O diagnóstico é clínico e não há necessidade de exames de imagem. Como manejo, pode-se oferecer ao paciente observação inicial ou antibioticoterapia, além do uso de tratamento adjuvante, como irrigação nasal com solução fisiológica ou corticoide intranasal. O uso de antimicrobianos é empírico e deve-se sempre lembrar a microbiologia da RBA para a correta seleção: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Para esse caso, paciente jovem e hígido, pode-se optar por amoxicilina 875 mg 12/12 horas, por 10 dias.

Espera-se resposta aos antibióticos entre 48 e 72 horas de uso. O paciente retorna 5 dias após e deve-se pensar em resistência bacteriana. O próprio paciente informa um fator de risco para falha terapêutica, que é o contato com criança em creche com história de uso recorrente de antibióticos. Se na questão anterior optou-se por observação inicial ou uso de amoxicilina, sugere-se iniciar o tratamento com amoxicilina associada ao ácido clavulânico.

Não há necessidade de exames complementares.

Situações especiais na farmacologia da rinosinusite

Em pacientes alérgicos à penicilina, está indicado o uso de doxiciclina, na dosagem de 100 mg, 2 vezes/dia, por 14 dias, com taxa de resposta clínica de 77% a 81%, ou trimetoprim/sulfametoxazol na dosagem de 800 mg/160 mg, 2 vezes/dia, por 10 dias, com taxa de resposta clínica de 83% a 88%, ou azitromicina na dosagem de 500 mg/dia, por 3 dias, com taxa de resposta clínica de 77% a 81%.

Tratamento de idosos, gestantes e crianças

Idosos são considerados grupo de risco para artropatias e lesões tendíneas associadas ao uso de quinolonas (p. ex., levofloxacina). Na gestação, a amoxicilina sem ou com clavulanato é categoria B, a doxiciclina é categoria D e a levofloxacina é categoria C. Em relação ao tratamento pediátrico, alguns estudos demonstraram risco aumentado para doenças musculoesqueléticas (artralgia, artrite, tendinopatia) em crianças em uso de levofloxacina. Tetraciclina são contraindicadas para crianças menores de 8 anos de idade por causa do risco de alterações ósseas e depósito em dentes, produzindo escurecimento, efeitos estes decorrentes de sua capacidade quelante de cátions.

Referências

Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Sinus and Allergy Health Partnership (SAHP). Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis [published correction appears in

- Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(6):794-796]. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(1 suppl):S1-S45.
- Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics.* 2001 Apr;107(4):619-625.
- Levaquin (levofloxacin) *Prescribing information.* Washington, DC: United States Food and Drug Administration; 2014 May: Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020634s066,020635s072,021721s033lb> Acesso em: 5 nov 2016.
- McAlister WH, Parker BR, Kushner DC, Babcock DS, Cohen HL, Gelfand MJ, Hernandez RJ, Royal SA, Slovis TL, Smith WL, Strain JD, Strife JL, Kanda MB, Myer E, Decter RM, Moreland MS. Sinusitis in the pediatric population. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology.* 2000 Jun;215(Suppl):811-818.
- Okuyemi KS, Tsue TT. Radiologic imaging in the management of sinusitis. *Am Fam Physician.* 2002;66(10):1882-1886.
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, Orlandi RR, Palmer JN, Patel ZM, Peters A, Walsh SA, Corrigan MD. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Apr;152(2 Suppl):S1-S39.
- Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 1986 Jun;77(6):795-800.
- Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, Nelson CE, Rosenfeld RM, Shaikh N, Smith MJ, Williams PV, Weinberg ST. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics.* 2013 Jul;132(1):e262-e280.

Farmacologia da Rinite Alérgica

Maurício Schreiner Miura

Matheus Nardi Rios

A rinite alérgica (RA) é considerada uma doença respiratória importante em razão de sua prevalência, impacto na qualidade de vida, diminuição no desempenho escola/trabalho, repercussão econômica, além de estar relacionada com a asma em alguns pacientes. A prevalência da RA varia mundialmente, dependendo de fatores genéticos, epigenéticos e exposição ambiental de maneira complexa, que não é completamente entendida. Por exemplo, observam-se taxas de 1,5% no Irã e 39,7% na Nigéria, enquanto, no Brasil, a prevalência em adultos é de 35,8% e em crianças é de 28,2%.

O mecanismo da RA envolve a formação de anticorpos IgE para alérgenos ambientais, que permanecem na circulação e também são encontrados ligados à membrana de mastócitos e basófilos. Desse modo, estabelece-se a sensibilização, e, subsequentemente, a resposta alérgica será desencadeada sempre que houver exposição ao alérgeno. A ligação dos alérgenos aos mastócitos sensibilizados provoca uma reação cruzada de moléculas de IgE na superfície destes, que resulta na abertura de canais de cálcio e sua ativação. Ativados, os mastócitos liberam grânulos (exocitose) contendo mediadores, incluindo histamina e proteases como triptase e quimase. Em sequência (minutos depois), os mastócitos ativados liberam mediadores inflamatórios, tais como histamina, serotonina, leucotrienos, prostaglandinas, fator de ativação de plaquetas (PAF), bradicinina, interleucinas (IL-1 e IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e fator estimulante de colônia de granulócitos macrófagos (GM-CSF). A reação de fase tardia geralmente ocorre entre 2 e 4 horas após a exposição ao alérgeno e é caracterizada por sintomas persistentes, principalmente congestão nasal e, em menor grau, rinorreia e espirros. A reação de fase tardia é iniciada durante a resposta de fase inicial, quando mastócitos liberam leucotrienos, interleucinas e citocinas. Esses mediadores induzem o recrutamento de células inflamatórias (eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos) e a

liberação de mediadores na mucosa nasal, produzindo inflamação e sensibilização de tecidos nasais a respostas alérgicas adicionais. A RA, de acordo com o tempo de exposição, é classicamente classificada em perene, provocada por alérgenos domésticos como ácaros, mofo, insetos e pelos de animais, e em sazonal, desencadeada por ampla variedade de alérgenos externos, como polens ou fungos.

Em 2001, a American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) propôs uma nova classificação fundamenta no conceito de RA e seu impacto sobre a asma. Essa classificação se baseia em sintomas e parâmetros de qualidade de vida, levando em consideração a duração dos sintomas e a gravidade da rinite alérgica. Quanto ao tempo de permanência dos sintomas, a rinite alérgica pode ser intermitente, com duração dos sintomas por menos de 4 dias por semana ou duração dos sintomas por menos de 4 semanas; ou persistente, com duração dos sintomas por período igual ou maior que 4 dias por semana, e duração dos sintomas por período igual ou maior que 4 semanas. Quanto à gravidade dos sintomas e parâmetros de qualidade de vida, a rinite alérgica é classificada em leve, caracterizada por sono normal, ausência de limitações nas atividades diárias, esporte e lazer, atividades de trabalho/escola normais e falta de sintomas; ou em moderada-grave, caracterizada por um ou mais dos seguintes itens: alteração do sono, limitações nas atividades diárias, esporte ou lazer, alteração nas atividades de trabalho/escola e sintomas incômodos (Figura 15-1).

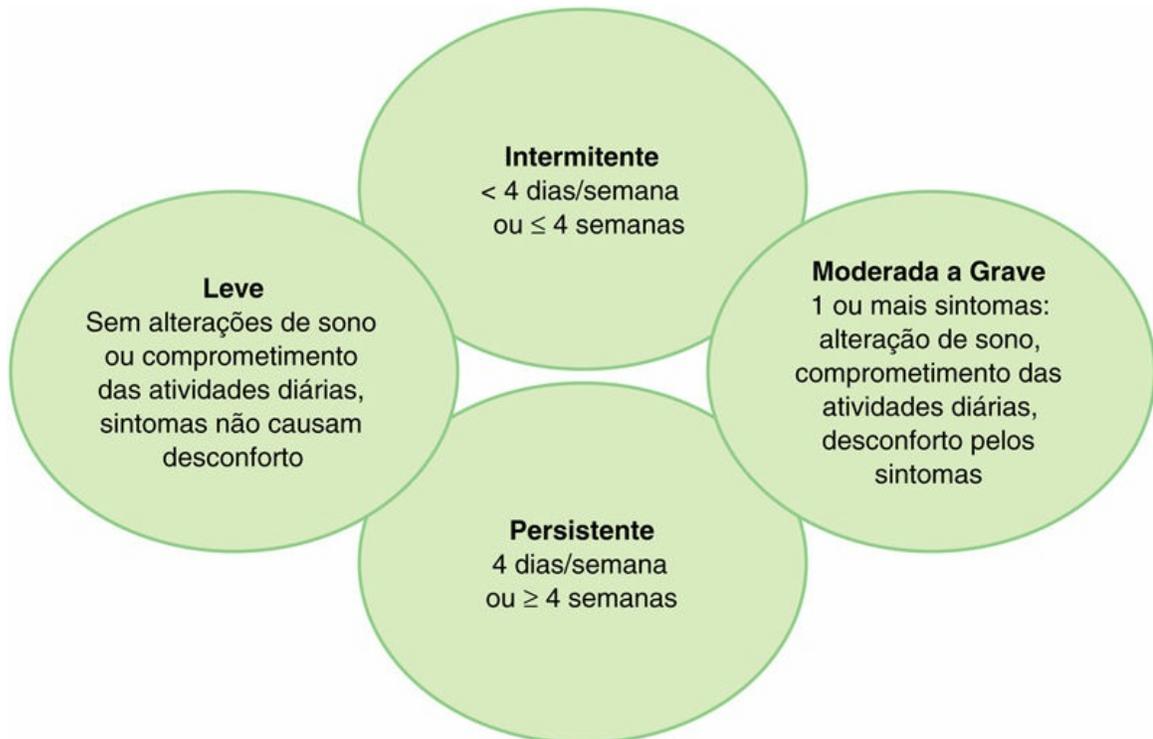


FIGURA 15-1 Classificação da rinite de acordo com a frequência e intensidade dos sintomas.

Manifestações clínicas

O diagnóstico da RA é clínico. Na avaliação inicial, é importante realizar anamnese completa e exame da cavidade nasal. Os sintomas clássicos são episódios recorrentes de espirros, prurido, rinorreia e congestão nasal, que ocorrem depois da exposição a um alérgeno. O prurido pode não se limitar-somente ao nariz, mas ocorrer no palato, faringe, olhos e orelhas. O paciente faz com frequência a chamada “saudação do alérgico”, em que empurra a ponta do nariz para cima com a palma da mão. A rinorreia geralmente é aquosa; pode ser anterior, causando fungação, ou posterior, provocando ruído respiratório, gota pós-nasal e pigarro para a limpeza da garganta. A obstrução nasal pode ser bilateral ou unilateral intermitente e alternante, acompanhando o ciclo nasal. Graus acentuados de obstrução podem ser acompanhados de perda do olfato e do paladar. Sintomas oculares como prurido, lacrimejamento e hiperemia conjuntival podem estar associados. Podem ocorrer queixas otológicas como “estalidos nos ouvidos” com sintomas de hipoacusia transitória, ocasionados pela falta de equilíbrio entre a pressão interna nas orelhas média e externa, o que diminui a vibração timpânica. O paciente relata essa ocorrência como um sintoma de “ouvido tapado” ou a sensação de descer a serra ou do pouso de avião. Sintomas sistêmicos podem incluir mal-estar generalizado, fadiga, irritabilidade e insônia.

Na história clínica, é essencial questionamentos sobre a sazonalidade, frequência, gravidade, assim como prováveis fatores desencadeantes. Além disso, deve ser investigada história familiar de atopia. É importante questionar sobre sintomas dominantes como congestão, secreção nasal, espirros/prurido. A presença de dois ou mais desses sintomas por um período acima de 1 hora na maioria dos dias sugere fortemente o diagnóstico. De acordo com os sintomas dominantes, os pacientes podem ser classificados como “obstruídos” (*blockers*), “espirradores” (*sneezers*) ou “secretantes” (*runners*).

Cabe salientar que, como consequência natural da obstrução respiratória nasal em crianças, estas passam a ter um respirador bucal alternativo cujos sinais característicos podem ser observados, a saber: elevação do lábio superior, mordida cruzada e palato ogival. Também, a parede posterior da faringe pode apresentar um aspecto granuloso e vascularização acentuada do respirador bucal persistente, às vezes com aspecto despolido do epitélio mucoso. Uma vez que a orelha média pode estar comprometida com retração e aderências da membrana timpânica por pressão negativa, é importante realizar a otoscopia no paciente com rinite alérgica. A ausculta pulmonar deve ser efetuada, a fim de buscar sibilâncias na presença de asma, mas o diagnóstico concomitante entre ambas é pouco frequente, dada a reversibilidade da obstrução da via aérea inferior.

No exame físico, devem-se avaliar cavidade nasal, orelhas e orofaringe. Nos pacientes em que a anamnese sugere rinite alérgica leve e intermitente, a rinoscopia anterior é suficiente. Nos pacientes com rinite alérgica persistente, é recomendado um exame nasal mais abrangente que inclua endoscopia, rígida ou flexível, realizada por especialista. Os pacientes com rinite alérgica persistente devem também ser investigados para asma por meio da história clínica, ausculta pulmonar e, se possível, espirometria com e sem broncodilatador.

A rinoscopia anterior fornece dados importantes, sendo possível realizar análise da cor da mucosa, das variações de tamanho da concha nasal inferior e do grau de fibrose da mucosa. Achados sugestivos, presentes no exame da cavidade nasal, permitem estabelecer um estadiamento das fases evolutivas da mucosa nasal no paciente alérgico. Na fase aguda inicial, visualiza-se uma mucosa muito hiperemiada, exsudativa, com presença de secreção hialina. Passada a fase da reação aguda, persistindo o estímulo alérgico, no exame será observada coloração na mucosa diferente da anterior, apresentando, então, áreas de palidez. No estágio seguinte, haverá intensa palidez, que pode alcançar coloração acinzentada na totalidade da concha. Esse aspecto vem invariavelmente acompanhado de hipertrofia acentuada da concha nasal com queixas de obstrução nasal, sugerindo um estágio mais avançado no desenvolvimento do processo alérgico. A percepção desse estágio pelo médico vai levá-lo a conduzir um tratamento mais agressivo que os anteriores.

Em presença de secreção, deve-se avaliar seu aspecto e sua qualidade. Na reação alérgica, a secreção geralmente é aquosa e hialina, podendo também ser espessada ou esbranquiçada. Essas modificações se relacionam com os componentes celulares e muitas vezes são confundidas com infecções bacterianas. O diagnóstico diferencial é importante, pois evitará a utilização de antibióticos para uma doença com história clínica e evolução sugestivas de um processo alérgico, mesmo em casos de secreção colorida.

Em caso de RA refratária ao tratamento, de dúvida de que a rinite possa ter outras causas ou de benefício com a identificação de um alérgeno específico, o paciente pode ser encaminhado para um alergologista com o objetivo de realizar testes alérgicos IgE específicos, que podem ser cutâneos ou laboratoriais. Os exames de imagem não são indicados de rotina e podem ser úteis para identificar outras causas de obstrução nasal não relacionadas com alergia.

O diagnóstico diferencial da rinite alérgica considera outras causas de rinite, infecciosas ou não infecciosas (Tabela 15-1), além de outras patologias que podem mimetizar seu quadro clínico (Tabela 15-2).

Tabela 15-1**Classificação etiológica da rinite**

Infeciosa

Viral
Bacteriana
Outros agentes

Alérgica

Intermitente
Persistente

Ocupacional (alérgica e não alérgica)

Intermitente
Persistente

Induzida por fármacos

Aspirina
Outros medicamentos

Hormonal

Outras causas

Irritantes
Alimentos
Emocionais
Atróficas
Refluxo gastresofágico

Idiopática

Tabela 15-2

Diagnóstico diferencial da rinite alérgica (Bousquet et al., 2001)

Pólipos

Fatores mecânicos

Desvio de septo
Adenoide
Corpo estranho
Atresia de coanas

Tumores

Benignos
Malignos

Granuloma

Granulomatose de Wegener
Sarcoide
Infeccioso
Maligno

Defeitos ciliares

Rinorreia cerebrospinal

Tratamento

O manejo da RA envolve controle ambiental, tratamento farmacológico com anti-histamínicos (AH) e corticoides intranasais (CIN) e, eventualmente, imunoterapia e tratamento cirúrgico. O controle ambiental é uma medida de difícil aderência, mas é importante quando o alérgeno causal é bem identificado, por exemplo, pó doméstico, pelos de animais ou ácaros.

Os anti-histamínicos (AHs) orais são utilizados há décadas no tratamento da RA. Embora menos potentes que os CINs, também são efetivos na reversão de sintomas como rinorreia, espirros, prurido nasal/ocular e obstrução nasal. Estão indicados em pacientes com RA intermitente leve com predominância de espirros/prurido. Agem bloqueando a ação de histamina nos receptores H_1 . Fármacos de primeira geração (p. ex., hidroxizina, dexclorfeniramina, fenotiazina) são lipofílicos, ultrapassam a barreira hematoencefálica e têm efeitos antimuscarínicos. Sendo assim, não são de primeira escolha, rotineiramente, devido aos efeitos adversos como sedação e ressecamento da mucosa respiratória. Anti-histamínicos de segunda geração (p. ex., loratadina, cetirizina, levocabastina, azelastina, epinastina, ebastina, fexofenadina) têm alta seletividade para receptores H_1 e penetração limitada no sistema nervoso central, além de serem de escolha, pela boa relação entre eficácia e segurança. Entre as diversas moléculas, a cetirizina e seu enantiômero ativo levocetirizina são os mais potentes, mas apresentam leve grau de sedação. As vantagens dos AHs orais são o rápido início de ação, dose única diária e efetividade com uso regular. Seu benefício máximo ocorre com uso contínuo, porém, o uso pontual promove alívio sintomático, sendo apropriado para pacientes com sintomas intermitentes. A ausência de resposta a determinado fármaco não significa que o paciente não terá benefício com outro.

O uso de AH intranasal é o tratamento efetivo para RA e pode ser utilizado como primeira ou segunda escolha. Por apresentar rápido início de ação e aplicação direta sobre o foco alérgico na mucosa nasal, é muito útil em pacientes com sintomas nasais episódicos ou como medida profilática, com uso prévio a exposição a alérgenos nasais. A necessidade de aplicação 2 vezes ao dia e possíveis reações adversas como sonolência e gosto amargo levam pacientes muitas vezes a optar por outros fármacos (Tabela 15-3).

Tabela 15-3

Principais anti-histamínicos para o tratamento da rinite alérgica

Fármaco	Via de administração	Apresentação	Posologia		Grau de recomendação
			Adultos e crianças maiores de 12 anos de idade	Crianças	
Cetirizina	Oral	Gotas: 10 mg/mL Comprimidos: 10 mg Solução oral: 1	10 mg/dia	6 meses a 2 anos: 2,5 mg 2×/dia 2 a 6 anos: 2,5	Nível de evidência Ib A

		mg/mL		mg/dose 12/12 h 6 a 12 anos: 5 mg/dose 12/12 h	
Levocetirizina	Oral	Comprimidos: 5 mg	2,5 a 5,0 mg/dia	6 a 12 anos: 5 mg (1 comprimido)	A
Fexofenadina	Oral	Comprimidos: 10 mg Solução oral: 1 mg/mL	60 mg, 2×/dia ou 180 mg/dia	2 a 11 anos: 30 mg (5 mL) 2×/dia	A
Loratadina	Oral	Comprimidos: 10 mg Solução oral: 5 mg/mL	10 mg/dia	Acima de 2 anos, < 30 kg: 5 mg/dia > 30 kg: 10 mg/dia	A
Desloratadina	Oral	Comprimidos: 60, 120, 180 mg Solução oral: 6 mg/mL	5 mg/dia	6 meses a 2 anos: 2 mL 1×/dia 2 a 6 anos: 2,5 mL 1×/dia 6 a 12 anos: 5 mL 1×/dia	A
Hidroxizina	Oral	Xarope: 2 mg/mL Comprimidos: 10 e 25 mg	Dose máxima; 150 mg/dia	≤ 6 anos: dose máxima de 50 mg/dia > de 6 anos: dose máxima de 100 mg/dia	
Azelastina	Intranasal		0,14 mg/mL, 1 a 2 jatos/dia 1 aplicação (0,14 mL = 0,14 mg de cloridrato de azelastina) em cada narina 2×/dia (equivalente a uma dose diária de 0,56 mg de cloridrato de azelastina) em adultos e crianças ≤ 5 anos		Nível de evidência Ib B

Uso de CIN é o tratamento mais potente para a RA, com início de ação em 30 minutos e eficácia máxima após 2 a 4 semanas de uso. Recomenda-se o uso contínuo de CIN, mais eficaz que o intermitente (grau de recomendação B). Ensaios clínicos demonstram redução dos sintomas nasais em adultos e crianças, como espirros, prurido, rinorreia e, principalmente, obstrução nasal. Seus efeitos melhoram significativamente a qualidade de vida e do sono dos pacientes. Não há diferença significativa de eficácia entre os corticoides tópicos nasais, apresentando diferenças quanto à potência tópica e biodisponibilidade; esta última por causa do metabolismo de primeira passagem de algumas formulações. Além do benefício sobre os sintomas nasais, o uso de CIN reduz a conjuntivite alérgica, melhora o controle de asma e reduz as adenoides hipertróficas. Potentes efeitos anti-inflamatórios do CIN modulam diretamente a fisiopatologia da RA, com significativa redução da liberação de mediadores e citocinas, inibindo o recrutamento de basófilos, eosinófilos, neutrófilos e células mononucleares na mucosa nasal. Efeitos adversos mais comuns na mucosa nasal são ressecamento, ardência e

epistaxe (hemorragia nasal). Não ocorre atrofia de mucosa com o uso prolongado de CIN. Estudos em adultos e crianças, avaliando os efeitos dos CINs, não demonstram efeitos adversos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, exceto com o emprego de beclometasona, sendo esta o único CIN a alterar a taxa de crescimento em crianças. Estudos sobre efeitos oculares dos CINs não demonstram desenvolvimento de catarata, aumento de pressão intraocular ou glaucoma (Tabela 15-3).

Caso clínico

L. A., feminina, 6 anos, estudante foi trazida pela mãe à consulta, pois do outono à primavera comporta-se como se estivesse continuamente resfriada. Está sempre com coriza e fungando. Além disso, espirra muito e não para de coçar os olhos e o nariz. Melhora muito no verão e diz ainda que os quadros da filha são iguais aos do pai. A criança não se incomoda, dorme bem, desenvolve bem suas atividades, mas a mãe e a professora toda hora têm de limpar seu nariz. Tem bichos de pelúcia no quarto e um tapete de pelo de ovelha ao lado da cama. Ao exame, observam-se palidez acentuada da mucosa das conchas nasais inferiores e coriza hialina.

A criança retorna após 30 dias de tratamento com controle adequado dos espirros e do prurido nasal. No entanto, a mãe refere que a coriza persiste e, principalmente, que vem observando respiração oral e roncos à noite. Acorda pela manhã com olheiras e passa o dia inteiro cansada. À rinoscopia, observa-se que a coriza hialina persiste, o aspecto da mucosa nasal está mais acinzentado e as conchas nasais inferiores hipertrofiaram, reduzindo o espaço para fluxo de ar.

Pela história clínica, os sintomas de coriza contínua, espirros e prurido são típicos de reação mediada por liberação de histamina. A história familiar corrobora o diagnóstico. A rinoscopia com achados de palidez de mucosa e coriza confirmam a rinite alérgica. Não há necessidade de mais exames, pois parece ser um caso típico de RA persistente leve. Sendo assim, o médico orienta a mãe para que faça o controle de fatores ambientais, e a melhor opção de tratamento seria o AH oral de segunda geração. No caso o anti-histamínico oral a ser escolhido é a loratadina, que deve ser prescrito na dose de 10 mg ao dia, disponível na apresentação de xarope pediátrico (nível de evidência I, grau de recomendação A). Há risco de sedação em doses além das recomendadas.

O AH oral é uma opção de tratamento para espirros e prurido nasal. Seu efeito sobre obstrução nasal não é tão potente. O mais provável é que a rinite da criança do caso clínico tenha evoluído, uma vez que se observa hipertrofia das conchas nasais inferiores. Sua qualidade de vida foi afetada, o que classifica a RA como persistente moderada. Uma vez que a resposta ao AH oral foi parcial, esse pode ser substituído por corticoide intranasal contínuo, por um período mínimo de 30 dias. A budesonida na dose de 32 µg por jato pode ser prescrita para crianças com mais de 6 anos de idade, sendo recomendada a aplicação de 1 jato em cada narina, 2 vezes ao dia ou de 2 jatos em cada narina pela manhã (nível de evidência I e grau de recomendação A). Em crianças mais jovens, pode-se prescrever mometasona, triancinolona ou furoato de fluticasona a partir de 2 anos de idade, e propionato de fluticasona a partir de 4 anos de idade. O CIN é indicado para sintomas obstrutivos que alteram a qualidade de vida e, ao longo dos anos, provocam sequelas, como alterações dento-faciais. Efeitos adversos esperados com o uso de corticoide intranasal mais comuns são a

ocorrência de epistaxe, faringite, broncoespasmo, tosse e irritação nasal descrita como sensação de queimação ou ardência nasal. Como houve piora do quadro, apesar do tratamento, a criança poderia ser avaliada por um otorrinolaringologista para diagnóstico diferencial, sendo a hipertrofia de adenoides o mais comum. Poderia realizar exame de raios X de rinofaringe ou fibronasolaringoscopia.

Situações especiais

Tratamento de idosos, gestantes, nutrizes e crianças

Corticoides tópicos são normalmente bem tolerados por idosos, com efeitos adversos mínimos. Anti-histamínicos de primeira geração devem ser evitados em idosos por causa de risco de quedas. Na gestação, a budesonida é o único corticoide nasal classificado como categoria B, enquanto os anti-histamínicos de segunda geração (cetirizina, levocetirizina e loratadina) são classificados como categoria B, e os de primeira geração (desloratadina, fexofenadina e azelastina) como categoria C. Nas nutrizes, o anti-histamínico de primeira escolha é a loratadina, aprovado como de uso compatível com a amamentação. O efeito dos corticoides intranasais no crescimento de crianças tem sido demonstrado por diversos estudos, tanto de longo quanto de curto prazo. O furoato de fluticasona, o acetato de triancinolona e o propionato de fluticasona, em uso por 2 semanas, não afetaram a taxa de crescimento em comparação ao placebo. Em estudos com duração de 1 ano, o dipropionato de beclometasona resultou em supressão do crescimento, mas o propionato de fluticasona e o furoato de mometasona não apresentaram efeito na taxa de crescimento em comparação ao placebo. É importante ter atenção à idade recomendada para o início de cada medicação como é indicado nas Tabelas 15-3 e 15-4.

Tabela 15-4

Principais corticoides inalatórios para o tratamento da rinite alérgica

Fármaco	Posologia	Dosagem	Idade	Grau de recomendação
Budesonida	32, 64, 50 e 100 µg/jato, 1 a 2 jatos/narina, 1 a 2×/dia	64 a 400 µg/dia	> 4 anos	Nível de evidência Ib A
Ciclesonida	50 µg/jato, 2 jatos/narina/dia	200 µg/dia	> 6 anos	A
Propionato de fluticasona	27,5 a 80 µg, 1 a 2 jatos/narina/dia	100 a 200 µg/dia	> 4 anos	A
Furoato de fluticasona	50 µg, 2 jatos/narina/dia	55 a 110 µg/dia	> 2 anos	A
Mometasona	55 µg/jato, 1 a 2 jatos/narina/dia, 1 a 2×/dia	100 a 200 µg/dia	> 2 anos	A
Triancinolona	55 µg, 2 jatos/narina, 1 a 2×/dia	110 a 440 µg/dia	> 2 anos	A

Referências

Allen DB, Meltzer EO, Lemanske Jr RF, et al. No growth suppression in children treated with the

- maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23:407–413.
- Baroody FM, Naclerio RM. Inflammatory diseases of the sinuses: an overview of immunology. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993 Aug;26(4):571–591.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):466–476.
- Gradman J, Caldwell MF, Wolthers OD. A 2-week, crossover study to investigate the effect of fluticasone furoate nasal spray on short-term growth in children with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2007;29:1738–1747.
- Juniper EF, Guyatt GH, O'Byrne PM, et al. Aqueous beclomethasone dipropionate nasal spray: regular versus “as required” use in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:380–386.
- Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, et al. Burden of allergic rhinitis: Results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(suppl):S43–S70.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Guideline Otolaryngology Development Group. AAO-HNSF. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(1 Suppl):S1–43.
- Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000;105:E22.
- Skoner DP, Gentile D, Angelini B, et al. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:56–62.
- Tan R, Corren J. Optimum treatment of rhinitis in the elderly. *Drugs Aging.* 1995;7:168.
- Wolthers OD, Pedersen S. Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy.* 1994;49(2): 96-99.6.
- Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth in children with allergic rhinitis treated with oral antihistamine, depot and intra-nasal glucocorticosteroids. *Acta Paediatr.* 1993;82:635–640.

Farmacologia da Faringotonsilite Aguda

Maurício Schreiner Miura

Matheus Nardi Rios

Queixa de dor de garganta de início abrupto é causa frequente de consultas de emergências tanto em adultos quanto em crianças. Representa 17% das consultas pediátricas por doenças agudas. A tonsilite consiste em uma inflamação das tonsilas palatinas que usualmente estende-se até a mucosa faríngea e o anel linfático de Waldeyer (adenoides, tonsilas tubárias e tonsila lingual), sendo neste caso chamada de faringotonsilite. A inflamação das membranas mucosas e das estruturas submucosas da faringe pode ser de etiologia viral, bacteriana e fúngica, decorrente de neoplasias ou doenças granulomatosas, por exposição a poluentes ou irritantes físicos/químicos. A frequência do tipo de patógeno varia de acordo com faixa etária, estação do ano e área geográfica. Entre os quadros de faringite por estreptococos do grupo A (SGA) acomete 21% a 26% de crianças menores de 5 anos de idade, 32% a 43% de crianças entre 5 e 18 anos, e 5% a 15% de adultos. O pico de incidência de SGA ocorre nos meses frios, durante o inverno e o início da primavera, e é mais frequente em crianças em idade escolar. Mais de 50% dos quadros são de etiologia viral e autolimitados. Principal desafio é determinar se a etiologia é por infecções por SGA e o risco de febre reumática não tratada.

Em relação às manifestações clínicas, não há sinal ou sintoma específico que identifique faringotonsilite aguda (FTA) por SGA. Em geral, adultos e crianças maiores queixam-se de dor de garganta, principalmente ao deglutir. Crianças menores podem apresentar inapetência ou salivação excessiva. Esse quadro tem início abrupto, associado a febre, cefaleia, dor abdominal e náusea. Ao exame físico, observa-se, na maioria das vezes, faringite exsudativa, que pode estar associada a linfonodos cervicais doloridos e aumentados, petéquias no palato, úvula inflamada e até exantema escarlatiniforme. A presença de sintomas de infecções de vias aéreas superiores (IVASs) (congestão nasal, coriza, disfonia, conjuntivite ou tosse), de diarreia, exantema ou aftas

na mucosa oral sugere etiologia viral. Os critérios clínicos de Centor (1981) utilizados para diagnóstico de SGA constituem uma importante ferramenta para a decisão clínica do tratamento de exsudatos tonsilares, adenopatia cervical dolorosa, história de febre, ausência de tosse (Tabela 16-1).

Tabela 16-1

Escore de critérios de Centor para diagnóstico de faringotonsilite aguda por estreptococo do grupo A

Critério	Pontuação
Ausência de tosse	1
Linfadenopatia cervical anterior dolorosa	1
Febre > 38°C	1
Exsudato e edema tonsilar	1
Idade	
3 a 14 anos	1
15 a 44 anos	0
> 45 anos	-1
Conduta sugerida	Pontuação total
Exames e antibióticos não indicados	0 a 1
Cultura de orofaringe e teste rápido, tratar se positivo.	= 2 a 3
Considerar tratamento empírico com antibiótico	≥ 4

Quanto maior o número de critérios presentes, maior a probabilidade de SGA. A correlação com cultura da orofaringe é de 57% para quatro critérios, 38% para três critérios, 21% para dois critérios e 7% para um critério. Desse modo, a principal utilidade desses critérios é a exclusão de SGA. Muitas diretrizes consideram dois critérios ou menos indicativos de faringite não SGA e recomendam que, na presença de três critérios ou mais, seja realizado teste de detecção rápida de antígeno para SGA ou cultura. A cultura de orofaringe é padrão-ouro para diagnóstico, embora demore 24 a 48 horas para haver crescimento. No Brasil, pela dificuldade de realização desses testes, recomenda-se antibioticoterapia empírica na suspeita de SGA, com base nos critérios de Centor.

O diagnóstico diferencial passa principalmente por outras FTAs de etiologia bacteriana e por FTAs de etiologia viral (Tabela 16-2). Além de SGA, a FTA pode ser causada por estreptococos dos grupos C ou G. As FTAs virais são autolimitadas, associadas a manifestações extrafaríngeas, principalmente de IVAS, com alta incidência em crianças menores de 3 anos. A gengivoestomatite herpética e a herpangina são manifestações de infecções primárias de herpes simples humano e vírus *Coxsackie* (enterovírus 71), respectivamente, e são caracterizadas por aftas no palato e na mucosa oral. Infecção por vírus *Coxsackie*, quando associada também a lesões em mãos e pés, denomina-se doença mão-pé-boca. A mononucleose infecciosa pode ocorrer em crianças, mas tem maior incidência em adolescentes, sendo conhecida como “doença do beijo”. O quadro é agressivo e muito semelhante à FTA por SGA. Muitas vezes é

diagnosticada 48 a 72 horas após o fracasso da antibioticoterapia. Seu agente etiológico é o vírus Epstein-Barr (EVB) e, eventualmente, o citomegalovírus (CTM). É sempre importante lembrar possível etiologia fúngica da FTA, na qual a candidíase oral é mais incidente; caracterizando-se por lesões brancas difusas no palato, na língua e mucosa oral, do tipo leite coagulado, com adesão frouxa à mucosa. A remoção das lesões provoca dor, e o local fica hiperemiado.

Tabela 16-2

Etiologia Microbiana da Faringotonsilite aguda

Agente etiológico	Infecção
Bactérias mais frequentes	
Estreptococos do grupo A	FTA, escarlatina
Estreptococos dos grupos C e G	FTA
Bactérias raras	
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Faringite, escarlatina
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	FTA
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria
<i>Mixed anaerobes</i>	Angina de Plaut-Vincent
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Síndrome de Lemierre, abscesso
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia orofaríngea
<i>Yersinia pestis</i>	Peste
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Faringite, enterocolite
Viral	
Adenovírus	Febre faringoconjuntival
Vírus herpes simples (HSV) dos tipos 1 e 2	Gengivoestomatite
Vírus <i>Coxsackie</i>	Herpangina
Rinovírus	Resfriado comum
Coronavírus	Resfriado comum
Influenza A e B	Gripe
Parainfluenza	Crupe
Vírus Epstein-Barr (EBV)	Mononucleose infecciosa
Citomegalovírus (CMV)	Mononucleose infecciosa
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Infecção aguda primária
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumonite, bronquite
Clamídia	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Bronquite, pneumonia
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Psitacose

Tratamento farmacológico

Entre os objetivos do tratamento da faringotonsilite aguda por SGA com antibióticos (Tabela 16-3), destacam-se:

- diminuir duração e gravidade dos sinais e sintomas, incluindo complicações supurativas, como abscesso peritonsilar ou linfadenite cervical;

Tabela 16-3

Grau de recomendação e nível de evidência de fármacos utilizados no tratamento da faringotonsilite aguda por estreptococo do grupo A

Fármaco	Grau de recomendação	Nível de evidência
Antibiótico		
Penicilina V	A	2
Penicilina G	A	2
Amoxicilina	A	2
Cefalexina	A	2
Clindamicina	B	2
Azitromicina	B	2
Claritromicina	B	2

- diminuir incidência das complicações não supurativas, principalmente febre reumática; e
- diminuir transmissão a contatos próximos pela redução da infectividade.

Febre e sintomas constitucionais são reduzidos em menos de 48 horas após o início do tratamento. O período de incubação por SGA ocorre entre 2 e 4 dias. O início precoce de antibiótico (menos de 48 horas) pode suprimir a resposta imunológica, o que tem sido associado a maior taxa de recorrências de infecções. Retardar o início do tratamento é a estratégia utilizada em pacientes com recorrência, de modo que o sistema imunológico seja estimulado a produzir anticorpos específicos para estreptococos. A janela segura para iniciar a antibioticoterapia, sem risco de desenvolvimento de febre reumática, é de até 9 dias.

A penicilina é o antibiótico recomendado, por via intramuscular em dose única (penicilina G) ou via oral por 10 dias (penicilina V ou seus derivados, como amoxicilina). Penicilinas são os únicos antibióticos avaliados em ensaios clínicos, comparados a placebo, no tratamento da FTA por SGA. Além da eficácia comprovada, penicilinas são seguras e de baixo custo. A amoxicilina é muitas vezes utilizada pela comodidade posológica. Em pacientes alérgicos a penicilinas (reação de hipersensibilidade do tipo I), é indicado o uso de cefalosporina de primeira geração por 10 dias (cefalexina); nas reações de hipersensibilidade do tipo II, a indicação recai sobre azitromicina por 5 dias, claritromicina por 10 dias ou clindamicina por 10 dias.

A resistência antimicrobiana não é um problema significativo no tratamento da FTA. Não existe isolamento clínico de SGA resistente à penicilina. Em determinadas áreas geográficas, observa-se taxa de resistência menor que 5% para macrolídeos. Por outro lado, SGA apresenta elevada taxa de resistência a sulfonamidas (sulfametoxazol + trimetropina) e tetraciclina, com consequente falha terapêutica.

Antibióticos também podem ser utilizados para o tratamento de faringotonsilite por estreptococos dos grupos C e G (Tabela 16-4). Em caso de FTA bacteriana, com febre alta e/ou dor moderada à intensa ou em quadros virais, pode ser utilizado tratamento adjuvante, consistindo em uso de analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). O uso de ácido acetilsalicílico em crianças com virose deve ser evitado, em razão do risco de síndrome de Reye. Apesar de reduzir a duração do quadro, assim como a gravidade dos sintomas, o uso de corticoides não é recomendado, por ter mínimo efeito na redução da dor.

Tabela 16-4

Antibióticos utilizados no tratamento de faringotonsilite aguda por estreptococo do grupo A

Antibiótico	Via de administração	Posologia	Duração do tratamento
Não alérgicos a penicilinas			
Penicilina V (fenoximetilpenicilina potássica)	VO	Crianças: 250 mg, 2 a 3×/dia Adolescentes e adultos: 250 mg, 4×/dia ou 500 mg, 2×/dia	10 dias
Penicilina G benzatina	IM	< 27 kg: 600.000 U ≥ 27 kg: 1.200.000 U	Dose única
Amoxicilina	VO	50 mg/kg/dia Dose máxima: 1.000 mg Alternativa: 25 mg/kg 2×/dia Dose máxima: 500 mg	10 dias
Alérgicos a penicilina			
Cefalexina	VO	20 mg/kg, 2×/dia Dose máxima: 500 mg/dose	10 dias
Clindamicina	VO	7 mg/kg 3×/dia Dose máxima: 300 mg/dose	10 dias
Azitromicina	VO	12 mg/kg/dia Dose máxima: 500 mg	5 dias
Claritromicina	VO	7,5 mg/kg, 2×/dia Dose máxima: 250 mg/dose	10 dias

Caso clínico

A. M. A., feminina, 14 anos, estudante, procurou a emergência na madrugada, por início abrupto de dor de garganta e febre de 39,5°C. Não observou nenhum outro sintoma, como coriza, tosse ou congestão nasal. Refere ter ido a uma festa há 3 dias e acha que pegou “friagem na saída do local”. Ao exame, observam-se placas exsudativas e hipertrofia importante em ambas as tonsilas faríngeas, hiperemia da mucosa faríngea e múltiplas adenopatias cervicais bilaterais sensíveis ao toque.

Trata-se de quadro “clássico” de FTA por SGA. A ausência de manifestações clínicas de IVAS e presença dos critérios de Centor corroboram o diagnóstico. Idealmente, poderia ser solicitado swab para teste rápido e cultura para

estreptococos, mas, como na emergência do hospital não há esta disponibilidade, a terapia empírica de antibióticos é a conduta recomendada. Os fatores que influenciam na escolha do antibiótico a ser utilizado são: eficácia clínica e bacteriológica do fármaco; hipersensibilidade do paciente; adesão à terapia; frequência de administração; palatabilidade (principalmente nos pacientes pediátricos); custo; espectro de ação e perfil de efeitos adversos.⁶ Considerando os fatores citados, o médico optou por prescrever amoxicilina 875 mg de 12/12 horas por 10 dias. Para dor, indicou o analgésico (paracetamol) que a paciente usualmente utiliza.

A paciente retorna à emergência após 72 horas de uso de antibiótico sem apresentar melhora do quadro. Os pais estão muito preocupados com o tamanho das tonsilas palatinas e referem que a filha durante a noite fez quadros de apneia obstrutiva do sono. Além disso, acham que ela está com alergia à amoxicilina, pois surgiram diversas manchas vermelhas em todo o corpo.

Deve-se ter um alto grau de suspeita de mononucleose infecciosa em adolescentes com quadro de FTA, a chamada “doença do beijo”. Do ponto de vista clínico, os sinais e sintomas são similares aos do SGA, sendo frequente o achado de exsudato tonsilar e linfadenopatia cervical (comumente, cadeias cervicais anteriores e posteriores, podendo também acometer linfonodos axilares e inguinais). É comum as tonsilas palatinas hipertrofiarem a ponto de provocar obstrução respiratória. O uso de amoxicilina na mononucleose infecciosa pode causar quadro de exantema maculopapular (causado por vasculite imunomediada), não sendo uma reação alérgica.

Nesse caso, solicitam-se hemograma e monoteste. O EBV provoca atipias linfocitárias observadas no hemograma, e o monoteste detecta anticorpos IgM para este vírus. A conduta é repouso e tratamento sintomático. O uso de corticoterapia sistêmica na mononucleose é controverso. Alguns autores defendem seu emprego em casos complicados com obstrução de vias aéreas, trombocitopenia com hemorragia, anemia hemolítica autoimune, convulsões e meningite. Em tais situações, pode-se utilizar prednisona na dose de 1 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) em decorrência do quadro de apneia obstrutiva do sono.

É recomendado repouso principalmente no primeiro mês após o diagnóstico ou na vigência de esplenomegalia. Isso se deve ao risco de rotura esplênica, complicação, que, apesar de rara, é a mais temida da mononucleose com potencial risco de morte. Se a odinofagia (deglutição com dor) for intensa, recomenda-se analgésico potente. Com a confirmação laboratorial, é possível interromper a administração de antibiótico.

Situações especiais

Doença renal e hepática crônica

Em pacientes com insuficiência renal crônica, altas doses de cefalexina podem ser neurotóxicas, sendo necessário ajuste de dosagem. Tratamento prolongado,

insuficiência renal, insuficiência hepática e deficiência nutricional estão associados a alterações hematológicas [aumento do tempo de protrombina – INR (índice internacional normalizado)].

A azitromicina deve ser administrada com atenção em pacientes com função hepática alterada, pois esta alteração pode estar associada a hepatite, icterícia colestática, necrose hepática e insuficiência hepática. Deve-se ajustar a dose em renais crônicos.

Gestantes

Penicilina G, penicilina V, amoxicilina, cefalexina e clindamicina são classificadas na categoria B na gestação. Todas têm excreção no leite materno. Não há evidências de danos ao feto com o uso de azitromicina, embora estudos em animais demonstrem que essa atravessa a barreira placentária. A segurança do uso da azitromicina na gravidez e lactação não está estabelecida, devendo ser utilizada somente se alternativas mais seguras não estiverem disponíveis.

Crianças

Deve-se evitar o uso de ácido acetilsalicílico em crianças com suspeita de FTA (grau de recomendação B, nível de evidência II).

Referências

- Baciewicz AM, Chandra R. Cefprozil-induced rash in infectious mononucleosis. *Ann Pharmacother.* 2005 May;39(5):974–975.
- Bender CE. The value of corticosteroids in the treatment of infectious mononucleosis. *JAMA.* 1967 Feb 20;199(8):529–531.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2002 Jul 15;35(2):113–125.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1997;25:574–583.
- Chow AW, Doron S. Evaluation of acute pharyngitis in adults. In: UpToDate, Aronson, MD (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.
- Mclsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ.* 1998;158(1):79.
- Pichichero ME. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis. In: UpToDate, Sexton DJ, Edwards MS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012 Nov 15;55(10):1279–1282. doi: 10.1093/cid/cis847.
- Wald ER. Approach to diagnosis of acute infectious pharyngitis in children and adolescents. In: UpToDate, Edwards MS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.

Farmacologia da Tosse

Ronaldo Lopes Torres

Maurício Schreiner Miura

A British Thoracic Society (BTS) define tosse como uma manobra forçada de expulsão, usualmente contra a glote fechada e associada a um som característico. Mesmo sendo uma situação cotidiana, a tosse causa preocupação e é sintoma respiratório mais comum entre crianças e adultos. Está relacionada com doenças pulmonares e extrapulmonares, e é a causa de grande procura por atendimento médico, resultando em alto custo social e ao sistema de saúde, uma vez que envolve realização de exames, uso de fármacos, absenteísmo (trabalho e escola), perda da qualidade de sono e incontinência urinária. O quadro mais frequente é a tosse aguda decorrente, na maioria dos casos, de infecções de vias aéreas superiores (IVASs). Estima-se que a incidência de IVASs seja de 7 a 10 por ano em crianças e de 2 a 5 por ano em adultos. Cerca de 50% dessas pessoas apresentarão sintoma de tosse, 50% utilizarão algum fármaco como automedicação e 20% buscarão atendimento devido a este sintoma. A prevalência de tosse crônica varia de acordo com o país: dados da Suécia estimam em 11%; do Reino Unido, em 16%; dos Estados Unidos, em 18%; e no Brasil a taxa é desconhecida.

A tosse, aguda ou crônica, é mais comum nas mulheres, que provavelmente apresentam sensibilidade aumentada do reflexo de tosse. Entre as causas de tosse, temos as decorrentes do uso de fármacos (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina [IECAs], β bloqueadores e metotrexato), doenças cardiovasculares, respiratórias (p. ex., edema e embolia pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica asma e pneumoconioses), refluxo gastroesofágico (RGE), neoplasias, doenças infecciosas (vírus, bactérias, parasitas, protozoários e fungos).

Tosse e depuração pulmonar são importantes na proteção das vias aéreas, evitando a entrada de partículas procedentes do meio externo. Os mecanismos de depuração pulmonar são transportes mucociliar e macrofágico, sendo o primeiro responsável pela depuração da nasofaringe e árvore traqueobrônquica, e o segundo, pelas unidades alveolares. Por outro lado, a tosse que ocorre por ato reflexo pode ser voluntária ou involuntária, favorecendo a eliminação de secreções das vias aéreas e protegendo contra aspiração de alimentos, secreções e corpos estranhos. O ato de tossir pode ser dividido

nas fases inspiratória, compressiva, expiratória e de relaxamento. Quanto maior o volume torácico e a dilatação brônquica alcançada ao final da inspiração, maior a eficiência da fase compressiva. Nessa fase, ocorre o fechamento da glote e a ativação dos músculos da parede torácica, abdominal e diafragma, aumentando a pressão intratorácica e comprimindo as vias aéreas e os pulmões. A seguir, na fase expiratória, ocorre a abertura súbita da glote, o ar é eliminado em alta velocidade produzindo alto fluxo, que ocasiona o som característico da tosse, seguido pela fase de relaxamento. No reflexo da tosse, há envolvimento de estruturas como receptores de tosse, nervos aferentes, centro da tosse no encéfalo cuja localização é desconhecida, nervos eferentes e músculos efetores. O conjunto de estruturas deve estar íntegro para que a tosse ocorra adequadamente.

Processos inflamatórios, térmicos, químicos e mecânicos podem estimular receptores encontrados da laringe até a carina, nos brônquios, na cavidade nasal e nos seios maxilares (nervo trigêmeo aferente), na faringe (nervo glossofaríngeo aferente), no canal auditivo externo, na membrana timpânica, na pleura, no estômago (nervo vago aferente), no pericárdio e diafragma (nervo frênico aferente), e no esôfago. Receptores da tosse não estão presentes nos alvéolos e no parênquima pulmonar e, assim, o indivíduo com pneumonia alveolar com consolidação extensa pode não apresentar tosse.

O arco reflexo da tosse se inicia por estímulo de receptores ou fibras A δ aferentes vagais, nos componentes periféricos, como epitélio respiratório, diafragma, pericárdio, pleura, peritônio, esôfago, e, em algumas pessoas, no ramo auricular do nervo vago (nervo de Arnold) na parede posteroinferior do meato acústico externo (em uma ou ambas as orelhas). As vias aferentes chegam ao núcleo do trato solitário no tronco encefálico, de onde partem projeções neurais para formação reticular, núcleo ambíguo, substância cinzenta periaquedutal e núcleo dorsal da rafe. O glutamato parece ser um dos principais neurotransmissores excitatórios das vias centrais da tosse, enquanto a substância P e as neurocininas A e B atuam como neuromoduladoras. Partindo dos componentes centrais, o estímulo chega até a musculatura expiratória por via dos nervos vago, frênico e dos motoneurônios espinhais.

A efetividade da tosse e dos receptores pode diminuir com uso de fármacos sedativos ou opioides, aumento da pressão intracraniana, doenças neuromusculares, cirurgias abdominais e torácicas, anomalias da laringe (p. ex., paralisia de cordas vocais) e dificuldade na abertura da glote decorrente de procedimentos médicos (traqueostomias, tubo nasotraqueal).

A anamnese adequada com história clínica e exame físico minuciosos fornece informações importantes para o diagnóstico, direcionando, se necessário, para exames complementares. Os parâmetros a serem avaliados para o diagnóstico etiológico são os relacionados a seguir.

- **Características da tosse:** produtiva, seca, irritativa, pigarro, paroxística, rouca, com estridor, entre outras.
- **Ritmo:** matinal, noturna e que se altera com mudança de decúbito.
- **Início:** após infecções, exercícios, exposição a irritantes e durante deglutição.
- **Enfermidades associadas:** atopia, sintomas gastrintestinais, perda ponderal, parasitoses, cardiopatias, hipoxemia, infecções em outros aparelhos, hiperplasia de

adenoides.

A tosse pode ser caracterizada como seca ou produtiva. A tosse seca não produz secreção e pode ocorrer em situações como no RGE, no uso de IECA, na laringite viral, na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e na doença pulmonar restritiva (p. ex., fibrose pulmonar). Por outro lado, na tosse produtiva há presença de expectoração, por exemplo, em pneumonias, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e bronquiectasias.

Quanto à intensidade, a tosse pode ser classificada em: leve, moderada e grave; e quanto à duração em: aguda, subaguda e crônica. Embora sejam um tanto arbitrárias e subjetivas, as classificações auxiliam no diagnóstico diferencial.

A tosse aguda é caracterizada pela presença do sintoma por até 3 semanas e ocorre em situações tanto de alto quanto de baixo risco de complicações como resfriado comum, sinusite aguda, gripe, rinite, laringite, traqueíte, faringite, bronquite aguda, exacerbação de doenças preexistentes (p. ex., crise leve de asma, bronquiectasias, exacerbação da DPOC, rinosinusopatias), exposição a alérgenos ou irritantes (ambientais ou ocupacionais), fármacos (p. ex., inibidores ECA, β bloqueadores), pneumonia, crise grave de asma, edema pulmonar por insuficiência ventricular esquerda, embolia pulmonar. A tosse aguda geralmente resulta de infecção viral do trato respiratório superior, processo autolimitado, não necessitando de tratamento. Quando desconfortável, é comum que o paciente procure fármacos sem prescrição para minimizar sintomas. A recomendação mais simples e barata é a utilização de mel e limão. Recomendações como hidratação e cabeceira da cama elevada podem reduzir o reflexo da tosse e aliviar o sintoma. Antitussígenos opioides não são recomendados nesse tipo de quadro. Caso haja necessidade de tratamento, recomenda-se o uso de associações de anti-histamínicos de primeira geração com descongestionante.

A tosse subaguda é caracterizada por persistência do sintoma por um período entre 3 e 8 semanas, sendo a causa mais comum a tosse pós-infecciosa (histórico de infecção das vias aéreas nas últimas 3 semanas). Outras situações de tosse subaguda são: asma, síndrome das vias aéreas superiores (rinosinusites), bronquite eosinofílica, doenças broncopulmonares e doença do RGE.

A tosse crônica é caracterizada pela presença do sintoma por mais de 8 semanas. Quando a duração da tosse ultrapassa esse período, deve-se solicitar radiografia de tórax. Estudos com indivíduos adultos, imunocompetentes, sem lesões pleuropulmonares em radiografia de tórax, mostraram como principais causas da tosse crônica (mais de 90% dos casos) o gotejamento pós-nasal (GPN), a asma e o RGE. Quando eliminados os fatores de risco como tabagismo, uso de IECA e radiografia de tórax alterada, o índice de 90% chega a 99,4% para os agentes etiológicos citados. Outras causas são: tuberculose pulmonar, doenças intersticiais e tumores pulmonares, bronquiectasias, bronquite crônica, cardiopatias, colapso traqueal, discinesia de cordas vocais, aspiração crônica e tosse psicogênica.

A avaliação da tosse subaguda e crônica deve seguir o raciocínio sistemático, com base nas causas e nos desencadeantes mais comuns. É importante avaliar, no início do quadro de tosse, a presença de IVASs, tabagismo, uso de IECA, presença de imunossupressão, escarro purulento e comorbidades como asma, rinite, sinusite crônica, RGE, bronquite crônica e bronquiectasias. Tabagistas devem ser orientados a

interromper o tabagismo e realizar radiografia de tórax para excluir carcinoma broncogênico.

As etiologias mais prováveis, que muitas vezes estão associadas à tosse crônica, estão listadas a seguir.

Síndrome das vias aéreas superiores (SVAS): é a causa mais comum de tosse crônica, com múltiplas etiologias, das quais rinite e sinusite são as mais frequentes.

Asma: é a segunda causa mais frequente de tosse crônica em adultos e a primeira em crianças. Em geral, é acompanhada de sibilos e dispneia, e pode apresentar-se como sintoma único chamado de “asma variante com tosse”.

Refluxo gastroesofágico (RGE): presente em 30% a 40% dos pacientes com tosse crônica, sendo que 40% destes não terão sintomas específicos de RGE, como a sensação de azia/queimação. Podem apresentar uma variante chamada de refluxo laringofaríngeo, com sintomas de globo faríngeo, pigarro ou disfonia.

Infecção de vias aéreas superiores (IVASs): após um quadro de IVAS, a tosse pode tornar-se subaguda ou crônica. Nesse caso, é maior a possibilidade de infecção bacteriana secundária por *Bordetella pertussis* (coqueluche) ou de quadros atípicos por *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*. É importante lembrar que em algumas regiões do Brasil, apesar da vacinação universal, há alta incidência de coqueluche.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA): presente em até 15% dos pacientes, comumente a tosse se manifesta em torno de 1 semana após o início do tratamento, mas pode levar até 6 meses. Após interrupção do tratamento, a tosse tende a desaparecer em intervalo de 4 a 30 dias.

O tratamento não específico da tosse crônica é reservado àqueles pacientes em que não foi identificada a causa específica ou naqueles que, apesar de a causa ter sido supostamente identificada, não responderam adequadamente ao tratamento. Muitas vezes são classificadas como “tosse crônica inexplicada”, “tosse crônica idiopática” ou “síndrome da tosse por hipersensibilidade”, possivelmente por anormalidade no reflexo da tosse.

A tosse crônica inexplicada (TCI) pode ser definida como uma tosse que persiste após 8 semanas e permanece inexplicada após investigação e terapêutica clínica conduzida de acordo com as melhores práticas clínicas publicadas. O tratamento não farmacológico para TCI são sessões de orientação, técnicas de supressão da tosse, exercícios respiratórios e aconselhamento. Essas medidas resultam na redução da frequência e da severidade da tosse, bem como em melhora na qualidade de vida. Embora haja suporte para tratamento não farmacológico na TCI, observam-se a escassez de evidência de qualidade e a necessidade de estudos adicionais.

Tratamento farmacológico para TCI

Corticoide inalatório (CI): o objetivo desse tratamento na TCI é reduzir a inflamação da via aérea, predominantemente eosinofílica, como a que ocorre na asma, rinite e bronquite eosinofílica não asmática. Estudos demonstram não haver efeitos benéficos da budesonida inalada em TCI de pacientes não asmáticos e não eosinofílicos. Estudos em pacientes com TCI, que apresentam testes negativos para hiper-reatividade

brônquica e para eosinofilia (eosinófilos no escarro e óxido nítrico exalado), sugerem que o CI não deve ser prescrito.

Tratamento neuromodulatório em TCI: estudos de tratamentos com conhecida ação no sistema nervoso central (SNC), como amitriptilina, gabapentina e morfina, demonstraram que somente a gabapentina melhorou a qualidade de vida e reduziu a frequência de tosse. Dados positivos do tratamento neuromodulatório indicam a necessidade de mais estudos nesse campo.

Outros tratamentos possíveis para TCI

Esomeprazol: é o inibidor de bomba de prótons recomendado em pacientes com tosse crônica causada por RGE, que pode ocorrer sem sintomas esofágicos. Embora muitos autores sugiram o uso de inibidor de bomba de prótons em pacientes com TCI, na ausência de sintomas típicos atribuíveis a RGE, o uso empírico de altas doses de inibidor de bomba de prótons não é efetivo, tanto na severidade da tosse quanto na qualidade de vida desses pacientes, não indicando sua prescrição.

Eritromicina: é um tratamento experimental, mas demonstra eficácia em pacientes com TCI.

Brometo de ipratrópio inalatório: produz redução significativa na severidade da tosse, apresentando bom perfil de segurança, entretanto não tem sido recomendado devido aos estudos serem antigos com pequeno tamanho amostral, métodos limitados e resultados não reproduzidos.

De acordo com Howard Eigen, tosse não é doença e sim sintoma, resultado de estímulo ou de doença básica. Sendo assim, a avaliação e o tratamento devem ser dirigidos à doença básica. Em razão de seu papel de protetora das vias respiratórias, a tosse não deve ser suprimida indiscriminadamente. Apesar dos efeitos benéficos, como eliminação de muco, a tosse vigorosa pode causar impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes levando a complicações como insônia, exaustão, cefaleia, tontura, dor musculoesquelética e incontinência urinária. Em alguns pacientes, principalmente mulheres com osteopenia/osteoporose, pode ocorrer fratura de costelas. Desse modo, não se deve negligenciar a supressão da tosse em situações específicas.

É normal que, diariamente, apresentemos tosse, no entanto, quando a tosse torna-se frequente e/ou irritante, ou o paciente não consegue tossir adequadamente para expelir secreções ou um corpo estranho, há necessidade de tratamento. Os fármacos usados na tosse geralmente contêm uma mistura de ingredientes com diferentes propriedades farmacológicas como antitussígena, expectorante, antialérgica e analgésica. A presença de uma variedade de fatores etiológicos da tosse (pulmonares e extrapulmonares) requer a análise criteriosa para escolha da terapia, por exemplo, a tosse decorrente de invasão brônquica por neoplasia é diferente da proveniente do gotejamento pós-nasal presente em sinusite crônica.

Os fármacos utilizados na tosse podem ser didaticamente classificados como expectorantes, mucolíticos e antitussígenos.

Expectorantes

Escarro ou esputo é um líquido biológico constituído por muco, que, por sua vez, é formado pela mistura de água (95%), glicoproteínas, ácidos nucleicos, lipoproteínas, proteínas séricas, enzimas, restos celulares e eletrólitos. Além da água, o principal constituinte do muco são as glicoproteínas (mucopolissacarídeos), responsáveis pela viscosidade. O ressecamento das vias aéreas inferiores diminui o batimento ciliar e provoca o espessamento do muco, prejudicando sua eliminação e aumentando o risco de infecção.

Os expectorantes diluem o muco, tornando-o mais fino e líquido, promovendo a redução da viscosidade das secreções e aumentando a quantidade de escarro, o que facilita sua remoção das vias aéreas. Poucas evidências clínicas respaldam seu uso.

Guaifenesina: único expectorante de venda livre (OTC, do inglês *over-the-counter* [sobre o balcão]) reconhecido como seguro e eficaz pela agência norte-americana Food and Drug Administration (FDA), sendo geralmente usado em associação a anti-histamínicos, descongestionantes e antitussígenos, em doses de 100 a 400 mg a cada 4 horas.

Água: importante na terapêutica inalatória com evidências de que o vapor diminui a viscosidade do escarro, liquefazendo e diminuindo a adesividade do muco. A inalação de vapor de água com ou sem mentol ou eucalipto pode dar conforto ao paciente sem causar danos. A hidratação adequada do paciente também apresenta efeito benéfico adicional, diminuindo a viscosidade do escarro.

Soluções salinas: nebulizações de solução fisiológica (NaCl a 0,9%) podem ser empregadas com a finalidade de fluidificar e reduzir a viscosidade do escarro. Soluções hipertônicas produzem efeito osmótico adicional.

Iodeto de potássio: presente em várias formulações de expectorantes liquefaz o muco e é relacionado com hipotireoidismo em caso de uso prolongado.

Mucolíticos

São fármacos que melhoram a depuração mucociliar e diminuem a sensibilização dos receptores da tosse. Apresentam grupos sulfidrilas livres que abrem as ligações dissulfídicas do muco, reduzindo sua viscosidade e facilitando a eliminação pela tosse ou deglutição.

Acetilcisteína e carbocisteína: mucolíticos sem ação antitussígena, bons coadjuvantes nas infecções respiratórias, provavelmente devido às suas propriedades antioxidantes.

Cloridrato de ambroxol, metabólito ativo da bromexina, apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, surfactantes e de anestésico local. Seu uso não está aprovado nos Estados Unidos. Seus efeitos adversos são: náusea, vômitos, dor abdominal e erupção cutânea.

Antitussígenos

São utilizados para alívio provisório dos sintomas em situações bem definidas como uma tosse que altere ritmo de vida do indivíduo, dificultando seu repouso ou sono, induzindo a incontinência urinária, dor torácica e, conseqüentemente, fadiga. Nesses casos, há indicação do uso de fármacos para reduzir a frequência e a intensidade da

tosse. Em idosos, dado o maior risco de confusão mental, náusea e constipação intestinal, o uso de antitussígenos, principalmente os de ação central, deve ser cauteloso.

Podem ser de ação periférica, reduzindo a sensibilidade das fibras C vagais, por exemplo, dropropizina e seu enantiômero levodropropizina. As apresentações em xarope contêm açúcar, sendo contraindicadas em diabéticos.

Por outro lado, os antitussígenos de ação central elevam o limiar no centro da tosse, diminuindo sua sensibilidade a estímulos aferentes, podendo ser opioides ou não. Os opioides, fármacos com ação antitussígena central, apresentam potentes propriedades analgésicas, sedativas, com potencial de abuso e dependência. Os opioides naturais são alcaloides do ópio obtidos da papoula (*Papaver somniferum*), classificados de acordo com sua estrutura química em: fenantrenos (p. ex., morfina, codeína) e benzilisoquinolinas (p. ex., papaverina e noscapina). No [Capítulo 8](#), Farmacologia da Dor Oncológica, podem ser obtidas mais informações sobre fármacos opioides.

Os opioides podem ser eficazes no tratamento da tosse intratável, mas são contraindicados em razão do desenvolvimento de dependência. No entanto, podem ser indicados para pacientes agonizantes com tosse dolorosa (p. ex., pacientes com câncer terminal). Entre os fármacos opioides, a codeína e o dextrometorfano são os mais utilizados para suprimir a tosse e atuam elevando o limiar de sensibilidade dos receptores no centro da tosse.

A codeína, isolada pela primeira vez em 1832, como impureza da morfina, obtida do ópio, é o metabólito 3-metil-éter da morfina. Protótipo do grupo como antitussígeno, é a substância antitussígena padrão de ação central, com a qual todos os fármacos depressores da tosse são comparados. Apresenta boa absorção oral, suprimindo a tosse de maneira eficiente em doses usuais, atuando como agonista em receptores opioides em conexões nervosas do tronco encefálico. Não produz efeito euforizante, e seus efeitos de analgesia e de sedação são fracos. Tem metabolização hepática, e 10% da dose administrada são metabolizadas em morfina por uma isoforma do citocromo P450 com polimorfismo, o restante é metabolizado em compostos conjugados inativos. Cerca de 10% da população não metabolizam adequadamente a codeína em morfina, resultando em tratamento ineficaz da dor. No entanto, é provável que suas ações antitussígenas sejam decorrentes da ligação da codeína a receptores distintos. Seu efeito depressor central pode aumentar com o uso de fenotiazínicos, inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos (ATCs). Os efeitos colaterais mais comuns da codeína são: sedação, sonolência, tontura, vômitos, constipação e xerostomia, podendo haver aumento da viscosidade das secreções respiratórias. Em geral, a supressão da tosse ocorre com doses mais baixas que as necessárias para produzir analgesia. Apresenta meia-vida plasmática de 2 a 4 horas. A dosagem de 10 a 20 mg/dose, VO, a cada 4 ou 6 horas produz efeito antitussígeno, sendo a dose máxima de 120 mg/dia. Em adultos, recomendam-se 15 a 30 mg, 4 vezes ao dia, e, em crianças, a dose indicada é de 0,2 a 1 mg/kg/dia, 4 vezes ao dia. Não deve ser usada em lactentes.

O dextrometorfano, D-3-metoxi-N-metilmorfina, é, o D-isômero do levorfanol, análogo da codeína. Trata-se de um opioide sem propriedades analgésicas ou geradoras de dependência, que não atua via receptores opioides do tipo μ e cujo efeito antitussígeno não é bloqueado por naloxona, um antagonista opioide. Age como

agonista do receptor não opioide σ -1 (sigma-1) e antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato. No entanto, o mecanismo pelo qual o dextrometorfano exerce efeito antitussígeno ainda não é conhecido. Apresenta potência próxima à da codeína com menos efeitos colaterais. Em doses terapêuticas, não inibe a atividade ciliar, e seus efeitos antitussígenos persistem de 5 a 6 horas. Apresenta toxicidade baixa, mas em doses muito altas pode provocar depressão do SNC. Usualmente, é utilizado em associação a anti-histamínicos, descongestionantes e expectorantes. A dose usual em adultos é de 15 a 30 mg de 4 a 6 vezes ao dia, com dose máxima de 120 mg/dia, e, em crianças, dose de 1 mg/kg/dia, 6 vezes ao dia. Principais efeitos colaterais no trato gastrintestinal (TGI) (náusea, vômitos, pirose, desconforto abdominal, diarreia), no SNC (fadiga, sonolência, diminuição da consciência, torpor, vertigem, cefaleia) e no sistema cardiovascular (palpitações). Tem indicação na tosse seca e irritativa, mas é contraindicado no tratamento da tosse produtiva.

A classe dos antitussígenos não opioides apresenta eficácia inferior à dos opioides e menor risco de depressão cardiorrespiratória, como fendizoato de cloperastina e clobutinol, e que têm ação não narcótica no tronco encefálico. O fendizoato de cloperastina alivia a tosse e também tem ação periférica, dessensibilizando as aferências vagais traqueobrônquicas. Apresenta interação medicamentosa com inibidores da enzima monoaminoxidase (IMAOs). Esses fármacos podem aumentar efeito sedativo dos depressores do SNC. O flobutinol, em 2007, foi retirado do mercado, em razão de retardo da repolarização ventricular, risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias.

Os anestésicos locais clássicos, como a lidocaína, diminuem a excitabilidade da via aferente, podendo ser de uso tópico, bloqueando ativação de receptores da tosse presentes na mucosa das vias aéreas. São usados em broncoscopia para reduzir o reflexo da tosse e, assim, possibilitar a realização do procedimento. Podem ser úteis na tosse intratável associada a carcinoma brônquico e em pacientes com tosse persistente após anestesia geral por via intravenosa, sendo neste caso provável que a ação ocorra no centro da tosse.

A atropina e o brometo de ipratrópio, agentes parassimpáticos, têm-se mostrado eficazes como antitussígenos. Atuam elevando o limiar da via eferente do reflexo, exercem ação broncodilatadora e reduzem o volume das secreções. Nas tosses de origem viral podem ser úteis 3 a 4 vezes ao dia por via inalatória.

Quando o processo alérgico das vias respiratórias é responsável pela tosse, anti-histamínicos podem se mostrar eficazes em seu controle, principalmente anti-histamínicos de primeira geração, em razão do bloqueio de receptores H_1 histaminérgicos e de seu efeito anticolinérgico. Podem causar sonolência, por isso é recomendado o uso noturno (p. ex., bronfeniramina). No caso dos processos alérgicos em que anti-histamínicos não são efetivos no controle da tosse, o uso do corticoide sistêmico, por curto período, pode ser uma alternativa eficaz (p. ex., prednisona).

Uma antiga e clássica recomendação para uso na tosse seca é o mel de abelha, um demulcente, com ação antioxidante e antimicrobiana. Há vários trabalhos com resultados favoráveis a sua utilização na tosse seca em crianças, mas não há consenso científico do uso do mel como tratamento. A preparação de mel com alho, cebola ou abacaxi é bastante utilizada como antitussígeno e expectorante, sendo que alguns

estudos mostram que o uso é adequado, mas também não há consenso científico.

Alho, cebola, eucalipto, chá de sálvia, cânfora, óleos voláteis, ipecacuanha são antitussígenos, mucolíticos ou expectorantes de uso popular, mas sem evidências que suportem seu uso.

A tosse crônica pode estar associada a muitas doenças inflamatórias das vias aéreas, como asma, DPOC e bronquiectasias. Em muitos casos, fármacos podem inibir o processo inflamatório subjacente causador da tosse, por exemplo, corticoides na asma e no tratamento adequado do RGE. Entretanto, muitos pacientes com ou sem causa de tosse identificada não respondem aos tratamentos disponíveis atualmente. É importante salientar que estudos de neurofarmacologia da tosse, em níveis celular e molecular, não têm mostrado bons resultados, e que o último antitussígeno incorporado à prática clínica foi a levodropizina, em 1980. Assim, há necessidade do desenvolvimento de novos compostos que, com ação periférica e/ou central, suprimam a tosse de qualquer etiologia com maior eficácia e segurança.

Como terapia não farmacológica, estudos preliminares têm mostrado benefício do tratamento fonoaudiológico em pacientes com tosse crônica refratária ao tratamento farmacológico. É importante considerar que cerca de metade dos pacientes com tosse crônica apresenta, em maior ou menor grau, disfunção motora das pregas vocais. Pode ser citada a discinesia laríngea, um quadro clínico em que ocorre a adução paradoxal das pregas vocais durante a inspiração ou a expiração. A tosse pode ser desencadeada por baixa temperatura, umidade excessiva do ar, inalação de irritantes e atos que envolvem a musculatura respiratória, como exercício físico, fala, riso, deglutição e estresse.

Perspectiva de novos tratamentos

Não há estudos clínicos, em larga escala, de fármacos antitussígenos. Estudos têm avaliado a eficácia de fármacos com mudanças de protocolos de aplicação de capsaicina em voluntários normais. É importante salientar a urgente necessidade de estudos multicêntricos da fase III, usando métodos objetivos de avaliação da tosse, como também índices subjetivos como os de qualidade de vida e sintomas em pacientes com tosse crônica.

Fármacos que estão em nível de pesquisa básica, sem estudos em seres humanos

- BW443C81, novo opioide, peptídeo nociceptina, análogo da encefalina e que se liga ao receptor opioide-like.
- SR 48968, antagonista do receptor neurocinina (NK) do tipo 2, mostrou inibição da tosse induzida por ácido cítrico.
- Agonistas dos receptores canabinoides CB₂ mostram a inibição do reflexo da tosse, mas ainda não há estudos clínicos.

Fármacos em fases I e II de estudos

- Agonistas de receptor do ácido gama-aminobutírico B (GABA_B) em voluntários com tosse crônica mostram algum benefício nesses pacientes.
- Receptores de canais de potencial transitório (*Transient receptor potential* [TRP]).
- Ativadores de canal de potássio agem aumentando condutância de cálcio via canais de potássio ativados (BKCa).
- Novos anestésicos locais para uso direto nas vias aéreas, estudos em seres humanos mostram atenuação da tosse induzida por capsaicina. O efeito antitussígeno é transitório e acompanhado por anestesia da orofaringe, aumentando o risco de aspiração de secreções e alimentos.

Caso clínico

A. P. S, feminina, 45 anos, professora, procurou atendimento por tosse seca irritativa há 14 dias. Não tem conseguido dormir nas últimas noites, pois ao deitar a tosse torna-se muito intensa. Ao lecionar desencadeia crise quando começa a falar. Constrangida ao entrar no ônibus, pois começa a tossir e pessoas “acham que está com tuberculose”. O quadro foi subsequente à infecção de vias aéreas superiores, em que apresentou faringite e febre baixa por 3 dias, seguida de coriza e disfonia por mais 5 dias. Utilizou receita caseira com mel e limão, mas não observou alívio sintomático. A única medida que ajudou foi elevar a cabeceira da cama. História médica pregressa sem particularidades, exceto diagnóstico e tratamento de RGE há 1 ano. É hipertensa, mas bem controlada com uso de diurético tiazídico; não utiliza inibidor da ECA. Ao exame físico, ainda apresenta congestão da mucosa nasal e hiperemia da faringe. Ausculta pulmonar normal.

O quadro clínico dessa paciente é característico de tosse subsequente à IVAS; sua evolução tende a ser autolimitada, e o exame clínico corrobora esse diagnóstico. O médico orientou medidas gerais, como manter cabeceira da cama elevada e hidratação. Como o quadro apresenta-se intenso, optou por prescrever associação de anti-histamínico e descongestionante oral por 5 dias.

Paciente retorna após 1 semana referindo quadro inalterado e que está com “tosse comprida”. Diz que estava esperando melhorar, mas colegas insistiram para voltar à consulta, por causa de surto de tosse nas crianças da escola onde trabalha. Exame físico sem particularidades.

Diante de quadro de tosse subaguda, queixa de “tosse comprida” e ambiente de trabalho com crianças, deve-se ter alto grau de suspeição de coqueluche, uma doença infecciosa aguda, que compromete o aparelho respiratório, transmissível via secreções eliminadas por tosse, espirro ou fala. O agente etiológico é *Bordetella pertussis*, bacilo gram-negativo, aeróbio, sendo a confirmação do diagnóstico por PCR nas secreções nasofaríngeas ou no aumento de anticorpo contra a toxina da *Bordetella*. A doença apresenta três fases sucessivas: catarral, paroxística e convalescença. Durante surto de coqueluche na comunidade, 10% a 20% dos adultos com tosse persistente há mais de 14 dias, sem febre, têm a doença. Fora de surtos, a possibilidade de coqueluche aumenta se houver guincho inspiratório ou vômito após episódio de tosse. Pelo tempo de evolução, pela característica da tosse e pelo ambiente de trabalho com surto de tosse, nossa paciente é epidemiologicamente considerada um caso suspeito. Na nossa situação, dada a indisponibilidade de testes diagnósticos, a opção foi iniciar tratamento empírico com antibiótico. O

antimicrobiano de escolha para tratamento da coqueluche é a eritromicina (de preferência, estolato): 40 mg/kg/dia, VO, de 6 em 6 horas. Além de ser mais eficiente e menos tóxico, esse fármaco é capaz de erradicar o agente em 1 ou 2 dias, se iniciado no período catarral ou início do período paroxístico, diminuindo assim, o período de transmissão da doença. No entanto, devido ao risco de alterações gastrintestinais e da presença de história de RGE da paciente, a recomendação é, considerando o perfil posológico e a presença de menos efeitos adversos gastrintestinais, uso de azitromicina 500 mg, VO, no primeiro dia e de 250 mg/dia por 4 dias, ou de 500 mg/dia, VO, por 3 dias. Outra possibilidade seria o uso de claritromicina, 500 mg, VO, 2 vezes ao dia por 7 dias, ou sulfametoxazol-trimetoprim, 160 a 800 mg, VO, 2 vezes ao dia por 7 dias. Em crianças com menos de 1 mês de vida, a azitromicina é recomendado para terapia ou profilaxia, e a eritromicina tem sido associada a estenose pilórica. O diagnóstico diferencial é feito por processo de eliminação entre infecções respiratórias comuns como laringites, adenovirose, bronquiolites e traqueobronquites. Outros agentes, como *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, podem causar a síndrome coqueluchoide. *Bordetella bronchiseptica* e *avium* acometem os animais, mas também, seres humanos imunodeprimidos.

Referências

- Balbani A P S. Tosse: neurofisiologia, métodos de pesquisa, terapia farmacológica e fonoaudiológica. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, São Paulo – Brasil, v.16, n.2, p. 259-268, Abr/Maio/Jun 2012.
- Bennett PN, Brown MJ, Sharma P. *Clinical Pharmacology*. 17 Edition Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough. *Chest*. 2016;149(1):27–44.
- Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian Cough Guidelines Summary Statement. *Medical Journal of Australian*. 2010;192:265–271.
- Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. *Guia Sanford para Terapia Antimicrobiana*. 45ª Edição Grupo Editorial Nacional; 2015.
- Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar de EPM-UNIFESP. *Guia De Pneumologia*. 2ª Edição. Editor da série: Nestor Schor. Coordenadores Faresin SM, Santoro IL, Larges, CM, Perfeito JAJ. Editora Manole. 2014.
- Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM. Overview of the management of cough chest guideline and expert panel report. *Chest*. 2014;146(4):885–889.
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):1S–23S.
- Minneman KP, Wecker L. *Farmacologia Humana*. Tradução da quarta edição Ed. Elsevier; 2006.
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I. British Thoracic Society Cough Guideline Group Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(Suppl I):i1–i24.
- Pastorino AC. Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.* 2010;33(3):88–92.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras no Manejo da Tosse Crônica. *J Bras Pneumol*. V.32, suplemento 6, p.S403-S446, 2006.

Silvestri RC, Weinberger SE. Evaluation of subacute and chronic cough in adults. In: UpToDate, Barnes PJ, King TE (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.

Weinberger SE, Silvestri RC. 2001. Treatment of subacute and chronic cough in adults. In: UpToDate, Barnes PJ, King TE (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA.

Farmacologia da Asma Brônquica

Ronaldo Lopes Torres

Adalberto Sperb Rubin

Homero, na *Iliada*, no canto XV, em “O despertar e a cólera de Zeus”, um épico da Grécia antiga, empregou pela primeira vez a palavra “asma” (em grego, ασθμα, ατοζ (το), que significa respiração curta) para designar “sufocação angustiante”.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), asma é uma doença comum e um problema de saúde pública, que afeta cerca de 300 milhões de pessoas no mundo, sendo que 250 mil morrem por ano. A prevalência mundial oscila de 1% a 18% da população geral, variando de região para região e de país para país. A maioria dos casos se inicia antes dos 25 anos, mas pode se desenvolver a qualquer tempo ao longo da vida. Em 2014, mais de 17 mil internações ocorreram somente na região Sul do Brasil e se estima que diariamente seis asmáticos morram pela doença em nosso país.

Filhos de um dos pais asmáticos têm 25% maior risco de desenvolvimento de asma na infância. Se ambos os pais apresentam a doença, a taxa pode alcançar 50%. Cerca de metade dos casos iniciam-se antes dos 10 anos de idade, com predomínio do gênero masculino, e a igualdade das taxas entre os gêneros masculino e feminino ocorre entre 10 e 12 anos de idade. Em torno de 30% dos casos se iniciam após os 40 anos, com predomínio do gênero feminino. A prevalência na infância é de 8% a 10% da população, com declínio nos adultos jovens (5% a 6%) e nova elevação no grupo com mais de 60 anos (7% a 9% da população). Quando a doença começa antes dos 16 anos, pode ocorrer regressão espontânea, não mais havendo crises de broncospasmo. No entanto, em um terço dessa população, a asma persistirá na idade adulta. Crianças sibilantes podem ter evoluções diferentes, e estudos sugerem que a persistência de asma até a idade adulta tem relação com gravidade da doença, atopia, gênero feminino, pai ou mãe asmático, diagnóstico de rinite nos três primeiros anos de vida, eosinofilia sanguínea superior a 3% (na ausência de parasitose) e tabagismo.

A asma é uma doença respiratória, comum, heterogênea, com características que a

diferenciam de outras doenças respiratórias. É caracterizada por inflamação crônica geralmente associada à hiper-responsividade das vias aéreas a estímulos diretos e indiretos. O quadro clínico pode variar, mas a possibilidade de ser portador aumenta na presença de mais de um dos seguintes sintomas: dispneia, sibilos, tosse, aperto no tórax e despertares noturnos. Os sintomas associados à limitação variável do fluxo aéreo expiratório podem ser revertidos espontaneamente ou em resposta a fármacos, variando em intensidade e ao longo do tempo. No entanto, o portador pode ser assintomático variáveis períodos. As crises podem ser desencadeadas por exercícios, infecções do trato respiratório, riso, irritantes como tabagismo, fortes odores e mudanças climáticas, com piora à noite e no início da manhã. A ocorrência de asma diminui quando a tosse é isolada sem outros sintomas respiratórios; no entanto, quando apenas a tosse está presente como sintoma persistente é caracterizada como “tosse variante de asma”.

No adulto, o diagnóstico diferencial inclui doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite aguda, fibrose cística, bronquiectasias, doença parenquimatosa, bronquiolite obliterante, pneumonia eosinofílica, insuficiência cardíaca, obstrução das vias aéreas por corpo estranho ou tumor, síndrome do pânico, disfunção de prega vocal, síndrome de Churg-Straus, aspergilose broncopulmonar alérgica, entre outras.

A asma pode ser considerada uma doença heterogênea, por apresentar diferentes processos patológicos. Grupos de pacientes que apresentam as mesmas características fisiopatológicas, demográficas e clínicas são chamados de fenótipos que se sobrepõem e talvez representem apenas momentos diferentes de um único processo patológico. Por outro lado, possível que o termo asma represente a manifestação clínica de várias doenças. Achados patológicos específicos não apresentam correspondência com padrão clínico e resposta ao tratamento, sendo necessários novos estudos para entender a real utilidade da classificação dos fenótipos a seguir.

Asma alérgica: relacionada com história familiar de rinite alérgica, eczema, alergia a alimentos e/ou fármacos, sendo que as manifestações iniciais geralmente ocorrem na infância. Antes do tratamento, há predomínio de eosinófilos na inflamação da via aérea e no exame do escarro induzido, apresentando boa resposta à corticoterapia inalatória.

Asma não alérgica: não é associada a doenças alérgicas e ocorre mais em adultos. O exame do escarro pode apresentar poucas células inflamatórias e ser neutrofílico ou eosinofílico. Esse grupo de pacientes responde menos a corticoide inalatório.

Asma de início tardio: ocorre mais em pacientes não alérgicos, do gênero feminino e as primeiras crises ocorrem no início na vida adulta. Os pacientes geralmente necessitam de altas doses de corticoide inalatório e podem ser refratários ao tratamento com corticoide.

Asma com limitação fixa do fluxo aéreo: pacientes com asma de longa duração que desenvolvem limitação fixa ao fluxo aéreo, dado o remodelamento da parede da via aérea.

Asma com obesidade: pacientes com obesidade e asma, que apresentam muitos sintomas respiratórios e pouca inflamação eosinofílica na via aérea.

A limitação variável do fluxo aéreo expiratório pode ser medida por espirometria, exame importante para diagnóstico, acompanhamento do tratamento e curso da

doença. Duas das medidas fornecidas pelo teste são importantes na avaliação da limitação ao fluxo aéreo, a saber: VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo), que fornece gravidade da limitação, determinada pela redução percentual do VEF₁ em relação ao previsto; e CVF (capacidade vital forçada), sendo que a redução da relação VEF₁/CVF confirma a limitação ao fluxo aéreo. Para o diagnóstico de asma, é necessário demonstrar significativa reversibilidade parcial ou total da obstrução ao fluxo aéreo, com curvas inspiratórias e expiratórias, antes e após a inalação de broncodilatador de curta duração.

Em situações de dificuldade diagnóstica com inconsistência entre história, quadro clínico e espirometria, devem ser realizados outros testes como pico de fluxo expiratório, espirometria em período sintomático, teste de exercício e broncoprovocação, difusão de monóxido de carbono, medidas de volumes pulmonares e resistência de vias aéreas. O paciente com espirometria normal, história clínica sugestiva e exclusão de diagnósticos diferenciais deve ser considerado asmático e receber tratamento.

Fármacos utilizados na asma

O uso de fármacos no tratamento da asma visa diminuir a inflamação das vias aéreas (anti-inflamatórios) e o broncospasmo (broncodilatadores). Os grupos farmacológicos utilizados são: agonistas de receptor β_2 adrenérgico, corticoides, anticolinérgicos, metilxantinas, inibidores de leucotrienos, cromonas e inibidores da imunoglobulina E (IgE).

A via de administração de escolha no tratamento da asma é a inalatória (grau de recomendação A), por alcançar alta concentração do fármaco nos pulmões, com baixa liberação sistêmica, apresentando efeito mais rápido e menor risco de reações adversas. Corticoides e agonistas de receptor β_2 adrenérgico são os mais utilizados; no entanto, se usados por via sistêmica, podem causar efeitos colaterais graves. A posologia e os fármacos utilizados na asma variam conforme a situação clínica do paciente. A prescrição deve estar baseada nos consensos e diretrizes para o manejo da asma.

Corticoides são fármacos de primeira linha, tanto na profilaxia quanto na manutenção, sendo os mais eficazes e efetivos no tratamento da asma. Sua eficácia é baseada em sua ação anti-inflamatória de amplo espectro em vias aéreas. Seu mecanismo de ação envolve inibição da fosfolipase A₂, com consequente inibição da síntese de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), modulação da produção de citocinas e quimiocinas, redução da permeabilidade vascular, inibição do acúmulo de basófilos, eosinófilos e de outros leucócitos no tecido pulmonar.

O desenvolvimento de **corticoides inalatórios** (CIs) possibilitou uma terapêutica mais segura para asmáticos, pois sua aplicação é realizada em menor dose, diretamente no local de inflamação ativa, aumentando o índice terapêutico e diminuindo os efeitos colaterais, sem reduzir a eficácia clínica do fármaco. Seu uso diminui o edema de mucosa, a hipersecreção e o remodelamento das vias aéreas, propiciando benefícios como redução dos sintomas, melhora na qualidade de vida e na função pulmonar, redução dos riscos de exacerbação, hospitalizações ou morte relacionados com a asma

(grau de recomendação A). CIs são indicados na profilaxia e não na reversão imediata de sintomas da asma. Esses fármacos alcançam a circulação quase que exclusivamente por absorção pulmonar, podendo apresentar efeitos adversos locais e sistêmicos dose dependentes, diferentemente dos efeitos benéficos, que alcançam um platô em determinada dose. O uso prolongado de CIs está associado a aumento de riscos de efeitos sistêmicos. Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, baseados principalmente em dados de eficácia e curva dose-resposta, definem dose dos CIs como baixa, média e alta (Tabelas 18-1 e 18-2).

Tabela 18-1

Equipotência estimada dos corticoides inalatórios para adultos (dados extraídos das diretrizes da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT, de 2012)

Fármaco	Dose diária (em µg)		
	Baixa	Média	Alta
Budesonida	200 a 400	> 400 a 800	> 800 a 1.600
Dipropionato de beclometasona	200 a 500	> 500 a 1.000	> 1.000 a 2.000
Ciclesonida*	80 a 160	> 160 a 320	> 320 a 1.280
Furoato de mometasona*	200	≥ 400	> 800
Propionato de fluticasona	100 a 250	> 250 a 500	> 500 a 1.000

* Dose única diária

Tabela 18-2

Equipotência estimada dos corticoides inalatórios para crianças maiores de 5 anos (dados extraídos das diretrizes da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT, de 2012)

Fármaco	Dose diária (em µg)		
	Baixa	Média	Alta
Budesonida	100 a 200	> 200 a 400	> 400
Budesonida nebulizada	250 a 500	> 500 a 1.000	> 1.000
Dipropionato de beclometasona	100 a 200	> 200 a 400	> 400
Ciclesonida*	80 a 160	> 160 a 320	> 320 a 1.280
Furoato de mometasona*	100	≥ 200	≥ 400
Propionato de fluticasona	100 a 200	> 200 a 500	> 500

* Dose única diária.

Os **corticoides sistêmicos (CSs)** são reservados para exacerbações agudas e asma grave, sendo a prednisona ou a prednisolona os mais utilizados. A dosagem, o tempo de uso e a via de administração dependem da gravidade da crise, da história prévia de exacerbações, do uso prévio de corticoides e da dose de CI em uso corrente. Alterações

de humor, aumento do apetite, ganho de peso, fraturas, catarata, supressão da suprarrenal, candidíase, disfonia, hipertensão arterial e dificuldade no controle da glicemia, principalmente em diabéticos, são algumas dos efeitos adversos que devem ser monitorados durante o uso prolongado desses fármacos ([Tabela 18-3](#)).

Tabela 18-3

Possíveis efeitos adversos dos corticoides inalatórios

Efeito Adverso	Comentário
Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	Beclometasona > 1.500 µg/dia
Reabsorção óssea	Mesmo em doses baixas
Metabolismo dos lipídeos e carboidratos: efeitos não significativos, mesmo em doses mais altas	Beclometasona > 1.000 µg/dia
Catarata	Risco não comprovado
Afinamento da pele: efeito dependente da dose	Beclometasona 400 a 2.000 µg/dia
Púrpura: o aumento do risco depende da dose	Beclometasona 400 a 2.000 µg/dia
Disfonia	Frequente, porém com pouca consequência
Candidíase oral	Incidência < 5%, que pode ser reduzida com o uso de espaçador e higiene bucal após a administração do fármaco
Retardo do crescimento	Não é claro se a doença causa essa reação ou se esta é resultado do efeito do fármaco por inibição do hormônio do crescimento

Broncodilatadores são fármacos utilizados para alívio rápido e, quando necessário, na manutenção. Aumentam o VEF₁ e outras variáveis espirométricas, ao modificarem o tônus da musculatura lisa de vias aéreas. A melhora do fluxo expiratório ocorre por alargamento das vias aéreas, facilitando o esvaziamento dos pulmões. As vias de administração são oral, injetável e inalatória, sendo esta última a mais adequada para asmáticos.

Agonistas de receptor β₂ adrenérgico, classificados como de curta e longa ação, são seletivos para receptor β₂ e induzem a broncodilatação devido ao relaxamento do músculo liso das vias aéreas. Em seres humanos, os músculos lisos dos brônquios apresentam pouca inervação simpática, mas alta concentração de receptores β₂ adrenérgicos. Este receptor é acoplado à proteína G excitatória; sua ativação estimula a adenilciclase e aumenta a produção de AMP cíclico, ativando a proteína cinase A. Esta enzima é responsável pela maioria dos efeitos celulares do receptor β₂, como redução do tônus da musculatura lisa das vias aéreas (broncodilatação), inibição da liberação de mediadores inflamatórios e ação de células inflamatórias como mastócitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos e linfócitos. Além disso, melhora a eficácia dos batimentos ciliares e reduz a viscosidade do muco. O uso crônico de agonistas de receptores β₂ leva à dessensibilização do receptor e à diminuição de efeito. Os receptores β₂ no músculo liso brônquico são mais resistentes, enquanto os presentes em mastócitos e linfócitos são rapidamente dessensibilizados após exposição ao agonista. A presença de receptores β₂-adrenérgicos em muitos tecidos está relacionada com reações adversas como taquicardia sinusal, arritmias, tremores, principalmente em pacientes idosos, e

hipocalemia, em pacientes tratados com tiazídicos. A administração de agonistas β_2 por via inalatória diminui a ocorrência de reações adversas decorrentes da absorção sistêmica desses fármacos.

Entre os agonistas β_2 adrenérgicos de curta ação (do inglês, *short-acting β_2 adrenoceptor agonists* – SABA), o salbutamol e o fenoterol são os mais utilizados, além da terbutalina, do albuterol, levalbuterol, metoproterenol e pirbuterol (Tabela 18-4). São fármacos de escolha para rápido alívio dos sintomas na fase aguda da asma e na prevenção da crise induzida pelo exercício. A via de administração preferencial é a inalatória, pois apresenta rápido início de ação (em torno de 1 minuto), com tempo de ação de 4 a 6 horas. No entanto, também estão disponíveis em formulações injetáveis para serem utilizados em urgências.

Tabela 18-4

Apresentação farmacêutica e doses usuais dos agonistas do receptor β_2 adrenérgicos de curta ação (SABA) mais utilizados

SABA	Apresentação farmacêutica	Dose
Fenoterol	Aerossol 100 e 200 mcg/disparo	Adultos: 2 disparos, a cada 4 a 6 h Crianças: 50 mcg/kg (1 disparo/2 kg), a cada 6 ou 8 h, com espaçador
	Solução para nebulização: 5 mg/mL (0,5%)	Adultos: 10 gotas em 3 a 4 mL de SF a 0,9%, a cada 4, 6 ou 8 h Crianças: 0,1 mg/kg (1 gota/3 kg, dose máxima: 5 mg/dose), a cada 6 ou 8 h
	Xarope adulto: 0,5 mg	Adultos: ½ a 1 copo-medida (5 a 10 mL), 3×/dia Crianças de 6 a 12 anos: ½ copo-medida (5 mL), 3×/dia
	Xarope pediátrico: 0,25 mg	Crianças de 6 a 12 anos: 1 copo-medida (10 mL), 3×/dia Crianças de 1 a 6 anos: ½ a 1 copo-medida (5 a 10 mL), 3×/dia Crianças < de 1 ano: ½ copo-medida (5 mL), 2 a 3×/dia
Salbutamol	Aerossol: 100 mcg/disparo	Adultos: 2 disparos, a cada 4 a 6 h Crianças: 25 a 75 mcg/kg (1 disparo/2 kg), a cada 6 ou 8 h, com uso de espaçador
	Solução para nebulização: 5 mg/mL (0,5%)	Adultos: 10 gotas em 3 a 4 mL de SF a 0,9%, a cada 4 ou 8 h, se necessário Crianças: 1 a 3 gotas/5 kg, a cada 6 ou 8 h
	Xarope: 2 mg	Crianças de 2 a 5 anos: ½ a 1 colher de chá (2,5 a 5 mL), 3 ou 4×/dia Crianças de 6 a 12 anos: 1 colher de chá (5 mL), 3 ou 4×/dia
	Comprimido: 2 ou 4 mg	Adultos: 4 mg (1 comprimido, 3 a 4×/dia). Podendo ser gradualmente aumentada até 8 mg Crianças de 2 a 5 anos: ½ a 1 comprimido de 2 mg, 3 ou 4×/dia Crianças de 6 a 12 anos: 1 comprimido de 2 mg, 3 ou 4×/dia Crianças com mais de 12 anos: 1 comprimido de 2 ou 4 mg, 3 a 4×/dia

SF: solução fisiológica.

Obs.: Em pacientes idosos ou muito sensíveis a agonistas beta-adrenérgicos, é aconselhável iniciar o tratamento com 2 mg, 3 ou 4 vezes ao dia.

Agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração (do inglês, *long-acting β_2 - adrenoceptor agonists*, LABA), o formoterol e o salmeterol são usados no tratamento de manutenção da asma persistente, e a broncodilatação persiste por mais de 12 horas. O maior tempo de ação parece estar relacionado com a alta lipofilia desses fármacos. Ao se ligarem ao receptor, os agonistas de ação curta, menos lipofílicos, são rapidamente removidos do receptor para a fase aquosa, enquanto os de ação prolongada se dissociam lentamente

do receptor. O formoterol e o salmeterol não devem ser usados em monoterapia, porque não reduzem significativamente a inflamação das vias aéreas, devendo ser utilizados como adjuvantes de CI no tratamento de controle da asma. Em pacientes que continuem sintomáticos com baixa ou intermediária dose de CI, acrescentar LABA é mais eficaz que duplicar a dose de corticoide. Para o controle de sintomas agudos, a associação de formoterol e budesonida pode ser a escolha, pois tem início de ação rápido, semelhante ao do salbutamol. O salmeterol não deve ser usado isoladamente para tratar sintomas agudos ou exacerbações. As doses variam conforme o fármaco e o dispositivo para inalação, com intervalo usual de 12/12 horas ([Tabela 18-5](#)).

Tabela 18-5

Apresentação farmacêutica e doses usuais dos agonistas β_2 adrenérgicos de longa duração (LABA) mais utilizados

LABA	Apresentação farmacêutica	Doses usuais
Fumarato de formoterol	Cápsulas contendo fumarato de formoterol di-hidratado em pó micronizado para inalação. Solução pressurizada para inalação (aerossol)	6 e 12 μg /disparo inalado, 12/12 h
Xinafoato de salmeterol	Aerossol	25 μg /disparo inalado, 12/12 h associado a propionato de fluticasona 50, 125 e 250 μg
	Pó seco para aspiração	50 μg /dose inalada, 12/12 h associado a propionato de fluticasona 100, 250 e 500 μg

Metilxantinas são fármacos broncodilatadores produzidos sinteticamente. Atuam inibindo as fosfodiesterases (PDEs), a família de enzimas responsáveis pela hidrólise de segundos mensageiros moduladores da inflamação, guanosina monofosfato cíclico (GMPc) e adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Células inflamatórias como eosinófilos, linfócitos T, macrófagos, mastócitos, monócitos e neutrófilos presentes na asma expressam PDE-4. A inibição das PDEs evita a hidrólise e prolonga a duração do AMPc celular, diminuindo a inflamação e aumentando a broncodilatação. A teofilina, (dimetilxantina), apresentada à medicina em 1900, é um protótipo da classe das metilxantinas e está entre os fármacos de menor custo de tratamento, sendo uma importante opção de tratamento em muitos países. Em concentrações terapêuticas, a teofilina é um potente antagonista de receptores A_{1r} , A_{2A} e A_{2B} de adenosina. Apesar de a adenosina ter pouca ação no músculo liso peribrônquico normal, na asma determina sua constrição, por liberar autacoides, como histamina e leucotrienos ([Tabela 18-6](#)). A atividade anti-inflamatória do fármaco é decorrente da ativação das desacetilases de histonas nucleares, da inibição da síntese e da secreção de mediadores inflamatórios por várias células, como mastócitos e basófilos. Ações sobre receptores de adenosina e inibição das PDEs estão provavelmente envolvidas nos efeitos broncodilatadores da teofilina, que relaxa a musculatura lisa das vias aéreas, apresentando imediata eficácia terapêutica na asma. Em 1910, surgiu a aminofilina, principal sal da teofilina, um complexo de teofilina com etilenodiamina, liberando teofilina no organismo. É opção de broncodilatador para alívio imediato dos sintomas da asma. Teofilinas de liberação

lenta podem ser administradas como fármacos de controle, para evitar exacerbações e são superiores às de ação curta, dada a menor oscilação dos níveis séricos. Entretanto, sua eficácia no controle de sintomas noturnos é inferior à obtida com uso de LABA por via inalatória. A teofilina é um fármaco secundário como broncodilatador, em razão da necessidade de monitoração de seus níveis e do efeito não ser superior ao de outros fármacos disponíveis. Tanto a teofilina como seus derivados apresentam baixa potência como broncodilatadores, e sua efetividade como medicação anti-inflamatória é questionável.

Tabela 18-6

Apresentação farmacêutica e doses usuais das metilxantinas mais utilizadas

Metilxantina	Apresentação farmacêutica	Dose
Aminofilina	Ampolas de 10 mL a 24 mg/mL	Ataque: 6 mg/kg se sem uso nas últimas 24 h; se em uso: 3 mg/kg Diluir em 30 a 50 mL de SF a 0,9% e infundir IV em 30 min Manutenção: 0,6 a 0,9 mg/kg/h
	Comprimidos de 100 e 200 mg	12 a 15 mg/kg/dia divididos em 3 doses
Bamifilina	Drágeas de 300 e 600 mg	600 a 900 mg, VO, 12/12 h
Teofilina	Cápsulas de 100, 200 e 300 mg	10 a 13 mg/kg/dia em não tabagistas e 15 a 20 mg/kg/dia em tabagistas em 2 doses Iniciar com 50% da dose total e aumentar gradativamente
	Xarope de 100 mg/15 mL	Adultos: dose inicial de 60 mL; dose de manutenção de 30 mL, 3 a 4x/dia Crianças: dose inicial de 5 mg/kg do peso corporal; dose de manutenção: - de 1 a 9 anos: 4 mg/kg do peso, 4x/dia - de 9 a 16 anos: 3 mg/kg do peso, 4x/dia - < 1 ano: a critério médico

SF: solução fisiológica

A teofilina e a aminofilina são broncodilatadores de baixa potência e elevado risco de efeitos colaterais. As xantinas apresentam janela terapêutica estreita, isto é, dose tóxica próxima da dose terapêutica, tendo alto risco de toxicidade grave. Suas principais reações adversas são: cefaleia, ansiedade, agitação, tontura, convulsões (mais comuns em crianças) e urticária de hipersensibilidade. Palpitações, bradicardia sinusal, extrassístoles, hipotensão, taquicardia ventricular e parada cardíaca podem ocorrer em decorrência de indução de estímulo vagal central e diminuição do débito cardíaco. Doses terapêuticas de xantinas podem induzir RGE durante o sono, possibilitando aspiração e agravamento do broncospasmo. Crianças menores de 2 anos e pacientes idosos debilitados são mais suscetíveis a esse efeito. O nível sérico deve ficar entre 8 e 12 mcg/mL. Fármacos como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e rifampicina aumentam sua metabolização, enquanto macrolídeos, cimetidina, ciprofloxacina e anticoncepcionais a diminuem.

Anticolinérgicos, fármacos derivados da atropina, são antagonistas de receptores colinérgicos do subtipo muscarínico, envolvidos na contração da musculatura lisa brônquica, impedindo a ligação da acetilcolina, inibindo a broncoconstrição e a produção de muco nas vias aéreas (Tabela 18-7). Seu uso diminuiu com o aparecimento dos agonistas β_2 adrenérgicos inalatórios. O atual interesse terapêutico deve-se ao

entendimento de que as vias parassimpáticas têm importante papel no broncospasmo de alguns asmáticos. Este grupo de fármacos é classificado como: de curta ação, que bloqueiam os receptores muscarínicos M_2 e M_3 ; e de longa ação, que bloqueiam receptores M_1 e M_3 , responsáveis pelo aumento da secreção da glândula mucosa e contração da musculatura lisa das vias aéreas.

Anticolinérgicos de curta ação: o brometo de ipratrópio, sintetizado em 1960, é derivado da atropina sem seus efeitos colaterais. Atua diminuindo o tônus colinérgico intrínseco das vias aéreas, produzindo broncodilatação, mais lenta e menos intensa que agonistas adrenérgicos. Apresenta efeito máximo entre 30 minutos e 1 hora após sua administração. A resposta ao fármaco é variável entre pacientes asmáticos e, se for boa, pode persistir por até 6 horas. Essa variabilidade parece estar relacionada com as diferenças de intensidade do tônus parassimpático e do grau com que a ativação reflexa das vias colinérgicas participa da gênese dos sintomas em cada paciente. A utilidade desse fármaco deve ser avaliada individualmente. No broncospasmo agudo, a combinação de agonista β_2 adrenérgico com ipratrópio é mais eficaz que cada fármaco usado isoladamente. É importante salientar que o ipratrópio é o fármaco de escolha no tratamento do broncospasmo induzido por β -bloqueadores.

Tabela 18-7

Apresentação farmacêutica e doses usuais dos anticolinérgicos mais utilizados

Anticolinérgico	Apresentação farmacêutica	Dose
Brometo de ipatrópio	Aerossol: 20 µg/disparo	Adultos: 2 disparos, a cada 4 ou 6 h Crianças: 1 a 2 disparos, a cada 6 h Doses nas crises: – Adultos: 6 disparos, a cada 4 h – Crianças: 1/3 ou 1/2 da dose do adulto
	Solução para nebulização a 0,025%: 250 µg/mL	Dose de manutenção: – Adultos: 20 a 40 gotas em 3 a 4 mL de SF a 0,9%, a cada 4 ou 6 h – Crianças: 6 a 12 µg/kg/dose (0,5 a 1 gota/kg), a cada 6 h Doses nas crises – Adultos: 40 gotas em 3 a 4 mL de SF a 0,9% mais doses usuais de agonista β_2 , a cada 4 h, nebulizados com 6 a 8 mL/min de O_2 ou ar comprimido – Crianças: 0,5 a 1 gota/kg mais doses usuais de agonista β_2 a cada 4 h
Brometo de tiotrópio	Solução inalatória de 2,5 µg por disparos, frasco de 4 mL (60 doses ou 60 disparos)	Adultos: 2 disparos 1×/dia, correspondente a 3,1 µg de brometo de tiotrópio monoidratado

SF, solução fisiológica.

Anticolinérgicos de longa ação: o brometo de tiotrópio, análogo estrutural do ipratrópio, é comumente empregado no tratamento da DPOC. Em 2015, esse fármaco foi aprovado também para uso em asmáticos severos, não controlados com CI, associado ao LABA.

Os anticolinérgicos são fármacos pouco absorvidos por via oral, o que diminui os

efeitos sistêmicos observados com o uso de atropina. Principal efeito adverso é xerostomia, e alguns pacientes em uso de ipratrópio podem sentir gosto amargo. Uso de soluções em máscara de nebulização pode precipitar glaucoma agudo, provavelmente pelo efeito direto da solução nos olhos. O tiotrópio é mais eficaz que o ipratrópio, possibilitando sua utilização em dose única diária, sendo mais seguro em razão de sua apresentação em pó, com menor risco de contato direto com os olhos, o que diminui o risco de glaucoma.

Antileucotrienos são fármacos que atuam como antagonistas competitivos de receptores dos leucotrienos. Têm como representantes o montelucaste e o zafirlucaste. O leucotrienos (LTs) são sintetizados nos leucócitos, e sua estrutura química apresenta três ligações alternadas (trieno) de um total de quatro ligações duplas (daí o número 4, por exemplo, LTD₄). Os leucotrienos C₄ (LTC₄), D₄ (LTD₄) e E₄ (LTE₄) contêm o aminoácido cisteína em sua molécula, por isso são chamados de cisteinil-leucotrienos (CysLT), e são potentes constritores da musculatura lisa dos brônquios. O efeito terapêutico é resultado da inibição da contração da musculatura brônquica induzida pelos CysLT. Esses fármacos não são indicados para broncodilatação rápida. O National Heart, Lung and Blood Institute os reconhece como alternativa em pacientes que respondem a esta terapêutica e nos casos de asma crônica leve com baixa dose de CI. São comercializados em formas farmacêuticas para administração oral (comprimidos, comprimidos mastigáveis, sachês com granulado para lactentes) (Tabela 18-8). O montelucaste deve ser utilizado à noite, e o zafirlucaste, 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

Tabela 18-8

Apresentação farmacêutica e doses usuais dos antileucotrienos mais utilizados

Antileucotrieno	Apresentação farmacêutica	Dose
Montelucaste	Comprimido de 10 mg	Adultos: 1 comprimido/dia à noite, VO
	Comprimido mastigável de 5 mg	Crianças de 6 a 14 anos: 1 comprimido mastigável/dia à noite
	Sachê de 4 mg	Crianças de 6 meses a 5 anos: 1 sachê 4 mg/dia à noite
Zafirlucaste	Comprimidos de 10 e 20 mg	Adultos e crianças acima de 12 anos: 1 comprimido de 20 mg 2 ×/dia Crianças de 7 a 11 anos: 1 comprimido de 10 mg 2 ×/dia

Efeitos adversos associados ao uso dos antileucotrienos são poucas, talvez porque a produção dos leucotrienos fica limitada aos locais de inflamação. Existem relatos de casos da síndrome de Churg-Straus (vasculite eosinofílica), que tem sido atribuídos à diminuição do corticoide oral em pacientes com doença preexistente. O zafirlucaste, ao ser utilizado com varfarina, aumenta o tempo de protrombina, devendo ser monitorado.

Cromonas são anti-inflamatórios não esteroides com uso limitado no tratamento da asma no adulto, pois reduzem pouco a hiper-responsividade brônquica. O cromoglicato dissódico foi sintetizado em 1965 e bloqueia canais de cloreto da membrana celular dos mastócitos, eosinófilos e das células epiteliais. Esses canais, geralmente fechados, abrem-se quando ocorre ativação celular, viabilizando a entrada de cloreto e de cálcio, e promovendo a degranulação de mastócitos. As cromonas restauram os canais para a

posição fechada, aumentando o limiar para sua ativação. Apresentam maior eficácia em pacientes com asma persistente leve e broncospasmo induzido por exercício. Seus efeitos anti-inflamatórios são fracos e menores que os resultantes de doses baixas de CI. O cromoglicato dissódico tem como maior desvantagem a necessidade de ser administrado 4 vezes ao dia (Tabela 18-9). Principais efeitos adversos são: tosse, após inalação, e dor de garganta. Também podem apresentar broncospasmo, edema de laringe, dor e edema articular, cefaleia, náuseas e halitose como reações adversas. O cromoglicato dissódico está aprovado para uso em todas as faixas etárias.

Tabela 18-9

Apresentação farmacêutica e doses usuais do cromoglicato dissódico

Cromoglicato dissódico	Apresentação farmacêutica	Dose para adultos e crianças
	Aerossol: 5 mg/disparo	2 disparos, a cada 6 h
	Cápsulas de 20 mg para inalação	1 inalação, a cada 6 h
	Solução para nebulização de 10 mg/ampola de 2 mL	1 nebulização, a cada 6 h

Inibidor da imunoglobulina E (Anti-IgE), o omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-imunoglobulina E, humanizado recombinante da subclasse IgG 1 κ , dirigido contra IgE. A associação do omalizumabe à IgE impede sua ligação aos receptores presentes em mastócitos e basófilos, impedindo a reação alérgica na etapa inicial do processo. A dose terapêutica compreende aplicação subcutânea a cada 2 ou 4 semanas, dependendo da concentração total sérica de IgE e do peso do paciente. A meia-vida é de 26 dias. A eliminação do complexo omalizumabe-IgE e parte do omalizumabe livre tem excreção biliar. É indicado para adultos e adolescentes com mais de 12 anos, que apresentam alergias ou asma persistente, de moderadas a graves. Não é um broncodilatador de ação imediata; é eficaz em diminuir a dependência de corticoides orais e inalatórios e em reduzir exacerbações da asma. Deve ser aplicado em ambiente hospitalar. Seus efeitos adversos mais frequentes são: dor, rubor, equimose e endurecimento no local da injeção (5%-20%) e mais raramente anafilaxia (0,1%).

Tratamento

Objetivos do tratamento da asma: **obter controle dos sintomas**, como ausência ou presença de sintomas mínimos durante o dia e a noite, mínimo ou nenhum uso de medicação de resgate para alívio dos sintomas e ausência de limitação das atividades físicas; **reduzir o risco futuro**, caracterizado por não apresentação de instabilidade clínica, com piora dos sintomas, exacerbações não frequentes, não ocorrência de perda da função pulmonar e sem efeitos adversos.

O tratamento da asma pode ser farmacológico, não farmacológico e com controle de situações que possam agravar e/ou exacerbar doença (p. ex., comorbidades não tratadas, não adesão ao tratamento, uso inadequado dos dispositivos inalatórios etc.). Os pacientes podem ser alocados em cinco etapas, de acordo com o tratamento em uso e o nível de controle. As modificações devem ocorrer de maneira dinâmica, conforme o

documento *Global Initiative for Asthma* (GINA), de 2014. Para todas as etapas, é necessário orientação do paciente, controle ambiental, uso de fármacos de alívio da crise para diminuir sintomas e, de acordo com a necessidade/etapa, administração de fármacos de manutenção que melhorem a função pulmonar e a qualidade de vida, e diminuam a inflamação de vias aéreas e o risco futuro.

Etapa 1: sintomas diurnos ocasionais (menos que 2 vezes ao mês), de pequena duração ocasionais (poucas horas), sem despertares noturnos, com função pulmonar normal e sem sintomas entre os episódios, utiliza-se, se necessário, apenas medicação de resgate, agonista β_2 de curta ação, SABA (salbutamol, fenoterol) para alívio dos sintomas. Uma alternativa em adultos, não recomendada de rotina, é o uso de anticolinérgico inalado (p. ex., ipratrópio), SABA oral ou teofilina oral (grau de recomendação A).

Etapa 2: fármaco de alívio + fármaco de controle. Pacientes com sintomas mais frequentes e presença de fator de risco para exacerbação devem receber tratamento regular, com CI em dose baixa e medicação de alívio (SABA), se necessário. Alternativa: os antileucotrienos, fármacos não tão efetivos quanto CIs (grau de recomendação A), são uma opção para pacientes que não podem e/ou não querem utilizar CIs por dificuldades no uso da via inalatória, ou para aqueles que apresentam efeitos colaterais (grau de recomendação B). Outras opções (não recomendadas de rotina) são teofilina, com pouca eficiência no alívio dos sintomas e com efeitos colaterais (grau de recomendação B), e cromonas (cromoglicato de sódio), que têm boa segurança e baixa eficácia (grau de recomendação A).

Etapa 3: fármaco de alívio associado a um ou dois fármacos de controle. Em adultos e adolescentes, SABA é primeira escolha para alívio de sintomas, seguido pela combinação de dose baixa de CI com LABA inalatório. Uma alternativa para adultos e adolescentes é o uso de dose média ou alta de CI, mas isso é menos efetivo que associar LABA (grau de recomendação A). Uma opção menos eficaz consiste no uso de dose baixa de CI associado à teofilina de liberação lenta. Em crianças de 6 a 11 anos, é recomendado o uso de dose moderada CI e, se necessário, SABA para alívio dos sintomas. Nessa faixa etária, o aumento da dose de CI pode ser igual ou mais efetiva que usar LABA.

Etapa 4: fármaco de alívio associado a dois ou mais fármacos de controle. Para adultos/adolescentes, é recomendado o uso de dose moderada ou alta de CI + LABA, como tratamento de manutenção e resgate + SABA, se necessário, para alívio dos sintomas. Quando o controle da asma não é alcançado podem ser associados antileucotrienos ou teofilina de liberação lenta.

Etapa 5 : nessa fase estão os pacientes com persistência de sintomas ou exacerbações, não controlados na etapa 4, apesar de o tratamento e procedimentos como técnica de inalação e aderência estarem adequados. As opções adicionadas à etapa 4 são corticoide oral em dose mais baixa possível, tiotrópio e anti-imunoglobulina E (anti-IgE-omalizumabe).

O manejo da asma se fundamenta em seu nível de controle, que avalia frequência, intensidade dos sintomas e consequências no último mês das seguintes situações: sintomas diurnos mais que 2 vezes por semana, sintomas e despertares noturnos, limitação de atividades diárias por asma e necessidade de fármaco de alívio mais que 2

vezes por semana. Assim, com base nesses parâmetros clínicos relatados pelo paciente, de acordo com o GINA de 2014, a asma pode ser classificada em: **controlada**, nenhuma dessas situações, quando deve ser mantido tratamento e identificar a menor dose para manter o controle; **parcialmente controlada**, 1 ou 2 situações, quando deve ser considerado aumentar a dose para alcançar o controle; **não controlada**, 3 ou 4 situações, progredir etapas até alcançar o controle; e **de exacerbação**, tratar como exacerbação.

Muitos pacientes avaliam mal seus sintomas, e outros, os hipopercebedores, não reconhecem ou não percebem a gravidade dos sintomas. Sendo assim, a avaliação do controle da asma apenas com parâmetros clínicos relatados pelo paciente pode classificar erradamente um paciente pouco controlado como sendo bem controlado, resultando em tratamento insuficiente e maior risco de morbidade, ou pode superestimar a gravidade, levando ao uso excessivo de fármacos, com aumento de custos, riscos e reações adversas. Nessa situação, o GINA e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) orientam para a utilização de ferramentas como o teste de controle da asma (TCA ou a sigla em inglês ACT) e o questionário de controle da asma (QCA ou a sigla em inglês ACQ), que são instrumentos simples, de baixo custo e que avaliam com boa precisão a resposta terapêutica e possibilitam, se necessário, a adequação de tratamento. Esses instrumentos medem parâmetros clínicos e espirométricos, são autoaplicáveis, de fácil entendimento, validados no Brasil e com boa sensibilidade para identificar pacientes com e sem asma bem controlada.

No ACQ, o escore final do questionário é a média da pontuação das respostas escolhidas pelo paciente, podendo variar de 0 (totalmente controlado) a 6 (não controlado) pontos, sendo que, quando superior a 1,5, tem-se o controle inadequado dos sintomas. No ACT, o escore do questionário varia de 5 a 25, e quanto maior o escore, mais bem controlada é a asma. Quando inferior a 20, tem-se uma asma não bem controlada.

Pacientes clinicamente bem controlados (p. ex., $ACT \geq 20$) devem ser avaliados quanto ao risco futuro de piora. Revisões sistemáticas demonstram que óxido nítrico no ar expirado não é bom marcador de risco futuro em adultos e crianças. No momento, o único marcador de risco futuro com validação é a presença de eosinofilia no escarro, apesar de o paciente estar assintomático. Por eosinofilia, entendemos: $> 2\%$ a 3% de eosinófilos no escarro; $> 5\%$ de eosinófilos no lavado nasal; e > 300 eosinófilos por mm^3 no sangue.

A gravidade da doença é relacionada com a quantidade de fármaco necessária para alcançar o controle dos sintomas, sendo que essa pode ser alterada com o tempo. Para pacientes com asma não controlada, há necessidade de avaliar se o tratamento da asma e comorbidades, a dose dos fármacos, a técnica inalatória, a adesão ao tratamento estão adequados, bem como o risco de exposição ocupacional ou ambiental. Essas causas de piora do controle da asma aumentam o risco de exacerbação, devendo ser avaliadas e excluídas antes de classificar a gravidade da asma e da mudança no tratamento.

Nos casos de difícil tratamento, é necessário reavaliar e confirmar o diagnóstico de asma (variabilidade de pico de fluxo expiratório, VEF_1 reversível, hiper-reatividade brônquica), se há doenças associadas ou que mimetizem a asma, como rinite, sinusite, DPOC, obesidade, síndrome de apneia do sono, insuficiência cardíaca congestiva, refluxo gastroesofágico (RGE), bronquiolite obliterante, bronquiectasias, obstrução

intra-bronquial, aspergilose broncopulmonar alérgica, fibrose cística, Churg Strauss e sarcoidose.

A asma refratária ao tratamento é estabelecida quando, após revisados e considerados adequados o diagnóstico e o tratamento de demais situações citadas, o paciente continuar sintomático. Nesses casos, é possível fenotipar a asma como asma alérgica grave, asma eosinofílica, asma neutrofílica, asma obstrutiva, exacerbações recorrentes e insensibilidade ao corticoide.

A maioria dos pacientes asmáticos pode ser tratada com fármacos padronizados, mas os portadores de **asma grave**, composto de pacientes heterogêneos, com fenótipos diferentes, são de difícil tratamento. No momento não há entendimento em relação à melhor abordagem de tratamento para esses pacientes. Quanto à prevalência, a maioria das publicações sugere que 5% a 10% dos asmáticos podem apresentar essa situação clínica.

Não há uma definição uniforme, mas, de acordo com o protocolo clínico de asma grave em adultos da Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica, de 2015, a situação é reservada aos pacientes em tratamento sugerido pelo GINA, passos 4 e 5, com altas doses de CI e LABA, ou antileucotrienos/teofilina, durante os últimos 12 meses, ou ainda com uso de CS por 50% dos dias nos últimos 12 meses, para evitar o descontrole da asma ou a asma que permanece não controlada apesar do uso de CS, e com ao menos um dos critérios de controle inadequados a seguir:

- Controle inadequado dos sintomas com $ACQ > 1,5$ e $ACT < 20$ (ou asma não bem controlada pelos critérios das diretrizes do GINA).
- Exacerbações graves frequentes e uso de CS por pelo menos 3 dias em duas ou mais ocasiões no ano anterior.
- Exacerbações muito graves no ano anterior com pelo menos uma hospitalização, internação em UTI ou ventilação mecânica por asma.
- Limitação ao fluxo aéreo: manutenção do $VEF_1 < 80\%$ do predito após broncodilatação apropriada (com VEF_1/CVF reduzida, abaixo do limite inferior da normalidade).
- Casos de asma controlada com altas doses de fármacos com ocorrência de piora na tentativa de diminuir doses altas de CI ou CS (ou imunobiológicos adicionais).

Tratamentos estabelecidos na asma grave

Corticoides: CI em doses altas recomendadas por 3 a 6 meses quando o controle da asma não foi alcançado por LABA/doses médias de CI associado a um terceiro controlador (teofilina ou montelucast). CSs são usados por 30% dos pacientes nessa situação clínica, para manter o controle mínimo da asma, devendo os eventos adversos serem monitorados.

Anticolinérgicos de longa ação: associar tiotrópio nos pacientes em uso de altas doses de LABA e CI mostra aumento do VEF_1 , diminuição da necessidade de fármacos de resgate e de exacerbações.

Terapias desenvolvidas recentemente

Omalizumabe (anti-IgE): no caso de pacientes com asma alérgica grave que não alcançam controle após seguirem recomendações do protocolo de asma grave, com IgE entre 30 e 1.300 µL/mL. Após 4 meses de uso, a continuidade deve ser avaliada, pois até 40% dos pacientes podem não responder ao omalizumabe.

Possibilidade de tratamento atual e futuro, de acordo com o fenótipo

Asma alérgica grave relacionada com eosinofilia periférica e em escarro, aumento da IgE e alto FeNO (óxido nítrico exalado), é possível utilizar Anti-IgE, e, em futuros tratamentos, antirreceptor IL-4, Anti-IL-4 e Anti-IL-13.

Asma eosinofílica associada a exacerbações recorrentes, eosinofilia periférica e escarro, FeNO alto e paciente que apresentando eosinofilia no escarro apesar de tratamento adequado, é possível utilizar anti-IgE.

Não há fármacos para uso em asma eosinofílica refratária, mas há alguns em pesquisa clínica de fase III mostrando alguns benefícios, como anticorpos Anti-IL5 (mepolizumabe e benralizumabe) e anti-IL13 (lebrikizumabe, tralokizumabe e dupilumabe) e em futuros tratamentos antirreceptor IL-4, anti-IL-4.

A asma neutrofílica é relacionada com insensibilidade a corticoide, infecções bacterianas, neutrofilia no sangue e em escarro. A teofilina em baixas doses é o tratamento possível e os futuros tratamentos são macrolídeos e anti-IL8.

A asma obstrutiva resulta da obstrução crônica ao fluxo aéreo associado a remodelamento e espessamento da parede de vias aéreas. Pode ser tratada com termoplastia brônquica e tiotrópio. Exacerbações recorrentes são relacionadas com eosinofilia no escarro e insensibilidade aos corticoides.

Tratamento não farmacológico da asma

A termoplastia brônquica é uma opção não farmacológica que pode ser considerada para alguns pacientes adultos com asma severa (grau de recomendação B). A evolução crônica do processo inflamatório cursa com aumento da secreção mucoide, da vascularização, do espessamento das paredes brônquicas, hiperplasia glandular e hipertrofia da musculatura lisa e consequente remodelamento das vias aéreas. A termoplastia brônquica, por meio da liberação de calor na musculatura lisa das vias aéreas, teoricamente reduz a liberação de mediadores inflamatórios pelas fibras musculares.

Tabagismo: não fumar (grau de recomendação A).

Atividade física: prática regular de atividade física (grau de recomendação A), há poucas evidências de recomendação de um ou outro tipo de atividade física (grau de recomendação D).

Exposição ocupacional: a história ocupacional deve ser avaliada e, se possível, devem ser identificados e eliminados os sensibilizantes ocupacionais, orientando os pacientes sensibilizados a evitarem exposições a esses agentes (grau de recomendação A).

Dieta saudável: consumo de frutas e vegetais (grau de recomendação A), evitar

alimentos que sejam indutores de processos alérgicos, pois podem levar à exacerbação da asma (grau de recomendação D).

Peso corporal: o controle do peso pode melhorar os sintomas (grau de recomendação B).

Vacinas: crianças e idosos são do grupo de alto risco para doença pneumocócica, mas não há evidências suficientes para recomendação de rotina de vacina antipneumocócica em pacientes asmáticos (grau de recomendação B). A vacinação anti-influenza deve ser recomendada anualmente (grau de recomendação D).

Estresse emocional: avaliação da saúde mental de pacientes com sintomas de ansiedade e depressão (grau de recomendação D).

Situações que podem dificultar o manejo da asma

Refluxo gastroesofágico (RGE): é comum em asmáticos e pode causar sintomas como tosse, dor torácica e/ou epigástrica e azia. O tratamento do RGE sintomático em asmáticos está associado à melhora da qualidade de vida nesses pacientes.

Recomenda-se tratamento, no mínimo por 3 meses, com inibidor de bomba de prótons associado a pró-cinético.

Exposição ocupacional: todos os pacientes com asma de início na vida adulta devem ser avaliados quanto à história relacionada com a atividade laboral (grau de recomendação A), em razão da importância no manejo da asma, com o afastamento da exposição aos sensibilizantes ocupacionais.

Rinite, rinossinusite e pólipos nasais: a associação entre doenças das vias aéreas superiores e inferiores é bem documentada, 10% a 40% dos pacientes com rinite alérgica apresentam asma. A rinossinusite crônica é relacionada com asma mais severa, principalmente em pacientes com pólipos nasais.

Cirurgias: em pacientes com asma controlada, não há evidências de aumento de risco perioperatório. Aqueles que apresentam VEF₁ baixo podem ter risco aumentado. No pré-operatório de cirurgias eletivas, deve-se obter bom controle dos sintomas (grau de recomendação B). Em cirurgias de emergência em pacientes com asma não controlada, o risco-benefício do procedimento deve ser avaliado criteriosamente.

Obesidade: pacientes asmáticos e obesos apresentam maior dificuldade no controle dos sintomas, provavelmente em decorrência de inflamação das vias aéreas, possibilidade de presença de RGE e síndrome de apneia obstrutiva do sono. Há necessidade de controle de peso.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono: pacientes asmáticos com sobrepeso ou obesidade, principalmente aqueles com asma não controlada ou de difícil controle, devem ser avaliados quanto à presença de apneia obstrutiva do sono. Nessa situação, o tratamento com pressão positiva contínua das vias aéreas pode ajudar no controle da doença.

Estresse, ansiedade, depressão e fatores psicossociais: essas situações devem ser avaliadas em pacientes com asma de difícil controle. Transtornos de ansiedade e depressivos são comorbidades psiquiátricas comuns em asmáticos. Tratamento farmacológico e terapia cognitiva comportamental (TCC) podem trazer benefício,

mas as evidências são limitadas.

Uso de fármacos: uso de aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) pioram os sintomas em torno de 30% dos adultos asmáticos. Nesses casos, o emprego desses fármacos que inibem a ciclo-oxigenase deve ser evitado (grau de recomendação A). A indução de broncospasmo ocorre por acúmulo de leucotrienos, uma vez que há aumento de ácido araquidônico (AA) intracelular, em razão da ativação de fosfolipase A₂. Com a ciclo-oxigenase inibida, a rota do AA é desviada para a da lipoxigenase. Se houver necessidade de uso de AINEs, por outras situações médicas, o inibidor seletivo da COX-2 ou paracetamol podem ser considerados, com apropriada observação, por, pelo menos, 2 horas após a administração (grau de recomendação B).

Situações especiais

Gestação e lactação: em relação aos sintomas das asmáticas grávidas, um terço piora, um terço melhora e um terço não se altera. As crises ocorrem principalmente no segundo trimestre. Há necessidade de controle da asma em gestantes, diminuindo as complicações materno-fetais. O uso de CI, agonista β_2 , antileucotrienos ou teofilina não está associado ao aumento da incidência de anormalidades fetais. A administração de CI evita a exacerbação da asma durante a gravidez (grau de recomendação A), e sua interrupção aumenta o risco de exacerbações da asma (grau de recomendação A). O tratamento agressivo com SABA, oxigênio e administração precoce de CS, durante exacerbações da asma na gestante, são indispensáveis para evitar hipóxia fetal. Não há contraindicações do uso de budesonida na amamentação.

Idosos: dados disponíveis sobre fármacos para idosos asmáticos são limitados porque a maioria dos estudos clínicos excluem esses pacientes. A cardiotoxicidade com uso de agonistas β_2 , osteoporose e catarata relacionados com o uso de corticoides são efeitos adversos mais comuns em idosos que em adultos jovens.

Caso clínico

A paciente, 32 anos, casada, trabalha em indústria de tecidos, em ambiente com muita poeira, ficando a maior parte do tempo sentada e com os braços elevados; associa a postura corporal no trabalho às dores nas costas, fazendo uso frequente de anti-inflamatório não esteroide. Paciente deseja engravidar, mas está preocupada porque nos últimos três meses tem apresentado dois ou mais episódios por semana de sintomas diurnos de curta duração, como chiado e aperto no peito, dispneia não intensa e tosse. Não refere sintomas noturnos e permanece assintomática entre os episódios. Diz que na adolescência apresentava crises não intensas de falta de ar, com chiado no peito, sendo em média uma crise por ano, mais frequente no inverno, acompanhando resfriados. Era atendida em emergências, recebia nebulização, apresentava melhora e ia para casa, sem histórico de hospitalização. Conta que na escola, às vezes, nas aulas de educação física apresentava falta de ar não intensa, mas, como tinha melhora, não procurava por atendimento médico. Não tinha crises desde os 16 anos, mas há um ano apresentou leve chiado no peito; após consulta médica, fez espirometria em período

sintomático, que mostrou distúrbio ventilatório obstrutivo leve com resposta significativa ao broncodilatador. Foi orientada a usar salbutamol, se necessário, e fazer acompanhamento ambulatorial. Fez uso, algumas vezes, de fármaco, melhorou e abandonou o tratamento. Agora, por conta própria, usa salbutamol quando tem sintomas, apresentando melhora parcial. Diz ter dificuldades no uso do dispositivo inalatório (bombinha). Com pai asmático, pais não tabagistas, marido tabagista, a paciente relata tabagismo há 10 anos, sedentarismo, alimentação exagerada e no momento apresenta índice de massa corporal (IMC) =31 kg/m². Refere tratamento prévio para tireoide, que interrompeu por conta própria. Também apresenta RGE, rinite alérgica e menstruação irregular. No momento da consulta, a paciente estava assintomática, lúcida, orientada, hidratada, acianótica, afebril, anictérica. Frequência cardíaca (FC) de 88 batimentos por minuto (bpm), frequência respiratória (FR) de 22 movimentos respiratórios por minuto (mrpm), pressão arterial (PA) de 150 × 100 mmHg, SpO₂ de 95%. Exame físico dentro da normalidade.

Nesse caso clínico, tem-se como paciente uma mulher (gênero mais acometido pela doença na idade adulta), apresentando história clínica e prova de função pulmonar (espirometria) compatíveis com diagnóstico de asma. Na avaliação do nível de controle e gravidade, a paciente apresentava asma leve. Recebeu orientação do uso adequado do dispositivo inalatório contendo SABA. Se não controlar os sintomas, a paciente pode ser beneficiada com o uso de CI (beclometasona ou budesonida) em baixa dose, mantendo SABA (salbutamol) conforme a necessidade, pois o medicamento de resgate deve sempre ser prescrito para alívio dos sintomas, independentemente da etapa de tratamento.

Outras situações devem ser avaliadas, como menstruação da paciente, que foi precoce (antes dos 12 anos). Estudos mostram que menarca precoce pode estar associada a maior risco de desenvolvimento de asma em mulheres adultas predispostas à doença. Tem sido observado que, ao longo do tempo, os sintomas nas mulheres asmáticas pioram durante as fases pré-menstrual e menstrual, com piora dos sintomas entre o décimo e o vigésimo dias do ciclo. Há hipótese de que flutuações hormonais durante o ciclo menstrual possam ter papel na fisiopatologia da asma.

Alguns estudos relacionam tireoidopatias e HAS (hipertensão arterial sistêmica) não controladas com piora dos sintomas, principalmente em apresentações mais graves de asma.

Há necessidade de avaliação de exposição ocupacional, pois a paciente trabalha em ambiente empoeirado, o que pode estar relacionado com o agravamento dos sintomas. A paciente pretende engravidar, mas antes há necessidade de controle dos sintomas, pois a asma não controlada resulta em maior risco para a mãe e para o feto, por estar associada a pré-eclâmpsia, prematuridade fetal, necessidade de partos cesarianos, malformações e aumento da mortalidade perinatal. No manejo da asma da gestante em relação à mulher não grávida, praticamente não há diferenças. Quanto aos fármacos, a budesonida é o CI de escolha na gestação, por apresentar maior segurança e eficácia. A beclometasona, embora com menores evidências, também apresenta baixo risco fetal e deve ser usada na indisponibilidade da budesonida. Alguns fármacos devem ser evitados pela possibilidade de broncospasmo, como prostaglandina F_{2α}, ergonovina e AINE. Opioides, exceto

fentanil, liberam histamina e podem agravar a asma.

A paciente também apresenta outras situações que dificultam o controle da asma e que também devem ser avaliadas e/ou tratadas, que são: sedentarismo, alimentação inadequada, tabagismo ativo e passivo, RGE, rinite, obesidade, baixa adesão a tratamentos e técnica de uso incorreto do dispositivo inalatório.

Considerações finais

O tratamento da asma, conforme o GINA de 2014, é um contínuo ciclo de **avaliar, ajustar tratamento e revisar** a resposta do paciente, tanto em relação ao controle de sintomas quanto aos riscos futuros (p. ex., exacerbações e efeitos colaterais). O acompanhamento da resposta ao tratamento é feito com a avaliação do paciente periodicamente (máximo em 2 a 3 meses). Enquanto os sintomas não estiverem controlados e na presença de exacerbações, deve ocorrer mudança no tratamento para uma etapa acima e deve-se avaliar a resposta. Antes de mudar de etapa, deve-se reavaliar diagnóstico, técnica de uso do dispositivo inalatório, aderência, controle ambiental e veracidade dos sintomas. Quando a asma estiver controlada, deve-se manter o tratamento e avaliar a menor dose que mantenha o controle.

Orientações ao paciente para controle da asma

Plano de ação individualizado: o paciente deve ser orientado quanto a motivo de uso, fármacos de manutenção e de alívio, dosagens e efeitos adversos, fatores desencadeantes e modo de evitá-los, monitoração de sintomas (pico de fluxo expiratório, questionários), reconhecimento do descontrole da asma, evitando exacerbações, e qual tratamento domiciliar utilizar em uma exacerbação (p. ex., uso de SABA, 2 doses a cada 15 minutos por 4 vezes); se não melhorar, deve procurar pronto-atendimento.

Pacientes controlados

Pacientes assintomáticos devem ser orientados quanto à necessidade de manter o tratamento contínuo para diminuir risco futuro e sempre realizar espirometria. A identificação de eosinofilia ajuda no ajuste do tratamento, evitando risco futuro.

Pacientes não controlados

Revisar se o tratamento está correto, confirmar diagnóstico, tratar comorbidades e fenotipar casos de difícil controle.

Referências

Asma de difícil controle. Organizador Roberto Stirbulov. AC Farmacêutica em coedição com editora Guanabara Koogan S.A.(Editora integrante do GEN – Grupo Editorial Nacional), 2009.

- Bennett PN, Brown MJ, Sharma P. Clinical pharmacology. 17^a Edition. Rio de Janeiro, Ed. Elsevier, 2012.
- Brandão HV, Guimarães A, Cruz AA, Cruz CS. Fatores associados à gravidade da asma entre adultos de um centro de referência para asma. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.* 2012;35(3):98–102.
- British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Revised 2014.
- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* v 38, suplemento 1, p. S1-S46, 2012.
- Farha S, Asosingh K, Laskowski D, et al. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:304–310.
- Fida NG, Williams MA, Enquobahri DA, et al. Association of age at menarche and menstrual characteristics with adult onset asthma among reproductive age women. NIH Public Access. *Reprod Syst Sex Disord.* 2014;1(3): disponível em PMC.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention – revised 2014. Global Initiative for Asthma (GINA 2014).
- Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar de EPM-UNIFESP. Guia de pneumologia. 2^a Edição. Editor da série: Nestor Schor. Coordenadores- Faresin SM, Santoro IL, Larges, CM, Perfeito JAJ. São Paulo. Editora Manole. 2014.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em convênio com o Ministério da Saúde, Ministério do planejamento, Orçamento e Gestão. Pesquisa Nacional de Saúde. 2013. Percepção do Estado de Saúde, Estilos de Vida e Doenças Crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação.
- Matteis M, Polverino F, Spaziano G, et al. Effects of sex hormones on bronchial reactivity during the menstrual cycle. *BMC Pulmonary Medicine.* 2014;14:108.
- Namazy JA, Schatz M. Current Guidelines for the Management of Asthma During Pregnancy. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2006;26:93–102.
- Pinheiro R M, Wannmacher L. Uso racional de medicamentos. Temas selecionados Série A. Tema 15 - Uso de antiasmáticos em adultos e crianças: uma atualização. Departamento de Assistência Farmacêutica. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Normas e Manuais Técnicos. Brasília – DF. Ministério da Saúde. 2012.
- Sociedade Mineira de Pneumologia e Cirurgia Torácica. Protocolo clínico asma grave em adultos 2015.
- The Global Asthma Report. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014.
- Yang H-J, Lee S-Y, Suh DI, et al. BMC The cohort for childhood origin of asthma and allergic diseases (COCOA) study: design, rationale and methods. *Pulmonary Medicine.* 2014;14:109.

Farmacologia da Pneumonia Adquirida na Comunidade

Ronaldo Lopes Torres

Paulo José Zimmermann Teixeira

A pneumonia é uma doença inflamatória aguda de causa infecciosa que acomete os espaços aéreos, podendo ser causada por vírus, bactérias ou fungos e mais raramente por parasitas. Em crianças, os vírus costumam ser os agentes mais frequentes e, em adultos, as bactérias, especialmente *Streptococcus pneumoniae*. A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é uma doença adquirida fora de ambiente hospitalar, ou de unidades especiais de atenção à saúde, ou que se manifesta em até 48 horas da admissão em unidade assistencial. A pneumonia adquirida em hospital (PAH) é a que ocorre após 48 horas da admissão hospitalar. A pneumonia associada a cuidados de saúde é a que acomete pacientes que estiveram hospitalizados em unidades de pronto-atendimento, por 2 dias ou mais, nos 90 dias precedentes, moradores de asilos ou de casas de saúde, pacientes em diálise, em antibioticoterapia endovenosa, em quimioterapia ou em tratamento de escaras nos 30 dias anteriores à doença.

Apesar de novos antimicrobianos e vacinas, a PAC continua, em todo o mundo, sendo uma infecção comum do trato respiratório inferior, apresentando gravidade variável e causando prejuízo econômico. Atualmente é a infecção que mais leva à hospitalização em unidade de tratamento intensivo (UTI). Nos Estados Unidos, a PAC combinada à influenza é a causa mais frequente de morte relacionada com infecção. Em geral, é a oitava causa de morte, sendo a estimativa de 12 casos por 1.000 habitantes/ano, afetando todas as idades. Apresenta significativa morbidade e mortalidade em pacientes com comorbidades e em extremos de idades, ocorrendo 30 a 45 casos/ano em cada 1.000 crianças com menos de 5 anos de idade e 1 milhão de casos/ano em pessoas com mais de 65 anos de idade, sendo que destes, 40% necessitam de internação hospitalar. Em torno de 20% a 40% dos pacientes com PAC necessitam de hospitalização em decorrência de gravidade da doença, desequilíbrio de comorbidades ou razões de natureza social. Em torno de 10% a 20% dos pacientes hospitalizados com

PAC necessitam de admissão em UTI. A maioria dos casos ocorre nos meses de inverno, quando a infecção por influenza é mais prevalente, com maior incidência em homens. No Brasil, a PAC é a principal causa de internação hospitalar no Sistema Único de Saúde (SUS), tendo havido aumento de mortalidade em 2013. Nos Estados Unidos, essa mortalidade tem apresentado queda substancial, provavelmente devido ao uso de vacina antipneumocócica em crianças e adultos.

Acreditava-se que o trato respiratório inferior seria estéril em razão dos mecanismos de defesa pulmonar inatos e adquiridos, mesmo exposto constantemente a material particulado e microrganismos. No entanto, com o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, foram identificadas diversas bactérias que constituem a microbioma pulmonar. Diferentes agentes podem alcançar a via aérea distal por microaspiração de gotícula de mucopus da orofaringe, inalação, via hematogênica ou inoculação direta. Entre esses mecanismos, a inalação é o modo mais comum, junto com a inoculação direta (por ventilação mecânica ou manipulação das vias aéreas), a aspiração e/ou a microaspiração em idosos com dificuldade de deglutição, disseminação hematogênica e extensão direta de infecções em órgãos adjacentes, por exemplo, espaço pleural e coleções subdiafragmáticas.

Algumas situações que apresentam aumento de risco para PAC são: alteração de consciência, alcoolismo, tabagismo, hipoxemia, acidose, inalação tóxica, edema pulmonar, uremia, desnutrição, imunossupressão, extremos de idade, doenças pulmonares avançadas (p. ex., fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC), disfunção ciliar, disfagia, infecção viral respiratória, neoplasia pulmonar, obstrução brônquica (p. ex., tumor e corpo estranho), uso de medicamentos (p. ex., antagonista de receptor H2, inibidores da bomba de prótons, antiácidos, antipsicóticos e corticoides inalatórios).

A PAC grave é de difícil identificação, porém a situação é mais evidente quando ocorre falência respiratória e/ou circulatória. Tem como patógenos causadores mais comuns: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* sp., *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Enterobacter* spp.), *Pseudomonas aeruginosa*, vírus (influenza, parainfluenza, vírus respiratório sincicial, adenovírus) e fungos. A Infections Diseases Society of America (IDSA) e a American Thoracic Society (ATS) elaboraram critérios que identificam melhor tal situação clínica. A presença de dois critérios menores ou de um critério maior indica internação em UTI para manejo adequado (Tabela 19-1).

Tabela 19-1

Critérios para diagnóstico da pneumonia adquirida na comunidade grave, de acordo com a Infections Diseases Society of America (IDSA) e a Thoracic Society (ATS)

Critérios maiores	Critérios menores
- Choque séptico com necessidade de vasopressores	- Hipotensão arterial necessitando de tratamento agressivo - Relação PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 250 - Presença de infiltrados multilobulares
- Indicação de ventilação mecânica invasiva	- Frequência respiratória ≥ 30 mrpm - Confusão mental - Leucopenia: < 4.000 leucócitos - Trombocitopenia: plaquetas < 100.000

PaO_2/FiO_2 : pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; mrpm: movimentos respiratórios por minuto.

A tosse é um sintoma que ocorre em 80% dos pacientes com pneumonia, sendo comum a presença de febre de início súbito, associada a um ou mais dos seguintes sintomas: expectoração, dispneia, dor torácica e manifestações sistêmicas (calafrios, mialgias, taquicardia e taquipneia). O exame físico com a presença de achados focais e radiografia de tórax com zona de opacidade pulmonar auxilia no diagnóstico. Situações não infecciosas podem imitar PAC, dificultando o diagnóstico, por exemplo, hemorragia alveolar, doenças tromboembólicas, pneumonia eosinofílica, neoplasias, pneumonia de hipersensibilidade, edema pulmonar cardiogênico e reação a fármacos.

A PAC no idoso pode ter apresentação clínica diferenciada, com poucos sintomas respiratórios associados a confusão mental, delírios e piora de doença preexistente, como insuficiência cardíaca congestiva e diabetes. Na população em geral, uma frequência respiratória maior que 30 movimentos respiratórios por minuto (mrpm) é associada à mortalidade e, particularmente no idoso, pode ser sinal inicial de pneumonia, manifestando-se em 1 ou 2 dias, antes de outros achados clínicos.

As condutas e os exames complementares radiológicos e laboratoriais que, dependendo da situação, podem contribuir no entendimento e tratamento da PAC, estão reunidos na [Tabela 19-2](#). Cada exame laboratorial/procedimento apresenta indicações e limitações próprias, e sua realização depende da situação clínica.

Tabela 19-2

Lista de exames complementares no diagnóstico da pneumonia adquirida na comunidade

Exame complementar	Utilidade
Raios X de tórax com incidências posteroanterior e lateral*	No diagnóstico Na avaliação da gravidade e da extensão da PAC No diagnóstico diferencial, em presença de abscesso pulmonar, na tuberculose, na obstrução brônquica Em presença de derrame pleural, acrescentar incidência decúbito lateral sobre o lado suspeito ou realizar ecografia torácica
Medida de saturação periférica de oxigênio (SpO ₂)	Medida de rotina antes do uso de oxigênio Quando SpO ₂ < 92% em ar ambiente, em casos de pneumonia grave, deve ser realizada a gasometria arterial
Hemograma	Avaliação da gravidade e resposta terapêutica Leucopenia: < 4.000 leucócitos-mm ³ , indicativa de mau prognóstico Baixa sensibilidade e especificidade
Glicemia, eletrólitos e transaminases	Alteração em seus níveis pode indicar necessidade de hospitalização
Ureia	Indicador de gravidade quando acima de 65 mg/dL
Proteína C reativa	Marcador de atividade inflamatória, não sensível ou específico para infecções Níveis elevados são associados a infecções Útil no acompanhamento do tratamento e em relação ao prognóstico
Tomografia computadorizada de tórax	Na dúvida da presença de infiltrado pneumônico Na suspeita de neoplasia Para a detecção de outras situações

Aspirado traqueal, broncoscopia com lavado broncoalveolar e punção transtorácica	Técnicas usadas na coleta de espécimes das vias aéreas Devem ser reservadas a pacientes que necessitam de UTI ou que não respondem ao tratamento
Investigação etiológica	Baixo rendimento Não necessária em doentes ambulatoriais, pois não altera a mortalidade Deve ser realizada quando há falha do tratamento empírico
Exame de escarro	Útil em pacientes com PAC moderada ou grave com expectoração purulenta, amostras coletadas para cultura e testes de sensibilidade Técnicas de biologia molecular para a avaliação bacteriológica de escarro têm aumentado o rendimento da identificação de patógenos
Hemocultura	Baixo rendimento Frequentes resultados falso-positivos Útil em casos de PAC grave e em pacientes internados que não respondem ao tratamento
Investigação etiológica	Baixo rendimento Não necessária em doentes ambulatoriais, pois não altera a mortalidade Deve ser realizada quando há falha do tratamento empírico
Testes sorológicos	Úteis no diagnóstico retrospectivo de infecção causada por microrganismos de difícil cultura Não são usados de rotina Não auxiliam no tratamento individual dos pacientes
Antígenos urinários	Sensibilidade e especificidade variáveis dependentes do microrganismo em estudo Úteis em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade grave causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> Em pacientes que não respondem ao tratamento deve ser feita a pesquisa para <i>Legionella pneumophila</i> Uso de antibióticos não altera os resultados
Técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR)	Útil na identificação de <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Pneumococo</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella</i> , entre outros
Procalcitonina	Melhor marcador de atividade inflamatória que a proteína C reativa, a interleucina 6 (IL-6) e o lactato Alto custo Não disponível na maioria dos hospitais

* Outras incidências dependem da situação clínica/radiológica.

O paciente com PAC deve ser avaliado quanto à gravidade da doença, pois isso auxiliará na escolha do local de tratamento (domicílio, internação hospitalar em enfermaria ou UTI) e do antibiótico e, também, na decisão sobre a necessidade de investigação etiológica. Deve-se evitar a hospitalização, pois esta aumenta risco de doença tromboembólica e infecção por bactérias hospitalares, mais patogênicas e resistentes.

Sistemas de escores têm sido desenvolvidos para auxiliar na avaliação da gravidade da doença, sendo os mais utilizados o índice de severidade da pneumonia (do termo em inglês, *Pneumonia Severity Index* – PSI) desenvolvido por Fine et al. (1997) e o da British Thoracic Society (BTS) (CURB-65). Esses índices são úteis na identificação de pacientes que podem ser tratados em ambulatório (nível de evidência I).

O escore PSI avalia a presença de doenças que aumentam risco de morte, enquanto o escore CURB-65 não considera diretamente doenças subjacentes. A pneumonia, mesmo de baixo risco, pode exacerbar doenças subjacentes como DPOC, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e diabetes melito (DM), aumentando a necessidade de internação hospitalar. O escore PSI estratifica os pacientes em cinco classes de risco de mortalidade

(Tabela 19-3).

Tabela 19-3

Sistema de escores do índice de severidade da pneumonia

Classes	Características
I e II	Pacientes tratados em ambulatório
III	Pacientes tratados em unidade de observação ou curta hospitalização
IV e V	Pacientes tratados em hospitalização para tratamento

O sistema de escores CURB-65 é mais simples na identificação de pacientes de alto risco (Tabela 19-4). São cinco critérios, cada um recebe um ponto e o escore varia entre 0 e 5. O risco de morte é proporcional ao escore (Tabela 19-5). A utilização desses critérios pode diminuir a quantidade de pacientes hospitalizados, no entanto seu uso isolado não é seguro. Podem ser empregados como ferramentas auxiliares, pois a tomada de decisão da internação do paciente com PAC é uma prerrogativa do médico (grau de recomendação C).

Tabela 19-4

CURB-65 (British Thoracic Society – BTS)

Letra	Significado
C	Confusão mental
U	Ureia, elevada quando > 50 mg/dL
R	Frequência respiratória \geq 30 rpm
B	Pressão arterial sistólica < 90 mmHg e ou pressão arterial diastólica < ou igual 60 mmHg
65	Idade \geq 65 anos

Tabela 19-5

Sistema de escores CURB-65

Escore	Características
Entre 0 e 1	Mortalidade baixa (1,5%) Possibilidade de tratamento ambulatorial
2	Mortalidade intermediária (9,2%) Possibilidade de tratamento hospitalar
3 ou mais	Mortalidade alta (22%) Internação por PAC grave
Entre 4 e 5	Avaliar a necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo (UTI)

Na decisão do local de tratamento, também devem ser avaliadas as condições psicossociais e econômicas do paciente (grau de recomendação C). Em presença de choque séptico e necessidade de ventilação mecânica, há indicação clara de internação

em UTI. Paciente com PAC admitido via setor de emergência, deve receber a dose inicial de antibiótico enquanto estiver nesse local (recomendação moderada, nível de evidência III), objetivando reduzir a taxa de mortalidade, o tempo de permanência hospitalar e os custos (grau de recomendação C).

O tempo de tratamento de PAC deve ser de, pelo menos, 5 dias (nível de evidência I). O paciente deve estar afebril por 48 a 72 horas e não apresentar mais que um sinal de instabilidade clínica (Tabela 19-6) antes de suspender a terapia (recomendação moderada, nível de evidência II). O tempo de tratamento pode ser mais prolongado no caso de ineficácia da escolha inicial contra o patógeno posteriormente identificado ou na presença de complicações por infecção extrapulmonar como meningite ou endocardite (recomendação fraca, nível de evidência III).

Tabela 19-6

Critérios de estabilidade clínica

Critérios de estabilidade clínica	
Temperatura axilar	≤ 37,8°C
Frequência cardíaca	≤ 100 bpm
Frequência respiratória	≤ 24 mrpm
Pressão arterial sistólica	≥ 90 mmHg
Saturação arterial de oxigênio	≥ 90% ou pO ₂ ≥ 60 mmHg em ar ambiente
Capacidade de manter ingestão oral	
Estado mental normal	

Com a melhora clínica do paciente, mostrando-se hemodinamicamente estável, com capacidade de deglutir fármacos e funcionamento gastrintestinal normal, é possível passar a administração do fármaco de endovenosa para oral (recomendação forte, nível de evidência II).

A alta hospitalar deve ocorrer somente quando o paciente estiver clinicamente estável, sem outros problemas de saúde, com garantia de continuar o tratamento (recomendação moderada, nível de evidência II), devendo o paciente ser encaminhado para realizar as vacinas adequadas.

A evolução clínica depende da rapidez no diagnóstico e da escolha correta dos antibióticos, que devem ser rapidamente iniciados. É difícil definir qual o patógeno causador da PAC, uma vez que não há achados específicos de história, exame físico ou testes laboratoriais/imagem que permitam a distinção entre os patógenos. Além disso, mesmo que possam ser utilizados os melhores testes para diagnóstico, é possível identificar o patógeno causador de PAC em, no máximo, metade dos casos (Tabela 19-7). Com o uso de técnicas de biologia molecular, esses índices podem chegar a 70%. Estudo recente realizado nos Estados Unidos, utilizando várias técnicas de biologia molecular, identificou o agente da pneumonia em 38% dos adultos, enquanto em crianças esse índice chegou a 80%.

Tabela 19-7

Principais bactérias causadoras da pneumonia adquirida na comunidade

Bactérias atípicas	Bactérias típicas
<i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> = principal agente <i>Streptococcus</i> do grupo A <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Anaeróbias <i>Haemophilus influenza</i> Bacilo entérico Gram-negativo aeróbico

As bactérias anaeróbias não são detectadas por técnicas diagnósticas de uso corrente. A indicação de cobertura para anaeróbios ocorre principalmente em casos de pós-convulsão, em pacientes que apresentam doença gengival ou disfunção de motilidade esofágica e em quadros de aspiração com histórico de perda de consciência pelo uso abusivo de álcool/drogas. Ensaios clínicos avaliando o uso de antibióticos não demonstram necessidade de tratar especificamente esses microrganismos na maioria dos casos de PAC. Os patógenos mais frequentemente isolados nos diferentes níveis de assistência à saúde estão reunidos na [Tabela 19-8](#).

Tabela 19-8

Lista de patógenos mais frequentes isolados em diferentes níveis de assistência

Ambulatorial	Internados - não CTI	Internados - CTI
Bactérias		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella</i> sp <i>Haemophilus influenza</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Bacilos Gram-negativos <i>Legionella</i> sp <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Vírus		
Influenza A ou B Adenovirose Parainfluenza	Vírus respiratórios	

CTI: centro de tratamento intensivo.

A PAC é causada por vários patógenos, divididos em típicos e atípicos ([Tabela 19-7](#)), sendo os últimos não detectados na coloração Gram ou cultivados em meio bacteriológico padrão. O tratamento inicial com antibioticoterapia geralmente é empírico e dirigido aos microrganismos mais prevalentes, podendo estar presente mais de um patógeno, incluindo os atípicos, exigindo cobertura empírica mais ampla, sobretudo nos casos de maior gravidade. Embora a cobertura de antibioticoterapia para os típicos esteja bem estabelecida, para os atípicos essa conduta não é clara.

A escolha do antimicrobiano para tratamento de infecções por *S. pneumoniae* se baseia em fatores como: local da infecção, idade do paciente, resistência à penicilina, gravidade, farmacocinética e farmacodinâmica. Nas infecções comunitárias, os tratamentos empíricos podem ser orientados por estudos de vigilância epidemiológica

local. Em infecções graves, o exame cultural e o antibiograma devem ser realizados para eventual adequação do tratamento.

Estudos de vigilância do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), de 2008, mostram que as cepas invasivas de *S. pneumoniae* isoladas no Brasil são uniformemente sensíveis a penicilina (nível de evidência III). Mecanismos de resistência distintos e suas interpretações clínicas e laboratoriais são fundamentais para a escolha da terapêutica mais adequada, contribuindo para estratégias de escolha das diferentes classes de antimicrobianos. Evidências mostram a necessidade de combinação de antibióticos na pneumonia severa. A recomendação de antibioticoterapia empírica tem apresentado poucas mudanças nos últimos anos e está mais voltada às classes de antibióticos que a um antibiótico específico.

Antibióticos mais utilizados no tratamento da PAC (Tabela 19-9)

Betalactâmicos

Os betalactâmicos são antimicrobianos muito prescritos, tendo em comum a estrutura química e o mecanismo de ação. Essa classe inclui penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, ácido clavulânico, carbapenêmicos, nocardicinas e monobactâmicos. O aztreonam, principal monobactâmico, é resistente à maioria das betalactamases e é efetivo apenas contra bastonetes aeróbicos Gram-negativos, não apresentando ação contra microrganismos Gram-positivos ou anaeróbios. Suas reações adversas são similares às de outros betalactâmicos. Geralmente não apresenta reação imunológica cruzada com a penicilina, não causando reação alérgica nos indivíduos alérgicos à penicilina. Indicações principais: infecções hospitalares com origem urinária, biliar, gastrointestinal e genital feminino. Os carbapenêmicos estão entre os mais recentes betalactâmicos, sendo a tienamicina usada na clínica, sob a apresentação de imipenem associado à cilastatina, e o meropenem, um dos novos carbapenêmicos, que não necessita de associação à cilastatina. A cilastatina é um inibidor específico da enzima que bloqueia o metabolismo renal do imipenem e aumenta sua meia-vida. As nocardicinas apresentam espectro antibacteriano limitado, restrito a um pequeno grupo de bactérias Gram-negativas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*. Os betalactâmicos naturais são ativos contra bactérias Gram-positivas, e seus derivados semissintéticos e sintéticos têm espectro antibacteriano ampliado para bactérias Gram-negativas. Todos os betalactâmicos atuam interferindo na biossíntese do peptidoglicano que proporciona rigidez à parede celular bacteriana. Bactérias em divisão em presença desses antibióticos produzem parede celular alterada e, como seu interior é hiperosmótico, intumescem, resultando em lise bacteriana. Também contribui para a ação bactericida dos betalactâmicos a ativação de autolisinas em bactérias que não estão em divisão. Entre os mecanismos de resistência das bactérias às penicilinas, o mais importante é a inativação pelas enzimas betalactamases, produzidas principalmente por estafilococos e bactérias Gram-negativas, que rompem o anel betalactâmico, impedindo a ação antibiótica. Os inibidores das betalactamases (ácido clavulânico, sulbactam e

tazobactam) apresentam pouca atividade antibacteriana, mas inibem irreversivelmente essas enzimas. A atividade desses inibidores é maior contra as betalactamases da classe A de Ambler, não tendo ação adequada contra as da classe C e com disponibilidade apenas em associações fixas com penicilinas específicas.

Tabela 19-9

Orientação de antibioticoterapia empírica na pneumonia adquirida na comunidade, por nível de gravidade, em paciente adulto imunocompetente

Tratamento ambulatorial	
Paciente previamente hígidos/sem tratamento prévio: macrolídeos ou betalactâmicos são indicados nas apresentações leves, com baixa mortalidade. A internação hospitalar está indicada quando existe dificuldade no uso de antibiótico por via oral ou por motivos socioeconômicos que dificultam a compra dos medicamentos.	
Macrolídeos	Azitromicina: 500 mg, VO, 1×/dia/3 dias ou 500 mg, VO, no primeiro dia e 250 mg/dia, VO, nos 4 dias seguintes.
	Claritromicina de liberação rápida: 500 mg, VO, 12/12 h por 7 dias
	Claritromicina UD de liberação prolongada: 500 mg/dia, VO por 7 dias
Betalactâmico	Amoxicilina 1 g, VO, de 8/8 h por 7 dias. Possibilidade de falha terapêutica por falta de cobertura para agente atípico
Tratamento ambulatorial	
Paciente com doenças associadas (p. ex., DPOC, diabetes melito, alcoolismo, ICC, neoplasia ou imunodeficiência) e/ou uso de antibióticos nos últimos 3 meses	
Fluoroquinolona ou betalactâmico + macrolídeo	
Fluoroquinolonas	Levofloxacino, VO, 750 mg/dia por 5 dias ou Moxifloxacino, VO, 400 mg/dia por 5 a 7 dias ou Gemifloxacino, VO, 320 mg/dia por 5 dias
Betalactâmico + macrolídeo	Cefuroxima, VO, 500 mg, 2×/dia + macrolídeo Amoxicilina, VO, 1g, 8/8 h + macrolídeo
Paciente com suspeita de aspiração e pacientes institucionalizados em clínicas de repouso e asilos	Necessidade de cobertura para anaeróbios Fluoroquinolona respiratória isolada ou Quinolona + clindamicina ou metronidazol. Amoxicilina com clavulanato + macrolídeo ou Cefalosporina 2ª geração + macrolídeo ou Amoxicilina-clavulanato, VO, 1g, 12/12 h ou Clindamicina, VO, 600 mg, 6/6 h
Pacientes internados em enfermaria (não graves) e sem uso prévio de antibiótico	
Fluoroquinolona ou betalactâmico + macrolídeo	
Fluoroquinolona	Levofloxacino, IV, 750 mg/dia
	Moxifloxacino, IV, 400 mg/dia
Betalactâmico	Ceftriaxone, IV, 1 g, 2×/dia
Macrolídeo	Claritromicina, VO ou IV, 500 mg, 2×/dia, por 7 dias
	Azitromicina, VO ou IV, 500 mg/dia, por 5 dias
Paciente com uso recente de antibiótico	Dependente da tratamento prévio. O ertapenem pode ser a alternativa adequada
Pacientes admitidos em UTI: medidas de suporte ventilatório, hemodinâmico e tratamento das diversas comorbidades, deve-	

se ampliar o espectro de cobertura para <i>S.pneumoniae</i> e <i>Legionella</i> spp., usando betalactâmico com maior potência associado a um macrolídeo ou a uma fluoroquinolona.	
1. Pacientes admitidos em UTI sem risco de <i>Pseudomonas</i> sp.	
Betalactâmico + quinolona ou macrolídeo	Ceftriaxone, IV, 1 g, 2×/dia + claritromicina, IV, 500 mg, 2×/dia, por 7 a 10 dias, ou azitromicina, IV, 500 mg/dia, por 5 dias, ou Ceftriaxone, IV, 1g, 2×/dia + levofloxacina, IV, 750 mg/dia, ou Moxifloxacino, IV, 400 mg/dia
2. Pacientes admitidos em UTI com risco de <i>Pseudomonas</i> sp.* e CA-MRSA***	
Betalactâmico antipneumococo e antipseudomonas + fluoroquinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino)	Ceftazidima, IV, 2 g, 8/8 h* ou Cefepime, IV, 2 g, 8/8h ou Piperacilina-tazobactam, IV, 4,5 g, 6/6 h ou Imipenem, IV, 500 mg, 6/6 h ou Meropenem, IV, 1 g, 8/8 h Associados a Ciprofloxacina, IV, 400 mg, 8/8 h ou Levofloxacino, IV, 750 mg/dia
Betalactâmicos antipneumococos e antipseudomonas + aminoglicosídeo + fluoroquinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino) ou macrolídeo*	Cefepime, IV, 2 g, 8/8 h ou Piperacilina-tazobactam, IV, 4,5 g, 6/6 h ou Imipenem, IV, 500 mg, 6/6 h ou Meropenem, IV, 1 g, 8/8 ou Ceftazidima, IV, 2g, 8/8 h Associados a Amicacina,** IV, 500 mg, 12/12 h e fluoroquinolona (levofloxacina, moxifloxacino) ou macrolídeo (claritromicina ou azitromicina)*
Em alérgicos a betalactâmicos	Aztreonam-dose: 0,5 a 2 g, IM ou IV, a cada 6 a 12 h
Em <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina associado à comunidade (CA-MRSA)***	Associar vancomicina ou linezolida

* Por exemplo, pacientes com bronquiectasias, DPOC grave, uso crônico de corticoide.

** Amicacina, aminoglicosídeo derivado semissintético da canamicina com semelhante farmacocinética, dose e toxicidade, resistente às enzimas bacterianas que inativam os aminoglicosídeos. Se a suspeita é *Pseudomonas aeruginosa*, agente betalactâmico ou fluoroquinolona com atividade antipseudomona deve ser combinada com aminoglicosídeo, sendo geralmente usada a amicacina, dada a baixa resistência.

*** CA-MRSA: *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina associados ou adquiridos na comunidade. Esta cepa não é encontrada em ambiente nosocomial, somente na comunidade. Tem como características boa sensibilidade a fármacos como a vancomicina e linezolida, em oposição ao MRSA hospitalar que se caracteriza por ampla resistência a diversos antibióticos.

Apesar de resistência crescente, tem sido indicado o uso de betalactâmicos para o tratamento de pneumonia causada por pneumococo e *H. influenzae*. Esses fármacos, porém, não atuam contra as bactérias ditas atípicas, necessitando de associação a macrolídeo.

Macrolídeos

Os macrolídeos atuam por meio de inibição da síntese proteica bacteriana, ligando-se de maneira reversível às subunidades ribossômicas 50S em microrganismos sensíveis. A eritromicina é, dependendo da dose, bacteriostática ou bactericida. A absorção da eritromicina base é incompleta, porém adequada na porção proximal do intestino delgado. Dada a sua inativação pelo suco gástrico, é administrada em comprimidos de revestimento entérico que se dissolvem no duodeno. Alimentos aumentam a acidez

gástrica, retardando a absorção da forma estearato. Isso não ocorre com as formas estolato ou etilsuccinato que têm melhor estabilidade em ácido, podendo ser administradas junto as refeições. Têm distribuição rápida nos líquidos intracelulares, apresentando ampla atividade antibacteriana, exceto, no cérebro e líquido cefalorraquidiano (LCR). Apesar de não atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE), penetram no líquido prostático, atravessam a placenta e apresentam concentração de 50% em relação aos níveis séricos no leite materno. O fármaco concentra-se no fígado, sendo excretado pela bile. Quando administrados por via oral, 2% a 5% são eliminados na forma ativa na urina, não sendo removido significativamente por hemodiálise ou diálise peritoneal. A redução da dose em pacientes com insuficiência renal não é recomendada rotineiramente, mas na insuficiência renal grave, com depuração da creatinina menor ou igual a 10 mL/min, a dosagem e o intervalo entre as doses devem ser ajustados. A dosagem habitual da eritromicina para adultos é de 1 a 2 g/dia, em dose fracionada e administrada a cada 6 horas. Em crianças, a dosagem é de 30 a 50 mg/kg/dia, fracionada em 4 doses. Não é recomendada a administração intramuscular, dada a dor no local da injeção. O lactobionato de eritromicina está disponível para via endovenosa, sendo reservado para infecções graves. Principais efeitos adversos são os de hipersensibilidade (febre, eosinofilia e erupções cutâneas), que desaparecem com a interrupção uso do fármaco, sendo a hepatite colestática a mais grave, principalmente associada ao uso do estolato de eritromicina.

A eritromicina e a claritromicina apresentam semelhantes interações medicamentosas, potencializando os efeitos de carbamazepina, corticoides, digoxina, alcaloides do esporão do centeio, teofilina, triazolam, valproato e varfarina. Os mecanismos que produzem resistência a eritromicina afetam todos os macrolídeos.

A claritromicina e a azitromicina são derivados semissintéticos da eritromicina com mecanismos de ação iguais e composições químicas diferentes. A claritromicina é um antibiótico de largo espectro, ativo contra bactérias Gram-positivas, algumas Gram-negativas, micoplasma e algumas micobactérias. Por apresentar atividade aumentada contra *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* e *M. pneumoniae*, é alternativa em pacientes ambulatoriais com PAC e opção para tratamento de pneumonia por *Chlamydia pneumoniae*. Bem absorvida pelo trato gastrointestinal e em razão da estabilidade, ácida pode ser administrada com ou sem alimentos. Apresenta meia-vida mais longa (6 horas) em relação à eritromicina, possibilitando o uso em 2 doses diárias (250 a 500 mg 2 x/dia, ou 1 g 1x/dia). O metabólito ativo, 14-hidroxiclaritromicina, apresenta ampla distribuição, incluindo pulmões, rins, fígado, mucosa nasal e amígdalas, alcançando concentrações intracelulares elevadas, excedendo as concentrações séricas. É metabolizada no fígado e apresenta eliminação renal e não renal, sendo 20% a 40% excretados de modo inalterado na urina. Em insuficiência hepática e/ou renal, não há necessidade de ajuste de dose, exceto quando a depuração da creatinina for inferior a 30 mL/min. Em infecção leve a moderada, a dose indicada em crianças acima de 12 anos de idade e adultos é de 250 mg, 2 vezes ao dia, e, em infecções mais graves como pneumonia, 500 mg, 2 vezes ao dia. A vantagem do seu uso em relação à eritromicina refere-se à menor intolerância gastrointestinal e à menor frequência de uso. Suas interações medicamentosas são semelhantes às da eritromicina e também apresenta

interação com terfenadina e astemizol. Os efeitos colaterais comuns são diarreia, náusea, gosto desagradável, dispepsia, dor, desconforto abdominal e cefaleia, e mais raramente leucopenia e aumento do tempo de protrombina. Doses elevadas podem levar à perda de audição.

A azitromicina chegou ao mercado em 1991, com ampliação do espectro *in vitro*, apresentando maior penetração nos tecidos e meia-vida tissular aumentada. Tem indicação em PAC, faringite, infecções de pele e de estruturas cutâneas. Dose de 500 mg no primeiro dia, seguidos de 250 mg/dia nos próximos 4 dias. É eliminada lentamente, a **meia-vida** plasmática é de 2 a 4 dias correlacionando-se adequadamente com a **meia-vida de eliminação** tecidual, possibilitando o uso de 1 dose diária e menor duração do tratamento. Em uso oral, é rapidamente absorvida e distribuída por todo o organismo, exceto no SNC, apresentando concentrações mais elevadas nos tecidos e secreções em comparação com as concentrações séricas. Apresenta metabolismo hepático, e a principal via de eliminação é a excreção biliar. Não deve ser administrada com alimentos, quando ingerida por via oral, usar 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. Por não inibir as enzimas do citocromo P450, não apresenta as mesmas interações medicamentosas da eritromicina e claritromicina, mas pode interagir com terfenadina e com astemizol, e parece não interagir com teofilina e varfarina. Deve-se ter cautela quando utilizada com fármacos que interagem com a eritromicina. Seus efeitos colaterais mais comuns são diarreia, vômitos, náusea, dor ou desconforto abdominal, cefaleia branda, tontura, reações alérgicas pouco frequentes, discreta elevação de enzimas hepáticas e perda auditiva reversível relacionada com a dose.

Fluoroquinolonas

Em decorrência da crescente resistência de alguns microrganismos aos macrolídeos, as fluoroquinolonas representam uma alternativa para o tratamento das infecções respiratórias. O levofloxacino, o moxifloxacino e o gatifloxacino são algumas das fluoroquinolonas com adequada atividade contra pneumococos, *H. influenzae*, bactérias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila*), *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* e bacilos Gram-negativos. O ácido nalidíxico (1962) foi o primeiro representante do grupo das quinolonas, e, em 1970, surgiu o ácido oxolínico e a cinoxacina. Todos com restrito espectro antibacteriano, alto padrão de resistência, sem alcançar níveis antibacterianos sistêmicos, com uso restrito para o tratamento de infecções de vias urinárias. A partir de 1980, apareceram novas quinolonas com alterações estruturais e com a adição de flúor na posição 6 e do grupo piperazinílico na posição 7 do núcleo básico da 4-quinolona, dando origem às fluoroquinolonas, com espectro antibacteriano e potência bastante ampliados. As fluoroquinolonas atuais apresentam maior espectro antibacteriano, melhor absorção gastrointestinal e distribuição tecidual, alcançando níveis bactericidas, tanto no plasma quanto nos tecidos, e menores efeitos colaterais. Podem ser classificadas em quatro gerações: primeira (ácido nalidíxico, ácido oxolínico e cinoxacina), segunda (norfloxacino, enoxacino, ciprofloxacino, lomefloxacino, ofloxacino, fleroxacino, perfloxacino e rufloxacino), terceira (levofloxacino, espartofloxacino e grepafloxacino) e quarta geração (trovafloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino e gatifloxacino). As

fluoroquinolonas são derivadas de cinco núcleos básicos, a saber: naftiridinas, cinolinas, piridopirimidinas, quinolinas e 2-piridona, sendo as mais usadas na clínica derivadas do núcleo quinolina. Por via oral, têm rápida absorção gastrointestinal, que diminui na presença de alimentos, antiácidos (hidróxido de alumínio ou de magnésio), sulfato ferroso, zinco, cálcio e antagonista de receptor H₂. Em geral, as fluoroquinolonas têm distribuição ampla nos tecidos, líquidos corporais e células humanas, boa penetração em escarro e em fluidos pleural e prostático. Coração, pulmão, ossos e próstata apresentam, em doses usuais, concentrações acima das concentrações inibitórias mínimas (MICs) da maioria das bactérias. A metabolização das quinolonas ocorre por meio de oxidação microssômica no citocromo P450 e de conjugação com o ácido glicurônico, sendo variável a intensidade com que cada fluoroquinolona é metabolizada. As fluoroquinolonas atuam inibindo as enzimas DNA topoisomerases II (DNA girasse) e IV, interferindo na síntese do DNA bacteriano. Seus efeitos colaterais mais comuns estão relacionados com o trato gastrointestinal como náusea, vômito, diarreia, desconforto gástrico e flatulência e ao sistema nervoso SNC como tontura, cefaleia, agitação, sonolência, ansiedade, depressão, alteração de paladar e de olfato, alucinações e raramente convulsões. Também podem ocorrer toxicidade hepática, hepatite colestática, reações de hipersensibilidade, discrasias sanguíneas e alterações oftalmológicas. Suas principais interações farmacológicas incluem potencialização dos efeitos dos anticoagulantes orais, da fenitoína, dos hipoglicemiantes orais e dos anti-inflamatórios pelo ácido nalidíxico. A probenicida bloqueia a secreção tubular do cinoxacino, do norfloxacino e de outras fluoroquinolonas. A nitrofurantoína impede a ação antibacteriana do ácido nalidíxico.

Caso clínico

P. J. S, masculino, 52 anos de idade, casado, tabagista por 20 anos, há dois anos sem fumar, é atendido no setor de emergência referindo que consultou há 10 dias em decorrência de mal-estar, coriza hialina, espirros, obstrução nasal, sem febre, tosse seca não intensa, sendo o exame físico e de raios X de tórax considerados dentro da normalidade. Recebeu orientação para repouso e medicação sintomática e alguns dias depois o paciente retornou lúcido, orientado, eupneico, acianótico, hidratado, com tosse mais frequente e intensa, com expectoração amarelada, e apresentando períodos de febre nas últimas 24 horas (temperatura axilar de 38,5°C), diminuição do apetite, cefaleia, calafrios e dor ventilatório dependente em hemitórax direito. Ao exame físico apresentou sinais de consolidação em hemitórax direito. O exame de raios X de tórax mostrou opacidade em lobo médio, que não estava presente na primeira radiografia de tórax. Temperatura axilar de 38,5°C; pressão arterial de 110 × 70 mmHg; Saturação periférica de oxigênio (SpO₂) de 95% em ar ambiente; frequência cardíaca de 90 bpm; e frequência respiratória de 24 mrpm. O paciente refere não ter feito vacina antigripal e não tem história de alergia a medicamentos.

Com base na avaliação clínica e radiológica, foi diagnosticado PAC, sendo decidida a não realização de outros exames complementares e indicado tratamento ambulatorial considerando o baixo risco. O paciente de baixo risco em tratamento ambulatorial deve realizar apenas radiografia de tórax como exame subsidiário (grau de recomendação A). No caso de PAC em paciente fumante com mais de 50 anos que após 6 semanas ainda apresenta sintomas ou exame físico anormal, a radiografia de

tórax deve ser repetida (grau de recomendação C). Foi prescrito repouso não restrito ao leito, alimentação via oral conforme aceitação, medicação sintomática (antitérmico/analgésico) e antibiótico da classe dos macrolídeos (500 mg de azitromicina, VO, no primeiro dia, e 250 mg/dia, VO, nos 4 dias seguintes). A escolha do antibiótico baseou-se no fato de P. J. S. ser paciente ambulatorial de PAC não complicada, não ter usado antibiótico nos últimos três meses e por ser o fármaco eficaz contra microrganismos responsáveis pela maioria dos casos da PAC ambulatorial, como *S. Pneumoniae* e agentes atípicos. A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) sugere como alternativa o uso de betalactâmico isolado, sendo que nessa situação devemos estar atentos para falha terapêutica, dada a não cobertura de agentes atípicos, que não apresentam parede celular, sendo, portanto, naturalmente resistentes aos betalactâmicos. O tempo de resposta ao tratamento varia entre os pacientes ambulatoriais e os internados, e entre os internados em enfermaria e os em UTI. A maioria dos pacientes apresenta melhora clínica entre 3 e 7 dias de tratamento. Os pacientes adultos com PAC de leve a moderada gravidade podem ser tratados de maneira efetiva com antibióticos ministrados por período igual ou inferior a 7 dias (grau de recomendação A). Em nível ambulatorial, se o paciente apresentar instabilidade clínica, reavaliar e indicar internação hospitalar, e prolongar a terapia, sendo considerado fracasso terapêutico a necessidade tanto de mudança no esquema antibiótico quanto de hospitalização. Em paciente com suspeita de fracasso terapêutico, deve-se reavaliar sua história clínica e microbiológica com técnicas não invasivas e/ou invasivas (grau de recomendação C). Nos pacientes internados, o tempo para a estabilidade clínica é em torno de 72 horas, sendo o fracasso terapêutico considerado como precoce ou tardio. É precoce quando ocorre insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica e/ou presença de choque séptico nas primeiras 72 horas de internação, na presença de fatores de risco como idade > 65 anos, escore PSI > 90, inadequação terapêutica, infecção por *Legionella* sp. ou por Gram-negativos, presença de infiltrados multilobares, derrame pleural e cavitação. O fracasso tardio tem como característica a persistência ou o reaparecimento de febre associada a sintomas respiratórios, ou a necessidade de ventilação mecânica e/ou a evolução para choque séptico sem alcançar estabilidade clínica após 72 horas de tratamento. Os fatores de risco são presença de neoplasia, escore PSI elevado, presença de enfermidade neurológica, aspiração, cirrose hepática, infiltrados multilobares e derrame pleural. A vacinação anti-influenza é considerada um fator protetor de fracasso terapêutico.

Considerando que os pacientes devem ser sistematicamente avaliados quanto à evolução clínica, incluindo aqueles tratados ambulatorialmente (grau de recomendação C), o paciente P. J. S. foi orientado a retornar a consulta caso apresentasse piora no quadro nas primeiras 24 horas ou não manifestasse melhora nas primeiras 72 horas de tratamento. Na ocorrência de melhora clínica, o paciente foi orientado a retornar à consulta após 1 semana do início do tratamento. A melhora clínica é mais rápida que a resolução dos infiltrados radiológicos, que, em indivíduos hígidos, pode ocorrer entre 2 e 3 semanas, e, em idosos, pode variar de 3 a 12 semanas.

Medidas preventivas na PAC

Em função da gravidade da doença e do risco de morte associada, medidas preventivas têm sido sugeridas como suspensão do tabagismo, uma vez que fumar está associado a risco significativo de doença pneumocócica invasiva em pacientes adultos imunocompetentes. O aumento de risco de PAC associada a infecções virais, como gripe, indica a importância da vacinação como medida profilática, especialmente em indivíduos de grupos de risco. A gripe favorece infecções respiratórias bacterianas secundárias, sendo o pneumococo e o estafilococo os mais presentes. Os benefícios da vacina antigripal influenza baseiam-se em sua capacidade de impedir a pneumonia viral primária ou bacteriana secundária, hospitalização e morte. De acordo com o guia de imunização da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm/SBPT), de 2014/2015, a vacina pneumocócica polissacarídica 23 valente (VPP 23) e a 13-valent *pneumococcal conjugate vaccine* (VPC-13) são eficazes na prevenção das apresentações invasivas da infecção pneumocócica, e há evidências de proteção para a PAC. A VPC13 proporciona melhores níveis de anticorpos e mais longa persistência em adultos, possibilitando uma resposta de reforço quando seguida da aplicação da vacina polissacarídica.

A Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBIIm e SBGG) orientam vacinação rotineira para pacientes com mais de 60 anos de idade com a VPC13 seguida após 2 meses de vacinação com VPP23. Pacientes que receberam uma dose de VPP23 devem esperar intervalo de 1 ano para a aplicação de VPC13 e de 5 anos para a segunda dose de VPP23. Aqueles que receberam 2 doses de VPP23 devem esperar intervalo de 1 ano entre a última dose de VPP23 e a dose de VPC13. Em caso de a segunda dose de VPP23 ter sido aplicada antes dos 65 anos de idade, é recomendada uma terceira dose, com intervalo mínimo de cinco anos. No Brasil, a VPC10 está disponível na rede pública, na rotina de vacinação para menores de 2 anos. Na rede privada estão disponíveis VPP23, VPC10 e VPC13, para crianças, adolescentes, adultos e idosos de acordo com suas recomendações.

A doença pneumocócica apresenta incidência aumentada nos extremos de idade (lactentes menores de 2 anos e indivíduos com idade acima de 60 anos). A idade é o principal fator de risco para a doença. Também são considerados grupo de risco os portadores de doenças crônicas (diabetes, imunodeficiências, cardíaca, pulmonar, hepática, transplantados em uso de imunossupressores); outros fatores de risco: asma, asplenia anatômica e funcional, tabagismo, alcoolismo e outros. Para pacientes de grupos de risco, a SBIIm recomenda, independentemente da idade, o uso da VPC13 e da VPP23 no mesmo esquema recomendado para indivíduos com mais de 60 anos.

Entre as complicações relacionadas à PAC estão empiema, abscesso pulmonar, síndrome de distresse respiratório agudo, complicações cardíacas e falência múltipla de órgãos. Infecções do trato respiratório, conforme estudos epidemiológicos estão associados a aumentado risco de complicações cardíacas, como infarto do miocárdio, e fibrilação atrial (arritmia cardíaca que ocorre mais nos primeiros dias do início da pneumonia). A pneumonia pode causar vasoconstrição coronariana por mecanismos que envolvem interação entre bactéria, plaquetas e função endotelial. Complicações cardíacas na fase inicial da pneumonia têm impacto negativo no prognóstico. Estudo de acompanhamento de 2 anos mostra que complicações cardíacas que ocorrem durante a

fase aguda de hospitalização por PAC estão associadas ao aumento de risco de eventos cardiovasculares e morte.

Futuras terapias associadas aos antibióticos

Além dos microrganismos, outros fatores podem ter papel na evolução da doença, uma vez que a mortalidade decorrente de PAC grave não tem se modificado nos últimos anos. A resposta inflamatória do hospedeiro pode ser um dos fatores envolvidos, pois a presença de patógenos na via aérea distal e no espaço alveolar leva a resposta inflamatória. Moléculas inflamatórias produzidas por essa resposta promovem a migração de células de defesa, como neutrófilos, linfócitos e plaquetas, via sistema circulatório para o sítio inflamatório. O processo é benéfico se ficar limitado ao local da infecção, mas se a resposta inflamatória for exagerada, teremos consequência sistêmica que influencia negativamente a evolução clínica da infecção. Estudos têm demonstrado que a resposta inflamatória exacerbada pode estar associada a falência de tratamento, necessidade de UTI e mortalidade em pacientes com PAC.

Tratamentos adjuntos em estudo para PAC grave são corticoides, estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs), anticoagulantes orais, surfactante, imunoglobulina e gama interferon.

Com a intenção de obter melhor tratamento dos pacientes adultos com PAC, sociedades como SBPT, BTS, IDSA e ATS, entre outras, têm desenvolvido protocolos para o tratamento da PAC. Embora com diferenças regionais/geográficas, os estudos têm demonstrado que os protocolos desenvolvidos previamente levaram à melhora nos resultados clínicos. Sendo assim, esses devem ser considerados no atendimento de pacientes com a doença. É necessário o desenvolvimento de novos e atualizados protocolos adaptados aos locais onde serão implementados.

Referências

- Bennett PN, Brown MJ, Sharma P. Clinical pharmacology. 17^o. Edition. Ed. Elsevier. Rio de Janeiro. 2012.
- Cangemi R, Calvieri C, Falcone M, et al. Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long-term mortality and cardiovascular events. *Am J Cardiol.* 2015;116(4):647–651.
- Correa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva, et al. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. *J Bras Pneumol.* 2009;35(6):574–601.
- Curcio D, Cané A, Isturiz R. Redefining risk categories for pneumococcal disease in adults: critical analysis of the evidence. *International Journal of Infections Diseases.* 2015;37:30–35.
- Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *The Cochrane Library.* 2012;(9).
- Guias de medicina Ambulatorial e Hospitalar de EPM-UNIFESP. Guia de pneumologia. 2^a Edição. Nestor Schor (Ed). Coordenadores- Faresin SM, Santoro IL, Larges, CM, Perfeito JAJ. Editora Manole. São Paulo. 2014.
- Ho ED-P. Community-acquired pneumonia en adults and children. *Prim Care Clin Office Pract.* 2013;40:655–669.

- Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373(5):415–427.
- Levy ML, Le Jeune I, Woodhead MA, Macfarlane JT, Lim WS. British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline Group. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: 2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. *Prim Care Respir J*. 2010;19(1):21–27.
- Lim WS, Baudoin SV, George RC. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 64 (Suppl III): iii1- iii55.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44(Suppl 2):S27–72.
- Park H, Adeyemi AO, Rascati KL. Direct medical costs and utilization of health care services to treat pneumonia in the United States: an analysis of the 2007-2011 Medical Expenditure Panel Survey. *Clin Ther*. 2015;37(7):1466–1476.
- Payeras A, Villoslada A, Garau M, et al. Evolution of pneumococcal infections in adult patients during a four-year period after vaccination of a pediatric population with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Int J of Infect Dis*. 2015;33:22–27.
- Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015;46(3):242–248.
- Sibila O, Restrepo MI, Anzueto A. What is the best antimicrobial treatment for severe community-acquired pneumonia (including the role of steroids and statins and other immunomodulatory agents). *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):133–147.
- Sigl WI, Marrie TJ. Severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013;29:563–601.

Princípios Gerais no Uso de Antibacterianos

Régis A. Zanette

Mirna Bairy Leal

Marcelo Dutra Arbo

Terapia antimicrobiana: conceitos gerais

Antimicrobianos são substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que eliminam (**bactericidas**) ou inibem o crescimento (**bacteriostáticos**) dos microrganismos. São utilizados no tratamento ou na prevenção de doenças infecciosas.

Antimicrobianos se dividem em antibacterianos, antifúngicos, antivirais e antiparasitários (anti-helmínticos e antiprotozoários). O objetivo desse capítulo é descrever as características gerais dos fármacos antibacterianos, também chamados de antibióticos. Fármacos antifúngicos, antivirais e antiparasitários são discutidos nos [Capítulos 23, 24 e 25](#), respectivamente.

Quimioterapia

O termo foi originalmente utilizado para descrever o uso de terapias “seletivamente tóxicas” para **microrganismos invasores** (bactérias, vírus, protozoários, fungos e helmintos). Atualmente, também é utilizado para fármacos que têm como alvo os tumores.

Tratamento empírico

É aquele em que o uso inicial de antimicrobianos se baseia nos agentes mais prevalentes

naquele tipo de manifestação clínica, sendo indicado quando a identificação do microrganismo ainda não foi realizada. O tratamento empírico deve ser fundamentado em dados epidemiológicos, potencial patogênico e padrão de suscetibilidade microbiana.

Tratamento específico

É realizado mediante identificação do microrganismo por meio de teste laboratorial (cultura e antibiograma) ou quando a manifestação clínica é característica do microrganismo. Apesar de ser considerada ideal, a sensibilidade da técnica de identificação pode ser incapaz de detectar todos os agentes patológicos envolvidos.

Profilaxia

Profilaxia antimicrobiana é uma técnica bastante controversa, pois sua utilização tem sido associada ao surgimento de cepas com suscetibilidade diminuída ou resistentes aos fármacos. Por outro lado, benefícios de seu uso para o paciente muitas vezes superam os riscos associados.

Esse procedimento pode ser empregado nos casos de: cirurgias contaminadas e limpo-contaminadas, como colorretal, apendicectomia, gastroduodenal e de cabeça e pescoço com entrada na orofaringe; cirurgias eletivas em que se deve evitar ao máximo uma possível infecção, como cirurgia cardíaca, torácica, neurológica e vascular; colocação ortopédica, ou de próteses, e de peças metálicas; e em pacientes imunocomprometidos. A cefazolina e, em seguida, a amoxicilina são os agentes profiláticos de escolha para a maioria dos procedimentos, embora os padrões de infecção para cada região anatômica devam ser considerados. A profilaxia não cirúrgica é preconizada para indivíduos com predisposição temporária a infecções, como pacientes em tratamento com antineoplásicos e/ou imunossupressores ou que fazem uso crônico de corticoides. Algumas outras situações em que a profilaxia não cirúrgica é recomendada são: pacientes infectados pelo HIV com baixa contagem de CD4, visando evitar a infecção pelo complexo *Mycobacterium avium*; procedimentos na cavidade oral ou no trato respiratório superior, geniturinários ou gastrintestinais em pacientes de risco, que visam impedir a ocorrência de endocardite; febre reumática; pacientes geriátricos não vacinados, imunocomprometidos e profissionais da saúde durante surtos de influenza A e B; gestantes e recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV e profissionais da saúde expostos a sangue de pacientes com HIV. Nesses casos, devem-se utilizar fármacos que tenham eficácia previsível diante dos possíveis patógenos envolvidos.

Fatores farmacodinâmicos

Concentração inibitória mínima (CIM)

Correspondente à menor concentração do fármaco capaz de inibir a multiplicação de

determinada cepa bacteriana. A concentração inibitória mínima (CIM) está correlacionada com as concentrações plasmáticas obtidas em esquemas posológicos factíveis e não tóxicos, afirmando-se que há sensibilidade quando a CIM for inferior a tais concentrações. Usualmente, bactérias são consideradas sensíveis quando a CIM situa-se abaixo de 1 µg/mL. A CIM pode apresentar variações em decorrência da prevalência de uso dos antimicrobianos em diferentes instituições e áreas geográficas.

Concentração bactericida mínima (CBM)

A concentração bactericida mínima (CBM) corresponde à menor concentração do fármaco, *in vitro*, capaz de destruir culturas de microrganismos. Para os antibacterianos bacteriostáticos, as CIMs do fármaco são bem menores que as CBMs. Essa classificação é controversa, podendo alguns agentes bacteriostáticos ser bactericidas, dependendo do patógeno em questão, da dose e da concentração do fármaco no local de infecção. Em situações em que o sistema imune do paciente esteja comprometido, os agentes bactericidas devem ser preferidos aos bacteriostáticos.

Espera-se que o padrão de suscetibilidade *in vitro* correlacione-se com a resposta clínica. Entretanto, há casos de dissociação entre os efeitos observados *in vitro* e *in vivo*, tais como: obtenção de concentrações teciduais superiores às observadas no teste *in vitro*; redução de biodisponibilidade do fármaco, por dificuldades de absorção e distribuição, presença de barreiras dificultando a chegada do fármaco ao sítio da infecção, como a barreira hematoencefálica (BHE), abscessos, entre outros.

Em alguns casos, as altas concentrações necessárias para a ação antibacteriana impossibilitam seu uso clínico, dada a toxicidade do fármaco ao paciente. Nesse caso, as bactérias são consideradas resistentes às doses usuais dos antimicrobianos.

Atividade concentração-dependente e tempo-dependente

Os antibacterianos podem ser classificados utilizando-se parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos que visam melhorar a eficácia terapêutica antimicrobiana e evitar a seleção de cepas de bactérias resistentes. Os fármacos classificados como concentração-dependente, como os aminoglicosídeos, as fluoroquinolonas e as polimixinas, são aqueles que, quanto maior a concentração plasmática acima da CIM, maior a taxa de erradicação bacteriana. Para os fármacos tempo-dependente, como os β-lactâmicos, os macrolídeos e as tetraciclina, o que determina a eficácia é o tempo em que a concentração plasmática fica acima da CIM. Nesses casos, aumentos significativos dos níveis séricos do fármaco acima da CIM não promoverão maior atividade antimicrobiana.

Determinados fármacos têm características mistas, ou seja, são concentração-dependentes e tempo-dependentes, a exemplo dos glicopeptídeos.

Efeito pós-antibiótico

Algumas classes de antibióticos concentração-dependentes, com alta relação concentração máxima tecidual ($C_{m\acute{a}x}$)/CIM, inibem a multiplicação bacteriana mesmo após a queda da concentração plasmática em níveis abaixo da CIM, por tempo prolongado (p. ex., aminoglicosídeos e fluoroquinolonas). Antibióticos com parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos tempo-dependentes são desprovidos de efeito pós-antibiótico.

Fatores farmacocinéticos

A terapia antimicrobiana bem-sucedida é aquela em que se obtém a atividade antimicrobiana sem toxicidade significativa para o paciente. Para isso, devem-se considerar:

- a) Fatores relacionados ao fármaco:
 - Forma farmacêutica e concentração.
 - Dose apropriada.
 - Via de administração.
 - Intervalo de administração.
 - Tempo de tratamento.
 - Distribuição: chegada do fármaco ao local de ação, presença de barreiras biológicas.
 - Excreção, principalmente eliminação renal.
- b) Fatores relacionados ao paciente:
 - Idade.
 - Gestação e lactação.
 - Mecanismos de defesa do paciente: sistema imune, células fagocíticas, imunocompetente, imunodeprimido.
 - Insuficiência hepática e/ou renal.
 - História prévia de hipersensibilidade.
 - Gravidade e característica da infecção.
 - Endocardite bacteriana (células fagocíticas são eliminadas do local).
 - Origem da infecção: hospitalar ou comunitária.
 - Uso prévio de antibacterianos.
 - Condição econômica do paciente: acesso/custo do tratamento.
- c) Fatores relacionados ao local da infecção:
 - Presença de pus: fagócitos, restos de fibrina e proteína ligam-se aos aminoglicosídeos e reduzem a atividade antimicrobiana desses.
 - Hematomas infectados: acúmulo de hemoglobina que se liga às penicilinas e tetraciclinas, podendo reduzir a eficácia dos fármacos.
 - Abscessos: pH baixo diminui a atividade dos fármacos.

Resistência bacteriana

Microrganismos resistentes são aqueles capazes de se multiplicar em concentrações mais altas de antimicrobianos que as obtidas com o uso de doses terapêuticas. A

resistência ocorre de duas formas: (a) primária, ou intrínseca, na qual as bactérias são naturalmente resistentes aos antimicrobianos. Por exemplo, a bactéria *Mycoplasma pneumoniae* não tem parede celular, portanto é naturalmente resistente aos β -lactâmicos; (b) secundária ou adquirida, que ocorre por desenvolvimento de novos mecanismos de defesa por parte do microrganismo perante a exposição continuada ao antimicrobiano.

Mecanismos de resistência aos antibacterianos

Os mecanismos de resistência diante os fármacos estão representados na [Figura 20-1](#) e incluem:

- Inativação ou modificação enzimática.

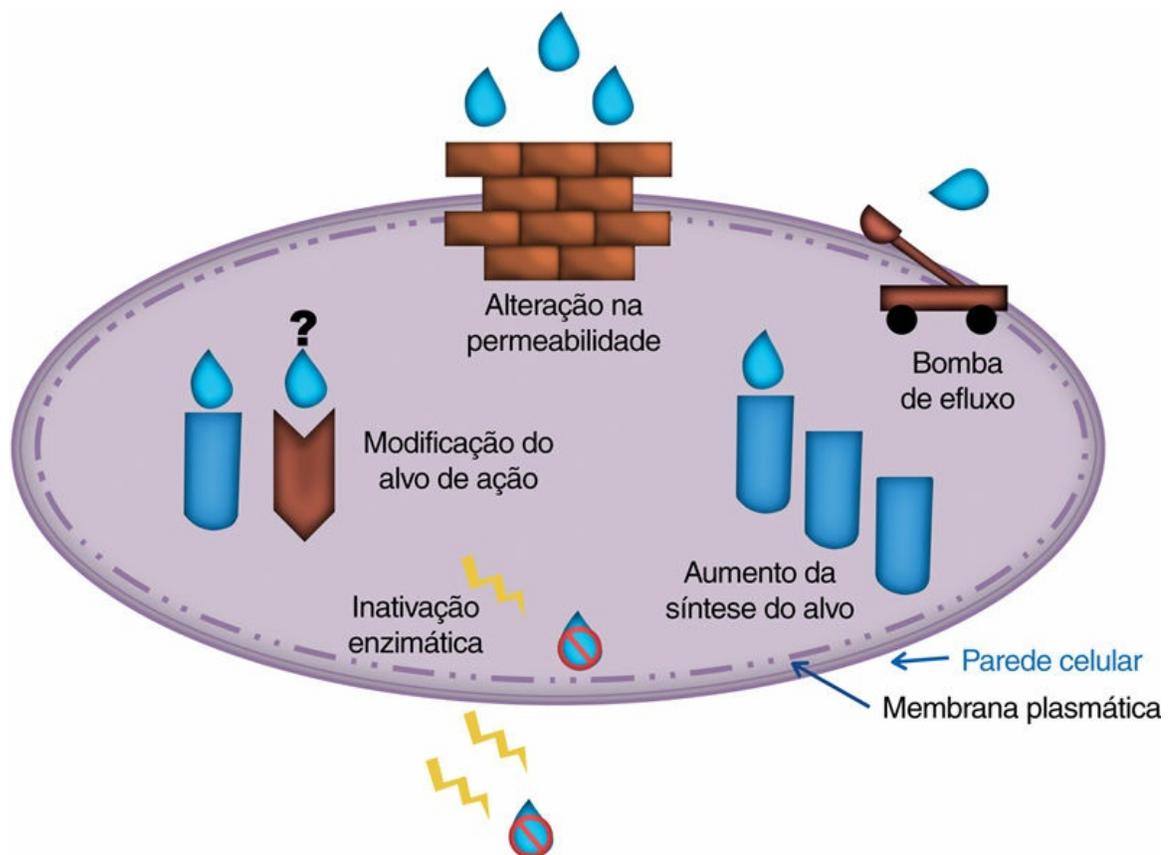


FIGURA 20-1 Mecanismos de resistência dos microrganismos a antibacterianos.

- Alteração do local-alvo ou receptor de ligação.
- Alteração da permeabilidade celular.
- Desenvolvimento de uma via alternativa à inibida.
- Aumento da síntese do local-alvo.

Classificação e mecanismo de ação dos antibacterianos

Os diferentes mecanismos de ação estão esquematizados na [Figura 20-2](#) e incluem:

- Fármacos inibidores da síntese da parede celular (p. ex., β -lactâmicos, glicopeptídeos, fosfomicina).

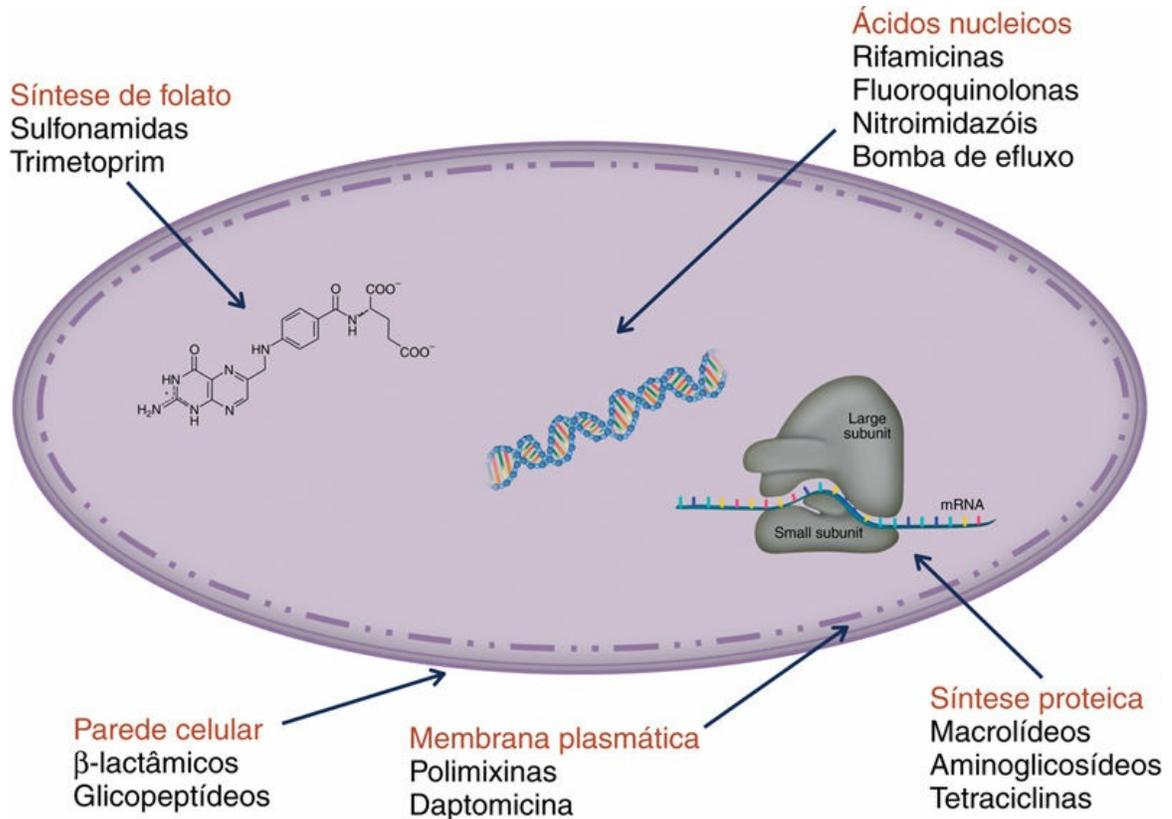


FIGURA 20-2 Mecanismos de ação das principais classes de antibacterianos.

- Fármacos que aumentam a permeabilidade da membrana celular (p. ex., polimixinas, daptomicina).
- Fármacos que inibem a síntese proteica (p. ex., macrolídeos, lincosamidas, tetraciclina, glicilciclina, aminoglicosídeos, estreptograminas, oxazolidinonas, cloranfenicol).
- Fármacos que afetam o metabolismo de ácidos nucleicos (p. ex., rifamicinas, fluoroquinolonas, nitroimidazóis e nitrofuranos).
- Fármacos antimetabólitos (p. ex., sulfonamidas).

Grupos farmacológicos

β -lactâmicos

A). Penicilinas

As penicilinas foram os primeiros antibióticos naturais a serem descobertos e permanecem até hoje como uma excelente classe de antimicrobianos. Podem ser divididas em **benzilpenicilinas** ou penicilinas naturais (penicilina G), de uso exclusivo parenteral; **fenoximetilpenicilina** (penicilina V), com espectro de ação inferior às anteriores, mas com a vantagem de poder ser administrada por via oral; **penicilinas de amplo espectro** (ampicilina e amoxicilina), desenvolvidas para ampliar a cobertura contra bacilos Gram-negativos; **penicilinas resistentes às β -lactamases** (oxacilina, nafcilina, meticilina); e **penicilinas antipseudomonas** (carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina). Algumas penicilinas também estão disponíveis em associação a inibidores de β -lactamases (p. ex., amoxicilina + ácido clavulânico, ampicilina + sulbactam).

As penicilinas são bactericidas e pouco tóxicas, uma vez que seu alvo de ação é a parede celular, que não está presente nas células de mamíferos. Mais especificamente, os β -lactâmicos, assim como os glicopeptídeos, inibem a última etapa da síntese de peptidoglicano, um componente responsável pela rigidez da parede celular bacteriana. As penicilinas também se ligam às proteínas de ligação de penicilinas, resultando em bacteriólise por mecanismos líticos e não líticos. A resistência frente aos β -lactâmicos ocorre por diminuição da penetração (bactérias Gram-negativas), bomba de efluxo, modificação do alvo de ação e, principalmente, inativação do fármaco por β -lactamases.

A penicilina G é indicada no tratamento de infecções causadas por estreptococos, meningococos, enterococos, pneumococos e estafilococos não produtores de β -lactamases. Também tem ação contra espiroquetas, bastonetes Gram-positivos e microrganismos anaeróbicos Gram-negativos não produtores de β -lactamases. As penicilinas semissintéticas que são resistentes às β -lactamases, como a oxacilina, são indicadas para infecções estafilocócicas graves ou causadas por cepas resistentes. As penicilinas de amplo espectro, ampicilina e amoxicilina, apresentam maior atividade contra bactérias Gram-negativas, em vista da melhor penetração na parede celular destas. Esses dois fármacos são excelentes opções para pneumococos resistentes às penicilinas. No entanto, a exemplo da penicilina G, são inativados por muitas β -lactamases.

As penicilinas são rapidamente absorvidas após administração parenteral. As penicilinas de uso oral não devem ser administradas com as refeições, com exceção da amoxicilina. Apresentam boa distribuição nos fluidos corporais e ósseos, não atravessam a BHE (exceto nos casos em que as membranas estão inflamadas, nas meningites) e atravessam a barreira placentária, sendo eliminadas na forma ativa principalmente na urina, mas podem ser encontradas também no leite. Por serem polares, alcançam baixas concentrações intracelulares. As doses habituais de penicilinas estão descritas na [Tabela 20-1](#).

Tabela 20-1

Via de administração e posologia de algumas penicilinas

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Penicilina G	IV, IM	1 a 5 milhões UI	50 a 100 mil/UI	4 a 6 h
Penicilina G procaína	IM	0,6 a 1,2 milhão UI	0,3 milhão/UI	12 h
Penicilina G benzatina	IM	1,2 a 2,4 milhões UI	0,3 a 0,9 milhão/UI	Dose única ou 14 ou 21 dias
Penicilina V	Oral	0,5 g	50 mg	12 h
Amoxicilina	Oral	0,5 g	20 a 40 mg/kg/dia	8 h
Amoxicilina + clavulanato	Oral	0,5 a 0,875 g	20 a 90 mg/kg/dia	8 a 12 h
Ampicilina (+ sulbactam)	Oral	0,25 a 2 g	12,5 a 100 mg/kg/dia	6 h
	IV, IM	1 a 2 g (0,5 a 1 g)	100 mg/kg/dia	4 a 6 h
Oxacilina	IV	0,25 a 1 g	50 a 200 mg/kg/dia	4 a 6 h
Meticilina	IV	1 a 2 g	25 a 33,3 mg/kg/dia	4 a 6 h
Piperacilina	IV	3 a 4 g	100-300 mg/kg/dia	4 a 6 h
	IM	2 a 3 g		
Piperacilina + tazobactam	IV	3,375 a 4,5 g	80 a 300 mg/kg/dia	6 a 8 h
Ticarcilina (+ clavulanato)	IV	3 g (0,1 g)	200 a 300 mg/kg/dia	4 a 6 h

UI: unidades internacionais (1 mg de penicilina G sódica e potássica equivale a 1.667 UI e a 1.595 UI, respectivamente); IV: intravenosa; IM: intramuscular.

Entre as principais reações adversas das penicilinas estão as reações de hipersensibilidade, que variam de erupções cutâneas até choque anafilático. Também podem ocorrer alterações da microbiota intestinal causadas pela proliferação de microrganismos resistentes a penicilinas, levando à superinfecção.

B). Cefalosporinas

As cefalosporinas são semelhantes às penicilinas, porém são mais estáveis à destruição do anel β -lactâmico pelas β -lactamases bacterianas. São classificadas em gerações, com base nas características gerais de atividade antimicrobiana. A **primeira geração** tem a cefazolina e a cefalotina como representantes do grupo para administração parenteral, enquanto a cefalexina, a cefradina e a cefadroxila são para administração oral. As cefalosporinas de **segunda geração** incluem a cefoxitina, a cefuroxima e o cefaclor. As cefalosporinas de **terceira geração** para uso parenteral são a cefotaxima, a ceftriaxona e a ceftazidima. A única cefalosporina de **quarta geração** é a cefepima, de uso intravenoso.

Assim como as penicilinas, as cefalosporinas atuam inibindo a síntese da parede celular. As cefalosporinas de **primeira geração** apresentam atividade predominante contra cocos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *S. agalactiae*. Não são ativas perante *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp. e pouco ativas frente a enterobactérias e pneumococos. As cefalosporinas de **segunda geração** não apresentam vantagens com relação às de primeira geração diante de cocos Gram-positivos. No entanto, são mais ativas contra microrganismos Gram-negativos e têm boa atividade contra *Haemophilus influenzae*. Com exceção da cefuroxima, as cefalosporinas de segunda geração têm pouca atividade contra pneumococos. As cefalosporinas de **terceira geração** têm um espectro de ação maior frente a bacilos Gram-negativos e, por

seu caráter mais hidrofílico, atravessam a BHE, podendo ser utilizadas no tratamento de meningites. São usualmente empregadas no tratamento de infecções hospitalares graves. As cefalosporinas desse grupo que têm administração parenteral, em geral, são mais ativas que as de primeira e segunda gerações contra cocos Gram-positivos, exceto *S. aureus*. A cefotaxima e a ceftriaxona são os β -lactâmicos mais ativos e eficazes perante *S. pneumoniae*. Cefepima, uma cefalosporina de **quarta geração**, combina as atividades da cefotaxima e da ceftazidima, sendo muito ativa diante de cocos Gram-positivos, incluindo *S. pneumoniae*. A cefepima também tem atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, assim como as cefalosporinas de terceira geração, a ceftazidima e a cefoperazona. A suscetibilidade das cefalosporinas frente às β -lactamases é variável, e a resistência a esse grupo de fármacos tem aumentado.

As cefalosporinas atravessam a placenta e são encontradas em concentrações adequadas nos líquidos sinovial e pericárdico. Assim como as penicilinas, são excretadas principalmente pelos rins. As doses habituais das diferentes cefalosporinas estão descritas na [Tabela 20-2](#).

Tabela 20-2

Via de administração e posologia de algumas cefalosporinas

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Cefalexina, cefradina	Oral	0,25 a 0,5 g	25 a 100 mg/kg/dia	6 h
Cefazolina	IV	0,5 a 2 g	25 a 100 mg/kg/dia	6 a 8 h
Cefoxitina	IV	1 a 2 g	80 a 160 mg/kg/dia	6 a 8 h
Cefuroxima	Oral	0,25 a 1 g	125 a 500 mg/kg/dia	8 a 12 h
	IV	0,75 a 1,5 g	50 a 100 mg/kg/dia	
Cefotaxima	IV, IM	0,5 a 2 g	50 a 200 mg/kg/dia	Dose única ou 4 a 8 h
Ceftriaxona	IV, IM	1 a 2 g	50 a 100 mg/kg/dia	12 a 24 h
Ceftazidima	IV	0,5 a 2 g	50 a 150 mg/kg/dia	8 h
Cefepima	IV	0,5 a 2 g	50 a 100 mg/kg/dia	8 a 12 h

IV: intravenosa; IM: intramuscular.

C). Carbapenêmicos

Os principais fármacos da classe são o imipeném, o meropeném e o ertapeném. Têm o mesmo mecanismo de ação das penicilinas e cefalosporinas, isto é, inibem a síntese da parede celular bacteriana. São antimicrobianos β -lactâmicos de largo espectro de ação, que, por serem resistentes às β -lactamases, devem ser utilizados exclusivamente em infecções por microrganismos resistentes aos demais β -lactâmicos, sendo restritos ao uso hospitalar. O meropeném é mais ativo contra bactérias Gram-negativas, enquanto o imipeném apresenta atividade superior contra Gram-positivos. O ertapeném não tem atividade contra *P. aeruginosa*.

Não são absorvidos por via oral, devendo ser administrados por via intravenosa ou

intramuscular. Apresentam baixa ligação a proteínas plasmáticas e excreção predominantemente renal. Apresentam alta penetração em tecidos abdominais, respiratórios, bile, trato urinário, líquido e órgãos genitais. São excretados principalmente pelos rins. As dosagens habituais dos carbapenêmicos estão descritas na Tabela 20-3.

Tabela 20-3

Via de administração e posologia dos carbapenêmicos

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Imipeném + cilastatina	IV	0,25 a 0,5 g	50 a 75 mg/kg/dia	6 a 8 h
Meropeném	IV	0,5 a 1 g	60 a 120 mg/kg/dia	8 h
Ertapeném	IV, IM	1 g	30 mg/kg/dia	12 h

IV: intravenosa; IM: intramuscular.

Os efeitos adversos mais comuns desses fármacos incluem náuseas e vômitos. Podem ocorrer também convulsões quando esses são administrados em altas doses. Pacientes alérgicos a outros β -lactâmicos também podem desenvolver reações de hipersensibilidade quando tratados com carbapenêmicos. O imipeném é geralmente utilizado em associação à cilastatina, em uma relação de peso de 1:1. A cilastatina é um inibidor específico da enzima que degrada o imipeném nos rins, prolongando substancialmente a ação deste fármaco no organismo.

D). Monobactâmicos

O único representante desse grupo disponível no Brasil é o aztreonam. Tem ação bactericida e atua como as penicilinas e as cefalosporinas, interferindo na síntese da parede bacteriana. Tem espectro de ação restrito a microrganismos Gram-negativos aeróbios, podendo ser utilizado em substituição aos aminoglicosídeos ou à penicilina em pacientes alérgicos. Esse antibiótico é resistente a muitas das β -lactamases produzidas por bactérias Gram-negativas, com exceção das associadas a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases.

O aztreonam é administrado exclusivamente por via parenteral. Entretanto, a administração em intervalos frequentes impede o emprego ambulatorial desse fármaco. Tem boa distribuição tecidual e penetra na maior parte dos tecidos e líquidos orgânicos, incluindo ossos, próstata, pulmão, secreção traqueal, sistema nervoso central (principalmente na presença de meningite) e trato gastrointestinal. A eliminação do aztreonam é predominantemente renal.

A dose habitual do aztreonam é de 2 g a cada 6 a 8 horas, devendo ser reduzida em pacientes nefropatas. Em geral, é bem tolerado, mas alguns pacientes podem desenvolver reações de hipersensibilidade. O preço elevado desse medicamento limita o uso mais frequente do mesmo.

Glicopeptídeos

A vancomicina e a teicoplanina são antimicrobianos glicopeptídeos. Apresentam mecanismo de ação múltiplo, inibindo a síntese de peptidoglicano, alterando a permeabilidade da membrana citoplasmática e interferindo na síntese de RNA citoplasmático. Dessa maneira, inibem a síntese da parede celular bacteriana.

O espectro de ação é limitado a microrganismos Gram-positivos aeróbicos e anaeróbicos. A principal indicação dos glicopeptídeos é para o tratamento de infecções, normalmente nosocomiais, causadas por *S. aureus* resistentes à meticilina ou por estafilococos coagulase-negativa. A resistência à vancomicina está relacionada com a presença do gene *vanA* nos microrganismos.

A via de administração, exclusivamente parenteral, e o reduzido espectro de atividade fazem com que a utilização dos glicopeptídeos seja unicamente de âmbito hospitalar. Apresentam boa distribuição, inclusive no líquido quando na presença de meningite. A eliminação de 90% dos fármacos ocorre por via renal. As doses habituais dos glicopeptídeos estão descritas na [Tabela 20-4](#).

Tabela 20-4

Via de administração e posologia dos glicopeptídeos

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Vancomicina	IV	0,5 a 2 g	40 mg/kg/dia	6 a 12 h
Teicoplanina	IV, IM	0,4 a 0,8 g	20 mg/kg/dia	18 a 24 h

IV: intravenosa; *IM*: intramuscular.

Efeitos adversos ocorrem em cerca de 10% dos usuários, sendo estes os mais frequentes: flebite no local de aplicação, calafrios, náuseas e vômitos. Devem ser usados com cautela quando em associação a outros antibióticos nefrotóxicos, pois isso pode acentuar a toxicidade.

É recomendado evitar ao máximo o uso empírico e indiscriminado desses antibióticos para impedir o desenvolvimento de resistência bacteriana, exceto em casos graves, como na meningite ou sepse em imunodeprimidos, e na colite pseudomembranosa decorrente do uso de outros antibióticos.

Fosfomicina

A fosfomicina é um antibiótico de amplo espectro e baixa toxicidade, que inibe a síntese da parede celular. Também é capaz de reduzir a aderência bacteriana às células uroepiteliais. Dessa maneira, a fosfomicina é indicada para o tratamento de infecções do trato urinário, principalmente nos casos de cistite aguda. A maioria das cepas de *Escherichia coli* isolada de infecções urinárias tem demonstrado suscetibilidade a este fármaco.

Estudos demonstram que uma única dose oral (3 g) tem eficácia comparada a regimes de doses múltiplas de outros antibióticos no tratamento de cistite aguda em mulheres.

As concentrações da fosfomicina na urina permanecem em níveis elevados por mais de 48 horas. Sua utilização é segura durante a gravidez (categoria B).

Polimixinas

Os dois fármacos representantes desse grupo são as polimixinas B e E, sendo este último também chamado de colistina. Devido aos efeitos adversos, seu uso foi reduzido nas décadas de 1970 e 1980. No entanto, o aparecimento de bactérias Gram-negativas multirresistentes, principalmente em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, retomou o interesse por esses fármacos.

As polimixinas interagem com a molécula de polissacarídeo da membrana externa das bactérias Gram-negativas, retirando o cálcio e o magnésio necessários para a estabilidade do polissacarídeo. Esse processo é independente da entrada do antimicrobiano na célula bacteriana e resulta em aumento de permeabilidade da membrana com rápida perda de conteúdo celular e morte da bactéria.

Têm ação bactericida contra bactérias Gram-negativas, principalmente *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. e enterobactérias. Além de potente atividade bactericida, as polimixinas também apresentam atividade antiendotoxina. O lipídeo A da molécula de lipossacarídeo, que representa a endotoxina da bactéria Gram-negativa, é neutralizado pelas polimixinas. As polimixinas são utilizadas principalmente, por via tópica, para o tratamento de infecções oftálmicas, otológicas e cutâneas.

Apesar de não serem absorvidas pelo trato gastrointestinal, as polimixinas podem ser utilizadas no tratamento de infecções gastrointestinais para efeito local. São pouco difundidas nos líquidos sinovial, pleural e no trato biliar, e não atravessam a BHE. São excretadas lentamente por filtração glomerular.

Nefrotoxicidade, principalmente insuficiência renal aguda, e neurotoxicidade (fraqueza, parestesias periféricas e faciais, oftalmoplegia, dificuldade de deglutição, ataxia, ptose palpebral, bloqueio muscular e insuficiência respiratória) são os principais efeitos adversos, revertidos com a suspensão do fármaco. Podem ocorrer também dor no local da injeção, tromboflebite e reações anafilactoides com dispneia e taquicardia. Pacientes com insuficiência renal devem ter a dose ajustada. Quando utilizadas por via tópica, não provocam reações sistêmicas. As doses recomendadas para as polimixinas estão apresentadas na [Tabela 20-5](#).

Tabela 20-5

Via de administração e posologia das polimixinas

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Polimixina B	IV	15 a 25 mil UI	15 a 25 mil UI	8 a 12 h
	IM	25 a 30 mil UI	25 a 30 mil UI	
Colistina	IV, IM	1,25 a 2,5 mg/kg	2,5 a 5 mg/kg/dia	6 a 12 h

IV: intravenosa; IM: intramuscular; UI: unidades internacionais.

Lipopeptídeos

A daptomicina é um antimicrobiano lipopeptídico cíclico. Seu mecanismo de ação consiste em sua ligação à membrana celular bacteriana, levando à despolarização, perda do potencial de membrana e morte bacteriana. Sua atividade bactericida é concentração-dependente.

O espectro de ação da daptomicina é semelhante ao da vancomicina. Apresenta ação contra bactérias Gram-positivas, tais como estreptococos β -hemolítico, *S. aureus* resistentes à meticilina e enterococos resistentes à vancomicina. Apesar de apresentar excelente atividade *in vitro* contra pneumococos, a daptomicina é inativada pelo surfactante pulmonar, não podendo, dessa maneira, ser utilizada no tratamento de pneumonia.

A administração é exclusivamente por via intravenosa. A taxa de ligação a proteínas é de cerca de 90%, e o tempo de meia-vida de 8 horas, permitindo uma única aplicação por dia. Tem baixo volume de distribuição, e a eliminação é predominantemente por via renal. A daptomicina, na dose de 4 mg/kg/dia, diluída em solução fisiológica, é indicada para o tratamento de infecções complicadas da pele e de tecidos moles, e na dose de 6 mg/kg/dia para bacteremia complicada e endocardite localizada no lado direito.

A principal toxicidade da daptomicina consiste em lesão do sistema musculoesquelético. Recomenda-se monitorar semanalmente os níveis da enzima creatinofosfoquinase.

Macrolídeos

Pertencem a este grupo: azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiramicina, miocamicina e roxitromicina. Os macrolídeos inibem a síntese proteica por meio da ligação à porção 50S do ribossomo, impedindo as reações de transpeptidação e translocação.

Os macrolídeos são antimicrobianos úteis no tratamento de diversas infecções, pois têm considerável margem de segurança com boa eficácia clínica. São considerados de escolha no tratamento de infecções por *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium haemolyticum* e *C. diphtheriae*. São utilizados como alternativa em pacientes com hipersensibilidade a penicilinas. É mais comum a resistência à eritromicina, ocorrendo por efluxo ou produção de metilase, e frequentemente coexiste com a resistência à penicilina.

São fármacos tempo-dependentes, e sua ação bactericida é concentração-dependente nos tecidos infectados. A absorção da eritromicina-base é adequada, porém incompleta, na parte proximal do intestino delgado e em decorrência de sua inativação pelo suco gástrico. Alimentos que aumentam a acidez podem retardar a absorção da eritromicina-base ou do estearato, não afetando as formas de estolato ou de etilsuccinato de eritromicina.

Apresentam ampla distribuição no organismo, exceto para o líquido. A eritromicina atravessa a barreira placentária e hematoencefálica, alcançando concentrações elevadas dentro das células, incluindo fagócitos. De maneira geral, os macrolídeos se concentram no fígado, onde são parcialmente metabolizados. A excreção se dá principalmente por

meio da bile, sendo pouca quantidade excretada na urina.

As doses recomendadas para os macrolídeos estão apresentadas na [Tabela 20-6](#).

Tabela 20-6

Via de administração e posologia dos principais macrolídeos

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Eritromicina	Oral	0,25 a 0,5 g	40 mg/kg/dia	6 h
Azitromicina	Oral, IV	0,5 g	10 mg/kg/dia	24 h
Claritromicina	Oral	0,25 a 1 g	15 mg/kg/dia	12 h

IV: intravenosa.

Ocasionalmente, o uso de macrolídeos pode provocar reações adversas como náuseas, vômitos e desconforto gastrintestinal. A eritromicina, sob a apresentação de estolato, pode provocar hepatotoxicidade. Juntamente com a claritromicina, a eritromicina também pode provocar arritmias cardíacas em cardiopatas.

Eritromicina e claritromicina inibem a CYP3A4 e estão associadas a interações medicamentosas significativas. Ambos os fármacos potencializam os efeitos de carbamazepina, corticoides, ciclosporina, digoxina, teofilina, entre outros.

Lincosaminas

É um grupo de antimicrobianos relacionado com os macrolídeos e representado pela clindamicina. Inibe a síntese proteica nos ribossomos, ligando-se à subunidade 50S, apresentando efeito bacteriostático.

A clindamicina é ativa contra *S. aureus* e *S. pyogenes*, e suas principais indicações clínicas são as infecções necrosantes e toxigênicas produzidas por essas bactérias. É especialmente eficaz associada aos β -lactâmicos, na miosite necrosante estreptocócica e na pneumonia necrosante estafilocócica. Não é eficaz contra *Enterococcus* spp. e microrganismos Gram-negativos aeróbios, dada a baixa permeabilidade da membrana. Tem boa atividade anaerobicida. A clindamicina também é utilizada em substituição à sulfonamida (sulfadiazina/sulfametoxazol) na terapia com pirimetamina utilizada no tratamento das infecções causadas por *Toxoplasma gondii* ou por *Pneumocystis jiroveci*. Também é eficaz no tratamento da acne vulgar e da vaginose bacteriana.

A clindamicina pode ser administrada pelas vias oral, intravenosa ou tópica. A absorção intestinal é de cerca de 90%. Atravessa a placenta alcançando o feto, mas não há relatos de teratogenicidade. Não atravessa a BHE, mas alcança concentrações terapêuticas adequadas para o tratamento da toxoplasmose e pneumocistose. É metabolizada principalmente no fígado, sendo eliminada como metabólitos por via biliar e uma pequena parte por via renal.

As doses recomendadas para a clindamicina estão apresentadas na [Tabela 20-7](#).

Tabela 20-7

Via de administração e posologia da clindamicina

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Clindamicina	Oral	0,15 a 0,45 g	10 a 20 mg/kg/dia	6 a 8 h
	IV, IM	0,3 a 0,9 g	10 a 40 mg/kg/dia	

IV: intravenosa; *IM*: intramuscular.

O efeito adverso mais pronunciado com o uso da clindamicina é a diarreia. Até 10% dos pacientes podem desenvolver colite pseudomembranosa, causada pela proliferação de *C. difficile*.

Tetraciclinas e glicilciclinas

Os fármacos mais conhecidos são tetraciclina, doxiciclina e minociclina. Ligam-se, de maneira reversível, à porção 30S do ribossomo, bloqueando a ligação do RNA transportador e a síntese proteica bacteriana.

As tetraciclinas são fármacos bacteriostáticos de amplo espectro de ação. O uso indiscriminado, com conseqüente surgimento de resistência comprometeu a eficácia das tetraciclinas no tratamento de infecções por microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. Contudo, a resistência é menor frente à doxiciclina e à minociclina, mais lipossolúveis e que são importantes no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* resistentes à meticilina e por bactérias intracelulares. Também são utilizadas em infecções por riquetsias, uretrites não gonocócicas, brucelose e actinomicose.

A absorção oral é bastante variável e prejudicada pela ingestão de alimentos. Atravessam a barreira placentária e são excretadas no leite materno. A eliminação ocorre pela urina e pelas fezes, sendo a via renal a mais importante. As tetraciclinas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com problemas renais, o que pode agravar a azotemia (aumento dos níveis sanguíneos de compostos de nitrogênio) nesses pacientes. Em geral, a preferência é dada à doxiciclina por sua melhor tolerância e comodidade posológica. As doses recomendadas para algumas tetraciclinas estão apresentadas na [Tabela 20-8](#).

Tabela 20-8

Via de administração e posologia das tetraciclinas e glicilciclinas

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulto	Pediátrica*	
Tetraciclina	Oral	0,25 a 0,5 g	25 a 50 mg/kg/dia	6 h
Doxiciclina	Oral	0,1 a 0,2 g	2,2 a 4,4 mg/kg/dia	12 h
Minociclina	Oral, IV	0,1 a 0,2 g	2 mg/kg	12 h
Tigeciclina	IV	0,05 g		12 h

IV: intravenosa.

* Não recomendada, exceto na impossibilidade de utilizar alternativo.

A administração oral de tetraciclina pode provocar irritação gastrointestinal. Menos frequentemente, podem produzir colite pseudomembranosa por *C. difficile* e favorecer a proliferação de leveduras, em particular de *Candida* spp. Deve-se evitar a exposição solar, dado o risco de fotossensibilização.

As tetraciclina quelam cátions. A absorção desses fármacos fica, portanto, comprometida na presença de laticínios, antiácidos e suplementos contendo ferro, magnésio, zinco etc. Em razão dessa capacidade de quelar cátions e de se depositarem em ossos e dentes, não devem ser utilizadas na gestação, amamentação e em crianças menores de 8 anos, pois podem levar a deformações ósseas e escurecimento dos dentes. Como se ligam ao cálcio, podem produzir arritmias. Podem também levar a efeitos tóxicos em células hepáticas e renais.

As glicilciclina, um grupo de derivados da tetraciclina modificado quimicamente, são eficazes contra microrganismos resistentes a tetraciclina. A tigeiclina é o primeiro antibiótico disponível do grupo das glicilciclina. Seu espectro de ação é amplo, sendo ativa contra numerosos Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbios. Está aprovada no Brasil para o tratamento de infecções complicadas de tecidos moles e intra-abdominais.

Aminoglicosídeos

Agrupam um conjunto de antimicrobianos com um espectro de atividade, eficácia, toxicidade e farmacocinética similar. Os principais fármacos utilizados são: estreptomicina, gentamicina, tobramicina, amicacina, netilmicina e espectinomicina.

Ligam-se à fração 30S dos ribossomos, inibindo a síntese proteica bacteriana ou produzindo proteínas defeituosas, exercendo, dessa maneira, uma ação bactericida. O transporte dos aminoglicosídeos pela membrana plasmática depende de oxigênio, o que os torna ineficazes contra anaeróbios ou em condições de anaerobiose.

Os aminoglicosídeos são ativos contra bacilos Gram-negativos e apresentam pouca atividade contra cocos Gram-positivos, exceto *S. aureus*. A maioria deles dispõe de preparações para administração parenteral, oftálmica e tópica, sendo frequentemente utilizados em combinação com fármacos que inibem a síntese de parede celular. A inativação do fármaco é o mecanismo de resistência mais comum, ocorrendo principalmente entre espécies de *Enterococcus*.

Em decorrência de sua natureza polar, são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo administrados principalmente por via intravenosa ou intramuscular. Distribuem-se bem no líquido extracelular, porém a concentração intracelular é pequena, por necessitarem de transporte ativo para sua absorção. Exceção são as células tubulares proximais renais, onde alcançam concentrações 25 a 100 vezes maiores na urina que no sangue. Atravessam a barreira placentária, mas não a hematoencefálica. São eliminados quase que inalterados por filtração glomerular. Se a função renal estiver comprometida, acumulam-se rapidamente, com consequente aumento dos efeitos tóxicos.

As doses recomendadas para alguns aminoglicosídeos estão apresentadas na [Tabela 20-9](#).

Tabela 20-9**Via de administração e posologia dos aminoglicosídeos de uso comum**

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Estreptomicina	IM	1 g	20 a 40 mg/kg/dia	12 h
Gentamicina	IV, IM	1 a 1,7 mg/kg	7,5 mg/kg/dia	8 h
Tobramicina	IV, IM	1 a 2 mg/kg	7,5 mg/kg/dia	8 h
Amicacina	IV, IM	5 mg/kg	15 a 22 mg/kg/dia	8 h

IM: intramuscular; *IV*: intravenosa.

Os aminoglicosídeos têm grande atividade bactericida e alcançam concentrações elevadas no parênquima renal. Se por um lado essa propriedade é útil no tratamento das infecções urinárias, também ajuda a explicar um dos maiores problemas dos aminoglicosídeos: a nefrotoxicidade. Embora reversível, a nefrotoxicidade é relativamente comum, principalmente em esquemas posológicos contínuos. Outro efeito adverso comum é a ocorrência de ototoxicidade, com a desvantagem de ter caráter irreversível. Esquemas posológicos em dose única ou espaçadas se beneficiam da propriedade concentração-dependente dos aminoglicosídeos e também diminuem a ocorrência de toxicidade.

Apesar da toxicidade inerente e dos graus variáveis de resistência bacteriana que continuamente ameaçam o uso clínico dos aminoglicosídeos, esses fármacos permanecem como componentes valiosos no arsenal antimicrobiano. Pesquisas recentes têm buscado a diminuição da toxicidade e da resistência dos aminoglicosídeos, bem como a ampliação de seu espectro, incluindo outros microrganismos, como fungos e protozoários, o que é perfeitamente plausível, dado o seu mecanismo de ação.

Cloranfenicol

O cloranfenicol se liga à subunidade 50S do ribossomo, interferindo na formação do peptídeo pelo bloqueio da enzima peptidil-transferase, tendo efeito bacteriostático. Apesar disso, pode ser bactericida contra algumas espécies como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Neisseria meningitidis*, por meio de mecanismos não bem elucidados.

O desenvolvimento de novos fármacos mais efetivos e menos tóxicos restringiu muito seu uso. É indicado apenas em pacientes graves, em situações específicas como nas infecções por enterococos resistentes à vancomicina, nas salmoneloses e principalmente no tratamento de febre tifoide, meningite bacteriana, epiglote, artrite séptica e osteomielite por *H. influenzae* em pacientes alérgicos aos β -lactâmicos. Também é útil no tratamento de riquetsioses ou erliquioses.

Esse fármaco penetra na maioria dos fluidos orgânicos, incluindo os líquidos pleural, peritoneal e sinovial. Concentrações terapêuticas são rapidamente obtidas no líquido. É bastante utilizado por via tópica no tratamento das infecções oculares, em razão de seu amplo espectro e de sua boa penetração nos tecidos e no humor aquoso. Como atravessa a barreira placentária e é encontrado no leite, seu uso deve ser evitado em

gestantes e lactantes. Sofre reações de conjugação no fígado e excreção renal.

Está disponível por via oral, tópica e intravenosa. Tem apresentação como solução oftalmológica (4 mg/ml e 5 mg/ml), pó injetável (1.000 mg), xarope e cápsula (250 mg), drágea (500 mg), comprimido (500 mg) e pomada (5 mg). A dose recomendada para adultos, por via oral, é de 12,5 mg/kg a cada 6 horas, até a dose máxima de 4 g por dia. A dose pediátrica em lactantes prematuros e recém-nascidos a termo e de até 2 semanas de vida é de 6,25 mg/kg, a cada 6 horas, por via oral ou intravenosa. Em lactantes de 2 semanas em diante, 12,5 mg/kg a cada 6 horas, via oral ou intravenosa. Seu uso por via intramuscular não é recomendado porque sua forma de éster, succinato de cloranfenicol, não é degradada totalmente, resultando em absorção errática.

Os efeitos adversos decorrentes da utilização do cloranfenicol são limitantes de seu uso. Dada a presença de núcleo nitrobenzeno, apresenta toxicidade hematológica com supressão de medula óssea com anemia, granulocitopenia e trombocitopenia. Essas alterações são dose e tempo-dependentes, e reversíveis com a suspensão do fármaco. Também pode apresentar-se como anemia aplástica irreversível que, embora rara, frequentemente é fatal. Em pacientes com lesão hepática, há aumento da concentração sérica do fármaco, com maior probabilidade de ocorrer toxicidade medular, devendo a dose ser ajustada. Em recém-nascidos, a “síndrome do bebê cinzento” é outra forma grave de toxicidade, caracterizada por vômitos, distensão abdominal, letargia, cianose, hipotensão, respiração irregular, hipotermia e morte. Os sinais se iniciam após 3 a 4 dias de tratamento, dada a falta de capacidade do recém-nascido em conjugar e eliminar o fármaco, por imaturidade desses tecidos.

As principais interações medicamentosas são com mielodepressores e radioterapia em razão do risco de aumentar os efeitos depressores na medula óssea. A associação a eritromicina ou lincosaminas não é recomendada, dado o risco de o cloranfenicol antagonizar os efeitos antibacterianos desses antibióticos por interferir na ligação às subunidades 50S dos ribossomos. O cloranfenicol inibe as enzimas que metabolizam dicumarol e fenitoína aumentando as meia-vidas. Também é capaz de deslocar a ligação dos hipoglicemiantes orais às proteínas, potencializando seus efeitos.

Estreptograminas

São macromoléculas da mesma família dos macrolídeos e das lincosaminas, representadas pela quinupristina e dalfopristina, comercializadas em associação. O mecanismo de ação está relacionado com a inibição da síntese proteica bacteriana por meio da ligação a vários sítios da fração 50S dos ribossomos, formando um complexo quinupristina-ribossomo-dalfopristina. A quinupristina atua inibindo o alongamento da cadeia peptídica por meio da inibição da translocação do RNAm durante o processo de alongamento da cadeia peptídica. Já a dalfopristina interfere com a enzima peptidil-transferase. Ambos os compostos inibem a formação de pontes peptídicas, levando à formação de cadeias proteicas incompletas.

São ativas contra cocos Gram-positivos, incluindo os resistentes à penicilina, meticilina e vancomicina. Estão disponíveis apenas para uso intravenoso. A ligação a proteínas é de 90%, apresentando altas concentrações em macrófagos. Não atravessam as barreiras hematoencefálica e placentária. A metabolização ocorre

predominantemente no fígado e a eliminação é por via biliar.

A dose usual é de 7,5 mg/kg de peso, administrada a cada 8 ou 12 horas. Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos, obesos, pediátricos ou com insuficiência renal; entretanto, o ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência hepática.

Os efeitos adversos mais comuns incluem dor e inflamação no local da infusão, artralgia e mialgia. A combinação quinupristina/dalfopristina inibe a CYP3A4, podendo resultar em toxicidade quando administrados concomitantemente com outros substratos da enzima, tais como alguns anti-histamínicos, anticonvulsivantes, antibióticos macrolídeos e fluoroquinolonas, antidepressivos, antipsicóticos, antimaláricos, entre outros.

Oxazolidinonas

O único fármaco disponível desse grupo é a linezolida. Este fármaco exerce sua atividade inibindo a síntese proteica bacteriana, porém em etapa distinta daquela inibida por outros antimicrobianos. Dessa maneira, não ocorre resistência cruzada com macrolídeos, estreptograminas ou aminoglicosídeos.

A linezolida é ativa principalmente contra bactérias Gram-positivas, sendo bactericida para estreptococos e bacteriostática para estafilococos e enterococos. Também pode ser alternativa eficaz em pacientes com infecções causadas por microrganismos resistentes à meticilina, penicilina e vancomicina. De modo a evitar o surgimento de resistência, a linezolida deve ser reservada para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes a múltiplos fármacos.

A linezolida tem boa absorção por via oral, com ou sem a presença de alimentos, com biodisponibilidade próxima de 100%. A linezolida é metabolizada por oxidação, não dependendo da função específica de um órgão. A maior parte do fármaco é eliminada na urina, sendo cerca de 30% na forma ativa.

Em crianças, a dose usual é de 30 mg/kg/dia, e em adultos, de 600 mg/dia. O fármaco pode ser administrado por via intravenosa ou oral, em intervalos de 12 horas.

Os efeitos adversos mais comuns são diarreia, náuseas e cefaleia, ocorrendo em menos de 10% dos pacientes. Apesar de bem tolerado, esse fármaco pode levar à mielossupressão em uma pequena porcentagem de pacientes.

Por ser um inibidor não seletivo da monoaminoxidase, interações farmacológicas significativas podem ocorrer com o uso de antidepressivos, simpatomiméticos, entre outros.

Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas constituem um grupo de antimicrobianos sintéticos com amplo espectro de ação e grande atividade intrínseca. Entre os principais representantes estão ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino e gemifloxacino. A primeira quinolona a ser sintetizada foi o ácido nalidíxico, porém de uso restrito para o tratamento das infecções do trato urinário. Inibem a atividade da DNA girase e da topoisomerase IV, enzimas essenciais à sobrevivência bacteriana. A DNA girase torna a

molécula de DNA compacta e biologicamente ativa. Ao inibir essa enzima, a molécula de DNA passa a ocupar grande espaço no interior da bactéria, e suas extremidades livres definem a síntese descontrolada de RNAm e de proteínas, determinando a morte dessas.

As quinolonas são bactericidas contra a maioria dos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos aeróbios. São ativas também para os bacilos Gram-negativos e têm boa atividade contra alguns cocos gram-positivos, porém, pouca ou nenhuma ação sobre *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e anaeróbios. As fluoroquinolonas têm sido utilizadas no tratamento de infecções respiratórias, gastrintestinais, geniturinárias, cutâneas, ósseas e de tecidos moles.

São administradas principalmente por via oral, distribuindo-se amplamente nos líquidos corporais e tecidos. A ligação a proteínas plasmáticas é baixa, e a eliminação é predominantemente por via renal, sendo necessário ajustar a dose na insuficiência renal. As doses recomendadas para algumas fluoroquinolonas estão apresentadas na [Tabela 20-10](#).

Tabela 20-10

Via de administração e posologia de algumas fluoroquinolonas

Fármaco	Via	Dosagem		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Ciprofloxacino	Oral	0,25 a 0,75 g	20 a 40 mg/kg/dia	8 a 12 h
	IV	0,2 a 0,4 g	10 a 30 mg/kg/dia	
Norfloxacino	Oral	0,4 g		12 h
Levofloxacino	Oral, IV	0,25 a 0,5 g		24 h
Moxifloxacino	Oral, IV	0,4 g		24 h
Gemifloxacino	Oral	0,32 g		24 h
Ácido nalidíxico	Oral	0,5 a 1 g	55 mg/kg/dia	6 h

IV: intravenosa.

Os efeitos adversos decorrentes do uso das fluoroquinolonas são raros, podendo ocorrer náuseas, vômitos e diarreia. O uso desses fármacos é contraindicado em pacientes menores de 18 anos de idade, em gestantes ou lactentes, em decorrência de sua potencial toxicidade para cartilagens em crescimento. Em pacientes com mais de 60 anos, há aumento no risco de tendinites e rotura de tendões, principalmente quando associado ao uso de corticosteroides.

Rifamicinas

O principal representante desse grupo é a rifampicina. Atua ligando-se e inibindo a enzima RNA-polimerase dependente de DNA das células procarióticas. Conseqüentemente, exerce seu efeito bactericida por meio da inibição da síntese de RNA bacteriano.

É utilizada principalmente no tratamento da tuberculose em associação a outros

fármacos, sendo de escolha na quimioprofilaxia de infecções meningocócicas. Por causa de sua excelente atividade frente a estafilococos e pneumococos, associada a outros microbianos, é útil no tratamento de infecções graves (meningite), complexas (osteomielite crônica) ou difíceis (bactérias multirresistentes, presença de barreiras orgânicas). O uso deve ser restringido nas demais infecções, dada a rapidez com que causa resistência.

A rifampicina tem boa absorção oral e ampla distribuição nos tecidos e líquidos corporais, incluindo no líquido cefalorraquidiano, quando as meninges estão inflamadas. Tem eliminação renal e biliar, sofrendo ação do ciclo entero-hepático. Os pacientes que recebem esse fármaco apresentam urina, suor e lágrimas com coloração alaranjada.

A dose de rifampicina utilizada no tratamento da tuberculose é de 600 mg/dia (10 mg/kg/dia), via oral, administrada em combinação com outros fármacos antituberculosos. A mesma dose, 2 vezes ao dia, por 2 dias, é utilizada em pacientes infectados por meningococo. Pacientes com *H. influenzae* do tipo B são tratados com rifampicina na dose de 600 mg/dia, por 4 dias.

Os efeitos adversos são pouco comuns (erupções cutâneas, trombocitopenia e hepatite). Uma característica importante da rifampicina é a indução das enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos. Ocorre aumento na degradação de diversos fármacos, como varfarina, corticoides, analgésicos opioides, antidiabéticos e anticoncepcionais orais.

Pacientes HIV positivos que desenvolvem tuberculose devem receber atenção especial quando tratados com rifampicina. É contraindicada em pacientes recebendo a combinação de ritonavir e saquinavir, dado o risco de toxicidade hepatocelular severa. A indução enzimática provocada pelo uso da rifampicina pode diminuir as concentrações plasmáticas de antirretrovirais, tais como atazanavir, darunavir e fosamprenavir, resultando em perda da eficácia e/ou resistência viral.

Nitroimidazóis

O metronidazol é o antimicrobiano bactericida do grupo. Atua inibindo a síntese de ácido nucleico por meio da destruição do DNA. Tem atividade exclusiva diante de bactérias anaeróbias e protozoários flagelados. É muito útil no tratamento da colite pseudomembranosa, da doença intestinal seguida de sepse, da vaginite por *Trichomonas vaginalis* e da enterite por *Giardia lamblia*.

O metronidazol tem boa absorção e distribuição nos tecidos após administração oral ou intravenosa, sendo capaz de alcançar concentrações semelhantes à do soro no líquido cefalorraquidiano. A eliminação acontece principalmente por via renal, sendo prejudicada em hepatopatas.

A dose de metronidazol no combate a bactérias anaeróbicas é de 7,5 mg/kg, a cada 6 horas, via intravenosa. Na vaginose bacteriana, a dose é de 0,5 g, via oral, a cada 8 ou 12 horas.

Os efeitos adversos incluem náuseas, diarreia, estomatite e neuropatia periférica com o uso prolongado. Efeito teratogênico foi observado em animais, mas até o momento não em seres humanos. Os pacientes devem ser alertados para evitar a ingestão de álcool durante e até 3 dias após o período de tratamento com metronidazol, dado o efeito semelhante ao dissulfiram. Em decorrência de sua neurotoxicidade, deve ser

utilizado com cautela em pacientes com doença ativa do sistema nervoso central e naqueles que estão recebendo lítio. O metronidazol pode prolongar o tempo de protrombina em pacientes recebendo varfarina, e seus níveis plasmáticos podem ser elevados por fármacos que inibem o metabolismo microssômico hepático, como a cimetidina. O uso durante o primeiro trimestre de gestação é discutível.

Sulfonamidas

As sulfonamidas foram amplamente utilizadas até o surgimento das penicilinas, quando caíram em desuso por causa dos altos índices de resistência. São representadas principalmente pela sulfassalazina, pelo sulfametoxazol e ocasionalmente pela sulfadiazina.

As sulfonamidas exercem ação bacteriostática por meio de antagonismo competitivo com o ácido *p*-aminobenzoico (PABA), um precursor essencial na síntese de ácido fólico necessário para a formação de DNA e RNA bacteriano. O sulfametoxazol geralmente é administrado em associação a inibidores da di-hidrofolato redutase (trimetoprima ou pirimetamina). Essa combinação sinérgica resulta em ação bactericida.

Esses fármacos inibem bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Podem ser alternativa contra *S. aureus* resistente à meticilina, sendo principalmente utilizados em infecções do trato urinário, respiratório e prostatite, exceto as causadas por *E. coli*, dado o aumento de cepas resistentes. A combinação sulfametoxazol-trimetoprima é considerada de escolha para o tratamento de pneumonia por *P. jiroveci* e nas infecções por *Nocardia* spp. Já a associação de sulfadiazina-pirimetamina é empregada no tratamento da toxoplasmose. A sulfassalazina, que não tem absorção oral, é utilizada para o tratamento da colite ulcerativa e enterites em geral.

A maioria das sulfonamidas é administrada por via oral, mas há também preparações intravenosas. Apresentam ampla distribuição nos líquidos corporais e tecidos, sendo capazes de atravessar as barreiras hematoencefálica e placentária. São excretadas principalmente pela urina, onde obtêm concentrações bem maiores que as observadas no plasma. As sulfonamidas de uso tópico são usadas na prevenção de infecções em queimaduras e no tratamento de infecções oculares, vaginais e de outros tecidos moles.

As doses recomendadas para as sulfonamidas estão apresentadas na [Tabela 20-11](#).

Tabela 20-11

Via de administração e posologia das sulfonamidas

Fármaco	Via	Dose		Intervalo
		Adulta	Pediátrica	
Sulfassalazina	Oral	0,6 a 1,3 g	30 mg/kg/dia	8 h
Sulfametoxazol + trimetoprima (TMP)	Oral	0,8 g + 0,16 g	8 a 20 TMP/kg/dia	12 h
	IV	8 a 20 TMP/kg/dia	8 a 12 TMP/kg/dia	6 a 12 h
Sulfadiazina	Oral	0,5 a 1 g	150 mg/kg/dia	6 h
Sulfadiazina + pirimetamina*	Oral	1 g + 25 a 75 mg	100 a 200 mg/kg/dia	6 h

IV: intravenosa.

* A pirimetamina é administrada em dose de ataque de 75 mg, seguida de dose de 25 mg, 1 vez/dia. Deve-se administrar também ácido fólico na dose de 10 mg/dia para evitar a supressão da medula óssea.

As sulfonamidas podem provocar o aparecimento de cristalúria, principalmente em pH urinário neutro ou ácido, devendo ser evitadas em pacientes com insuficiência renal. São comuns ainda vômito, diarreia, cefaleia e, com menos frequência, pode ocorrer hepatite, fotossensibilidade e reações de hipersensibilidade, incluindo a síndrome de Stevens-Johnsons, embora esta última raramente ocorra (< 1% dos casos). Há risco de sensibilização ou reações alérgicas quando utilizadas topicamente. A trimetoprima pode ocasionar anemia megaloblástica, leucopenia e granulocitopenia em pacientes que apresentam células com deficiência de folato.

Terapia com antimicrobianos combinados

A terapia usando dois ou mais fármacos em associação é bastante controversa. Entre as vantagens, têm-se a cobertura de amplo espectro em terapias empíricas; a diminuição das doses e consequentemente da toxicidade, bem como o retardamento do surgimento de resistência, com a utilização de fármacos com mecanismos de ação diferentes; a obtenção de sinergismo, quando os efeitos da associação são significativamente maiores que se espera dos fármacos utilizados individualmente; e o aumento do efeito terapêutico em pacientes imunodeprimidos ou com infecções graves. Entre as desvantagens, destacam-se o aumento do custo para o paciente e do risco de toxicidade; o uso de fármacos desnecessários, podendo levar ao aparecimento de resistência; e reações de antagonismo (p. ex., associação de fármacos bacteriostático e bactericida, ou quando fármacos competem pelo mesmo local de ação – macrolídeos e cloranfenicol).

Uso incorreto dos antimicrobianos

O uso incorreto dos antimicrobianos, particularmente dos antibacterianos, é observado em uma série de situações. Entre as mais comumente observadas, mencionam-se o tratamento de infecções não responsivas (febre idiopática ou causada por tuberculose e vários tipos de câncer) e de agentes etiológicos não suscetíveis (infecções virais ou causadas por microrganismos com resistência intrínseca ou adquirida). Também ressaltam-se os erros na posologia (doses excessivas, doses subótimas) ou na escolha do fármaco (uso de antimicrobianos mais novos, partindo-se da ideia equivocada de que os fármacos de “última geração” são os mais eficazes).

Referências

- Araos R, García P, Chanqueo L, Labarca J. Daptomicina: características farmacológicas y aporte en el tratamiento de infecciones por cocáceas gram positivas. *Rev Chil Infectol.* 2012;29:127–131.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Micr Cl.* 2009;27(1):44–52.

- Craig WA. *Pharmacodynamics of Antimicrobials: General Concepts and Applications*. London: Informa Healthcare; 2007.
- Fosso MY, Li Y, Garneau-Tsodikova. New trends in aminoglycosides use. *Med Chem Commun*. 2014;5(8):1075–1091.
- Fuchs FD, Kuchenbecker R. Princípios de uso correto de antimicrobianos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds. *Farmacologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010:466–483: Fundamentos da Terapêutica Racional.
- Howland RD. *Farmacologia Ilustrada*. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Katzung BG. *Farmacologia Básica e Clínica*. New York: McGraw Hill; 2007.
- Mahl DL, Jesus FP, Loreto É, et al. In vitro susceptibility of *Pythium insidiosum* isolates to aminoglycoside antibiotics and tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):4021–4023.
- Moreira LB. Princípios para uso racional de antimicrobianos. *Rev AMRIGS*. 2004;482(2):73–152.
- Naber KG, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol*. 2008;54(5):1164–1175.
- Rang HP, Dale MM. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Editora Elsevier; 2012.
- Rodrigo C. Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica. *Enferm Infec Micr Cl*. 2010;28(5):310–320.
- Fuchs FD, Kuchenbecker R. Princípios de uso correto de antimicrobianos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, eds. *Farmacologia Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010:466–483: Fundamentos da Terapêutica Racional.

Farmacologia das Doenças Sexualmente Transmissíveis

Helena von Eye Corleta

Alíssia Cardoso da Silva

Edison Capp

Doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) são um problema de saúde pública de grande relevância em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que no Brasil são diagnosticados cerca de 930 mil novos casos de sífilis, 1 milhão e 500 mil casos de gonorreia, 1 milhão e 900 mil casos de clamídia e 680 mil novos casos de papiloma vírus humano (HPV) a cada ano. Profissionais de saúde têm papel fundamental na prevenção e no tratamento dessas doenças, e são orientados pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention), que recomenda cinco estratégias para evitar as DSTs, a saber:

1. Educação e aconselhamento das pessoas em risco.
2. Vacinação.
3. Identificação de pessoas infectadas, sintomáticas ou não.
4. Diagnóstico, tratamento, aconselhamento e seguimento eficazes das pessoas infectadas.
5. avaliação, tratamento e aconselhamento dos parceiros.

Neste capítulo serão abordadas as principais DSTs, conforme sua apresentação clínica relacionada com a presença de úlcera ou corrimento/secreção vaginal ([Tabela 21-1](#)).

Tabela 21-1

Principais DSTs e agente biológico, conforme sua apresentação clínica

Apresentação clínica	Nome da DST	Agente etiológico
Úlcera	Herpes Sífilis Cancro mole Linfogranuloma venéreo Donovanose	<i>Herpes simplex virus</i> (HSV-2) <i>Treponema pallidum</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Klebsiella granulomatis</i>
Corrimento/secreção vaginal	Gonorreia Clamídia Tricomoníase	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>

Herpes simples

É a doença com presença de úlcera genital mais comum, sendo uma infecção crônica. São dois os tipos de vírus herpes simples (*herpes simplex virus* – HSV):, o HSV-1 e o HSV-2. O HSV-1 é a causa mais frequente das lesões orais, e o HSV-2 costuma ser encontrado nas lesões genitais, embora ambos os tipos possam causar herpes genital. Pessoas infectadas podem transmitir o vírus mesmo quando assintomáticas, pois este também é transmitido por parceiros que desconhecem sua infecção. O período médio de incubação é cerca de 1 semana. Os sintomas mais comuns são lesões vesiculares acompanhadas de hiperemia, dor severa e queimação. Geralmente estão associados sintomas urinários e viremia, com febre baixa, mal-estar e cefaleia. O diagnóstico pode ser realizado por meio de exame físico. Entretanto, o padrão-ouro é a cultura tecidual da lesão que tem alta especificidade, porém baixa sensibilidade (50%) e depende da fase da lesão. Já o teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) é mais sensível e eficaz para pacientes assintomáticos. Os testes sorológicos indicam infecção prévia ou presente, e resultados falso-negativos são comuns em infecções recentes.

O tratamento tem como objetivo o alívio dos sintomas, e realizado com antivirais, sendo que o aciclovir, o fanciclovir e o valaciclovir apresentam eficácia similar no tratamento dos episódios primários e na supressão das recorrências. Para obter mais detalhes sobre aspectos farmacológicos dos antivirais, consulte o [Capítulo 22](#).

As doses recomendadas são:

- 400 mg de aciclovir, via oral (VO), 3 vezes ao dia, ou 200 mg, VO, 5 vezes ao dia;
- 250 mg de fanciclovir, VO, 3 vezes ao dia;
- 1.000 mg de valaciclovir, VO, 2 vezes ao dia.

A duração do tratamento é de 7 a 10 dias nos episódios primários e de 5 dias nas recorrências. O tratamento supressivo é indicado para pacientes que apresentam recidivas recorrentes (mais de seis episódios no ano), reduzindo os episódios em 70% a 80%. Este tratamento é constituído por aciclovir 400 mg, VO, 2 vezes ao dia; fanciclovir 500-1000 mg, VO, 2 vezes ao dia; ou valaciclovir 1.000 mg, VO, 1 vez ao dia, com duração de 6 meses a 1 ano. O tratamento intravenoso pode ser necessário em pacientes que apresentam doença severa ou com complicações (infecção disseminada, pneumonia, hepatite, meningite ou encefalite). A dose recomendada consiste em 5 a 10 mg/kg de aciclovir, por via intravenosa (IV), a cada 8 horas, por 2 a 7 dias ou até melhora clínica, seguido por tratamento oral até completar 10 dias. Não há indicação

para tratamento dos parceiros assintomáticos.

Sífilis

É uma doença sistêmica causada por *Treponema pallidum*, bactéria Gram-negativa, com forma espiral, do grupo das espiroquetas. Pode ser classificada em:

Sífilis primária: caracterizada pela lesão conhecida como cancro, uma úlcera única, indolor, endurecida, com fundo liso e limpo, e bordos infiltrados, na qual há abundância de espiroquetas. O cancro pode desenvolver-se de 10 dias a 12 semanas após exposição, com período médio de incubação de 3 semanas, e geralmente regride espontaneamente após 6 semanas.

Sífilis secundária: é a fase em que ocorre a bacteremia, que se desenvolve de 6 semanas a 6 meses após o aparecimento do cancro. É caracterizada por *rash*, envolvendo palmas das mãos, plantas dos pés e mucosas. A confluência das lesões forma placas conhecidas como condiloma plano, contendo espiroquetas, que são infectantes. Podem ocorrer manifestações sistêmicas como febre e mal-estar, além de inflamação nos ossos e articulações, rins, fígado e sistema nervoso central (meningite sífilítica aguda).

Sífilis latente: geralmente assintomática, diagnosticada em decorrência de sorologia positiva. É classificada como recente, se há diagnóstico com menos de 1 ano e tardia se após este período.

Sífilis terciária: apresentação rara e tardia da doença, ocorrendo em um terço dos pacientes não tratados. Pode se manifestar com a presença de goma (processo inflamatório granulomatoso, caracterizado por lesões nodulares), alterações cardiovasculares (aneurisma aórtico, insuficiência aórtica e estenose coronariana) e com alterações do sistema nervoso central (*tabes dorsalis*, mielite transversa e demência). O acometimento do sistema nervoso central (neurosífilis) pode ocorrer em qualquer fase da doença.

O diagnóstico da sífilis primária é realizado por meio da pesquisa do treponema em campo escuro ou da imunofluorescência direta nas lesões. Na ausência desses testes, utilizam-se testes não treponêmicos [Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) e teste rápido da reagina plasmática (RPR)] ou treponêmicos [teste de absorção do anticorpo fluorescente do treponema (FTA-Abs) e ensaio de aglutinação de partículas do *Treponema pallidum* (TP-PA)]. Nos testes não treponêmicos, são comuns resultados falso-positivos em várias condições clínicas como gestação, doenças autoimunes, infecção pelo HIV, drogadição, entre outras, devendo o diagnóstico ser confirmado por um teste treponêmico. A titulação dos testes não treponêmicos pode se correlacionar com a atividade da doença e esses são usados para o seguimento do tratamento.

O tratamento de escolha na sífilis recai sobre o uso penicilina parenteral, sendo que a dosagem e o tempo de tratamento são dependentes do estágio da doença.

- Sífilis recente: penicilina G benzatina – 2.400.000 U, intramuscular (IM), dose única;
- Sífilis latente e tardia: penicilina G benzatina – 2.400.000 U, IM/semana, por 3 semanas;
- Neurosífilis: penicilina G cristalina – 3 a 4 milhões U, IV, 4 4 horas, por 10 a 14 dias.

Pacientes alérgicos a penicilina, com diagnóstico de sífilis primária e secundária, podem ser tratados com doxiciclina 100 mg, VO, 2 vezes ao dia, por 14 dias ou tetraciclina 500 mg, VO, 4 vezes ao dia, por 14 dias. Na sífilis latente, a duração indicada para o tratamento é de 28 dias. O regime com doxiciclina é preferido, em razão de maior tolerabilidade gástrica e menor potencial de interação com alimentos. Alguns autores recomendam o uso de ceftriaxona para o tratamento de neurosífilis em pacientes alérgicos a penicilina; sua eficácia, entretanto, não é comprovada. Gestantes alérgicas a penicilina devem ser dessensibilizadas, conforme protocolo do Ministério da Saúde, e tratadas com penicilina – o único fármaco capaz de impedir a transmissão do vírus para o feto. Nas primeiras 24 horas após o início do tratamento para sífilis, pode ocorrer reação aguda febril, acompanhada por cefaleia e mialgia, conhecida como reação de Jarisch-Herxheimer. Antipiréticos podem ser usados para manejo dos sintomas, mas não impedem a reação. Os parceiros devem ser avaliados e tratados, mesmo com sorologia negativa.

Cancro mole

Doença causada por um bacilo Gram-negativo, *Haemophilus ducreyi*, com período de incubação que varia entre 3 e 10 dias. A lesão geralmente se inicia com pápulas ou vesículas na genitália externa, que evoluem para úlceras dolorosas, com base amolecida e secreção fétida em decorrência de infecção secundária. Cerca de metade dos pacientes desenvolvem linfadenopatia supurativa uni ou bilateral (bubão cancroide). As manifestações sistêmicas são raras. O diagnóstico é geralmente clínico, com a necessidade de exclusão dos diagnósticos de sífilis e herpes genital. O diagnóstico definitivo é realizado com a cultura do bacilo na lesão; este método, entretanto, apresenta sensibilidade de 80% e é de difícil execução. O uso de PCR está disponível em alguns laboratórios, porém ainda é de alto custo.

O tratamento para o cancro mole é bastante eficaz, reduzindo os sintomas, curando a infecção e evitando a transmissão. Os regimes recomendados são:

- Azitromicina 1 g, VO, dose única;
- Ceftriaxona 250 mg, IM, dose única;
- Ciprofloxacino 500 mg, VO, 3 vezes ao dia, por 3 dias; ou
- Eritromicina 500 mg, VO, 3 vezes ao dia, por 7 dias.

Os pacientes devem ser reexaminados entre 3 e 7 dias após o início do tratamento, quando deve ter ocorrido melhora clínica das lesões. O desaparecimento completo das úlceras pode levar mais de 2 semanas. A melhora clínica da linfadenopatia pode ser ainda mais lenta e necessitar de aspiração ou drenagem do bubão. É importante ressaltar que os parceiros devem ser tratados, mesmo que assintomáticos.

Linfogranuloma venéreo

Doença causada pela bactéria Gram-negativa *Chlamydia trachomatis*, sorotipos L1, L2 e L3, com período de incubação de 3 a 15 dias. A infecção é caracterizada pela presença de linfadenopatia inguinal e/ou femoral, geralmente unilateral. Pode ser precedida por

pequena úlcera ou pápula no local de inoculação. Os linfonodos comprometidos podem abscedar e fistulizar, criando áreas de fibrose cicatricial. Pacientes expostos a sexo anal podem apresentar proctocolite, com sangramento anal, dor, constipação e tenesmo (espasmo doloroso do esfíncter anal). O diagnóstico é clínico, sendo importante a exclusão de outras DSTs causadoras de úlceras genitais. Teste sorológico para clamídia maior que 1:64 auxilia no diagnóstico. Cultura para *C. trachomatis* ou testes de imunofluorescência ou PCR podem ser realizados por aspiração/*swab* dos linfonodos comprometidos.

O tratamento deve ser instituído assim que houver suspeita clínica, sendo eficaz para cura e prevenção da transmissão. Os bubões podem necessitar de aspiração e/ou drenagem cirúrgica. O fármaco recomendado para o tratamento é doxiciclina, na dosagem de 100 mg, VO, 2 vezes ao dia, por 21 dias. Um esquema alternativo consiste em eritromicina 500 mg, VO, 4 vezes ao dia, por 21 dias. O tratamento com quinolonas parece ser uma opção; no entanto, a duração necessária ainda não foi estabelecida. Os parceiros expostos devem ser avaliados clinicamente e tratados com azitromicina 1 g, VO, em dose única, ou doxiciclina 100 mg, VO, 2 vezes ao dia, por 7 dias.

Donovanose

Também conhecida como granuloma inguinal ou granuloma venéreo, é uma DST causada pelo bacilo Gram-negativo *Klebsiella granulomatis*. Apresenta-se com nodulações não dolorosas, vascularizadas que sangram facilmente ao contato. Na presença de infecção secundária, podem se tornar dolorosas. As úlceras evoluem para fibrose, que podem causar cicatrizes semelhantes a queloides. Geralmente não há envolvimento linfonodal. Pode ocorrer infecção extragenital na pelve, nos órgãos intra-abdominais, nos ossos e na boca. O diagnóstico é realizado por meio de identificação de corpúsculos de Donovan à microscopia. A cultura é de difícil execução, e não há testes moleculares aprovados para o diagnóstico.

O tratamento evita a progressão da doença, sendo necessário o uso prolongado para granulação e reepitelização das úlceras. O regime recomendado é de azitromicina 1g, VO, 1 vez por semana, ou 500 mg ao dia por 3 semanas ou até o desaparecimento completo das lesões. Esquemas alternativos incluem doxiciclina 100 mg, VO, 2 vezes ao dia, ciprofloxacino 750 mg, VO, 2 vezes ao dia, eritromicina 500 mg, VO, 4 vezes ao dia ou 800 mg/160 mg de sulfametoxazol-trimetoprim, VO, 2 vezes ao dia, todos com duração de 3 semanas ou até o desaparecimento das lesões. A adição de um aminoglicosídeo (gentamicina 1 mg/kg, IV, a cada 8 horas) pode ser uma opção em casos de não melhora com tratamento oral. Parceiros com contato sexual nos 60 dias que antecederam ao aparecimento dos sintomas devem ser avaliados cuidadosamente. O uso de terapia empírica para parceiros assintomáticos não está bem estabelecida.

Gonorreia

Trata-se de uma DST, com presença de corrimento/secreção vaginal, causada pelo diplococo Gram-negativo *Neisseria gonorrhoeae*, geralmente assintomática em mulheres,

podendo causar complicações como doença inflamatória pélvica (DIP). Em homens, é causa comum de uretrite. O diagnóstico é realizado por meio de cultura da secreção endocervical em mulheres e uretral em homens. Pode-se utilizar a coloração de Gram da secreção (diplococos Gram-negativos associados a leucócitos polimorfonucleares) apresentando alta sensibilidade entre os homens, porém baixa sensibilidade para secreção endocervical. O tratamento é complicado, uma vez que a *N. gonorrhoeae* facilmente adquire resistência antimicrobiana. Atualmente, o esquema recomendado para tratamento consiste em 250 mg ceftriaxona, IM, em dose única, associado a azitromicina 1 g, VO, em dose única.

Clamídiase

Causada por *Chlamydia trachomatis*, é a DST mais comum nos Estados Unidos, mais prevalente em mulheres com até 24 anos de idade. Frequentemente assintomática entre as mulheres, podendo causar sequelas em longo prazo como infertilidade, gestação ectópica e DIP. Quando sintomática, apresenta-se com quadro de uretrite e endocervicite mucopurulenta. O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura de secreção endocervical ou urinária, ou outros métodos como imunofluorescência e PCR.

O tratamento evita complicações em relação a futuro reprodutivo e transmissão da doença. O esquema recomendado é azitromicina 1 g, VO, dose única ou doxiciclina 100 mg, VO, 2 vezes ao dia, por 7 dias. O tratamento do parceiro é sempre aconselhável, uma vez que impede a reinfeção e o seguimento da transmissão. Os parceiros expostos devem ser tratados, e é indicada abstinência sexual por 7 dias após o término do tratamento.

Tricomoniase

DST bastante prevalente causada pelo protozoário *Trichomonas vaginalis*. Os pacientes infectados por essa doença, em sua maioria, são assintomáticos (70%-85%); entretanto, homens infectados podem manifestar sintomas de uretrite, epididimite e/ou prostatite, enquanto mulheres apresentam secreção vaginal em grande quantidade, bolhosa, amarelo-esverdeada, com irritação local. O método diagnóstico mais sensível é a cultura da secreção. O diagnóstico também pode ser realizado por meio da identificação do protozoário no exame a fresco.

O tratamento recomendado é com metronidazol 2 g, VO, em dose única, ou tinidazol 2 g, VO, em dose única. Uma alternativa a este tratamento é o uso de metronidazol 500 mg, VO, 2 vezes ao dia, por 7 dias. Os parceiros devem ser tratados com o objetivo de redução da reinfeção, e é recomendada abstinência sexual até a resolução completa dos sintomas.

Caso clínico

Paciente feminino, 20 anos de idade, durante a consulta queixa-se de lesão indolor na vulva, percebida há 15 dias. Nega prurido ou dor, refere relação sempre desprotegida, sendo a última há 30 dias. Já fez tratamento para clamídia há 6 meses. Diante de lesão única, indolor, foi

pedido exame direto em campo escuro. Também foram solicitados o VDRL sanguíneo e o FTA-Abs. Seis horas após a administração do antibiótico, paciente procura emergência com queixa de cefaleia, mialgia e mal-estar iniciados há 4 horas. Ao exame da chegada, foi verificada temperatura axilar de 38°C e pressão arterial de 90/60 mmHg, sem demais alterações. Feito o diagnóstico de reação de Jarisch-Herxheimer, é realizada a administração de antipiréticos e hidratação endovenosa. Paciente apresenta resolução completa dos sintomas em 24 horas.

A paciente retorna com resultados dos exames: pesquisa positiva de treponema em campo escuro, VDRL 1/4 e FTA-Abs reagente. Com diagnóstico de sífilis primária, foi prescrito penicilina G benzatina, 2.400.000 UI, IM, em dose única. O mesmo tratamento foi prescrito ao parceiro, e orientou-se sobre a importância de sua realização, independentemente do resultado de seus exames. Visto o diagnóstico de uma DST, no momento da consulta, a paciente é instruída sobre a transmissão e a prevenção destas doenças, bem como é solicitado o rastreamento para outras DSTs, como anti-HIV, HBsAg e anti-HCV. Além disso, a paciente é orientada sobre o retorno em 6 e 12 meses para controle sorológico do tratamento por meio de teste não treponêmico. Diagnóstico do novo caso de sífilis é notificado ao fim do atendimento, visto ser uma doença de notificação compulsória.

Referências

- Bechtel MA, Trout W. Sexually transmitted diseases. *Clin Obstet Gynecol*. 2015 Mar;58(1):172–184.
- Cadernos de atenção básica em saúde: HIV/AIDS, hepatites e outras DSTs. Ministério da Saúde, 2006.
- Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1905–1917.
- DST-AIDS, hepatites virais. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Garland SM, Steben M. Genital herpes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Oct;28(7):1098–1110.
- Hemsell DL. Infecção ginecológica. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Blomm SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, eds. *Ginecologia de Williams*. Artmed; 2011:49–84.
- LeFevre ML. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161:902.
- Naud P. Doenças sexualmente transmissíveis. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, eds. *Rotinas em ginecologia*. Porto Alegre: Artmed; 2011:159–180.
- Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. *Am Fam Physician*. 2012 Feb 1;85(3):254–262.
- Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1–137.

Farmacologia da Infecção Urinária

Charles Edison Riedner

Eduardo Touguinha Mastalir

As infecções do trato urinário (ITUs) perfazem a maior parcela de todas as infecções bacterianas do ser humano. Consideradas de alta prevalência, as ITUs acometem 3% a 5% da população mundial, incidindo em todas as faixas etárias independentemente do gênero, sendo que 84% dos casos ocorrem na população feminina. Estima-se que 50% de todas as mulheres terão uma ITU até os 32 anos de idade. Esta elevada frequência populacional acarreta importante custo à sociedade, sendo responsável por 8,8 milhões de consultas médicas anuais e mais de 1 milhão de internações por ano.

Podem ser classificadas em: bacteriúria assintomática (colonização bacteriana assintomática do trato urinário), em ITUs complicadas (decorrentes da coexistência de fatores agravantes como anomalias anatômicas ou funcionais do trato urinário, ou mesmo por envolver bactérias resistentes aos antibióticos usuais) e ITUs não complicadas. Também diferem entre si pela presença de sinais e sintomas resultantes da invasão bacteriana tecidual, que vão desde casos simples e isolados até casos complexos, de extrema gravidade. Todo esse espectro de manifestações das ITUs acarreta variabilidade notória no tipo e na duração do tratamento antimicrobiano, bem como na avaliação semiótica complementar.

Nesse sentido, a ITU complicada reveste-se de particular interesse pela morbimortalidade associada. Em homens, as ITUs são geralmente complicadas, pois usualmente ocorrem em bebês ou idosos com anomalias urológicas. No entanto, os homens também podem ter ITU não complicada, especialmente por exposição a fatores de risco, como intercurso anal insertivo sem proteção e outros. Os principais fatores que sugerem a ITU complicada são: gênero masculino, idade avançada, infecção hospitalar, gravidez, uso de sonda vesical de demora, manipulação recente do trato urinário, anomalias urinárias anatômicas ou funcionais, uso recente de antibióticos, sintomas miccionais a mais de 7 dias, diabetes melito e imunossupressão.

De acordo com a localização, as ITUs também são classificadas em alta (pielonefrite e abscessos renais e perirrenais) e baixa (cistite). A European Association of Urology (EAU) as define como: ITU inferior não complicada (cistite); ITU alta não complicada (pielonefrite); ITU complicada com ou sem pielonefrite; sepse urinária; além de uretrite, prostatite, epididimite e orquite.

A principal via de acesso ao trato urinário é a via uretral (canalicular). É permissiva à flora entérica que coloniza a região periuretral, motivo pelo qual na maioria das ITUs (tanto altas quanto baixas) identifica-se *Escherichia coli* (85% dos casos) [nível de evidência (NE) B]. No caso das ITUs baixas não complicadas, o agente *Staphylococcus saprophyticus*, um germe comensal da pele, é o segundo mais comum, respondendo por 10% a 20% dessas infecções. Apenas eventualmente *Enterococcus faecalis* é o agente responsável. Menos incidentes, as infecções por *Proteus* e *Klebsiella* geralmente acometem pacientes hospitalizados, usuários de cateter urinário ou já submetidos a algum tipo de tratamento antimicrobiano.

Nesse processo de contaminação via uretral, identifica-se a importância de fatores de virulência do patógeno, como a capacidade de aderência deste à mucosa do introito vaginal e do trato urinário (adesinas fimbriais – pili tipo 1 e tipo P, no caso da *Escherichia coli*, por exemplo), bem como de algumas condições gerais do indivíduo que facilitam o processo, como perda fecal (com umidade perineal excessiva), relações sexuais (ao comprimir a uretra e carrear os germes do introito à bexiga), uso de espermaticidas e utilização de cateteres uretrais.

A via hematogênica ocasionalmente está envolvida em infecções urinárias altas (pielonefrites) secundárias a bacteremias por *Staphylococcus aureus* decorrentes de focos orais ou nos casos de fungemia (em geral, por *Candida* sp.). A via linfática ocorre em situações não usuais, como em infecções intestinais severas ou abscessos retroperitoneais.

A maioria dos casos de ITU alta decorre da migração ascendente retrógrada das bactérias desde a bexiga até os rins. Sabe-se que 50% dos casos de cistite podem ascender ao trato urinário alto, se não tratadas. Nesse processo, alguns fatores são importantes, tais como a ocorrência de refluxo vesicoureteral determinado pelo edema trigonal e pelas endotoxinas liberadas pelas bactérias Gram-negativas (que inibem a peristalse ureteral). Assim, em função dos aspectos peculiares de sua virulência que permitem a ascensão até o trato urinário superior, a grande maioria (80%) das pielonefrites decorre de infecção pela *Escherichia coli*. No entanto, em indivíduos hospitalizados, nos submetidos à instrumentação do trato urinário e nos usuários crônicos de cateteres urinários, outras bactérias, como *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* ou *Citrobacter*, podem estar presentes.

As ITUs nosocomiais, por sua vez, são causadas por uma flora bacteriana variável peculiar a cada hospital, usualmente englobando os seguintes patógenos: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus epidermidis*.

Microrganismos não usuais como *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma* sp. e *Ureaplasma urealyticum* podem acarretar ITU em pacientes sondados (cateterismo intermitente ou de demora).

Sintomatologia e diagnóstico das infecções urinárias

ITU inferior não complicada (cistite)

Os sintomas de cistite são: disúria, frequência urinária elevada e/ou urgência miccional. Pode ocorrer também (menos comumente) dor supra-púbica e hematúria. Como o processo inflamatório-infeccioso se restringe à mucosa vesical, sintomas sistêmicos como febre e calafrio são raros.

Além da *anamnese* e do exame físico, a análise qualitativa da urina (também chamada de urina 1, EQU ou EAS – elementos anormais do sedimento) está indicada na avaliação dos pacientes com suspeita de ITU. Esse exame geralmente demonstra piúria, bacteriúria e hematúria. Além disso, alterações que reforçam o diagnóstico de infecção do trato urinário incluem a positividade para nitrito e para esterase leucocitária. A presença de nitrito no exame bioquímico da urina é muito sugestiva de infecção do trato urinário. Ela indica presença de esterase leucocitária (que ocorre quando há leucocitúria) ou atividade redutora de nitrato, ambas causadas pela presença de enterobactérias.

O diagnóstico definitivo de ITU é obtido pela cultura da urina (urocultura) (Figuras 22-1 a 22-3). A análise da urina deve ser procedida em amostra obtida do jato médio urinário e, preferencialmente, na primeira urina do dia ou, pelo menos, em amostra de urina com intervalo mínimo de 2 horas após a última micção, período correspondente à latência para o crescimento bacteriano. Considera-se significativo um nível de mais de 1.000 unidades formadoras de colônia (UFCs) por mililitro (mL), obtida por análise do jato médio urinário (nível de evidência III, grau de recomendação B). No caso eventual de coleta de urina por punção suprapúbica, considera-se significativo qualquer crescimento bacteriano.

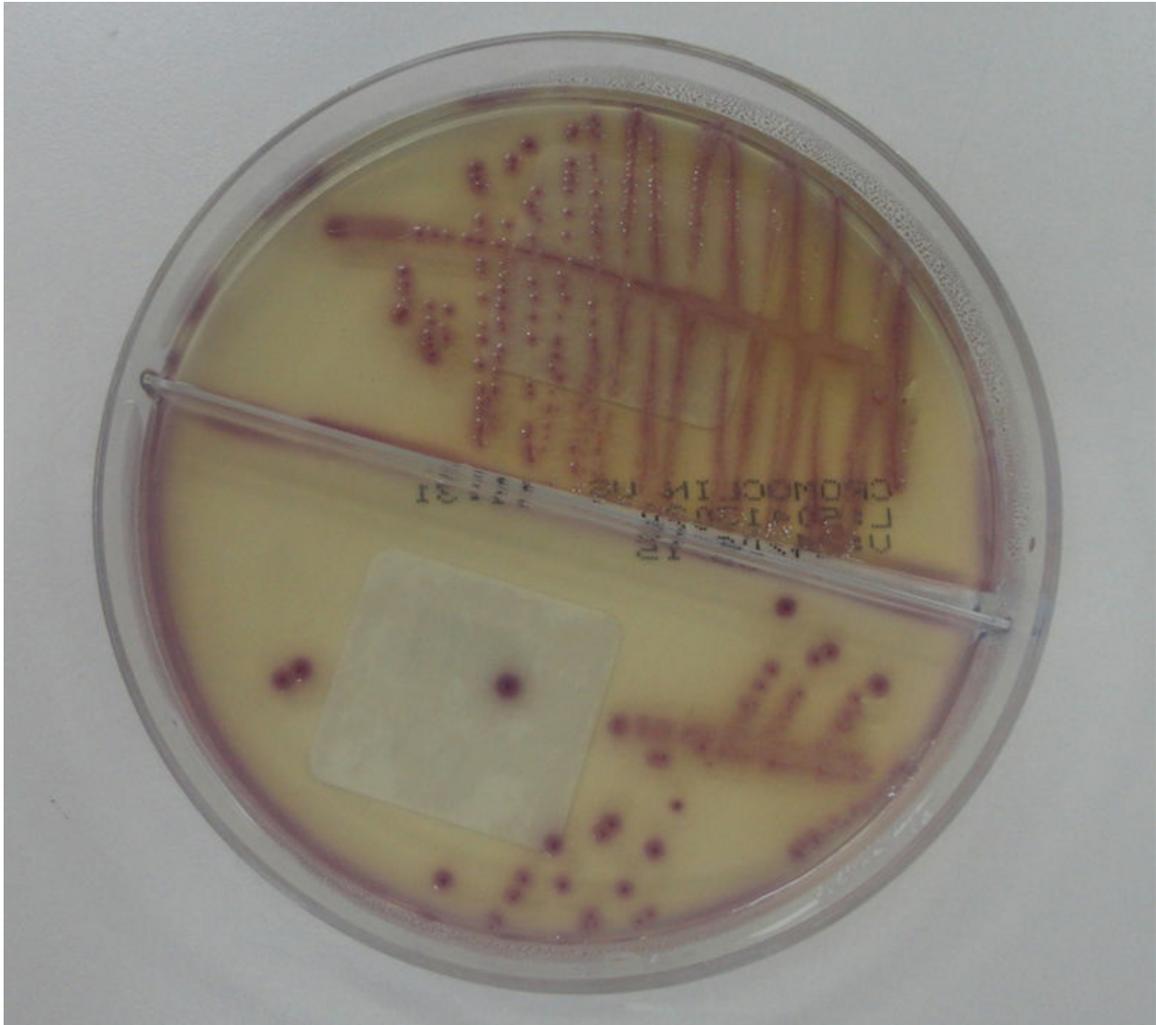


FIGURA 22-1 Placa de Petry em meio ágar com crescimento de colônias bacterianas. (Cortesia de Dr. Carlos Voegeli, responsável pelo Laboratório Central da Santa Casa de Porto Alegre.)

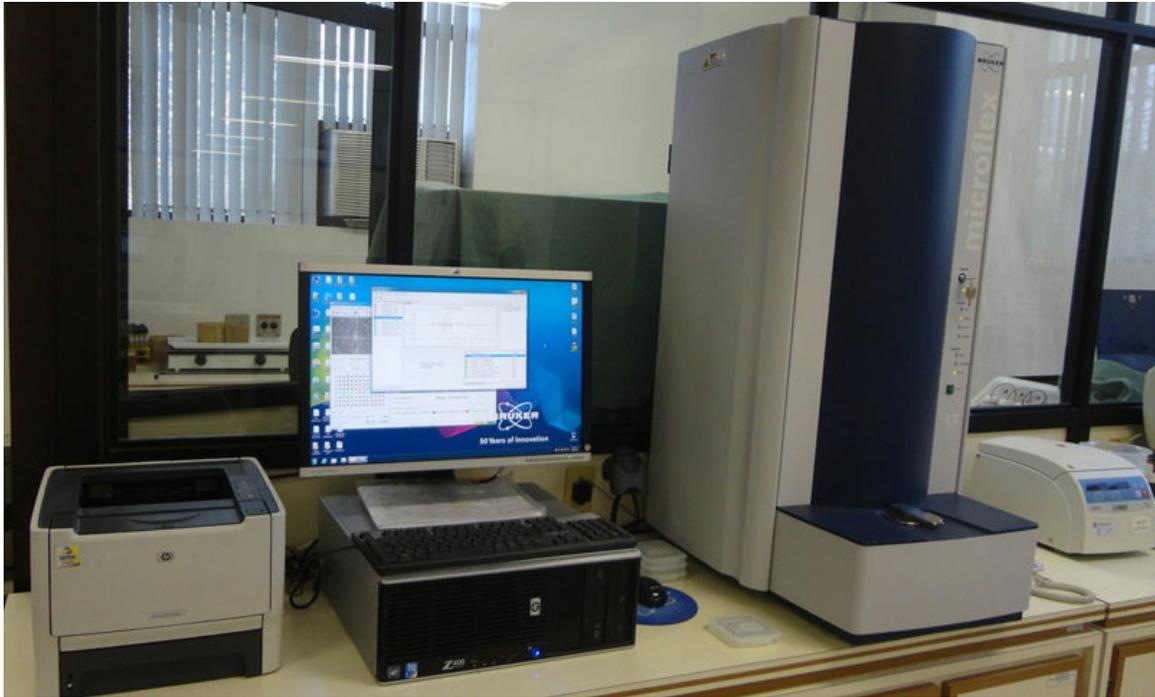


FIGURA 22-2 Espectômetro de massa, utilizado para identificar a presença da bactéria *E. Coli* nas colônias da [Figura 22-1](#). (Cortesia de Dr. Carlos Voegeli, responsável pelo Laboratório Central da Santa Casa de Porto Alegre.)



FIGURA 22-3 Placa semeada com a cepa isolada de *E. Coli* com discos de antibióticos para fins de teste de suscetibilidade a antimicrobianos. (Cortesia de Dr. Carlos Voegeli, responsável pelo Laboratório Central da Santa Casa de Porto Alegre.)

Mulheres saudáveis e na pré-menopausa que se apresentam com episódios isolados de ITU inferior não complicada podem ser tratadas empiricamente, prescindindo da realização de urocultura [nível de evidência IIa, grau de recomendação B]. Todas as demais devem coletar uma urocultura antes do tratamento.

ITU alta não complicada (pielonefrite)

O acometimento renal pela ITU é uma entidade mais grave que, geralmente, acomete a pessoa em seu estado geral. Pode estar ou não associada aos fatores condicionantes de uma ITU complicada, os quais invariavelmente deverão ser pesquisados.

Os sintomas da ITU baixa estão comumente presentes nos casos de pielonefrite, usualmente antecedendo por vários dias os sintomas relativos ao trato urinário alto.

Todavia, alguns pacientes não os percebem, manifestando os sintomas típicos de pielonefrite, que são: febre, calafrios, náuseas, vômitos e dor lombar. Na maioria dos casos, há um prejuízo do estado geral e febre, podendo ainda ocorrer, náuseas e vômitos. O exame físico revela extrema sensibilidade das regiões costovertebral e lombar ipsilateral, sendo comum a punho-percussão dolorosa da região lombar (sinal de Giordano). Já nos idosos, os sintomas podem ser muito brandos e atípicos. Nos pacientes com cateter urinário, podem ocorrer apenas febre e bacteremia, na ausência de outros sintomas.

A urocultura é mandatória no pré-tratamento. Para a análise da urocultura, considera-se significativo um nível de mais de 10.000 UFCs por ml, obtido em análise do jato médio urinário – nível de evidência IIb, grau de recomendação C.

A ecografia do aparelho urinário deve ser realizada para descartar obstrução urinária ou cálculos renais (nível de evidência IV, grau de recomendação C). Nos casos em que não há melhora após 72 horas do início do tratamento, indica-se a realização de outros exames de imagem, sendo a tomografia computadorizada o melhor exame nesse contexto, pois possibilita excluir diagnósticos diferenciais e descartar complicações como abscessos renais ou perirenais (nível de evidência IV, grau de recomendação C).

Infecção urinária complicada, com ou sem pielonefrite

A ITU complicada pode ser diagnosticada imediatamente pela gravidade do quadro clínico ou pela história de doença urológica referida pelo paciente. Entretanto, ela pode vir a ser diagnosticada somente durante o curso evolutivo de uma ITU baixa ou alta, mediante evidência de falha terapêutica. Nesses casos em particular a ocorrência de bactérias multirresistentes é possível, sendo obrigatória a coleta de urocultura no pré-tratamento. Para a análise da urocultura, considera-se significativo um nível de mais de 100.000 UFCs por mL em jato médio de mulheres ou mais de 10.000 UFCs por ml em jato médio de homens (ou diretamente de cateter urinário em mulheres).

Sepse urinária

A ITU pode eventualmente evoluir para um quadro de sepse urinária. Essa síndrome é caracterizada pelos extremos de temperatura corpórea (acima de 38,3 ou abaixo de 36 graus Celsius), frequência cardíaca acima de 90 batimentos por minuto (bpm), taquipneia e alterações no leucograma (leucocitose ou leucopenia). Outros sintomas e sinais eventualmente presentes são: alteração do estado mental, edema, hiperglicemia, hipoxemia arterial, oligúria, elevação da creatinina, anormalidades na coagulação sanguínea, íleo adinâmico, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, hiperlactatemia e diminuição do enchimento capilar periférico. Nessa apresentação, os exames culturais pré-tratamento, incluindo urocultura e hemoculturas, são fundamentais. A investigação por exame de imagem deve ser realizada em todos os casos, após a estabilização clínica.

Caso clínico

Paciente feminina, 39 anos de idade, profissional liberal, hígida. Iniciou há 48 horas quadro com ardência miccional, frequência miccional aumentada, dor suprapúbica e hematúria. Há 24 horas manifestou dor lombar à direita. Em virtude de ter apresentado quadro febril e calafrios, procurou atendimento médico em um serviço de pronto-atendimento. Na avaliação médica identificou-se temperatura axilar de 38,4°C, frequência cardíaca aumentada (110 bpm) e dor a punho-percussão lombar direita (sinal de Giordano positivo). Não havia alteração da tensão arterial, do enchimento capilar ou do exame neurológico. O exame qualitativo de urina mostrou 200 leucócitos por campo e 500 eritrócitos por campo no sedimento urinário, com esterase leucocitária positiva e nitrito positivo. A ecografia do aparelho urinário demonstrou uma leve dilatação pielocalicinal à direita. Foi solicitada avaliação urológica, tendo sido então realizada uma tomografia computadorizada de abdômen total sem contraste, que identificou um cálculo obstrutivo no ureter direito, de 8mm. Foi iniciada, então, a antibioticoterapia empírica com ciprofloxacino endovenoso, na dose de 400 mg 12/12 horas, além de hidratação parenteral. O resultado da urocultura mostrou a presença de *Escherichia coli* >100.000 UFCs/mL, sensível a todos os antibióticos testados, inclusive quinolonas. Na sequência a paciente realizou uma ureterorrenolitripsia transureteroscópica à direita, sob cobertura antibiótica específica. No primeiro dia pós-operatório a paciente recebeu alta com orientação de continuar a medicação em curso (ciprofloxacino) por via oral, na dose de 500 mg a cada 12 horas, até completar 10 dias de tratamento. Ao final desse prazo a paciente estava assintomática. A paciente recebeu alta e orientação de consultas semestrais de revisão.

Tratamento farmacológico (Tabela 22-1)

Pacientes com bacteriúria assintomática não devem receber prescrição de antibióticos, pois esta não altera a morbimortalidade, além de não impedir a ocorrência de sintomas, aumentando o risco de desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes. Uma exceção a esta regra são os casos de bacteriúria assintomática que sempre deverão ser tratados com antimicrobianos em gestantes (risco de parto prematuro – nível de evidência Ia, grau de recomendação B) e em pacientes que serão submetidos a procedimento invasivo na via urinária (pelo risco de sepse – nível de evidência Ib, grau de recomendação A). A presença de piúria no EQU, na ausência de sintomas de ITU, não se constitui em indicação para tratar uma bacteriúria assintomática (nível de evidência IIb, grau de recomendação B).

Tabela 22-1

Principais antimicrobianos prescritos nas infecções urinárias em adultos com função renal normal, com suas vias de administração, posologia, grau de recomendação e observações pertinentes

Antimicrobiano	Via de administração	Posologia	Grau de recomendação e observações
Sulfametoxazol-	Oral	400/80 mg 6/6	Cistites: NE Ib GR B

trimetoprima		h 800/160 mg 12/12 h	Pielonefrite: NE Ib GR B, casos brandos Usada apenas em locais em que a taxa de resistência bacteriana < 20%
Fosfomicina	Oral	3 g. Dose única	Cistites: NE Ia GR A Pielonefrite: não utilizar
Norfloxacino	Oral	400 mg 12/12 h	Cistites: NE Ib GR B Pielonefrites: NE Ib GR A (quando a taxa de resistência local bacteriana < 10%, casos brandos)
Ofloxacino	Oral	200 mg 12/12 h	Cistites: NE Ib GR B Pielonefrites: NE Ib GR A (quando a taxa de resistência local bacteriana < 10%, casos brandos)
Ciprofloxacino	Oral Endovenosa	500 mg 12/12 h 400 mg 12/12 h	Cistites: NE Ib GR B Pielonefrites: NE Ib GR A (quando a taxa de resistência local bacteriana < 10%)
Levofloxacino	Oral	500 mg, 1x/dia	Cistites: NE Ib GR B Pielonefrites: NE Ib GR A (quando a taxa de resistência local bacteriana < 10%, casos brandos)
Nitrofurantoína	Oral	100 mg 6/6 h	Cistites: NE Ia GR A Pielonefrite: não utilizar
Ampicilina	Oral Endovenosa	500 mg 6/6 h 500 mg 8/8 h	Tratamento não padrão para ITU Pode ser usada em casos de cistite na gestação ou em casos de ITU por Gram-positivos
Amoxicilina	Oral	500 mg 8/8 h	Tratamento não padrão para ITU Pode ser usada em casos de cistite na gestação ou em casos de ITU por Gram-positivos
Ampicilina/sulbactam	Endovenosa	1,5 g 8/8 h	Tratamento não padrão para ITU Pode ser usada em casos de cistite na gestação ou de ITU por Gram-positivos
Amoxicilina/clavulanato	Oral	875/125 mg	Pielonefrite: NE IV, GR B, casos brandos (com identificação de germes Gram-positivos)
Piperacilina- tazobactam	Endovenosa	2,5-4,5 g 8/8 h	Pielonefrite: NE Ib GR B (usada quando a taxa de resistência local a quinolonas > 10%)
Cefalexina	Oral	500 mg 6/6 h	Tratamento não padrão para ITU. Pode ser usada em casos de cistite na gestação ou de ITU por Gram-positivos
Cefazolina	Endovenosa	1 g 8/8 h	Mais utilizada como antibiótico profilático em cirurgias urológicas
Cefuroxima	Oral Endovenosa	250 mg 12/12 h 750 mg 8/8 h	Pielonefrite: NE Ib GR B, casos brandos
Cefaclor	Oral	250 mg 8/8 h	Pielonefrite: NE Ib GR B, casos brandos
Ceftazidima	Endovenosa	1-2 g 8/8 h	Pielonefrite: NE Ib GR B (usada quando a taxa de resistência local a quinolonas > 10%)
Cefotaxima	Endovenosa	2 g 8/8 h	Pielonefrite: NE Ib GR B (usada quando a taxa de resistência local a quinolonas > 10%)
Ceftriaxona	Endovenosa Intramuscular	1 g 12/12 h	Pielonefrite: NE Ib GR B (usada quando a taxa de resistência local a quinolonas > 10%)
Cefepima	Endovenosa	1-2 g 12/12 h	Pielonefrite: NE Ib GR B (usada quando a taxa de resistência local a quinolonas > 10%)
Meropeném	Endovenosa	1 g 8/8 h	Pielonefrite: NE IV GR B (usada quando a taxa de ESBL local > 10%)
Imipeném	Endovenosa	500 mg 8/8 h	Pielonefrite: NE IV GR B (usada quando a taxa de ESBL local > 10%)

Gentamicina	Endovenosa	5 mg/kg 6/6 h	Pielonefrite: NE IV GR B (usada quando a taxa de ESBL local > 10%)
Amicacina	Endovenosa	15 mg/kg 6/6 h	Pielonefrite: NE IV GR B (usada quando a taxa de ESBL local > 10%)

O manejo da ITU sintomática deve ser considerado sob duas dimensões, a saber: a terapêutica e a profilática. A ação terapêutica é procedida quando há infecção urinária clinicamente diagnosticada, baseando-se na prescrição de antibióticos (nível de evidência Ia, grau de recomendação A). Por outro lado, a profilaxia da ITU é realizada com abordagens comportamentais, com a administração de antibióticos e o aumento da ingestão hídrica com o intuito de evitar a instalação ou recorrência da doença.

Ideal é que seja sempre coletada uma amostra de urina para os exames qualitativo e cultural (urocultura– [Figura 22-1](#)), antes de iniciar qualquer antibiótico, pois, dessa maneira, pode-se identificar a bactéria causadora da ITU e realizar o antibiograma, a fim de determinar a adequada seleção ou ajuste do tratamento antibiótico.

Após semear a urocultura enquanto se espera o resultado, pode-se selecionar o antibiótico a ser utilizado empiricamente, com base em dados epidemiológicos locais de perfil microbiológico e suscetibilidade antimicrobiana. Nesse contexto empírico, a escolha do antimicrobiano deve considerar a eficácia, os efeitos colaterais, a resistência, a propensão a reações ecológicas adversas (seleção de organismos resistentes, desenvolvimento de colonização ou infecção por organismos multirresistentes), o custo e a disponibilidade do fármaco. Nenhum antimicrobiano disponível é claramente superior a outro no uso empírico, e variações regionais de sensibilidade são relevantes.

Fatores fundamentais na escolha do tratamento antibiótico da ITU são: as principais bactérias envolvidas nas ITUs; os mecanismos de virulência; a identificação por cultura da bactéria especificamente envolvida na infecção, com sua sensibilidade aos antimicrobianos; e as principais características desses fármacos. Quanto ao tempo de tratamento, ITUs baixas não complicadas são adequadamente tratadas com o uso de antibióticos durante 3 dias, pielonefrites exigem tratamento maior, geralmente 10 dias, e prostatites requerem tratamento mais prolongado, de 2 a 4 semanas nos casos agudos e de 4 a 6 semanas nos crônicos. No caso clínico apresentado, com quadro de pielonefrite, levaram-se em conta dados epidemiológicos locais que indicam a principal bactéria usualmente presente e sua suscetibilidade antimicrobiana.

Como regra geral, usam-se para tratamento de cistite não complicada em mulheres a nitrofurantoína (regimes de 5 a 7 dias) e a fosfomicina em dose única, ambas com nível de evidência Ia, grau de recomendação A. Esses dois fármacos têm se mostrado particularmente úteis na atualidade, pois são ativos *in vitro* contra cepas produtoras de betalactamase de espectro estendido (*extended-spectrum beta-lactamase* – ESBL). O sulfametoxazol-trimetoprima (regimes de 3 a 7 dias) pode ser usado em áreas onde a resistência bacteriana a este medicamento corresponder a menos de 20% (nível de evidência Ib, grau de recomendação B). As quinolonas por 3 dias são alternativas com nível de evidência Ib, grau de recomendação B.

Para tratamento de cistite em homens, pode-se lançar mão do sulfametoxazol-trimetoprima (desde que a taxa de resistência bacteriana na comunidade não exceda a 20%) ou das quinolonas (ciprofloxacino ou levofloxacino) por 7 a 14 dias. A nitrofurantoína deve ser evitada em homens, pois sua concentração tecidual não é

confiável, sendo ineficaz contra eventual presença de prostatite. Não há eficácia maior em utilizar prazo terapêutico maior que 7 dias no tratamento de homens com cistite não complicada clássica. Todavia, ocasionalmente é muito difícil excluir a presença de prostatite coexistente, o que sempre se deve suspeitar quando há febre, dor perineal e dificuldade miccional. Nesses casos, o tratamento deve ser mais prolongado (21 dias).

A pielonefrite é um quadro mais grave que a cistite, e seu tratamento pode ser ambulatorial ou hospitalar. A internação está indicada para pacientes com febre alta, dor intensa, mal-estar generalizado, com intolerância à via oral, ou para aqueles com baixa adesão ao tratamento. Por sua vez, nos pacientes com quadro mais brando, em que se contemple o tratamento oral domiciliar, utilizam-se as quinolonas (ciprofloxacino ou levofloxacino) com nível de evidência Ib, grau de recomendação A nas comunidades em que se sabe que a resistência bacteriana local a esses fármacos é inferior a 10%; e as cefalosporinas naquelas comunidades cuja resistência às quinolonas ultrapassa esse limiar (nível de evidência Ib, grau de recomendação B). Em comunidades em que a resistência bacteriana às quinolonas e a taxa de ESBL é maior que 10%, deve-se iniciar o tratamento empírico com aminoglicosídeos ou carbapenêmicos até a urocultura demonstrar sensibilidade às medicações orais (nível de evidência IV, grau de recomendação B). No caso descrito, o tratamento teve de ser hospitalar em razão do cálculo urinário obstrutivo, necessitando tratamento cirúrgico complementar ao antibiótico.

Para os casos de pielonefrite que necessitam internação, a escolha recai sobre as quinolonas em comunidades em que se sabe que a resistência bacteriana a esses fármacos é inferior a 10% (nível de evidência Ib, grau de recomendação B) e nas demais usa-se cefalosporinas de terceira geração se a taxa de ESBL for inferior a 10% (nível de evidência Ib, grau de recomendação B). Se a incidência de ESBL corresponder a 10% ou mais, usam-se aminoglicosídeos ou carbapenêmicos (nível de evidência Ib, grau de recomendação B), tal qual no tratamento dos pacientes sépticos, que deverão receber tratamento empírico para germes ESBL. Independentemente do tratamento empírico inicial, o antimicrobiano deverá ser readequado conforme o antibiograma assim que este estiver disponível (nível de evidência Id). Após a melhora clínica, o paciente que estava em uso de antibióticos parenterais deverá continuar com a terapêutica oral (guiada pelo antibiograma da urocultura) até completar o prazo total programado de tratamento (nível de evidência V, grau de recomendação B).

Destacam-se a seguir algumas características peculiares dos principais grupos de antimicrobianos utilizados para tratamento das infecções urinárias, quais sejam: sulfonamidas, fosfomicina, fluoroquinolonas, nitrofurantoína, penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e aminoglicosídeos.

Sulfonamidas

As sulfonamidas apresentam um espectro de ação contra agentes Gram-positivos e Gram-negativos, com ação fundamentalmente bacteriostática. A ação da sulfonamida é potencializada por efeito sinérgico da trimetoprima, inibidor competitivo da dihidrofolato redutase. Esse sinergismo origina o antibiótico historicamente mais utilizado de maneira empírica para o tratamento das infecções urinárias, o sulfametoxazol-

trimetoprima. Entretanto, dado seu uso irrestrito, cepas resistentes têm surgido, com base em mutação, seleção natural ou transferência de plasmídeos. Para infecções do trato urinário baixo, as sulfas podem ser utilizadas com segurança em adultos e crianças, mas não devem ser a opção para casos com bacteremia ou pielonefrite.

O sulfametoxazol pode causar cristalúria em razão da presença de sua apresentação acetilada insolúvel na urina, o que pode determinar a formação de cálculos ou incrustações em cateteres presentes na via urinária. Sua dosagem deve ser ajustada quando há perda de função renal, pois ocorre acúmulo dos fármacos e de seus metabólitos quando a DCE é inferior a 30 mL/min.

Estudos randomizados demonstram uma taxa de eficácia clínica de 86% e 100% com o uso de sulfametoxazol-trimetoprima por 3 e 7 dias, respectivamente, em quadros de cistite aguda não complicada em mulheres. Nos casos de tratamento oral para pielonefrite em que haja contraindicação ao emprego das fluoroquinolonas, o sulfametoxazol/trimetoprima pode ser utilizado, desde que a taxa de resistência bacteriana local seja inferior a 20%.

Fosfomicina

A fosfomicina é um antibiótico utilizado para cistite não complicada em mulheres, principalmente contra cepas sensíveis de *E. coli* e *Enterococcus faecalis*. Sua apresentação é em pó, devendo ser administrada diluída em água gelada, na dosagem única de 3 g. Sua eficácia para o tratamento da ITU baixa não complicada é de 91%, porém apresenta eficácia inferior aos demais agentes de primeira linha nesta indicação.

Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas apresentam amplo espectro de ação contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo atualmente muito utilizadas no tratamento das ITUs complicadas ou não complicadas, por terem seu maior efeito antimicrobiano contra bacilos aeróbios Gram-negativos, principalmente as enterobactérias. A incidência de cepas resistente tem aumentado dado o maior uso desses antimicrobianos na comunidade e também em ambientes hospitalares. O volume de distribuição na urina e na próstata é alto, fazendo com que esses fármacos sejam uma boa opção para essas infecções.

Em relação à cistite bacteriana em mulheres, diversos estudos randomizados demonstraram que as quinolonas são altamente efetivas em regimes de 3 dias, embora tenham sido observadas taxas crescentes de resistência. Já nos casos de pielonefrite aguda, as fluoroquinolonas (ciprofloxacino ou levofloxacino) são a primeira escolha para tratamento por via oral, embora casos de resistência bacteriana possam ocorrer. Por sua vez, em casos de pielonefrite que requeiram internação hospitalar, a escolha recai sobre uma fluoroquinolona de administração endovenosa, tal como o ciprofloxacino. Tão logo a condição clínica do paciente melhore e a via oral esteja disponível, a troca para a administração oral pode ocorrer, pois os níveis séricos alcançados por ambas as vias são equivalentes.

Nitrofurantoína

A nitrofurantoína tem seu uso restrito às cistites causadas por bactérias sabidamente suscetíveis; não deve ser utilizada em casos de pielonefrite ou prostatite. É contraindicada em pacientes com insuficiência renal (DCE < 60 mL/min).

Penicilinas

Do grupo das penicilinas, apenas as aminopenicilinas tem indicação de uso no tratamento das ITUs, destacando-se as penicilinas de amplo espectro de ação, tais como as de segunda geração (ampicilina e a amoxicilina) e de quarta geração (piperacilina). Após administração oral ou parenteral, alcança níveis terapêuticos na urina, requerendo ajuste de dose quando a DCE está abaixo de 50 mL/min.

Cefalosporinas

As cefalosporinas, também pertencentes ao grupo dos betalactâmicos tal como as penicilinas, inibem a síntese da parede celular bacteriana e são classificadas por gerações. Das cefalosporinas disponíveis comercialmente no Brasil, cefalexina, cefaclor, cefadroxila, cefpodoxima e cefuroxima são rapidamente absorvidos após administração oral. Sua excreção é renal, por isso sua dose deve ser ajustada de acordo com a função glomerular do paciente. Das cefalosporinas de primeira geração, cefazolina, cefalotina e cefalexina apresentam também atividade contra germes Gram-negativos. Das de segunda geração, cefuroxima e cefaclor apresentam maior efetividade contra enterobactérias. No grupo da terceira geração, cefotaxime e ceftriaxone ampliam seu espectro contra Gram-negativos, principalmente contra enterobactérias, mas são pouco efetivos contra *Pseudomonas aeruginosa*. Nesse sentido, de melhor ação contra a *P. aeruginosa*, ceftazidima (terceira geração) e cefepima (quarta geração) apresentam maior sensibilidade.

Carbapenêmicos

Os carbapenêmicos também são antibióticos betalactâmicos com amplo espectro de ação, utilizados por via endovenosa para infecções graves da via urinária ou aquelas causadas por bactérias resistentes aos demais antibióticos. Pertencem aos carbapenêmicos: imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem e o aztreonam. Suas dosagens estão na [Tabela 22-1](#).

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos têm amplo espectro de ação, fundamentalmente contra bactérias Gram-negativas aeróbias, pela inibição da síntese proteica. Seu principal emprego nas infecções urinárias é para aquelas graves ou determinadas por germes multirresistentes, mas sensíveis a estes fármacos. São muito pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo seu uso restrito à via parenteral (endovenosa ou intramuscular). Sua excreção é glomerular, sendo necessário ajuste de dose à função renal determinada pela DCE.

Profilaxia das infecções urinárias (Tabela 22-2)

Infecção urinária recorrente significa a ocorrência de duas ou mais infecções em 6 meses ou três ou mais infecções em 1 ano. É um problema que afeta muitas mulheres sem que seja identificado um aspecto anatômico ou funcional desencadeante. Nos determinantes de sua ocorrência, sobressaem fatores imunológicos da paciente. Em mulheres, são de fundamental importância as medidas profiláticas, sejam elas comportamentais ou medicamentosas (Tabela 22-1). Em homens, a infecção urinária recorrente geralmente está associada a afecções da próstata, e seu tratamento habitualmente reduz as reinfecções.

Tabela 22-2

Medidas profiláticas em relação à infecção urinária

Medida profilática	Comentário
Medidas comportamentais	Evitar uso de espermicida, estimular ingestão hídrica, não inibir estímulo miccional, estimular a higiene corporal e a micção antes e depois das relações sexuais. Essas medidas não foram avaliadas por ensaios clínicos.
Suco de cranberry	Diminui a adesão bacteriana ao urotélio. Metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstrou RR 0,53 com IC 95% 0,49-0,80. Por outro lado, uma revisão da Cochrane demonstrou RR 0,74 com IC 95% 0,42-1,31.
Antimicrobianos	Podem reduzir recorrências em até 95%. Seu uso pode ser diário por 6 meses ou em esquema pós-coito, principalmente para as mulheres que associam maior ocorrência de infecção após relações sexuais. São opções de fármacos: sulfametoxazol-trimetoprima, nitrofurantoína e cefalexina.
Vacina	A administração oral de extrato avirulento de <i>E. coli</i> reduz a taxa de recorrência em cerca de 39% (RR 0,61 – IC 95% 0,48-0,78).
Probióticos	Resultados de estudos utilizando administração de supositório vaginal contendo probióticos, como <i>Lactobacillus</i> , são inconclusivos, pois faltam ensaios clínicos.

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

Situações especiais

Algumas situações em pacientes com ITU são especiais e merecem considerações. Pacientes com infecção associada a cateter na via urinária devem ser manejados seguindo os princípios de tratamento empírico ou dirigido por urocultura e antibiograma apontados anteriormente, mas a principal medida a ser adotada é a remoção precoce desse dispositivo. Além disso, deve-se atentar para as técnicas assépticas de instalação de sondas, principalmente as instaladas à beira do leito. Quanto ao uso de antibiótico profilático, não há evidência contundente que sua utilização em pacientes portadores de cateteres na via urinária diminua a incidência de infecções.

Em crianças com infecção urinária, a primeira medida é a coleta de urina por meio asséptico naquelas que ainda não têm controle de esfíncter, podendo ser por meio de sonda uretral ou punção suprapúbica. Em relação à escolha empírica do antimicrobiano, para o tratamento oral, podem-se citar as cefalosporinas de segunda geração (cefaclor ou cefuroxime), enquanto, para o tratamento parenteral, usam-se as

cefalosporinas de terceira e quarta geração ou o aminoglicosídeo (gentamicina), com grau de recomendação A. O desfecho que determina o tempo de duração do tratamento em crianças é a presença (10 dias) ou a ausência (5 dias) de febre.

Gestantes com ITU merecem atenção especial pelos cuidados que se deve ter, tanto no que diz respeito à escolha do antimicrobiano, e pela ação potencial deste no conceito, quanto pelo risco de a ITU desencadear um trabalho de parto prematuro. Como já citado, a gestante com bacteriúria assintomática deve ser tratada. Para tal, há as opções de penicilinas, cefalosporinas e a nitrofurantoína. Uma vez que gestantes com episódio de pielonefrite têm cerca de 8% de risco de recorrência, nesses casos há indicação de uso profilático de antibiótico (nitrofurantoína ou cefalexina) até o final da gravidez. Gestantes não devem usar sulfametoxazol-trimetoprima durante o primeiro trimestre de gravidez devido ao seu efeito no metabolismo do ácido fólico, nem no último mês, dado o risco de causar hiperbilirrubinemia e conseqüentemente *kernicterus*. As quinolonas não devem ser utilizadas em gestantes, lactentes e pessoas com idade inferior a 18 anos, em razão de risco de alterações nas cartilagens em desenvolvimento e conseqüente artropatia (grau de recomendação A).

Para pacientes transplantados de rim, em função da imunossupressão, a cobertura antimicrobiana deve ser dirigida também para bactérias Gram-positivas (ciprofloxacino ou levofloxacino), com tempo de tratamento maior, podendo ser até de 14 dias para cistite, e por via endovenosa, nos casos de pielonefrite (GR C), podendo ser nestes casos piperacilina-tazobactam, meropenem ou cefepime com vancomicina associada.

Referências

- Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, et al. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*. 2013;190:1981.
- Calderwood SB. Beta-lactam antibiotics: mechanisms of action and resistance and adverse effects. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Figueiredo JA. Infecção Urinária. In: Reis RB, Zequi SC, Cerati M, eds. *Urologia Moderna*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia – Seccional São Paulo; 2013:747–754.
- Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:227.
- Grabe M, Bjerklund TE, Boto H, et al. Urological Infections. In: *Guidelines EAU: European Association of Urology*; 2013.
- Hooton TM, Gupta K. *Recurrent urinary tract infection in women*. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Hooton TM, Gupta K. *Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy*. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Hooton TM. *Acute uncomplicated cystitis, pyelonephritis and asymptomatic bacteriuria in men*. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Kattan JN, Gordon S. Acute Uncomplicated Urinary Tract Infections [Cleveland Clinic – Center for Continuing Education]. June 15, 2013. Disponível em: <<http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectious-disease/urinary-tract-infection/Default.htm>>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Ledda A, Bottari A, Luzzi R, et al. Cranberry supplementation in the prevention of non-severe lower

- urinary tract infections: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jan;19(1):77–80.
- Lopes HV, Tavares W. Infecção do Trato Urinário: Diagnóstico [Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina]. June 4, 2004. Disponível em: <https://moodle.ufsc.br/pluginfile.php/1095229/mod_resource/content/1/Diretriz%20ITU.pdf>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Maíra AA, Braga ASC, Silva ME, et al. Infecção Urinária [Protocolos de Atenção à Saúde]. April 12, 2013. Disponível em: <<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:BMVffeHRIMsJ:portalpbh.pbh.gov.br/pbh/ecp/files.do%3Fevento%3Ddownload%26urlA&ct=clnk&gl=br&client=safari>>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Rodrigues TM, Grieco AS, Simões FA, et al. Como diagnosticar e tratar infecção urinária. *RBM*. 2010;67:100.
- Rossi P, Oliveira RB, Ribeiro RM, et al. Infecção urinária não-complicada na mulher: tratamento. [Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina]. June 4, 2004. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/infeccao_urinaria_nao-complicada_na_mulher-tratamento.pdf>. Acesso em: 26 jun 2015.
- Schaeffer AJ, Schaeffer DM. Infections of the urinary tract. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia: Elsevier; 2012:257–326.
- Smithson A, Ramos J, Batisda MT. Time to redefine the duration of antimicrobial treatment in male patients with urinary infections. *JAMA*. 2013;173:1153.
- Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, Yarova-Yarovaya Y, Fiedler T, Cox M, Stamm WE. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011 May;52(10):1212–1217.
- Stopiglia RM, Resende BF. Antibióticos em urologia. In: Reis RB, Zequi SC, Zerati Filho M, eds. *Urologia Moderna*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Urologia – Seccional São Paulo; 2013:755–761.

Farmacologia Antiviral

Nêmora Tregnago Barcellos

Fernando Herz Wolff

Ronaldo Hallal

Vírus são organismos parasitas que infectam células para produzir *virions* (partícula viral isolada, fora de uma célula hospedeira) e disseminar seu genoma. As doenças virais representam crescente carga de doença à população humana. Na Antiguidade, as viroses foram reconhecidas no antigo Egito com relatos de epidemias de varíola com grande impacto do ponto de vista social. O conhecimento moderno de doenças virais teve início no século XIX, o que contribuiu para a identificação de diferentes patologias em vegetais, animais e humanos, como varíola, varicela, sarampo e rubéola. Em 1901, Walter Reed publicou estudo fundamental que atribuiu a febre amarela a um agente filtrável (vírus, eram assim considerados por persistirem no sangue após sua filtração) transmitido aos seres humanos por um mosquito vetor.

No final da década de 1930, vírus causadores de tumores, bacteriófagos, vírus influenza, vírus do sarampo e muitos dos arbovírus (*arthropod borne virus*) foram identificados. Esse processo de descoberta prossegue até os dias atuais, com a identificação, entre outros, do bocavírus humano, parvovírus associado à doença do trato respiratório, do coronavírus responsável pela síndrome respiratória do Meio Oeste (*Middle East Respiratory Syndrome coronavirus – MERS-CoV*) e de alguns flebovírus emergentes, todos relacionados com doenças em humanos.

Descobertas iniciadas na década de 1940, relativas ao cultivo e à replicação viral, foram fundamentais para a evolução do conhecimento. Mais recentemente, a cristalografia de raios X (RX) permitiu a visualização da estrutura viral em nível de átomos e o seu sequenciamento genômico. Este conhecimento tem sido aplicado tanto ao diagnóstico (por meio de técnicas como a reação de polimerase em cadeia – PCR – para a detecção de genomas) quanto ao tratamento de doenças virais.

A estrutura viral é constituída pelo seu genoma – ácido nucleico (fitas de DNA ou RNA) –, responsável, juntamente com proteínas (enzimas) codificadas por ele, pela

replicação viral e pelo capsídeo que protege o genoma, sendo que, alguns grupos, apresentam, também, um envelope lipoproteico, auxiliar na entrada do vírus na célula hospedeira.

Condicionadas por diferentes fatores como interação com o hospedeiro, resposta imune e virulência, algumas doenças virais seguem, com maior ou menor morbimortalidade, cursos clínicos agudos e autolimitados e, na maioria das vezes, conferem imunidade permanente contra essas patologias, como é o caso da poliomielite, da febre tifoide, da dengue, do sarampo, da varicela, da varíola, das influências (A e B), da hepatite A (VHA), entre outras. Muitos outros vírus são, por outro lado, capazes de estabelecer infecções persistentes que podem se manifestar como infecções crônicas ou latentes.

Nas infecções virais crônicas, a produção viral é continuada, como nos casos da rubéola e da citomegalovirose congênitas, da hepatite B e da hepatite C. Nas infecções latentes, como na infecção pelo herpes vírus e por alguns retrovírus (HTLV I, II e III), o genoma do agressor se mantém nas células do hospedeiro driblando a resposta imune e reduzindo sua virulência. Essa distinção não está muito clara no caso de alguns vírus, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH – mais conhecido pela abreviatura em inglês: *human immunodeficiency virus* – HIV), podendo estabelecer tanto infecção crônica como latente.

Terapias antivirais

O progresso no conhecimento a respeito da replicação viral e dos mecanismos de indução de morte celular impulsionou o desenvolvimento de novos medicamentos que interferem em distintas fases do ciclo de vida viral, desde a ligação na membrana celular até a inibição de enzimas responsáveis por diferentes processos no ciclo replicativo.

Os primeiros antivirais (amantadina e rimantadina) foram aprovados em 1969, para o tratamento da infecção pelo vírus da influenza humana. Entretanto, seu mecanismo de ação foi compreendido somente após 20 anos de utilização clínica.

O processo de desenvolvimento de antivirais é complexo, em função de fatores como: (a) vírus são organismos intracelulares, o que implica o envolvimento de componentes celulares do hospedeiro na sua replicação, tornando difícil bloqueá-la, sem dano ao hospedeiro; (b) sua capacidade de disseminação que impõe risco em sua manipulação e cultivo; (c) necessidade de medicamentos potentes, já que a inibição parcial da replicação propicia a seleção de variantes resistentes.

Em relação ao HIV, os medicamentos antirretrovirais utilizados atualmente bloqueiam diferentes etapas do ciclo replicativo viral, seja ocupando alvos de acoplagem na célula do hospedeiro ou pelo bloqueio da ação de enzimas do próprio vírus. A exemplo do que ocorreu com a epidemia de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA – mais conhecida pela abreviatura em inglês: AIDS – *acquired immunodeficiency syndrome*) nos últimos 20 anos, na última década o tratamento da Hepatite C vem passando por intensa transformação, com o desenvolvimento dos antivirais de ação direta (AAD), como inibidores da protease (IP) e da polimerase, que

também atuam por meio do bloqueio de diferentes etapas do ciclo replicativo.

Infecção pelo HIV

As estimativas das Nações Unidas indicam que, em 2015, 36,7 milhões de pessoas (desvio-padrão [DP] 34,0 a 39,8 milhões) viviam, no mundo, com HIV. Em números absolutos, em 2012, estimava-se um total de 75 milhões de infecções acumuladas desde o início da epidemia (DP 63 a 89 milhões). Graças à adoção de medidas de prevenção e ao acesso facilitado aos antirretrovirais, o número de novas infecções foi reduzido em 33% desde 2001, sendo que as infecções em crianças sofreram diminuição de 52% no mesmo período; já a mortalidade relacionada à AIDS mostrou queda de 30% desde 2005. Embora seja percebida tendência à redução no número de novas infecções, a sua maior incidência ainda ocorre na África subsaariana. O Ministério da Saúde (MS) do Brasil estima que 734 mil pessoas viviam com HIV em 2014, correspondendo a uma prevalência de 0,4% na população em geral e de 0,6% na população entre 15 e 49 anos (0,7% entre homens e 0,4% entre mulheres). Verifica-se ainda, no país, uma concentração da epidemia em populações vulneráveis (populações-chave), como homens que fazem sexo com homens (HSH), com prevalência de 10,5%; usuários de drogas, com 5,9%; e mulheres trabalhadoras sexuais, com 4,9%.

Em 2012, de um total entre 320 e 370 mil pessoas com indicação de uso de antirretrovirais no país, 307.025 faziam uso da medicação com uma cobertura entre 81% e 93% de tratamento.

O HIV foi identificado em 1983, como um retrovírus da família dos lentivírus, que não possui DNA. Seu RNA sintetiza as enzimas essenciais para sua replicação, tais como transcriptase reversa (TR), integrase e protease, alvos do tratamento antirretroviral.

A fisiopatogenia da doença é associada à deficiência imunológica. Os linfócitos (L) T-CD4 + , também denominados “auxiliares” (*helpers*), têm como função a ativação imune e o reconhecimento de microrganismos latentes. À medida que partículas virais se fixam e penetram nos LT-CD4 + , passam a se replicar dentro destas células levando à sua destruição. O organismo responde a este processo continuado de infecção e destruição celular com a reposição de novas células pela medula. Entretanto, essa capacidade de reposição é limitada, o que ocasiona redução quantitativa de LT-CD4 + , gerando imunodeficiência celular, caracterizada pela reativação de infecções latentes.

Mais recentemente, vem sendo descrito um estado permanente de ativação inflamatória, com níveis elevados de mediadores químicos, como interferon alfa e interleucinas (IL), coincidindo com a elevação da carga viral (CV). A população de LT-CD4 que reside na submucosa intestinal, denominada GALT (sigla proveniente de *gut associated lymphoid tissue*), possui predominantemente o correceptor CCR5 e sofre destruição maciça na infecção aguda, o que leva à “translocação” de produtos bacterianos para a corrente sanguínea, resultando em disfunção e ativação imunológica. A produção de linfócitos T-CD8+ citotóxicos na infecção aguda reduz a CV e torna mais lenta a progressão da doença.

Outros mediadores de inflamação, como fator de necrose tumoral (FNT, ou mais

conhecido pela abreviatura em inglês: TNF – *tumoral necrosis factor*), interleucinas (IL-1, IL-6), proteína C reativa e D-dímero, aparecem ao longo do tempo de latência clínica e acarretam risco adicional de eventos cardiovasculares.

Na década de 1990, a compreensão da dinâmica viral da infecção do HIV, com destruição e produção diária de *virions* (*turnover*), e o entendimento das etapas de replicação viral contribuíram para o modelo de “terapia antirretroviral combinada”. Esta surgiu no final da década de 1990 com a combinação dos IP, desenvolvidos naquela ocasião, com os antigos inibidores da TR análogos do nucleosídeo (INTR). O desenvolvimento das distintas classes de antirretrovirais, como os inibidores da TR não análogos do nucleosídeo (INNTR), gerou o arsenal terapêutico atual, permitindo a abordagem com esquemas iniciais e “terapia de resgate”, quando há evidências de falha terapêutica e resistência viral.

O aprimoramento dos antirretrovirais e o desenvolvimento das novas classes tornaram possível a supressão da replicação viral e da não detecção da CV plasmática, levando à redução no estado de inflamação e à melhora nas condições imunológicas, transformando a infecção do HIV em uma doença crônica. Entretanto, a sua cura ou mesmo sua erradicação ainda não estão disponíveis na prática clínica, o que implica a necessidade do uso continuado da terapia antirretroviral (TARV).

A redução da mortalidade associada à infecção pelo HIV e a melhora da qualidade de vida promovida pelos antirretrovirais foram expressivas em países que promoveram acesso ao cuidado e ao tratamento. Com o aumento da expectativa de vida, as comorbidades se tornaram mais visíveis, como doenças cardiovasculares, patologias ósseas e disfunções cognitivas.

Mais recentes são as evidências de redução da transmissibilidade do HIV com a supressão viral plasmática decorrente da TARV. Estudos envolvendo casais sorodiscordantes têm demonstrado diminuição em 96% da transmissão quando a/o parceira(o) com HIV está em tratamento. Novos estudos buscam examinar a possibilidade de eliminar a transmissão sexual em pessoas em tratamento, tornando seu uso uma importante estratégia de prevenção.

Hepatite C

O vírus da hepatite C (HCV) é um vírus RNA hepatotrópico e linfotrópico identificado em 1989. O HCV possui 6 genótipos, cada um com múltiplos subtipos. Os genótipos 1, 2 e 3 têm distribuição mundial, já os genótipos 4, 5 e 6 têm prevalência mais significativa apenas em determinadas regiões geográficas, como, por exemplo, o genótipo 4 no Egito, o genótipo 5 na África do Sul ou o genótipo 6 no Vietnã. No Brasil, a distribuição dos genótipos 1, 2 e 3 é, respectivamente, 64%, 4% e 30%.

A infecção crônica pelo HCV é problema de saúde pública mundial. Estima-se que 184 milhões de pessoas tenham sorologia (anti-HCV) positiva para o vírus C (2,8% da população mundial). No Brasil, estudo de base populacional realizado nas 26 capitais e no distrito federal mostrou uma prevalência de 1,8% de indivíduos anti-HCV positivos, sendo que 80% desta amostra mostrou-se portadora crônica do vírus por meio da detecção do HCV RNA (CV detectável). Estima-se, portanto, que cerca de 2 milhões de

indivíduos sejam portadores crônicos da hepatite C no Brasil.

História natural e manifestações clínicas

A maioria (80%-85%) dos indivíduos que se contaminam pelo HCV não consegue eliminar o vírus espontaneamente e evolui para infecção crônica. A fase crônica da infecção é definida pela persistência do HCV RNA por mais de 6 meses, podendo se estender por décadas, com desfechos variando desde infecção assintomática e sem fibrose significativa até cirrose e carcinoma hepatocelular ([Figura 23-1](#)).

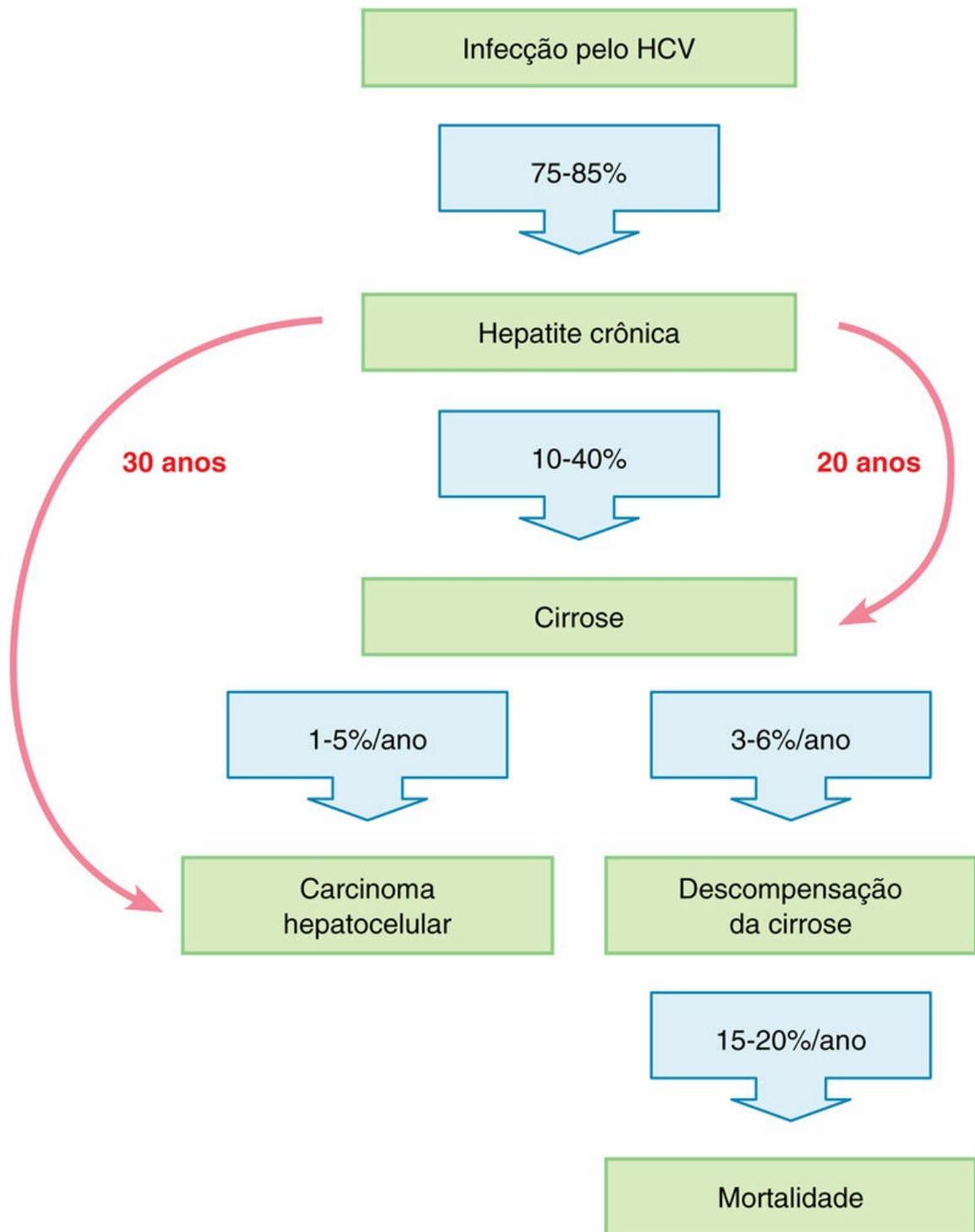


FIGURA 23-1 História natural da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV).

A taxa de progressão da fibrose é heterogênea e depende de fatores ambientais, virais e do próprio hospedeiro. Os métodos mais utilizados para avaliação do grau de fibrose hepática são a biópsia hepática e a elastografia hepática transitória. A biópsia classifica a

fibrose em estágios que variam, segundo a Classificação de Metavir, de 0 a 4, em que 0 indica ausência de fibrose e 4 indica cirrose. A elastografia fornece uma medida em quilopascals (kPa) com excelente correlação com os estágios de fibrose avaliados pela biópsia. Entre os fatores de risco associados à progressão da doença para fibrose avançada, destacam-se consumo de álcool, gênero masculino, obesidade, resistência à insulina, diabetes melito tipo 2, esteatose hepática, idade acima de 40 anos no contágio e coinfeção pelo HIV ou vírus da hepatite B. Dependendo da presença desses cofatores, entre 10% e 40% dos pacientes com HCV vão desenvolver cirrose. Uma vez que a cirrose se estabelece, pacientes têm risco anual de 1% a 5% de HCC e 3% a 6% de descompensação hepática (hemorragia por varizes esofagogástricas, ascite, encefalopatia hepática). Após um episódio de descompensação, o risco de morte em um ano é estimado em 15% a 20%.

Além das manifestações hepáticas (hepatite crônica, cirrose, carcinoma hepatocelular), o HCV está associado a diversas manifestações extra-hepáticas que são independentes do grau de acometimento hepático. Entre elas estão: crioglobulinemia mista, líquen plano, porfiria cutânea tarda e linfoma não Hodgkin de células B. A associação do HCV com componentes da síndrome metabólica, resistência à insulina e evolução para diabetes melito tipo 2 também vem sendo descrita.

Indicação de tratamento

A erradicação do HCV por meio de tratamento antiviral está associada à redução da mortalidade geral e da mortalidade relacionada com doenças hepáticas, e a diminuição da necessidade de transplante hepático, incidência de hepatocarcinoma e complicações da cirrose. Além disso, indivíduos cronicamente infectados pelo HCV têm uma diminuição na qualidade de vida em comparação com a população em geral, e a eliminação do vírus está associada à melhora da qualidade de vida.

O objetivo do tratamento da hepatite C crônica é a erradicação do vírus, avaliada pela indetectabilidade do HCV RNA 12-24 semanas após a última dose de medicação antiviral. Esse desfecho é conhecido por resposta viral sustentada (RVS) e equivale à cura da hepatite C crônica. A partir da eliminação do vírus, a inflamação hepática cessa e a fibrose passa a regredir lentamente. Entretanto, indivíduos com cirrose, especialmente em estágios avançados, podem evoluir para descompensação da cirrose e carcinoma hepatocelular a despeito da eliminação do HCV. Por isso, a cura da hepatite C deve idealmente ocorrer antes que os indivíduos evoluam para cirrose. Até recentemente, em razão da taxa de resposta viral sustentada relativamente baixa e da alta incidência de eventos adversos relacionados com as medicações, o tratamento era reservado para indivíduos com doença mais avançada ou manifestações extra-hepáticas graves. Entretanto, com o desenvolvimento de antivirais com taxas de cura acima de 90% e mínima incidência de eventos adversos, a tendência é ampliar o tratamento para indivíduos em qualquer estágio da evolução da doença. Isso, no entanto, é limitado pelo alto custo dos novos medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite C (AASLD *Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C* – disponível em <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-boxsummary-recommendations-patients-who-are-initiating-therapy-hcv> – Acessado em 30/06/2015).

Tratamento

Tratamento antirretroviral

O registro da zidovudina (AZT) pela Food and Drug Administration (FDA), em 1986, iniciou a era de utilização de terapia antirretroviral no tratamento da infecção pelo HIV. Posteriormente, foram registradas a didanosina (ddI), a zalcitabina (ddC), a estavudina (d4T) e a lamivudina (3TC), utilizadas em monoterapia até o início da década de 1990 e em terapia dupla a partir de então. Nesse período existiam poucas opções efetivas de tratamento, com limitada potência de inibição viral e pequeno impacto na morbidade e na mortalidade. Via de regra, ocorriam mutações na TR que resultavam, em alguns meses, em falha terapêutica. A sobrevida, ainda que limitada, devia-se ao emprego de profilaxia de infecções oportunistas e ao tratamento de infecções associadas.

Em 1996, o tratamento da infecção pelo HIV foi inovado com o desenvolvimento dos IP do HIV, o que possibilitou a introdução de esquemas que combinavam diferentes classes de antirretrovirais conhecidos como terapia antirretroviral altamente ativa (*highly active antiretroviral therapy – HAART*), em função de sua elevada potência de inibição da replicação viral, reduzindo a emergência de mutações de resistência.

Desde então, novas classes de antirretrovirais foram desenvolvidas, com importante impacto na mortalidade e na qualidade de vida dos pacientes. Até abril de 2015, 27 antirretrovirais, alguns utilizados apenas como adjuvante farmacológico (*booster*), e 10 combinações haviam sido aprovados para uso pela FDA e inúmeros outros estavam em avaliação.

Cada agente atua em um ponto específico do ciclo vital do HIV ([Figura 23-1](#)). Assim, um regime antirretroviral supressivo resulta na interrupção da replicação viral. Considerando a sequência do ciclo de replicação viral ([Figura 23-1](#)), as classes de antirretrovirais são:

1. Inibidor da fusão, a enfuvirtida (ENF/T20) impede a fusão à célula pelo bloqueio da glicoproteína 41 (gp 41).
2. Antagonista de correceptores, o maraviroc (MVC) ocupa o CCR5, correceptor necessário para a penetração do HIV no LT-CD4 + .
3. Inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da TR: abacavir (ABC), AZT, 3TC e tenofovir (TDF).
4. Inibidores não nucleosídicos da TR como a nevirapina (NVP), o efavirenz (EFZ), a etravirina (ETV) e a rilpivirina (RPV), que, a exemplo dos INTR e INtTR, bloqueiam a replicação do genoma viral.
5. Inibidores da integrase, como raltegravir (RAL) e dolutegravir (DTG), que impedem a integração do DNA pró-viral ao DNA no núcleo da célula hospedeira.
6. Inibidores da protease como lopinavir (LPV), atazanavir (ATV) e fosamprenavir (FPV) impedem a reorganização do vírus após sua saída do núcleo do LT-CD4 + , por meio do bloqueio do precursor que processa a poliproteína gag/pol em seus produtos finais, resultando na transformação incompleta da proteína do core viral e na geração de partículas virais não infecciosas. Darunavir (DRV) e tipranavir (TPV) são IP de segunda geração e utilizados no Brasil, na estruturação de esquemas de resgate, quando há resistência aos outros IP.

Esquemas antirretrovirais ideais devem ter poucos efeitos adversos, elevada potência de supressão viral, alta barreira genética de resistência (necessidade de grande número de mutações para que seja estabelecida resistência), poucas interações farmacológicas, número reduzido de comprimidos e utilização em dose única.

Falha terapêutica

Caracterizada pela não supressão da replicação viral, manifestada pela CV detectável após 24 semanas de tratamento ou pelo seu reaparecimento após supressão inicial. As duas principais causas de falha terapêutica são a resistência viral e a incapacidade de os antirretrovirais atingirem seus alvos por falta de adesão aos medicamentos, interações medicamentosas ou alterações da farmacocinética.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas mais frequentes, com impacto no tratamento, ocorrem entre antirretrovirais – sobretudo envolvendo a classe de IP, notadamente o ritonavir (RTV) – e medicamentos utilizados no tratamento de comorbidades, como tuberculose (TB), infecções oportunistas, neoplasias, dependência química, transtornos psiquiátricos, manifestações neurológicas, dislipidemias, doenças pépticas e hepatites virais. Interações farmacológicas podem modificar a atividade antirretroviral, potencializando ou antagonizando-a, assim como esta pode ocorrer com a atividade dos demais medicamentos com uso concomitante. Os principais mecanismos envolvidos nessas interações estão relacionados com o transporte e a distribuição (glicoproteína-P, um transportador de membrana dependente do ATP) e a biotransformação (indução ou inibição do citocromo p450, em especial o CYP3A4) de fármacos.

Bases de dados específicas devem ser consultadas na prescrição de antirretrovirais e na administração de medicamentos para outras comorbidades, tal como www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html.

Uma das interações mais importantes ocorre no tratamento da coinfeção TB/HIV. A rifampicina, utilizada no tratamento da TB, induz a fração CYP3A4, acelerando a metabolização e reduzindo o nível sérico dos IP e da NVP, o que pode ocasionar supressão incompleta da replicação do HIV. Estudos farmacocinéticos e clínicos sugerem que o EFZ pode ser utilizado nesses casos, com segurança, em sua dose habitual.

Além da rifampicina, outros medicamentos comumente empregados e que utilizam a via CYP3A4, portanto com interações com os IP, são os anticonvulsivantes, as estatinas, os anticoncepcionais orais, os antifúngicos, os benzodiazepínicos, entre outros.

Classes de antirretrovirais

Inibidores da entrada

As glicoproteínas (gp) 120 e 41 do envelope viral apresentam afinidade pelos receptores celulares CD4 e dirigem o HIV a células do sistema imune (linfócitos T,

monócitos/macrófagos) que possuem esse receptor em sua superfície. A interação da gp120 viral com o receptor CD4 celular é seguida da ligação a receptores adicionais (correceptores) de quimiocinas CCR5 e/ou CXCR4. O correceptor CCR5 é utilizado pela maior parte dos subtipos de HIV-1 em indivíduos não tratados (82%), enquanto 41% dos indivíduos tratados apresentam entrada mista (CCR5 e CXCR4 ou CXCR4 exclusiva).

Esses eventos de ligação a receptores promovem alterações na conformação do envelope viral expondo o domínio hidrofóbico da gp41 que intermedeia a fusão do vírus à membrana celular do hospedeiro em um processo que se completa no período de cerca de uma hora após o contato inicial. A gp41 e o correceptor CCR5 são alvos de dois medicamentos: o inibidor de fusão baseado em peptídeos, a ENF/T20, e o antagonista do receptor de quimiocinas CCR5, o MVC.

A ENF/T20 tem como desvantagens sua meia-vida de eliminação de 3,8 horas, o que requer seu uso a cada 12 horas por via subcutânea, implicando reações dolorosas no local de administração e formação de nódulos subcutâneos. Além disso, apresenta barreira genética baixa; uma mutação em algum dos códons 36 a 45 da gp41 determina redução de 10 vezes na suscetibilidade ao fármaco, e duas mutações reduzem a suscetibilidade em 100 vezes. Por essa razão, é necessário estruturar os esquemas de tratamento com outros antirretrovirais ativos, garantindo sua efetividade.

O MVC, ao se ligar ao receptor CCR5, promove alterações alostéricas que o tornam irreconhecível ao HIV, bloqueando, assim, sua entrada no LT-CD4+. Tem meia-vida de 16 horas, devendo ser administrado duas vezes ao dia e ter sua dose ajustada considerando-se potenciais interações medicamentosas. Cepas virais que utilizam o correceptor CXCR4 não têm sua entrada inibida pelo MVC, o que representa a grande desvantagem do medicamento, pois pressupõe a realização prévia de teste de tropismo para definir qual o receptor utilizado pelo HIV em cada indivíduo. Este teste requer estrutura tecnológica sofisticada, custo adicional e não está disponível em países com as maiores cargas da doença.

Inibidores da transcriptase reversa (TR)

Inibidores nucleosídicos/nucleotídicos

Os INTR (Tabela 23-1) são fosforilados aos seus difosfatos ou trifosfatos (TDF) ativos, ao entrarem na célula do hospedeiro. Os análogos fosforilados bloqueiam a replicação do genoma viral, inibindo, por competição, a incorporação de nucleotídeos naturais, e interrompendo, assim, o processo de conversão do RNA viral em DNA pró-viral, pela ausência de um grupo hidroxila.

Tabela 23-1

Inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa

Fármaco	Abreviatura	Dose/frequência de administrações (via oral)	Efeitos adversos/recomendações
Zidovudina	AZT	300 mg, 2x/dia	Mielotoxicidade, lipoatrofia, síndrome

			metabólica/necessidade de ajuste de dose pela FR
Didanosina	ddI		Em desuso
Estavudina	D4T		Não é mais utilizado no Brasil
Zalcitabina	ddC		Não é mais utilizado no Brasil
Lamivudina	3TC	150 mg, 2×/dia 300 mg, 1×/dia	Raramente polineuropatia periférica e pancreatite/necessidade de ajuste de dose pela FR
Abacavir	ABC	300 mg, 2×/dia 600 mg, 1×/dia	Hipersensibilidade, principalmente em indivíduos portadores do alelo HLA-B*5701
Tenofovir	TDF	300 mg, 1×/dia	Osteopenia e insuficiência renal/necessidade de ajuste de dose pela FR
Emtricitabina	FTC	200 mg, 1×/dia	Não disponível no Brasil

FR: Função renal.

Embora considerados até hoje a base do tratamento combinado, os INTR, em especial o AZT e a ddI, têm sido associados a uma significativa toxicidade, incluindo hiperlactemia, acidose láctica, neuropatias, pancreatite e perda patológica de gordura subcutânea (lipoatrofia). INTR/INtTR como o 3TC, o ABC, o TDF e a emtricitabina (FTC) parecem ser inibidores menos potentes da DNA polimerase gamamitocondrial e, assim, menos associados à toxicidade decorrente do dano mitocondrial.

Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR)

Os INNTR (Tabela 23-2) inibem não competitivamente a TR, alterando sua conformação e reduzindo sua ação. Para tanto, estes medicamentos se ligam a um bolso hidrofóbico da subunidade p66 da TR. Esta ligação induz uma alteração conformacional, base do efeito inibitório exercido sobre a enzima. Estes compostos não têm atividade sobre a DNA polimerase do hospedeiro. Os INNTR são potentes na supressão virológica, mas limitados por suas potenciais interações medicamentosas, efeitos adversos e baixa barreira genética de resistência, exceto no caso da ETV, considerada um INNTR de segunda geração. São potentes indutores de CYP450 (com exceção da rilpivirina), requerendo cuidado no uso concomitante com agentes metabolizados por esta enzima.

Tabela 23-2

Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa

Fármaco	Abreviatura	Dose/frequência de administrações (via oral)	Efeitos adversos/recomendações
Nevirapina	NVP	200 mg, 2×/dia*	Hipersensibilidade e/ou exantema severo; hepatite medicamentosa grave, mais frequentes em indivíduos com LT-CD4+ elevado (mulheres >250 e homens >400)
Delavirdina	DLV		Não é utilizado no Brasil
Efavirenz	EFZ	600 mg, 1×/dia	Sintomas neuropsiquiátricos e exantema em 1,7% dos casos; interação com o lopinavir, administração ao deitar
Etravirina	ETV	200 mg, 2×/dia	Exantema; administração após às refeições

Rilpivirina	RPV	25 mg, 1×/dia	Não está registrado no Brasil; administração junto às refeições
-------------	-----	---------------	---

* Disponível, em outros países, em apresentação de 400 mg com liberação lenta

A maioria dos INNTR geralmente é segura e bem tolerada, embora um exantema, descrito em proporção variada dos casos (5% a 34%), possa evoluir para de síndrome de Stevens-Johnson (<0,1%). Foram descritos casos de hepatite grave em mulheres em uso de NVP, quando a contagem LT-CD4+ era superior a 400 células/mm³. O EFZ está associado a sintomas relacionados com o sistema nervoso central (SNC), como sonhos vívidos, alucinações, potencial risco, quando há ideação suicida e transtornos de sono.

O EFZ é o INNTR preferido para o início de tratamento na maior parte dos países. Sua coformulação com TDF e 3TC (no Brasil), ou com TDF e FTC, nos EUA e na Europa, facilita a administração (1× ao dia) e a adesão ao tratamento.

Inibidores da integrase (INI)

Os INI (Tabela 23-3), também chamados de inibidores de transferência de cadeia da integrase (*Integrase strand transfer inhibitors* – ISTI), representam um importante avanço no desenvolvimento de antirretrovirais alguns fatores: (1) atuam em novo alvo; (2) possuem atividade contra cepas resistentes aos inibidores da TR e aos inibidores da protease; (3) pela não existência da integrase em células do hospedeiro, agem especificamente sobre o vírus; (4) baixa toxicidade. Os INI impedem a integrase viral de catalisar a formação de ligações covalentes entre o DNA viral e o DNA do hospedeiro, evitando a incorporação do DNA viral no cromossoma da célula. O INI interage com dois íons de magnésio do sítio ativo da integrase e, por meio de um grupo hidrofóbico, com o DNA viral.

Tabela 23-3

Inibidores da integrase

Fármaco	Abreviatura	Dose/frequência de administrações (via oral)	Recomendações
Raltegravir	RAL	400 mg, 2×/dia	Duplicar dose em coadministração com rifampicina; sem interação com alimento
Elvitegravir	EVG	150 mg + 150 mg de cobicistat (COBI), 1×/dia	Necessidade de uso concomitante de <i>booster</i> (Cobicistat); administração junto às refeições
Dolutegravir	DTG	50 mg, 1×/dia, (2×/dia em caso de uso prévio de INI com possibilidade de resistência)	Necessidade de ajuste quando coadministrado com indutores potentes da UGT1A/CYP3A; sem interação com alimento

Primeiro inibidor da integrase, o raltegravir (RAL) foi aprovado para uso em 2007 (2008 no Brasil), seguido pelo elvitegravir (EVG) e o dolutegravir (DTG). Este grupo de medicamentos é em geral bem tolerado e particularmente potente, reduzindo rapidamente a CV, no entanto cada um possui características próprias. O DTG apresenta uma alta barreira genética de resistência, o que é particularmente vantajoso em países onde os testes de resistência não são disponíveis e as opções de tratamento limitadas. Além disso, tem custo baixo quando produzido em larga escala e pode ser

utilizado em dose única diária, em início de tratamento.

Inibidores da protease (IP)

Entre os inúmeros antirretrovirais aprovados para uso pela FDA, nove IP (Tabela 23-4) estão disponíveis no mercado, sete deles ainda em uso, e o RTV é utilizado como *booster*, em associação com outro IP (Tabela 23-4). Esta classe de medicamentos representa um dos mais importantes componentes da terapia antirretroviral, em função de sua maior barreira genética. Entretanto, a dificuldade de seu emprego continuado e a frequência de efeitos adversos e de interações medicamentosas tornam seu uso bastante complexo.

Tabela 23-4

Inibidores da protease

Fármaco	Abreviatura	Dose/frequência de administrações (via oral)	Efeitos adversos/recomendações
Atazanavir	ATZ	Virgem de TARV: 300 mg + 100 mg RTV, 1×/dia 400 mg, 1 ×/dia Experimentado: 300 mg + 100 mg RTV, 1×/dia	Icterícia por inibição da enzima UGT1A1 e ↑ da bilirrubina indireta; necessita de pH ácido para absorção (evitar uso de antiácidos e antiulcerosos); administração junto às refeições
Darunavir	DRV	Virgem tratamento: 800 mg + 100 mg RTV, 1×/dia Experimentado: 600 mg + 100 mg RTV, 2×/dia	Administração junto às refeições
Fosamprenavir	FPV	Virgem de TARV: 1.400 mg + 100 ou 200 mg RTV, 1 × /dia, ou 700 mg + 100 mg RTV, 2×/dia Experimentado: 700 mg + 100 mg RTV, 2×/dia	Compartilha perfil mutacional com o darunavir; administração junto às refeições
Indinavir	IDV	–	Em desuso
Lopinavir	LPV	400 mg/100 mg RTV, 2×/dia Em indivíduos com menos de três mutações associadas ao LPV: 800 mg/200 mg, 1×/dia	Coformulado com RTV; interação com o EFZ; sem interação com alimento
Nelfinavir	–	–	Em desuso
Ritonavir	RTV	100 a 400 mg/dia	Usado apenas como <i>booster</i> ; administração junto às refeições
Saquinavir	SQV	1.000 mg + 100 mg RTV, 2×/dia	Administração junto às refeições
Tipranavir	TPV	500 mg + 200 mg RTV,	Sem interação com alimento

Os IP foram planejados para mimetizar substratos peptídicos virais com ligações covalentes não cliváveis. Estes compostos se ligam nos locais de corte das cadeias proteicas impedindo a enzima de promover a maturação necessária para manter sua infectividade. Por compartilharem estruturas químicas, a resistência cruzada pode ocorrer no sítio ativo da protease do HIV. Conseqüentemente, os IP necessitam ser utilizados em combinação com outros fármacos. Sua associação com o RTV em doses baixas promove a inibição do metabolismo da maioria dos IP, resultando em aumento da sua meia-vida e permitindo o uso de doses menores e intervalos maiores.

Os medicamentos da classe são metabolizados pelo citocromo p450, implicando a necessidade de cuidado na coadministração com outros fármacos metabolizados pela fração CYP3A4. Os efeitos adversos mais frequentes são síndrome metabólica induzida pela associação de dislipidemia, resistência à insulina, lipodistrofia e lipo-hipertrofia.

Os IP mais utilizados atualmente são atazanavir (ATV), lopinavir (LPV), darunavir (DRV) e tipranavir (TPV). No Brasil, ATV e LPV são alternativas no tratamento inicial, e os IP de segunda geração (DRV e TPV), atualmente reservados para segunda linha de tratamento, em situações de intolerância à outros IP, e no resgate terapêutico, em função de sua barreira genética. Nas diretrizes norte-americanas e europeias, DRV é o IP preferencial para início de tratamento.

Fármacos contra o vírus da hepatite C

O tratamento a hepatite C evoluiu rapidamente nas últimas duas décadas. A primeira medicação utilizada na década de 1990 foi o Interferon-alfa em monoterapia, que, após um desgastante curso de 48 semanas de tratamento com aplicações subcutâneas três vezes por semana, alcançava taxas de cura inferiores a 10%. O tratamento evoluiu rapidamente, observando-se melhora dos resultados com a associação da ribavirina ao interferon, e posteriormente, pela substituição do interferon convencional pelo interferon peguilado (interferon-alfa peguilado), também associado a ribavirina. Em 2013, foram lançados antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C (HCV), capazes de alcançar RVS acima de 90%, com 12 semanas de tratamento por via oral, sem a necessidade de uso de interferon, e com mínima incidência de eventos adversos (Figura 23-2).

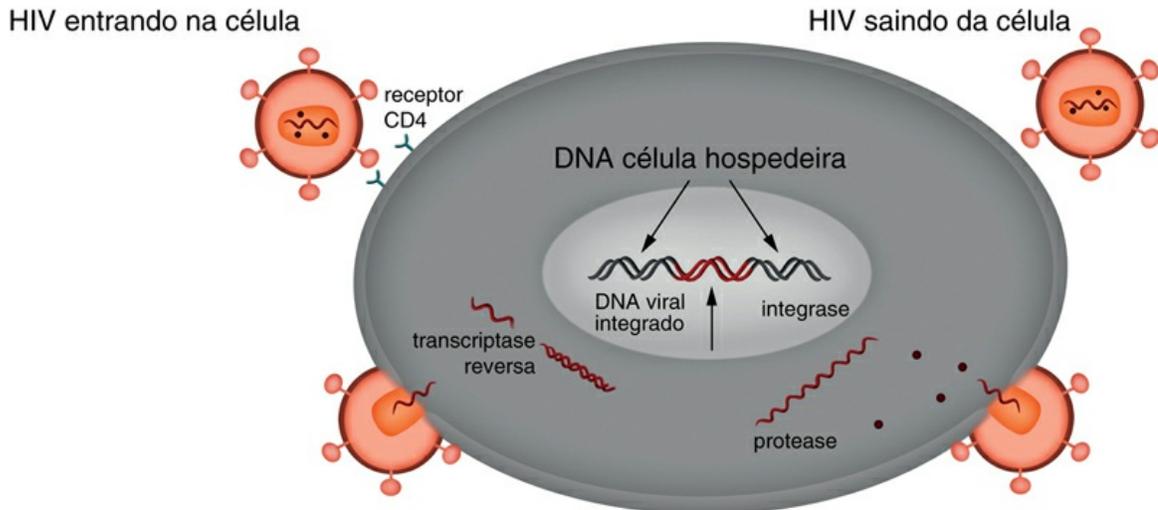


FIGURA 23-2 Replicação do HIV no LT-CD4+ e alvos da terapia antirretroviral.

Peguilado alfa e Interferon-alfa peguilhado

O interferon foi utilizado para tratamento da hepatite C mesmo antes do HCV ser identificado. Em 1984, o interferon-alfa foi utilizado para o tratamento de 10 pacientes portadores do que era chamado, na época, hepatite não A e não B. Após a descoberta do HCV e o desenvolvimento de testes para sua detecção, a análise de amostras congeladas mostrou que aqueles indivíduos eram portadores do HCV e que um dos 10 pacientes foi o primeiro indivíduo a ser tratado com sucesso para hepatite C.

Diversos mecanismos de ação são atribuídos ao interferon-alfa, entre eles a indução de enzimas que degradam ativamente os ácidos nucleicos virais e inibem a síntese de proteínas virais. O interferon-alfa também induz a síntese e a apresentação de proteínas do complexo de histocompatibilidade principal classes I e II, envolvidas na apresentação de epítomos virais aos LT-CD4+ e LT-CD8+. Por meio desses mecanismos, o interferon-alfa está associado à redução da taxa de produção de *virions*, à indução de estado antiviral nas células não infectadas e à indução da lise celular imunomediada de células infectadas.

O interferon-alfa “convencional” era administrado no tratamento do HCV na dose de 3.000.000 UI por via subcutânea três vezes por semana por períodos de 24 a 48 semanas. Essa forma de administração do interferon estava associada a um nível sérico variável e, conseqüentemente, a uma inibição intermitente da replicação do HCV entre as aplicações. A isso, era atribuída parte da baixa RVS alcançada. Inteferons-alfa com maior meia-vida foram desenvolvidos por meio da peguilação, que consiste no acréscimo de uma molécula de polietilenoglicol ao interferon. Dois interferon peguilados são amplamente utilizados no tratamento da hepatite C, o interferon peguilado alfa-2a e o alfa-2b, respectivamente, com 40 e 12 kilodaltons, e meia-vida de 75 e 30 horas. Os interferon-peguilados permitiram a redução do número de aplicações para uma vez por semana, por via subcutânea, nas doses de 180 µg para o alfa-2a e de

1,5 µg/kg para o alfa-2b. O tempo de tratamento foi mantido em 24 a 48 semanas na maioria das situações.

Além da eficácia limitada em termos de RVS ([Figura 23-2](#)), o interferon-alfa, seja na forma convencional ou peguilada, está associado a uma taxa significativa de eventos adversos. Nas primeiras semanas de aplicação de interferon é frequente (30%-60%) a ocorrência de cefaleia, febre, mialgia, calafrios e artralgia. Após as primeiras semanas, a intensidade desses eventos é amenizada, porém passam a ser mais frequentes a fadiga, a irritabilidade, a depressão, a anorexia, a perda de peso e a insônia. Reações cutâneas, incluindo reação no local de aplicação, foram descritas em 20%-30% dos pacientes tratados. O interferon também tem ação sobre a medula óssea, causando redução, por vezes acentuada, das contagens de leucócitos e plaquetas. Esses eventos adversos em conjunto eram responsáveis pela diminuição da dose das medicações em 20%-30% dos pacientes tratados, e pela necessidade de interrupção do tratamento em 10%-20% dos casos. A incidência de eventos adversos graves e a interrupção do tratamento eram proporcionais à gravidade da doença hepática, ou seja, mais frequentes nos que mais necessitavam do tratamento, aqueles com fibrose avançada e cirrose.

Ribavirina

A ribavirina é um análogo da guanossina, com efeito antiviral de amplo espectro e mecanismo de ação pouco conhecido. Usado em monoterapia tem mínimo efeito na CV do HCV. Entretanto, em associação com o interferon, aumenta a resposta inicial e, especialmente, diminui significativamente a taxa de recidivas virais após o final do tratamento. As primeiras tentativas de uso da ribavirina no tratamento da hepatite C ocorreram no início da década de 1990. Porém, apenas após dois grandes ensaios clínicos randomizados, em 1998, terem mostrado a superioridade da associação do interferon-alfa com ribavirina em relação ao tratamento com interferon em monoterapia, é que a ribavirina tornou-se fundamental no arsenal terapêutico na hepatite C, fazendo parte, inclusive, das novas combinações baseadas em antivirais de ação direta.

A ribavirina, disponível no Brasil em cápsulas de 250 mg, é administrada por via oral duas vezes ao dia. A dose varia conforme o peso do paciente e o genótipo do vírus. A dose habitual é 1.000 mg para pacientes com menos de 75 kg e de 1.250 mg para pacientes com 75 kg ou mais, objetivando-se, sempre, dose superior a 11 mg/kg/dia.

A ribavirina em monoterapia não consegue provocar a eliminação do HCV. O resultado da sua associação aos esquemas com interferon estão descritos na [Figura 23-3](#). O principal efeito adverso associado à ribavirina é a anemia hemolítica, dose-dependente, o que pode exigir redução de dose, transfusões de sangue e mesmo suspensão da medicação. A principal contraindicação ao uso da ribavirina é a insuficiência renal, sendo a anemia prévia ao tratamento uma contraindicação relativa.

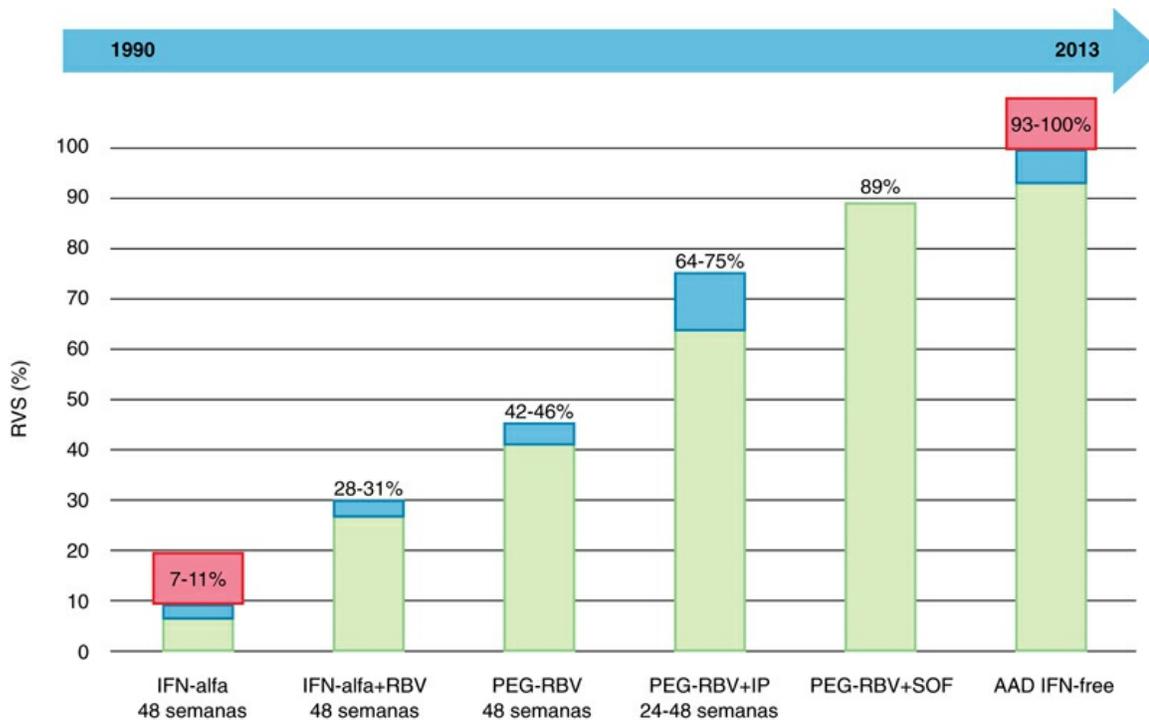


FIGURA 23-3 Evolução do tratamento da hepatite C crônica. Adaptado de: Stift J. Dissertação de Mestrado, UFRGS 2015. RVS – resposta viral sustentada. IFN: interferon; RBV: ribavirina; IP: inibidores de protease de 1ª geração; SOF: sofosbuvir; AAD: antivirais de ação direta; IFN-Free: tratamento livre de interferon.

Antivirais de ação direta (DAA)

A progressiva compreensão da estrutura do HCV e de sua replicação levou ao desenvolvimento de pequenas moléculas ativas contra diferentes enzimas atuantes nas diferentes fases de seu ciclo vital. Dessa forma, a primeira geração de antivirais de ação direta, boceprevir e telaprevir, foi desenvolvida e passou a constituir o tratamento do HCV genótipo 1 em 2011, ainda em associação com o interferon peguilado e a ribavirina. A partir de então, diversos DAA vêm sendo desenvolvidos, muitos já em uso clínico. Os antivirais em fases mais avançadas de desenvolvimento clínico estão listados na [Tabela 23-5](#). Para facilitar a memorização da classe farmacológica, pode-se usar o seguinte recurso: aqueles terminados em “previr” são IP, aqueles terminados em “buvir” são análogos ou não análogos nucleotídeos, e aqueles terminados em “asvir” são inibidores da NS5A.

Tabela 23-5

Antivirais de ação direta utilizados no tratamento da hepatite C

Classe farmacológica	Geração/onda	Composto	Fase de desenvolvimento clínico
Inibidores da protease NS3-4a	1ª geração	Telaprevir	Aprovados em 2011 e substituídos pelos

	1ª onda	Boceprevir	novos DAA
	1ª geração 2ª onda	Simeprevir Paritaprevir + ritonavir	Aprovados
	1ª geração 2ª onda	Asunaprevir Vaniprevir Vedroprevir Sovaprevir	Aprovado
	2ª geração	Grazoprevir	Aprovado
Análogos núcleos(t)ídeos		Sofosbuvir	Aprovado
		MK-3682, ACG-3422 AL-335	Em desenvolvimento
Inibidores não nucleosídeos da RNA polimerase do HCV		Dasabuvir	Aprovado
		Beclabuvir	Em desenvolvimento
		GS-9669	Em desenvolvimento
Inibidores da NS5A	1ª geração	Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir	Aprovados
	2ª geração	Elbasvir GS-5816 ACH-3102	Aprovado (Elbasvir)

A [Tabela 23-6](#) descreve a via de excreção dos DAA, a necessidade de ajuste na insuficiência renal (IR), os efeitos adversos e os principais aspectos relacionados a interações medicamentosas. Para detalhes relativos a interações medicamentosas relacionadas a fármacos utilizados no tratamento da hepatite C, sugere-se consultar o site www.hep-druginteractions.org, da Universidade de Liverpool.

Tabela 23-6

Excreção, ajuste na insuficiência renal, efeitos adversos e interações medicamentosas

Fármaco	Excreção	Dose na insuficiência renal (IR)	Efeitos adversos	Interações medicamentosas
Sofosbuvir	80% renal 15% intestinal	dose reduzida se TFG <30 mL/min Estudos sugerem doses em dias alternados	Cefaleia e fadiga ↑ de creatinoquinase, amilase e lipase sem impacto clínico	Indutores da glicoproteína-P reduzem a concentração plasmática e não devem ser utilizados: rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva-de-são-joão O uso combinado com amiodarona está contraindicado em função do risco de bradiarritmias graves
Sofosbuvir Ledipasvir	80% renal 99% biliar	dose reduzida se TFG <30 mL/min Estudos sugerem doses em dias alternados	Fadiga e cefaleia	Idem anterior, cautela no uso associado a digoxina, dabigatran, anlodipina, carvedilol e ciclosporina Rosuvastatina e outras estatinas podem ter seu nível sérico aumentado; evitar uso ou monitorar efeitos adversos Administração concomitante de antiulcerosos ↓ a absorção do

				ledipasvir Associação com amiodarona está contraindicada em função do risco de bradiarritmias graves
Simeprevir	99,9% biliar	Não é necessário ajuste	<i>Rash</i> cutâneo, fotossensibilidade, prurido e náusea, hiperbilirrubinemia (10%)	Associação contraindicada com indutores ou inibidores da CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, eritromicina, claritromicina, rifampicina, itraconazol, fluconazol, dexametasona sistêmica, cisaprida, efavirenz, etravirina, nevirapina, ritonavir e inibidores da protease do HIV Ajuste de dose necessário com: varfarina, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da HMG Co-A redutase e benzodiazepínicos. Ciclosporina aumenta nível sérico de simeprevir
Daclatasvir	90% intestinal 10% renal	Não é necessário ajuste	Fadiga, cefaleia e náusea	Associação contraindicada com carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, dexametasona sistêmica, por ser substrato da CYP3A4 e da glicoproteína-P, na qual atua como inibidor Redução de dose do daclatasvir associado a atazanavir/ritonavir, antirretrovirais contendo cobicistate, claritromicina, e antifúngicos como o itraconazol e o cetoconazol Se uso associado com efavirenz, a dose do daclatasvir deve ser aumentada para 90 mg/dia Sugere-se monitorização mais intensa em caso de uso associado de digoxina ou dabigatrana
Dasabuvir Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir	Biliar e intestinal/Intestinal	Não é necessário ajuste	Fadiga e náusea	O ritonavir é um potente inibidor da CYP3A4, contraindicando seu uso associado a derivados da ergotamina, estatinas, midazolam, salmeterol, sildenafil, amiodarona, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, antifúngicos azólicos, antibióticos macrolídeos, efavirenz, etravirina e nevirapina. Ritonavir não deve ser associado a atazanavir e darunavir

Na [Tabela 23-7](#) estão descritos os esquemas terapêuticos indicados para o tratamento dos genótipos do HCV mais frequentes no Brasil (1, 2 e 3) pelas duas principais associações científicas internacionais que congregam especialistas em hepatologia, a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C e a European Association for the Study of the Liver (EASL). No Brasil, em 2015, foram aprovados para uso o sofosbuvir, o daclatasvir e o simeprevir, e estão em processo de aprovação o ombitasvir, o paritaprevir/ritonavir, o dasabuvir e a coformulação de sofosbuvir mais ledipasvir. A apresentação e a posologia das medicações utilizadas no tratamento estão na [Tabela 23-8](#).

Tabela 23-7**Esquemas de tratamento para hepatite C**

	Esquema de tratamento	Tempo de tratamento	Disponibilidade no Brasil em 2015/Previsão de disponibilidade em 2017
HCV genótipos 1a ou 1b	Interferon peguilado alfa* Ribavirina Sofosbuvir	12 semanas	SIM
	Interferon peguilado alfa Ribavirina Simeprevir	12-48 semanas	SIM
	Sofosbuvir/ Ledipasvir +/-Ribavirina	8-12 semanas em não cirróticos sem ribavirina Em cirróticos: 12 semanas com ribavirina ou 24 semanas sem ribavirina	NÃO/SIM
	Dasabuvir Paritaprevir/ Ritonavir/Ombitasvir* +/-Ribavirina	12 semanas no genótipo 1b. No genótipo 1 ^a , 12 semanas com ribavirina 24 semanas no genótipo 1a com cirrose	NÃO/SIM
	Sofosbuvir + Simeprevir +/-Ribavirina	12 semanas em não cirróticos ou em cirróticos com ribavirina 24 semanas em cirróticos sem ribavirina	SIM
	Sofosbuvir + Daclatasvir +/-Ribavirina	12 semanas em não cirróticos ou em cirróticos com ribavirina 24 semanas em cirróticos sem ribavirina	SIM
HCV genótipo 2	Interferon-peguilado Alfa + Ribavirina + Sofosbuvir	12 semanas	SIM
	Sofosbuvir + Ribavirina	12 semanas em não cirróticos 16-20 semanas em cirróticos	SIM
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12 semanas	SIM
HCV genótipo 3	Interferon peguilado alfa* Ribavirina/Sofosbuvir	12 semanas	SIM
	Sofosbuvir + Ribavirina	24 semanas em não cirróticos Esquema não indicado em cirróticos em função da baixa taxa de resposta	SIM
	Sofosbuvir + Daclatasvir +/-Ribavirina	12 semanas em não cirróticos sem ribavirina 24 semanas em cirróticos com ribavirina	SIM

* A AASLD não recomenda qualquer esquema contendo interferon para o tratamento dos portadores do genótipo 1. Tampouco indica esquemas com daclatasvir, já que este ainda não obteve registro nos Estados Unidos.

Tabela 23-8**Apresentação, via de administração e posologia dos fármacos no tratamento da**

hepatite C

Fármaco	Apresentação	Via de administração	Posologia
Interferon peguilado alfa	Alfa-2a: seringas preenchidas com 180 µg Alfa-2b ampolas 50 µg/mL	Subcutânea	Alfa-2a: 1 seringa 1 vez por semana Alfa-2b: 1,5 µg/kg/semana
Ribavirina	Cápsulas de 250 mg	Oral	<75 kg: 1.000 mg ≥75 kg: 1.250 mg Dividido em 2 vezes ao dia
Sofosbuvir	Comprimidos de 400 mg	Oral	400 mg, 1 vez ao dia
Simeprevir	Cápsulas de 150 mg	Oral	150 mg, 1 vez ao dia
Daclatasvir	Comprimidos de 30 e 60 mg	Oral	60 mg 1 vez ao dia; 30 mg nos casos em que é indicada redução de dose
Sofosbuvir/ Ledipasvir*	Comprimidos contendo 400 mg de sofosbuvir e 90 mg de ledipasvir	Oral	400/90 mg, 1 vez ao dia
Dasabuvir	Comprimidos 250 mg	Oral	250 mg, 2 vezes ao dia
Paritaprevir/ Ritonavir/Ombitasvir*	Comprimidos contendo paritaprevir 75 mg, ombitasvir 12,5 mg e ritonavir 50 mg		150/25/100 mg, 1 vez ao dia

Caso clínico

F. G. V., 34 anos, masculino, branco, relacionamento estável, realiza teste anti-HIV por solicitação de seu clínico, que, consultado por astenia e perda de peso, identifica lesões orais sugestivas de candidíase. O resultado do teste é reagente. O exame físico mostra emagrecimento importante, mucosas descoradas, linfadenopatias cervicais e candidíase oral extensa, sem alterações ao exame do tórax e abdome, sem alterações neurocognitivas. Exames laboratoriais evidenciam pequenas alterações de enzimas hepáticas, taxa de filtração glomerular (TFG) normal, VDRL negativo, anemia e leucopenia, anti-HCV reagente e HBSAg não reagente. O teste tuberculínico (Mantoux, PPD) foi não reator e o RX de tórax normal. A contagem de LT-CD4+ mostra 180 cels/mm³ e uma CV de 243.600 cópi as/mm³. O teste anti-HIV de sua parceira foi não reagente, mas teve exposição sexual recente e deverá repeti-lo.

Qual a conduta inicial e qual o tratamento de escolha para este paciente?

De acordo com o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos do MS e evidências disponíveis na literatura, considerando a contagem de LT-CD4+ <200 cels/mm³, inicia-se cotrimoxazol – SMX + TMP (800/160 mg 3 ×/semana) com plano de mantê-lo até que a contagem de LT-CD4+ se eleve para níveis superiores a 200 cels/mm³ por pelo menos três meses. Esta abordagem objetiva prevenir o desenvolvimento de pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecii* (Pneumocistose ou PCP), estratégia denominada profilaxia primária que também previne a neurotoxoplasmose por reativação do *Toxoplasma gondii*. Em caso de efeito adverso ao SMX + TMP, a alternativa é a dapsona na dose de 100 mg/dia, que, associada à pirimetamina (50 mg/semana), também previne a infecção pelo toxoplasma.

Para o tratamento da candidíase oral, considerando a extensão, recomenda-se o uso de fluconazol, em dose entre 100 e 200 mg/dia, por 7 a 14 dias, pela sua efetividade, palatabilidade, facilidade de administração e custo.

A prescrição de vacinas pode ser postergada até a recuperação imunológica parcial (LT-CD4+ ≥ 200 cels/mm³). A reconstituição imune reduz o risco de reativação de agentes vivos atenuados presentes em algumas vacinas e favorece uma resposta imunológica mais consistente. Todo o calendário nacional de vacinas deve ser oferecido. Na prescrição daquelas com agentes vivos atenuados (varicela, poliomielite oral, rubéola, febre amarela, sarampo e caxumba), deve-se levar em conta a análise individual do risco-benefício.

A terapia antirretroviral deve ser iniciada após orientação sobre seu efeito na infecção pelo HIV, as doses dos medicamentos, seus efeitos adversos e a importância da adesão ao esquema terapêutico. A disponibilização de antirretrovirais coformulados otimiza a adesão pela redução no número de comprimidos e na frequência das tomadas.

Na presente situação, de acordo com o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para o manejo da infecção pelo HIV em adultos do MS, periodicamente revisado, recomenda-se o uso de TDF + 3TC + EFZ em dose fixa combinada. A associação do TDF ao 3TC tem perfil de toxicidade favorável, sendo suas maiores desvantagens a redução da densidade óssea e a nefrotoxicidade do TDF, esta última particularmente importante em negros, idosos, portadores de diabetes e hipertensão e no uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos. No caso de nefropatia preexistente, o TDF deve ser substituído por AZT ou por ABC.

EFV administrado uma vez ao dia facilita a adesão e promove a supressão viral por longo prazo com um perfil de toxicidade favorável. Seus efeitos adversos sobre o SNC costumam desaparecer após o primeiro mês de uso, embora devam ser considerados criteriosamente em pessoas com depressão e risco de suicídio. Erupções cutâneas, se acompanhadas adequadamente, não obrigam a interrupção do tratamento. No caso de necessidade de substituição do EFZ, a NVP deve ser utilizada, sempre levando em conta sua potencial toxicidade hepática, a possibilidade de produzir exantema e o risco de ocorrência de Síndrome de Stevens-Johnson. No caso de impossibilidade de uso de INNTR, recomenda-se sua substituição por IP associado ao RTV, sendo o LPV/R a primeira opção e o ATV/R a segunda.

Um dos principais objetivos da TARV é a reconstituição imunológica. O início da TARV, com baixa contagem de LT-CD4 + , pode ocasionar o desenvolvimento da síndrome inflamatória associada à reconstituição imune (SIR). Esta é caracterizada pelo surgimento de sinais e sintomas ou piora do quadro de doenças oportunistas preexistentes, diagnosticadas ou não (infecções fúngicas, virais, ou bacterianas, neoplasias ou fenômenos autoimunes), geralmente ocorrendo nas 12 primeiras semanas de tratamento e acompanhada da redução da CV e aumento da contagem de LT-CD4 +. Nestas situações, a TARV deve ser mantida e considerado o uso de corticoide.

A coinfeção HIV/VHC implica a aceleração da progressão da doença hepática, maior risco de cirrose e redução da sobrevivência. De forma geral, a abordagem deve ser

realizada com o início da terapia antirretroviral e o controle da infecção do HIV para depois iniciar o tratamento da hepatite C. As condições para que seja iniciado o tratamento com interferon são: a supressão da replicação do HIV, a estabilidade clínica (ausência de infecções oportunistas nos últimos seis meses) e a contagem de LT-CD4+ >350 cels/mm³. Entretanto, o recente desenvolvimento de antivirais de ação direta vem determinando que em situações de dano hepático mais leve, deve-se aguardar a disponibilização de novos medicamentos para o tratamento do VHC, utilizando esquemas sem interferon. Possivelmente, os critérios para tratar a hepatite C na coinfeção modifiquem com a mudança e a ampliação do arsenal terapêutico para o VHC.

No caso clínico descrito, recomenda-se o acompanhamento multiprofissional com acolhimento, estabelecimento de vínculo e de ações de adesão ao tratamento. A periodicidade das consultas está vinculada à situação de cada paciente em particular. Na introdução dos antirretrovirais, é recomendado um retorno em um período de até 14 dias, para acompanhamento de efeitos adversos e dificuldades com o tratamento. Consultas adicionais devem ser previstas para a realização de exames de monitoramento: CV e contagem de LT-CD4+ após 2 a 3 meses do início da medicação, e, periodicamente a cada 3 a 4 meses. Exames de monitoramento da função hepática e renal devem ser repetidos em intervalos de 3 a 6 meses no uso de TARV. Outros exames como glicemia, VDRL, anti-HCV e avaliação de risco cardíaco podem ser realizados anualmente.

Situações Especiais

1. Na possibilidade de infecção a partir de parceiro com uso prévio ou em uso de TARV, a possibilidade de resistência primária ao HIV deve ser considerada e uma genotipagem pré-tratamento é recomendada.
2. Se a contagem de LT-CD4+ for entre 200 e 500 cels/mm³, a recomendação do uso de antirretrovirais deve ser mantida sem a necessidade de profilaxia primária das infecções oportunistas e, nesta situação, deve ser realizada imunização para *Influenzae* (anual), pneumococo, além de hepatite B e A naqueles não expostos (Anti-HBc, HBsAg, Anti-HBs e Anti-HVA não reagentes). No caso de contagem de LT-CD4+ superior a 500 cels/mm³, terapia antirretroviral deve ser oferecida e prescrita conforme decisão compartilhada entre médico e paciente.
3. Desde 2014, o MS vem recomendando o início da TARV em todas as pessoas vivendo com HIV independentemente de sintomas ou contagem de L-TCD4+ em estratégia denominada "testar e tratar", recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que objetiva a redução da transmissão do HIV por meio da supressão viral. Além disso, crescem as evidências da TARV na redução do dano inflamatório, mesmo em situações de pequeno dano imunológico e do benefício clínico em relação ao desenvolvimento de AIDS e tuberculose, quando L-TCD4+ superior a 550 cels/mm³.
4. Caso a contagem LT-CD4+ seja ≤100 cels/mm³, outras profilaxias primárias, como a profilaxia para a meningite criptocócica, devem ser consideradas.
5. Em gestantes devem-se considerar recomendações específicas quanto ao momento de início dos antirretrovirais em relação ao período gestacional, além

de esquemas terapêuticos.

6. Caso VDRL reagente ou o paciente apresente quadro clínico sugestivo de sífilis, o diagnóstico deve ser confirmado com teste treponêmico e punção líquórica, para investigar a possibilidade de neurosífilis. Manifestações neurológicas ou oftalmológicas, sinais de sífilis terciária (aortite, gomas sífilíticas), sífilis latente ou tardia, VDRL $\geq 1:16$ ou RPR $\geq 1:32$ e queda inadequada ou ausência de queda dos títulos de VDRL indicam o procedimento.
7. Se na repetição do teste tuberculínico, a ser feita anualmente, o resultado mostrar induração $>5\text{mm}$ deve-se excluir a possibilidade de tuberculose ativa por meio de critérios clínicos, exame de escarro e exame radiológico de tórax. Excluída tuberculose ativa, o tratamento da infecção latente com isoniazida está indicado.
8. A concomitância da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) implica a inclusão do TDF e do 3TC no esquema inicial. Na contraindicação ao uso de TDF, incluir adicionalmente o entecavir (ETV) na dose de 0,5 a 1 mg/dia, antiviral ativo contra o HBV, reforçando a adesão, pois o ETV possui atividade antirretroviral e pode selecionar a mutação M184V, capaz de conferir resistência a ele e ao 3TC. A interrupção de antirretrovirais ativos contra o HBV pode causar dano hepático grave por reativação da hepatite viral.
9. Se indicado o uso de interferon e ribavirina, deve ser evitado o uso de AZT no esquema antirretroviral, em função da potencialização de mielotoxicidade.

Referências

- Watts S. *Epidemics and history: diseases, power and imperialism*. New Haven: Yale University Press; 1997.
- Reed W, Carroll J. The prevention of yellow fever. *Public Health Pap Rep*. 1901;27:113–129.
- Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Sep 6;102(36):12891–12896.
- Basler CF, Woo PC. Editorial overview: emerging viruses. *Curr Opin Virol*. 2014 Apr5; v-v10.
- Luria SE. Bacteriophage: an essay on virus reproduction. *Science*. 1950 May 12;111(2889):507–511.
- Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. *Science*. 1949 Jan 28;109(2822):85–87.
- P, Lipkin WI. The search for meaning in virus discovery. *Curr Opin Virol*. 2011 Dec;1(6):620-3.
- Menendez-Arias L, Gago F. Antiviral agents: structural basis of action and rational design. *Subcell Biochem*. 2013;68:599–630.
- UNAIDS. UNAIDS Report on the Global AIDS epidemics 2013. 2013.
- Brasil MS. *Boletim Epidemiológico HIV/AIDS*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012 Jun;9(2):139–147.
- Ho DD. Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo. *J Clin Invest*. 1997 Jun 1;99(11):2565–2567.
- Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):258–271.

- Puhan MA, Van Natta ML, Palella FJ, Addessi A, Meinert C. Excess mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: temporal changes and risk factors. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):947–956.
- Webster DP, Kennerly P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *The Lancet*. [Review]. 21 March 2015;385(9973):1124–35.
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):S45–S57.
- Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–1342.
- Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MRA, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13(60):1–12.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S35–S46.
- Hla-Hla Thein QY, Gregory JDore, Murray D, Krahn. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418–431.
- Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease*. [Review Article]. 2014;46:S165–S173.
- Yasuji Arase FS, Yoshiyuki Suzuki, Norio Akuta, Masahiro Kobayashi, Yusuke Kawamura, Hiromi Yatsuji, Hitomi Sezaki, Tetsuya Hosaka, Miharuru Hirakawa, Kenji Ikeda, Hiromitsu Kumada. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49(3):739–744.
- Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):923–930.
- Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):833–844.
- Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20;147(10):677–684.
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584–2593.
- Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):329–337.
- Bezemer G, Gool ARV, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, et al. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. *BMC Gastroenterology*. 2012;12(11):1–12.
- Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2002;35(3):704–708.
- Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(2):230–236.
- EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):199–236.
- Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr;2(4):a007161.

- Tang MW, Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012 Jun 18;72(9):e1-25.
- Catanzaro LM, Slish JC, DiCenzo R, Morse GD. Drug interactions with antiretrovirals. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2004 Jun;1(2):89-96.
- Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, Feng Y, Kennedy PE, Murphy PM, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science*. 1996 Jun 28;272(5270):1955-1958.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, et al. Identification of a major coreceptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. 1996 Jun 20;381(6584):661-666.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, Smyth RJ, Samson M, Peiper SC, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell*. 1996 Jun 28;85(7):1149-1158.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996 May 10;272(5263):872-877.
- Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, Brumme CJ, Henrick BM, Wynhoven B, et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naive individuals. *J Infect Dis*. 2005 Aug 1;192(3):466-474.
- Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, Plettenberg A, Staszewski S, Hoepelman AI, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med*. 2005 Nov;11(11):1170-1172.
- Dudley MN. Clinical pharmacokinetics of nucleoside antiretroviral agents. *J Infect Dis*. 1995 Mar;171(Suppl 2):S99-112.
- Nolan D, Mallal S. Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms. *Antivir Ther*. 2004 Dec;9(6):849-863.
- Moyle G. Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria. *Antivir Ther*. 2005;10(Suppl 2):M47-52.
- de Bethune MP. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: a review of the last 20 years (1989-2009). *Antiviral Res*. 2010 Jan;85(1):75-90.
- Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL. Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part II. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, entry and fusion inhibitors, integrase inhibitors, and immune reconstitution syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):563-569: quiz 9-70.
- Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Apr 15;35(5):538-539.
- Blanco JL, Martinez-Picado J. HIV integrase inhibitors in ART-experienced patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012 Sep;7(5):415-421.
- Santos MLA, Albuquerque MG, Brito MA. Integrase: um alvo terapêutico importante no combate à infecção HIV/AIDS. *Rev Virtual Quim*. 2014;6(4):937-954.
- Grobler JA, Stillmock K, Hu B, Witmer M, Felock P, Espeseth AS, et al. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 May 14;99(10):6661-6666.
- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1807-1818.
- Barnhart M, Shelton JD. ARVs: the next generation. Going boldly together to new frontiers of HIV treatment. *Glob Health Sci Pract*. 2015 Mar;3(1):1-11.
- Eron Jr JJ. HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30(Suppl 2):S160-S170.
- Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Sep;28(3):371-402.

- Pawlotsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S87–99.
- Thomas HC, Torok ME, Forton DM, Taylor-Robinson SD. Possible mechanisms of action and reasons for failure of antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1999;31(Suppl 1):152–159.
- Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*. 2006 Sep;55(9):1350–1359.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1485–1492.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1426–1432.
- Gish RG. Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Jan;57(1):8–13.
- Ioannidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, Lau J, Sacks HS. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med*. 1996 Jan 22;156(2):177–188.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards Jr JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503–535.
- Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Dec 1;46(4):456–462.
- French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004 Aug 20;18(12):1615–1627.

Farmacologia Fúngica

Régis Adriel Zanette

Fungos são microrganismos oportunistas que podem causar infecção em indivíduos imunodeprimidos e imunocompetentes. Infecções por fungos (micoses) podem ser cutâneas/subcutâneas, colonização de mucosas e sistêmicas. Infecções fúngicas nosocomiais representam uma parte expressiva das infecções hematógenas e estão associadas a elevados índices de mortalidade. No entanto, as micoses cutâneas superficiais causadas por fungos queratinofílicos, conhecidas por dermatofitoses, compreendem o maior número de casos na clínica médica.

Fungos dermatófitos causam infecções conhecidas como *tinea*, ou tinha, em tecidos queratinizados como: pele (tinha *corporis*, tinha *pedis*, tinha *cruris*, pé de atleta etc.), cabelo (tinha *capitis*) e unhas (onicomicose). Esses fungos podem ser divididos em três categorias: antropofílicos, compreendendo espécies que predominantemente infectam humanos; zoofílicos, espécies que causam doença em animais e ocasionalmente em humanos; e geofílicos, compreendendo espécies que têm o solo como habitat natural e têm potencial para infectar humanos e animais. As lesões são caracterizadas por serem circulares, descamativas e terem bordas elevadas e eritematosas. As lesões causadas por fungos zoofílicos e geofílicos causam maior reação inflamatória, mas todas são bastante pruriginosas e apresentam crescimento centrífugo. Em razão da dificuldade em crescer em temperaturas acima de 37°C, esses fungos raramente conseguem penetrar tecidos mais profundos e disseminar-se para órgãos internos, principalmente em indivíduos imunocompetentes. Contudo, em função do caráter zoonótico e da alta capacidade de disseminação e contaminação de ambientes, a abordagem terapêutica das dermatofitoses é fundamental, sendo preconizado tratamento por via tópica em lesões isoladas e/ou por via sistêmica nos casos mais disseminados.

Fármacos antifúngicos

O tratamento das doenças fúngicas teve incremento considerável nos últimos anos com a introdução de novos fármacos e a melhor compreensão dos aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos mesmos. Por outro lado, o surgimento de cepas resistentes a várias classes de antifúngicos tem ofuscado as novas descobertas e desafiado cientistas e clínicos, principalmente no tratamento de pacientes

imunodeprimidos. As classes de fármacos estão resumidas na [Tabela 24-1](#).

Tabela 24-1

Principais classes de fármacos utilizadas no tratamento das infecções fúngicas

Classe	Fármaco	Via de administração	Mecanismo de ação	Indicação terapêutica	Efeitos adv
Alilaminas	Terbinafina	Oral, tópico	Inibição da enzima esqualeno-epoxidase, bloqueando a formação do ergosterol presente na membrana plasmática	Dermatofitoses(tinhas, onicomicose)Esporotricose(em combinação com itraconazol)	Raros (cefa descont gastrint
Azóis	Cetoconazol Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Miconazol Voriconazol	Oral, tópico Tópico, Oral, IV Oral, IV Tópico Oral	Inibição da enzima 14 α -esterol desmetilase, comprometendo a biossíntese do ergosterol	Ampla atividade contra infecções sistêmicas causadas por fungos filamentosos e leveduriformes	Náuseas, e das enz hepaticetocon causar hepatoinibição produção de testosteor cortisol Interaçõ medica signific
Equinocandinas	Anidulafungina Caspofungina Micafungina	IV IV IV	Inibição da síntese de 1,3- β -D-glucano, um componente essencial da parede celular fúngica	Aspergilose, candidíase	Flebite, cef, descont gastrint
Poliênicos	Anfotericina B Nistatina	IV Oral, tópico	Ligação ao ergosterol formando poros na membrana plasmática	Infecções fúngicas progressivas e potencialmente fatais. Nistatina não tem absorção oral, sendo ativa somente contra <i>Candida</i>	Reações co o uso d anfoteri estão re com inf (febre, cefaleia nefroto: Pode oc anemia hepatot
Outros	Griseofulvina	Oral	Rompimento do fuso mitótico	Dermatofitoses, principalmente tinha <i>capitis</i> em crianças ou quando não responsivas a outros fármacos	Complicaç neuroló (cefalei etc.), hiperse
	Flucitosina (não mais disponível no Brasil)		Comprometimento da síntese de DNA	Infecções causadas por leveduras (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>)	Leucopeni trombo descont gastrint

Poliênicos

O surgimento da anfotericina B (Anf B) na década de 1950 revolucionou o tratamento das infecções fúngicas. Apesar da limitação imposta por sua alta toxicidade, o amplo espectro de ação e a capacidade fungicida perpetuaram a Anf B como o fármaco mais utilizado no tratamento das micoses sistêmicas. De maneira mais notável, apesar do seu amplo uso, tanto a resistência intrínseca quanto a adquirida são limitadas.

A Anf B é utilizada pela via parenteral direta, exclusivamente pela via intravenosa, na forma de desoxicolato sódico, ou indireta, pela via tópica, em creme ou pomada. O fármaco não tem absorção oral; no entanto, tem efeito local, sendo eficaz contra fungos presentes no lúmen do trato gastrointestinal. Terapia intratecal também é opção em casos de falha medicamentosa com o uso de outros fármacos. Mecanismo de ação primário da Anf B é decorrente de sua ligação ao ergosterol presente na membrana celular fúngica. Essa interação resulta em formação de poros na membrana e consequente extravasamento de íons, como potássio, levando o microrganismo à morte. A Anf B é virtualmente ativa contra todos os fungos que causam infecção em humanos, à exceção de *Scedosporium apiospermum*, *Candida lusitanae*, *C. guilliermondii*, *Scopulariopsis* spp., *Aspergillus terreus* e *Fusarium* spp., que são considerados intrinsecamente resistentes.

Com o advento dos azólicos, a Anf B passou a ser indicada para as infecções micóticas refratárias ao tratamento com outros fármacos ou para aquelas potencialmente fatais. Também é utilizada como terapia de indução, especialmente em pacientes imunossuprimidos, ou como terapia de salvação, nas quais os riscos de tratamento mais agressivo são superados por sua ação fungicida.

A toxicidade da Anf B está relacionada à infusão do medicamento (febre, calafrios, hipotensão, vômitos, cefaleia) e ao comprometimento renal, mesmo em doses terapêuticas. Este quadro pode ser explicado pela ligação do fármaco ao colesterol presente na membrana dos mamíferos, e que, embora menor em relação à afinidade pelo ergosterol da membrana fúngica, é capaz de causar lesão, principalmente em doses mais altas ou em tratamentos prolongados. A nefrotoxicidade inclui diminuição da filtração glomerular e da perfusão sanguínea renal e acidose tubular, podendo acarretar hipopotassemia e hipomagnesemia. A produção de eritropoietina também pode ser afetada, resultando em anemia normocítica normocrômica. A toxicidade da Anf B pode ser atenuada utilizando formulações lipídicas, que modificam a farmacocinética e a distribuição tecidual do fármaco. As formulações disponíveis para uso médico são: lipossomal, em dispersão coloidal e em complexo lipídico. O alto custo dessas preparações limita a utilização das mesmas na rotina clínica.

A nistatina é o segundo fármaco da classe dos poliênicos. Seu espectro de ação se restringe aos fungos leveduriformes, mais especificamente no tratamento das candidíases. É encontrada na forma de solução oral e comprimido para o tratamento de candidíase da cavidade bucal e esofágica e na forma de creme, pomada e comprimidos vaginais para os casos de candidíase vulvovaginal. A nistatina não deve ser utilizada para o tratamento de infecções sistêmicas pois não tem absorção no trato gastrointestinal.

Azóis

Os azóis compreendem grande classe de fármacos antifúngicos que, quando introduzidos na década de 1970, marcaram o início de nova era na terapia das micoses

sistêmicas. Além da terapêutica, os azóis também são utilizados no tratamento profilático ou de suporte em pacientes imunossuprimidos, tais como portadores de HIV, transplantados, em quimioterapia antineoplásica, entre outros. Os antifúngicos azóis se dividem em imidazóis e triazóis, conforme o número de átomos de nitrogênio presente no anel azólico (dois e três, respectivamente). O principal efeito de ambos os grupos sobre os fungos consiste na inibição da enzima 14- α -esterol desmetilase, que faz parte dos CYP microssomais. Dessa maneira, há inibição da conversão de lanosterol a ergosterol, principal esteroide presente na membrana citoplasmática fúngica, e consequente comprometimento do crescimento dos fungos.

Imidazóis

Os imidazóis exibem menor grau de especificidade pelas enzimas do citocromo P450 dos fungos do que dos mamíferos quando comparados aos triazóis, o que justifica a maior incidência de interações e efeitos adversos. Além da inibição das enzimas microssomais, apresentam alto risco de hepatotoxicidade. Com o surgimento dos triazóis, não há mais razão, do ponto de vista terapêutico, para a utilização sistêmica desses fármacos. Contudo, os imidazóis podem ser utilizados em preparações tópicas como pomadas, cremes e xampus.

O primeiro antifúngico azólico introduzido para uso clínico por via oral foi o cetoconazol. Atualmente, seu uso oral é somente indicado para inibir a produção excessiva de glicocorticoides em pacientes com síndrome de Cushing. Por via tópica, é utilizado na forma de creme no tratamento de dermatite seborreica e pitiríase versicolor. Os dois imidazóis de uso tópico mais frequentemente utilizados são o miconazol e o clotrimazol. A absorção na pele intacta é baixa; em mucosas, como a via vaginal, a absorção é levemente maior, mantendo concentrações fungicidas por pelo menos três dias. Os principais efeitos adversos relatados são: ardência, prurido e irritação. O uso tópico de ambos os fármacos tem excelente eficácia em infecções de pele causadas por dermatófitos (tinhas) e na candidíase oral e vulvovaginal. Preparações disponíveis incluem creme, pomada e spray.

Triazóis

Fazem parte do grupo dos triazóis os fármacos com espectro de ação maior que os imidazóis e menor potencial de interação medicamentosa. A toxicidade dos triazóis também é menor, sendo comum haver, na maioria deles, transtornos gastrintestinais e elevação das transaminases hepáticas, o que pode resultar em hepatopatia.

O itraconazol, por seu amplo espectro de ação e menor interação com as enzimas microssômicas hepáticas, substituiu satisfatoriamente o uso oral do cetoconazol. A formulação de cápsulas para uso oral tem melhor absorção em ambiente ácido, e as mesmas devem ser administrada junto às refeições. O itraconazol é bastante lipossolúvel, tem alta ligação com as proteínas plasmáticas e ampla distribuição em tecidos, mas não atravessa a barreira hematoencefálica. Ocorre diminuição das concentrações plasmáticas de itraconazol quando administrado principalmente com antibióticos do grupo das rifamicinas. Seu uso prolongado deve ser evitado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva; é importante também monitorar as

enzimas hepáticas e descontinuar a terapia em caso de hepatotoxicidade. O potencial teratogênico do itraconazol foi demonstrado em roedores, devendo, portanto, ser evitado em mulheres grávidas. Em função da alta afinidade pela queratina, o itraconazol é utilizado no tratamento das dermatofitoses e onicomicoses. É considerado o fármaco de escolha contra infecções fúngicas não meníngeas, tais como histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose e paracoccidioidomicose. O itraconazol também substituiu a solução oral de iodeto de potássio na esporotricose linfocutânea. Na esporotricose disseminada ou pulmonar recomenda-se o tratamento inicial com Anf B. Apesar da boa atividade *in vitro* frente a isolados de *Aspergillus* spp. e da menor toxicidade em relação à Anf B, o itraconazol tem sido substituído pelo voriconazol nos casos de aspergilose pulmonar.

O fluconazol difere do itraconazol por sua alta biodisponibilidade oral e penetração no líquido cefalorraquidiano. Interações medicamentosas são observadas somente em concentrações elevadas, o que permite assim dosagem mais agressiva em infecções graves. A formulação intravenosa de fluconazol é empregada no tratamento da meningite criptocócica de pacientes HIV positivo, após estabilização do quadro clínico utilizando Anf B por duas a três semanas. Alguns estudos mostram equivalência entre o tratamento com Anf B e fluconazol por via intravenosa em pacientes com contagens normais de leucócitos. O fluconazol também é indicado nas formas não meníngeas de criptococose, tais como infecção pulmonar, óssea ou de pele, em pacientes HIV positivos ou não. É o fármaco de escolha no tratamento da forma neurológica da coccidioidomicose. Na candidíase vulvovaginal, uma única dose de 150 mg de fluconazol tem demonstrado eficácia equivalente ao uso de azóis tópicos, contudo, com melhor aceitação pelos pacientes. A mesma dose pode ser utilizada em protocolos semanais nos casos de candidíase vulvovaginal recorrente ou de esôfago. O tratamento com fluconazol intravenoso é recomendado para os casos de candidíase disseminada, comum em pacientes hospitalizados fazendo uso de dispositivos intravenosos. O amplo uso do fluconazol na terapia e na profilaxia das infecções fúngicas oportunistas em hospitais levou ao aparecimento de isolados clínicos de *Candida albicans* e não-*albicans* com diferentes graus de resistência. Preconiza-se a realização de testes de identificação e de suscetibilidade dos isolados com substituição da terapia para voriconazol ou antifúngicos da classe das equinocandinas, quando pertinente.

O voriconazol possui boa atividade contra fungos do gênero *Aspergillus* e *Candida* não-*albicans*. O voriconazol se tornou a melhor opção para o tratamento da aspergilose invasiva, após estudos demonstrarem que, além da melhor tolerabilidade, a taxa de sobrevivência também foi maior em comparação à Anf B. A terapia com voriconazol deve ser acompanhada de perto em razão da possibilidade de interação medicamentosa, como quando associado à rifampicina ou ao ritonavir. A utilização de voriconazol por períodos acima de 12 semanas está associada a reações de fotossensibilidade, podendo progredir para câncer de pele em pacientes tratados por longos períodos (>12 meses), especialmente imunossuprimidos e aqueles frequentemente expostos à radiação solar. Seu uso não é recomendado em mulheres grávidas.

O espectro de ação do posaconazol é igual ao do itraconazol, embora tenha demonstrado atividade superior a esse último contra fungos leveduriformes e

filamentosos *in vitro*. Da mesma maneira que o itraconazol, a absorção do posaconazol é diminuída por fármacos que aumentam o pH gástrico, ocorrendo inclusive melhor absorção na presença de alimentos gordurosos. Estudos demonstram que o fármaco atinge concentrações terapêuticas no líquido cefalorraquidiano. O posaconazol tem sido empregado no tratamento da aspergilose invasiva, da candidíase orofaríngea e das infecções causadas por fungos dimórficos. Tem se mostrado também como opção no tratamento das mucormicoses, que têm como característica serem refratárias à antifungoterapia. Em função do potencial teratogênico em animais, deve ser evitado em gestantes. O itraconazol, o voriconazol e o posaconazol têm sido utilizados na prevenção da aspergilose em pacientes profundamente imunossuprimidos. No entanto, tal procedimento tem levantado preocupação quanto ao aparecimento de isolados fúngicos resistentes.

Equinocandinas

As equinocandinas representam a mais nova classe de medicamentos antifúngicos. São de uso exclusivo por via intravenosa e têm ação contra fungos dos gêneros *Candida* e *Aspergillus*. Fármacos aprovados dessa classe, caspofungina, micafungina e anidulafungina, atuam inibindo a síntese da beta-(1,3)-D-glucana presente na parede celular dos fungos, resultando em ruptura da estrutura e consequente morte do patógeno. As equinocandinas representam excelente opção terapêutica principalmente contra isolados resistentes ao tratamento com azóis. Em função do mecanismo de ação diferente entre as equinocandinas e os azóis, não há, até o momento, relatos de resistência cruzada, embora a pressão de seleção ocasionada pelo aumento do uso das equinocandinas possa desencadear o fenômeno de multirresistência, principalmente frente a algumas espécies de *Candida*.

As equinocandinas geralmente são bem toleradas. Os efeitos adversos mais comuns são febre, flebite, náuseas e cefaleia. Elas têm demonstrado embriotoxicidade em estudos animais, mas não há maiores informações sobre o uso das mesmas em mulheres grávidas ou lactantes.

Alilaminas

A terbinafina é um fármaco da classe das alilaminas que possui apresentação oral e tópica. Sua ação antifúngica ocorre por inibição da esqualeno-epoxidase, enzima que catalisa a conversão de esqualeno a 2,3-esqualeno epóxido, precursor do lanesterol e, que por sua vez, é precursor do ergosterol da membrana fúngica. O efeito fungicida da terbinafina ocorre por acúmulo do esterol esqualeno, que é tóxico para o fungo. A terbinafina, por atuar um passo antes do que os azóis na cascata do ergosterol, produz efeito sinérgico quando associada aos mesmos, com a vantagem de não interagir com o sistema P450 e, por consequência, não apresentar interação medicamentosa significativa. Por ser queratinofílica e de baixa toxicidade, a terbinafina é largamente empregada para tratamento das infecções causadas por dermatófitos, como tinhas e onicomicoses, possibilitando terapia de longo prazo com segurança. Em combinação com itraconazol, tem sido utilizada, com relativo sucesso, no tratamento da

esporotricose.

Griseofulvina

A griseofulvina não é utilizada para tratamento de doenças fúngicas sistêmicas. Esse fármaco foi muito usado no tratamento das dermatofitoses, mas caiu em desuso após a introdução do itraconazol e da terbinafina, que apresentam maior eficácia e segurança. Após a administração oral, a griseofulvina deposita-se nas células precursoras da queratina, nas quais atua inibindo a mitose fúngica por meio da sua ligação à tubulina e da consequente inibição da polimerização dos microtúbulos. Por ser fungistática, o tratamento com a mesma deve ser mantido até que o tecido infectado seja substituído por cabelos, pele ou unhas normais. É fármaco de escolha nos casos de tinha de cabeça em crianças, embora estudos tenham demonstrado eficácia superior da terbinafina. A griseofulvina pode aumentar a biotransformação da varfarina e dos anticoncepcionais orais. Efeitos adversos são baixos, ocorrendo principalmente toxicidade do sistema nervoso, com destaque para cefaleia. Não deve ser utilizada na gravidez.

Caso clínico

*M. G., masculino, 43 anos, apresentou duas lesões superficiais de pele na região do púbis, de aspecto circular, circunscritas e com 1 a 2 cm de diâmetro. Exceto pelo desconforto da lesão (prurido), o exame físico revelou paciente hígido, e a suspeita de infecção fúngica se deu pelo fato de o paciente ter relatado possuir dois cães de estimação dentro de casa. O tratamento empírico inicial foi constituído de 200 mg de fluconazol, por via oral, uma vez por semana, e aplicação tópica de creme de miconazol, quatro vezes ao dia. Após 20 dias do início do tratamento, as lesões passaram a se disseminar para a região inguinal (Figura 24-1) e também de forma ascendente, atingindo o quadrante superior do abdome e tornando-se coalescentes. Recomendou-se a interrupção do tratamento para realização de diagnóstico definitivo. A avaliação microscópica do raspado cutâneo das lesões demonstrou a presença de hifas septadas, e o cultivo em meio de cultura identificou a presença de *Microsporum canis*, confirmando o diagnóstico de tinha corporis.*



FIGURA 24-1 Aspecto das lesões após a falha terapêutica inicial (aproximadamente 45 dias de evolução). Cortesia de Dr. Gerson Vettorato.

Optou-se por mudança no tratamento. O sucesso terapêutico foi obtido pela administração diária de terbinafina em comprimidos, na dose de 250 mg. Após três semanas de tratamento, eritema e edema das bordas das lesões, assim como prurido, haviam desaparecido completamente, restando apenas coloração opaca nos locais

acometidos. Em geral, o tempo de tratamento utilizando terbinafina é de duas a quatro semanas, e preconiza-se a realização de novo exame direto ao microscópio e/ou cultura das lesões. No caso de M. G., o uso foi prolongado até o desaparecimento quase completo das lesões – aproximadamente 50 dias –, por impossibilidade da realização de diagnóstico.

A griseofulvina foi, por décadas, o fármaco de escolha para o tratamento das dermatofitoses. Contudo, as falhas terapêuticas e a recorrência das lesões que frequentemente ocorriam em função da sua ação meramente fungistática e da intolerância medicamentosa, levaram a griseofulvina ao desuso após o surgimento de novas classes de antifúngicos. A exceção ocorre nos casos de tinha *capitis*, nos quais a griseofulvina é bastante eficaz.

Diversos estudos mostram equivalência, ou até mesmo superioridade, da terbinafina em comparação ao itraconazol no tratamento das tinhas e onicomicoses. Os índices de cura de tinha *corporis* e *cruris* um mês após início da terapia são de aproximadamente 80% para itraconazol e de 75% a 90% para terbinafina. Essa eficácia observada no tratamento das dermatofitoses é, em parte, justificada pela propriedade queratinofílica de ambos os fármacos. A escolha pelo uso da terbinafina também é fundamentada pela menor quantidade de efeitos adversos e de interação medicamentosa. O cetoconazol ainda é prescrito por alguns clínicos. Contudo, o uso desse fármaco é desaconselhável, uma vez que apresenta menores índices de eficácia em relação ao itraconazol ou à terbinafina, além de alguns relatos de recorrência das lesões e risco significativo de hepatotoxicidade e interação medicamentosa. Embora não especificamente indicado para tratamento de dermatofitoses, o fluconazol, utilizado de forma empírica pelo paciente no início do aparecimento das lesões, tem sido empregado com algum grau de sucesso nas onicomicoses e tinhas, particularmente na tinha *capitis*.

Situações especiais



Gestação e lactação: a griseofulvina não deve ser utilizada na gestação por seus efeitos embriotóxicos e teratogênicos observados em animais. O cetoconazol e o itraconazol atravessam a barreira placentária (categoria C), devendo também ser evitados em gestantes. A terbinafina tem menos contraindicação nesses casos (categoria B), mas é eliminada no leite materno. Deve-se sempre avaliar riscos e benefícios do tratamento em gestantes e lactantes.

Hepatopatias: não utilizar cetoconazol e monitorar as enzimas hepáticas quando usar itraconazol ou griseofulvina.

Doença cardíaca congestiva: evitar a utilização de itraconazol nesses pacientes.

Referências

- Bennett JE. Agentes antifúngicos. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. Porto Alegre: AMGH; 2012:1572–1591.
- Cáceres-Ríos H, Rueda M, Ballona R, et al. Comparison of Terbinafine And Griseofulvin In The Treatment Of Tinea Capitis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 1):80–84.

- Cleary JD, Chapman SW, Pearson M. Fungal Infections. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Alldredge BK, eds. *Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs*. Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 71-1-28.
- Gupta AK, Cooper EA. Update in Antifungal Therapy of Dermatophytosis. *Mycopathologia*. 2008;166(5-6):353–367.
- Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, et al. *Essentials of Clinical Mycology*. New York: Springer; 2011.
- Shelburne SA, Hamill RJ. Mycotic Infections. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. New York: McGraw-Hill Education; 2015:1517–1531.

Farmacologia dos Antiparasitários

Rosane Gomez

Marilise Fraga de Souza

Solange Bandiera

Parasitoses são grave problema de saúde pública, particularmente nos países subdesenvolvidos. A prevalência das parasitoses varia de acordo com a zona geográfica considerada e com as condições climáticas e socioeconômicas da população. Condições higiênico-sanitárias precárias, controle inadequado do vetor, imunodeficiência do hospedeiro, estado nutricional, idade e fatores genéticos são de risco para infecções por protozoários (parasitas unicelulares) e helmintos (parasitas pluricelulares) (Figura 25-1). Também há aumento do risco de infecção quando os parasitas se tornam resistentes aos tratamentos convencionais, em função dos seus mecanismos bioquímicos e imunológicos ao longo do ciclo infeccioso.

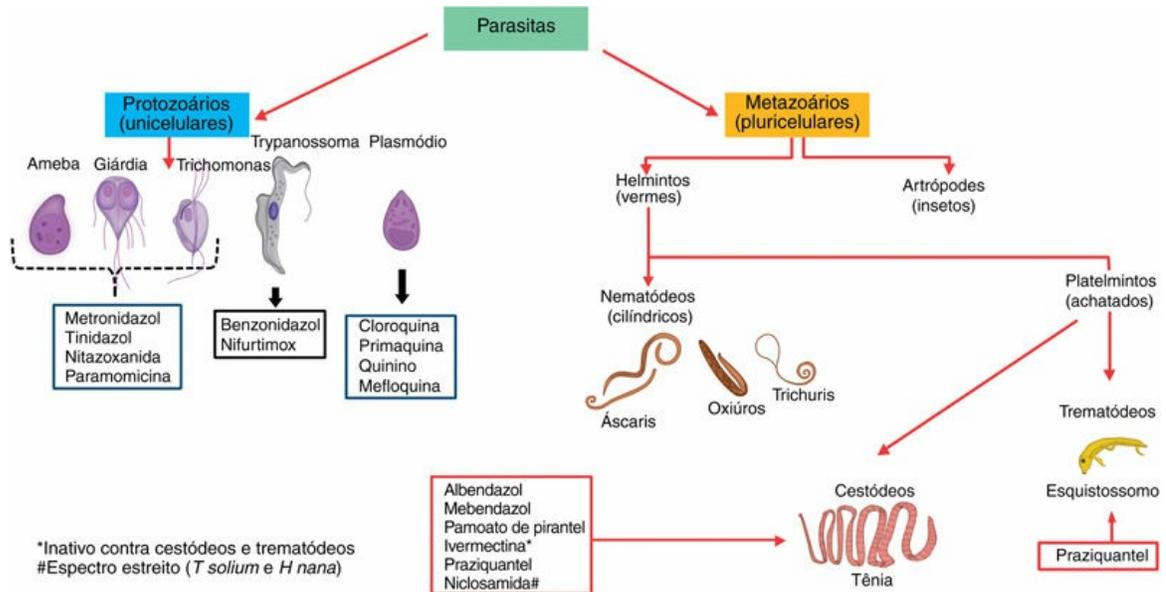


FIGURA 25-1 Parasitas de maior prevalência e fármacos mais frequentemente utilizados.

No Brasil, em 2014 foram registradas 10 mil internações por doenças parasitárias com maior prevalência nas regiões Norte e Nordeste. Os parasitas mais prevalentes identificados em crianças pré-escolares e escolares foram *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Ancylostomas duodenalis*.

Estudos epidemiológicos mostram evidente redução da prevalência de helmintíases entre crianças em idade escolar. Em 1950 eram quase 90% das crianças infectadas, reduzindo para menos de 45% em 1980 e, atualmente, estima-se que 20% a 30% estejam infectadas por helmintos como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* ou *Schistosoma mansoni*. Essa redução reflete aumento do conhecimento sobre o modo de transmissão e tratamento além de melhorias nas condições de saneamento básico, higiene pessoal e de alimentos. A neurocisticercose, complicação relacionada com a presença de larvas de *Taenia solium* alojadas no sistema nervoso central, é detectada em 18 países latino-americanos, sendo as regiões Sul e Sudeste as de maior incidência no Brasil.

Menos frequentes, os protozoários infectam cerca de 10% da população, com maior frequência de infecções por *Entamoeba dispar* e *Entamoeba histolytica*, responsáveis por mais de 50 milhões de casos de amebíase por ano. No continente americano, 12 milhões de pessoas estão infectadas com doença de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), sendo 3 milhões no Brasil.

Parasitoses apresentam baixa taxa de mortalidade. No entanto, apresentam alta taxa de morbidade, sendo consideradas doenças negligenciadas, mais frequentes em populações mais pobres. Embora a erradicação das doenças negligenciadas, por meio de sua prevenção, controle e eliminação, não seja objetivo explícito das Nações Unidas, políticas incluem a erradicação da pobreza extrema e da fome, o que contribui para redução das infestações.

Tratamento não farmacológico das parasitoses

A prevenção e o tratamento das parasitoses preveem a adoção de terapias não farmacológicas e farmacológicas. A terapia não farmacológica envolve educação sobre transmissão e erradicação dos vetores, além de promoção de condições sanitárias mínimas adequadas. No caso de contaminações com ciclo fecal-oral, por exemplo, é importante impedir que a água e os alimentos sejam contaminados com fezes, pela adoção de medidas de educação em saúde, saneamento básico e higiene na manipulação de alimentos. Atitudes simples, como lavagem de mãos após o uso do sanitário e o manuseio de animais domésticos, são eficazes. Aparar bem as unhas para evitar acúmulo de material contaminado, evitar coçar a região anal e evitar levar as mãos à boca também são medidas que contribuem para reduzir o risco de contaminação. Reinfecções por larvas podem ser diminuídas pela troca frequente de roupas de cama, roupas íntimas e toalhas de banho. Para alguns casos, a higienização adequada dos alimentos (vegetais imersos em hipoclorito de sódio 2,5% por 30 minutos) é imprescindível, assim como evitar o consumo de carnes cruas e/ou malpassadas. Além disso, deve haver fiscalização, pela vigilância sanitária, dos prestadores de serviços na área alimentícia. Para pacientes internados, devem ser adotadas precauções entéricas. Em alguns casos, pode ser indicado o tratamento de todos os membros da família ou mesmo o tratamento em massa da população.

Para controle da contaminação cutânea, recomenda-se o uso de calçados, além de saneamento e lavagem de mãos antes das refeições. Para contaminação por fômites como roupas de cama, toalhas de banho, vestimentas ou outros, é recomendável fazer a higienização com água quente, deixando os mesmos livres do contato com o hospedeiro por sete dias. No caso de contaminações cuja transmissão seja predominantemente vetorial, busca-se a eliminação do vetor, por meio de aplicação de biocidas, uso de mosquiteiros ou cortinas impregnadas com inseticidas, repelentes de insetos, borrifo de inseticida de efeito residual, além da identificação dos criadouros potenciais, estimulando sua redução pela comunidade. Por fim, a transmissão transfusional, necessita de rigoroso controle de doadores de sangue e hemoderivados.

A maioria das parasitoses é bem tolerada pelo hospedeiro imunocompetente, cursando de forma assintomática ou com sintomas inespecíficos. Contudo, devem ser considerados aspectos particulares de alguns parasitas que podem orientar o diagnóstico etiológico.

Tratamento farmacológico das parasitoses

A terapia farmacológica tem como objetivo reduzir a carga parasitária para níveis toleráveis, matando ou inibindo o crescimento de parasitas ou mesmo paralisando e inibindo sua fixação aos tecidos. Dessa forma, promove alívio dos sintomas e previne a morte do hospedeiro, na dependência do tipo de parasita e do grau de infestação. Estes fármacos são classificados em antiprotozoários e anti-helmínticos, de acordo com o espectro de ação (Tabelas 25-1, 25-2 e 25-3).

Spectro de ação, posologia e risco dos principais antiprotozoários utilizados no tratamento de amebíase, giardíase e tricomoníase durante a gestação

Fármaco	Indicação de uso	Posologia crianças	Posologia adultos	Risco na gestação
Metronidazol	Amebíase Giardíase Tricomoníase	Amebíase: 35 a 50 mg/kg/dia, VO, dividido em 3×/dia por 10 dias Giardíase: 15 mg/kg/dia, VO, dividido em 3×/dia por 7 a 10 dias	Amebíase: 750 mg, VO, 3×/dia por 5 a 10 dias Giardíase: 250 mg; 3×/dia por 5 dias Tricomoníase: 2 g; DU ou 500 mg; 2×/dia por 7 dias	B
Tinidazol	Amebíase Giardíase Tricomoníase	Amebíase = 50 a 60 mg/kg/dia; por 3 a 5 dias Giardíase = 30 a 50 mg/kg; DU	Giardíase: 2 g, VO, DU Tricomoníase: 2 g, VO, DU	C
Nitazoxanida	Giardíase Criptosporidiose	Giardíase e criptosporidiose: >1 ano 7,5 mg/kg, 2×/dia por 3 dias	Giardíase: 500 mg, 2×/dia por 3 dias Criptosporidiose: 500 mg, 2×/dia por 3 dias	B
Paromomicina	Infecções por cestódeos Criptosporidiose Giardíase Leishmaniose Tricomoníase	Amebíase e giardíase = 25 a 35 mg/kg/dia; VO; dividida em 3×/dia, 5 a 10 dias Teníase: 11 mg/kg em 4 administrações VO de 15 em 1 min (total 44 mg/kg)	Amebíase, giardíase: 25 a 35 mg/kg/dia; VO, dividida em 3×/dia por 5 a 10 dias Dose única: 1 g, VO Tricomoníase: creme vaginal 250 mg/4 g veículo por 7 dias	Risco fetal não pode ser descartado

VO: via oral; DU: dose única.

Tabela 25-2

Spectro de ação, posologia e risco dos principais fármacos utilizados no tratamento da malária não complicada durante a gestação

Fármaco	Espectro	Posologia crianças	Posologia adultos	Risco na gestação
Cloroquina	Malária, todas as espécies	10 mg/kg/base, VO, 1×/dia por 3 dias + 5 mg/kg/base, VO, 1×/dia por 4 dias (esquema curto) ou por 10 dias (esquema longo)*	600 mg, 1º dia; 300 mg, 2º e 3º dia, VO 1000 mg, 1º dia; 500 mg em 6, 24 e 48 h, VO	C
Primaquina	<i>P. vivax</i> <i>P. ovale</i>	0,3 mg/kg/dia, VO, 1×/dia por 14 dias	15 mg/kg, VO, 1×/dia por 14 dias	D
Quinino	<i>P. falciparum</i>	10 mg/kg, VO, 3×/dia por 3 ou 7 dias; + clindamicina 20 mg/kg, VO, 3×/dia por 7 dias	650 mg, VO, 3×/dia por 3 ou 10 dias + doxiciclina 100 mg, VO, 2×/dia por 7 dias ou bólus 20 mg/kg/dia seguido de 10 mg/kg, IV, 8/8 h por 3 a 7 dias	C
Mefloquina	Malária resistente à cloroquina	> 15 kg: 15 mg/kg, VO, 1ª dose, seguida por 10 mg/kg, VO, 6 a 12 h após a dose inicial	Dose única: 1 g, VO ou Dose inicial de 750 mg, VO, seguida de 500 mg, VO em 6 a 12 h	B

* Considerar associação com primaquina.

Tabela 25-3

Indicação de uso, posologia e risco dos principais anti-helmínticos durante a gestação

Fármaco	Indicação de uso	Posologia crianças	Posologia adultos	Risco na gestação
Albendazol	Ascariíase, teníase, tricuriíase, ancilostomíase, estrogiloidíase, enterobiose, necatoríase, infecções por <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Hymenolepis nana</i> , <i>Toxascaris</i> , <i>Opisthorchiasis</i> , larva <i>migrans</i> .	12 a 23 meses: 200 mg 2 a 5 anos: 400 mg Ascariíase, enterobiose (>2 anos): 400 mg, VO, DU em jejum. Teníase (>2 anos): 400 mg, VO, 1×/dia, 3 dias, em jejum, repetir em 3 semanas, se necessário Giardiíase (>2 anos): 400 mg, VO, 1×/dia, por 3 a 5 dias Tricuriíase (>2 anos): 400 mg, VO, DU ou 400 mg, VO, 1×/dia por 7 dias	Ascariíase, enterobiose, tricuriíase: 400 mg, DU em jejum Tricuriíase: 400 mg, VO, 1×/dia por 7 dias <i>Neurocisticercose</i> : >60 kg: 400 mg, VO, 2×/dia, com alimento por 8 a 10 dias <60 kg: 7,5 mg/kg, 2×/dia, VO, com alimento por 8 a 30 dias Dose máx: 800 mg/dia	C
Mebendazol		>2 anos; ancilostomose, ascariíase e enterobiose: 100 mg, 2×/dia por 3 dias; repetir em 3 semanas, se necessário Enterobiose: 100 mg, DU	Ancilostomose, ascariíase e enterobiose : 100 mg, 2×/dia por 3 dias; repetir em 3 semanas, se necessário Enterobiose: 100 mg, DU	C
Tiabendazol		De acordo com o peso, em dose dividida em 2×/dia Dose máx: 3 g/dia		C
Praziquantel	Esquistossomose Teníase, infecções por fasciola hepática	Esquistossomíase: 20 mg/kg, VO, 3×/dia por 1 dia Teníase: 5 a 10 mg/kg, DU	Esquistossomose: 20 mg/kg; 3×/dia por 1 dia	B
Pamoato de pirantel	Teníase, ascariíase, tricuriíase, ancilostomíase enterobiose e outros netamatódeos	11 mg/kg; VO, DU Dose máx: 1 g Ancilostomíase: 1 mg/kg; VO por 3 dias	11 mg/kg, VO, DU Dose máx: 1 g	C
Piperazina	Infecções por nematódeos	3,5 g, VO, DU; VO, por 2 dias Oxiurose: 2,5 g; 1×/dia por 7 dias	Ascariíase: 3,5 g/dia, VO, 1×/dia por 2 dias Enterobiose: 65 mg/kg, VO, 1×/dia por 7 dias	C
Ivermectina	Oncocercose Filariose linfática Estrongiloidíase Escabiose Larva <i>migrans</i> cutânea	200 mcg/kg, VO, DU, repetir em 3 meses se necessário Oncocercose: 150 mcg/kg, DU, repetir em 3 e 12 meses	Estrongiloidíase: 200 mcg/kg, VO, DU Escabiose: 200 mcg/kg, VO, DU, repetir em 2 semanas	C

Antiprotozoários

Os *antiprotozoários* são utilizados para tratar doenças como amebíase, giardiíase, tricomoníase (sexualmente transmissível), doença de Chagas, malária, entre outras. Diferem entre si, segundo a farmacodinâmica, farmacocinética e espectro de ação.

Enquanto amebíase, giardíase e tricomoniase (Tabela 25-1) compartilham tratamento em comum, fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas e malária (Tabela 25-2) são mais específicos, de acordo com as características do parasito. Alguns antiprotozoários (Tabela 25-3) apresentam atividade anti-helmíntica e vice-versa, sendo indicados em situações de resistência administrados como monoterapia ou em associação com a terapia convencional. Embora existam inúmeras parasitoses causadas por protozoários, neste capítulo são apresentadas as mais prevalentes, além dos principais fármacos utilizados no seu tratamento.

O tratamento dessas parasitoses utiliza fármaco cujo mecanismo de ação geral está relacionado com produção de espécies reativas intracelulares, dano ao DNA e morte do parasita. Enquanto a amebíase e a giardíase têm ciclo de contaminação envolvendo água e alimentos contaminados (fezes contaminadas → água → boca/mãos; ou insetos → alimentos), a tricomoniase é transmitida por contato sexual.

Amebíase

A amebíase, em 90% dos casos, é infestação por *E histolytica*, e seus principais sintomas associados são diarreia recorrente e dor abdominal. Quando não apropriadamente tratada pode progredir para colite leve a moderada, com aparecimento de sangue nas fezes, associado a febre e dor abdominal e com risco de perfuração intestinal. Menos comum, porém mais grave, a amebíase pode produzir abscesso hepático e hepatomegalia. O tratamento com metronidazol ou tinidazol é eficaz para erradicação dos trofozoítos teciduais (forma adulta).

O metronidazol, um derivado 5-nitroimidazólico, é protótipo do grupo e fármaco de amplo espectro, sendo eficaz não apenas contra protozoários (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli*), mas também contra bactérias anaeróbias gram-negativas (p. ex., *Bacteroides spp*, *Fusobacterium spp*) e Gram-positivas (p. ex., *Clostridium spp.*, *Eubacterium ssp*, *Peptococcus spp*, entre outras). Metronidazol é pró-fármaco, ativado intracelularmente após absorção pelo parasito. A forma ativa reduzida liga-se covalentemente ao ácido desoxirribonucleico (DNA), interferindo na estrutura helicoidal, inibindo sua síntese e, conseqüentemente, sua divisão celular. Também inibe função respiratória da forma adulta do parasito (trofozoíto). Após administração oral é rapidamente absorvido, apresentando biodisponibilidade de 80%, com pico plasmático de 8 a 13 µg/mL em 15 min a 4 horas após administração oral de 500 mg, sendo sua concentração efetiva ≤8 µg/mL. É metabolizado pelo fígado e excretado principalmente por via renal, com meia-vida plasmática de 6 a 8 horas e ligação a proteínas plasmáticas <20%. Não atravessa a placenta, porém sua distribuição é rápida para diferentes tecidos e fluidos corporais, incluindo secreção vaginal, líquido seminal, saliva, leite materno e líquido cefalorraquidiano. Seus principais efeitos adversos são cefaleia, diarreia, náuseas, vômitos, boca seca, alterações do paladar (gosto metálico), anorexia e ataxia. Raramente ocorrem pancreatite e colite pseudomembranosa ou encefalopatia, neuropatia periférica, alterações do humor e convulsões. Na dependência de dose e via de administração, torna a urina mais escura e aumenta o risco de candidíase vaginal e cistite. O metronidazol interage com álcool e produz acúmulo de acetaldeído (efeito tipo dissulfiram), o que resulta em câimbras abdominais, náuseas, vômitos e cefaleia. O fenobarbital, a prednisona, a rifampicina e o

etanol aceleram seu metabolismo, já a cimetidina inibe-o. O regime preferencial no tratamento de parasitoses é dose única de 2 g, via oral, podendo ser fracionada para pacientes intolerantes aos efeitos adversos (250 mg, 3×/dia, 7 dias). O tinidazol apresenta mesmo perfil farmacológico que o metronidazol, porém com menor risco de efeitos adversos. É administrado na dose única de 2 g e apresenta meia-vida plasmática mais longa que o metronidazol (12 a 14 horas). Sua ligação à proteína plasmática é de menos de 12% e o pico de concentração plasmática é atingido em 1,6 hora se administrado em jejum. O secnidazol, outro fármaco do grupo, está disponível para tratamento de amebíase, giardíase e tricomoníase. Apresenta perfil terapêutico semelhante aos demais, diferenciando-se por ter meia-vida plasmática mais longa (17 a 30 horas em homens e 14 horas em mulheres). Estudo não conclusivo mostra que 2 g de secnidazol, dose única, apresenta taxa de cura semelhante ou superior ao metronidazol, 800 mg, via oral, por 7 dias, no tratamento da tricomoníase⁶. Efeitos adversos semelhantes aos do uso do metronidazol e maior custo parecem não oferecer vantagem ao uso de secnidazol.

O iodoquinol ou a paromomicina apresentam atividade amebicida luminal, sendo também indicados no tratamento de amebíases. O mecanismo de ação do iodoquinol é desconhecido. Por ser pouco absorvido, apresenta efeito local e poucos efeitos adversos, destacando-se os gastrintestinais, como cólica, náusea, diarreia, vômito e coceira anal. A dose recomendada para crianças varia de 30 a 40 mg/kg/dia, dividida em três administrações, por 20 dias; já para adultos a dose recomendada é de 500 mg, três vezes ao dia, após as refeições, por 20 dias. A paromomicina é aminoglicosídeo pouco absorvido, com propriedade amebicida após ligação à subunidade 30S ribossomal da ameba, inibindo síntese proteica. Por não ser absorvida, quase 100% da paromomicina é excretada nas fezes de modo inalterado. Seus efeitos adversos são semelhantes aos observados com iodoquinol. A dose usual em crianças e adultos varia de 25 a 30 mg/kg/dia, dividida em três administrações, por sete dias. Paromomicina também está disponível na forma de creme intravaginal (6,25%) para tratamento da tricomoníase. Em casos de resistência, a amebíase intestinal pode ser controlada pela associação com tetraciclina, um antibiótico (250 a 500 mg, via oral, 4×/dia, por 10 dias) ou cloroquina, um antimalárico (500 mg, via oral, 1×/dia, por 7 dias). Em caso de abscesso hepático, o metronidazol pode ser administrado lentamente, via endovenosa (7,5 mg/kg, em 30 a 60 min).

Giardíase

A giardíase é caracterizada por sinais e sintomas como diarreia aguda ou crônica, de aspecto gorduroso, fétido, com cólica abdominal e flatulência. O metronidazol e o tinidazol (detalhado anteriormente) são os fármacos de escolha no tratamento dessa parasitose, alcançando taxa de cura de 80% a 95%. A nitazoxanida, a paromomicina e o albendazol (anti-helmíntico) também podem ser utilizados no controle de giardíase, sendo o último (500 mg, via oral, 3×/dia, por 7 dias) seguro e de escolha durante a gestação.

A nitazoxanida é um pró-fármaco, rapidamente absorvido e metabolizado pelo fígado, transformando-se na sua forma ativa, a tizoxanida. Interfere no metabolismo do

parasita por inibição da enzima piruvato ferredoxina oxidorreductase (PFOR), com consequente bloqueio da transferência de elétrons e alteração na polimerização da tubulina. A biodisponibilidade após administração oral é de 70%. A tizoxanida apresenta meia-vida plasmática de 60 a 90 minutos, com pico plasmático em 1 a 4 horas. A ligação à proteína plasmática é de 99% e é excretada na bile e nas fezes (60%) e na urina (<10%). Os efeitos adversos mais comuns são náusea, vômito e dor abdominal.

Tricomoniase

Diferentemente das parasitoses citadas anteriormente, tricomoniase é sexualmente transmitida, causando vaginite em mulheres e, menos frequentemente, uretrite em homens. Embora possa cursar assintomática, em 40% dos casos a queixa é corrimento vaginal de odor desagradável, inflamação e ardência vulvar, dor ao urinar ou durante a relação sexual. O tratamento de escolha, à semelhança da amebíase e da giardíase, são fármacos do grupo dos 5-nitroimidazólicos como metronidazol e tinidazol (detalhado anteriormente). Otinidazol, 2 g, via oral, dose única, é mais bem tolerado e ativo contra parasitos resistentes que o metronidazol. Embora a taxa de cura pelo uso de fármaco por via oral, tópico (cremes, gel intravaginal) ou em associação seja semelhante, 84%, 75% e 88%, respectivamente, o grau de satisfação por alívio dos sintomas mais precocemente é observado no grupo associação. O tratamento do parceiro sexual aumenta a taxa de cura por esses fármacos.

Doença de Chagas

Doença de Chagas é doença parasitária causada pelo *Trypanosoma cruzi* e transmitida por insetos da subfamília *Triatominae*, conhecidos popularmente como barbeiro. Manifestações agudas como febre, aumento dos gânglios linfáticos, cefaleia e edema no local da mordida podem perdurar por 8 a 12 semanas. Manifestação adicional, na fase crônica da doença, mesmo após 10 a 30 anos do início da infecção, inclui o alargamento dos ventrículos, causando insuficiência cardíaca (cerca de 20% dos casos). Dilatação do esôfago ou alargamento do cólon também podem ocorrer em 10% dos casos.

Benzonidazol e nifurtimox são fármacos empregados no controle agudo e crônico da doença de Chagas. Benzonidazol, um derivado 5-nitromidazólico do grupo do metronidazol, é de escolha devido ao melhor perfil de eficácia e segurança, com taxa de cura de 80% na fase aguda da doença. Embora haja menor resposta terapêutica após fase crônica, estudos apontam menor mudança no padrão eletrocardiográfico bem como retardo do aparecimento de complicações clínicas entre pacientes tratados com benzonidazol. É pró-fármaco ativado por nitrorreductase do tipo I, expressa pelo tripanossoma, produzindo composto (glioxal) citotóxico e mutagênico. Benzonidazol apresenta biodisponibilidade oral de 92%, com pico plasmático em 3 a 4 horas e meia-vida de eliminação de 10 a 13 horas. Na fase aguda da doença preconiza-se dose de 5 a 7 mg/kg/dia, via oral (VO), dividida em duas administrações, por 60 dias, reduzindo-se a dose para 3 mg/kg/dia, VO, dividida em duas administrações, por mais 90 dias, na fase crônica. Efeitos adversos incluem granulocitopenia, erupção cutânea e neuropatia periférica, além de náusea, vômito e anorexia. Nifurtimox é composto nitroaromático reduzido por enzimas citosólicas do tripanossoma, promovendo estresse oxidativo e

morte do parasita por excessiva produção de espécies reativas de oxigênio como o superóxido. Nifurtimox é administrado na dose de 8 a 10 mg/kg/dia, VO, dividida em 3 a 4 administrações, por 90 a 120 dias. Efeitos adversos limitam seu uso crônico e incluem sintomas gastrintestinais (anorexia e vômitos) e neurológicos (cefaleia, ataxia, insônia e convulsões), revertidos pela interrupção do uso ou redução de dose. Estudos mostram que esses efeitos adversos são mais importantes que aqueles observados pelo benzonidazol, sendo responsáveis por mais de 30% de abandono do tratamento entre pacientes infectados. Pacientes com doença de Chagas crônica também podem se beneficiar de terapia antiarrítmica, terapia-padrão para insuficiência cardíaca e tratamento conservador e cirúrgico do megaesôfago.

Malária

Malária é doença febril aguda (calafrios, febre e sudorese), produzida por protozoário do gênero *Plasmodium* e transmitida pela fêmea infectada do mosquito *Anopheles*. O período de incubação varia de 7 a 14 dias ou até meses, no caso de *P. vivax* e *P. malariae*. No Brasil, as áreas endêmicas concentram-se na região amazônica, nas demais regiões há poucas notificações, porém não devem ser negligenciadas, pois a letalidade é elevada. Segundo o DATASUS, foram registrados 40 casos de morte por malária em 2013, sendo que destes, 29 eram na região Norte. O tratamento farmacológico é eficaz e gratuito, sendo seguro sua identificação precoce. O Ministério da Saúde apresenta diretrizes para o tratamento da malária não complicada em crianças, adultos e gestantes.

Cloroquina é derivada aminoquinolínico, considerada de escolha no tratamento da malária por plasmódio não resistente. Exerce sua ação antimalárica nos vacúolos digestórios do plasmódio, prevenindo a biomineralização do heme da hemoglobina pelo parasita. Em função do acúmulo de heme no vacúolo, há aumento da formação de hidroperóxidos, promovendo estresse oxidativo e morte celular. Embora ativa contra todas as formas eritrocitárias, não erradica o estágio hepático do plasmódio, sendo utilizada em associação com primaquina. Cloroquina é rapidamente absorvida após administração oral, apresenta biodisponibilidade de 90%, pico plasmático em 1 a 2 horas e meia-vida de 3 a 4 dias. É parcialmente metabolizada no fígado e mais de 70% é eliminada de modo inalterado pelos rins. Deve ser utilizada com cautela em pacientes com disfunção renal, necessitando de ajuste de dose nesses casos. Remissão de febre se observa ainda nas primeiras 24 a 48 horas de uso, já a eliminação do parasita no plasma se evidencia após 48 a 72 horas. Geralmente é bem tolerada, mesmo após tratamento prolongado, apresentando efeitos adversos como cefaleia, vômito, visão turva, tontura, fadiga e confusão mental. Esses efeitos adversos podem ser atenuados por administração junto às refeições ou redução de dose. É também o fármaco de escolha na quimioprofilaxia em regiões de infestação por malária não resistente. No Brasil, não se indica quimioprofilaxia para viajantes em território nacional pois há baixa incidência de malária com predomínio de *P. vivax* nas áreas endêmicas. O uso crônico de doses maiores de cloroquina para doenças reumatológicas pode causar ototoxicidade irreversível, retinopatia, miopatia ou neuropatia periférica.

Primaquina é derivado sintético 8-aminoquinolínico, utilizada na erradicação de formas latentes hepáticas de *P. vivax* e *P. ovale* (formas exoeritrocitárias do plasmódio).

No plasmódio, a primaquina é convertida em mediadores oxidorreductores, gerando espécies reativas de oxigênio que são citotóxicas. Apresenta boa absorção oral, com pico plasmático em 1 a 2 horas e meia-vida de 3 a 8 horas. Embora apresente fraca atividade contra a doença ativa (fase eritrocitária), é ideal para terapia após tratamento com cloroquina ou quinino. Algumas regiões do mundo apresentam desenvolvimento de resistência para a primaquina. Náusea, cólica e cefaleia são comuns pelo uso de doses regulares, especialmente se administradas sem alimento. Efeitos adversos raros incluem leucopenia, agranulocitose leucocitose e arritmias cardíacas. Em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) pode promover hemólise e anemia, sendo necessário, prévio ao uso, teste para identificação de deficiência dessa enzima. Em pacientes com concentrações normais de G6PD também pode ser utilizada na quimioprofilaxia contra infecções por *P. falciparum* e *P. vivax*.

Di-hidroclorato de quinino e gluconato de quinidino são utilizados no tratamento de malária por *P. falciparum*, especialmente em casos severos, apesar de sua toxicidade. Após administração oral, são rapidamente absorvidos, com pico plasmático em 1 a 3 horas e meia-vida de cerca de 12 horas (pouco menor para o caso do quinidino). O quinino pode ser administrado por via intramuscular ou, lentamente, por via endovenosa, monitorando-se função cardíaca, por aumento do risco de hipotensão grave ou prolongamento das ondas QT. Doses usuais desses fármacos produzem cefaleia, zumbido, náusea, tontura, rubor e alterações da visão. Também podem ocorrer reações de hipersensibilidade como urticária, angioedema, broncospasmo ou alterações sanguíneas como leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia e hemólise, particularmente entre indivíduos deficientes da enzima G6PD. Doses terapêuticas estão associadas à hiperglicemia por promoção de resistência à insulina.

Mefloquina é terapia alternativa à cloroquina para casos de resistência de *P. falciparum* e outras espécies, sendo também recomendada no uso profilático, com administração semanal, em função de sua meia-vida plasmática longa, de 21 a 22 dias. Seu mecanismo de ação ainda é desconhecido. A administração única diária aumenta a adesão ao tratamento e a presença de alimentos aumenta sua biodisponibilidade oral. A mefloquina apresenta metabolismo hepático e excreção biliar (cerca de 90%). Efeitos adversos pelo uso semanal incluem náusea, vômito, tontura, alterações do sono e comportamentais, dor epigástrica, diarreia, dor abdominal, cefaleia, erupção cutânea e, raramente, convulsões e psicose, devendo ser evitada em pacientes com histórico de doença psiquiátrica. Efeitos adversos são mais comuns com doses terapêuticas mais elevadas, podendo ser reduzidos pela administração duas vezes ao dia. A mefloquina também altera a condução cardíaca e por isso não deve ser coadministrada com quinino, quinidino ou halofantrina, outro antimalárico.

Outros antimaláricos (p. ex., artemeter, lumefantrina, pirimetamina, pipelina), utilizados como monoterapia ou em associação, estão disponíveis para tratamento de plasmódios resistentes ou quando os efeitos adversos dos fármacos de escolha não são bem tolerados. Antimicrobianos como clindamicina e tetraciclina (doxiciclina) (Cap. 20) apresentam atividade antimalárica por mecanismo semelhante ao antibacteriano e são utilizados em associação a antimaláricos em situações graves ou de resistência ao tratamento convencional.

Caso Clínico

Mãe de S. R., 9 anos, feminina, em consulta na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) relata que sua filha apresenta diarreia profusa e aquosa nos últimos 2 dias, acompanhada de dor abdominal, flatulência e náusea, além da perda de apetite nas últimas semanas, com emagrecimento evidente. Avaliação física revelou que temperatura corporal, frequência cardíaca e pressão arterial estavam dentro da normalidade. Peso corporal atual era de 28 kg, porém a mãe ou S. R. não sabiam qual era seu peso anterior aos sintomas da doença. Investigação sobre as condições socioeconômicas da família revelam que S. R. estuda em escola pública e vive com a mãe, cuja profissão declarada é "catadora de papel", e mais 4 irmãos, em casa de madeira, com três cômodos, numa comunidade com planejamento sanitário precário. Suspeita de parasitose indica necessidade de coleta de 3 amostras de fezes para exame coproparasitológico para identificação da presença de ovos e parasitas, bem como cultura. Após análise, resultado da cultura revelou que 2 das 3 amostras eram positivas para cistos de *Giardia lamblia* e negativas para bactérias patogênicas.

Para o tratamento da giardíase em crianças está indicado o uso de tinidazol 50 mg/kg, administrado por via oral em dose única. Portanto, foi orientado que S. R. deveria ingerir três comprimidos de 500 mg (considerando que a paciente pesava 28 kg e a dose calculada foi de 1.400 mg), juntamente com algum alimento, para reduzir desconforto gastrointestinal. Sua meia-vida plasmática longa permite administração em dose única, garantindo taxa de cura de mais de 90% dos indivíduos tratados. A dose única de metronidazol apresenta taxa de cura muito mais modesta (36%), embora em doses repetidas, como, por exemplo, 2 vezes ao dia, por 5 dias, seja igualmente eficaz ao tinidazol ou outros antiparasitários na cura da giardíase. Mais recentemente lançado no mercado, o secnidazol, administrado em dose única, apresenta taxa de cura semelhante ao tinidazol e ao metronidazol. No entanto, estudos mostram que efeitos adversos como gosto metálico e tontura são mais frequentes pelo emprego desse fármaco, além de ser mais caro que tinidazol e metronidazol.

Em caso de resistência ou intolerância aos efeitos adversos dos fármacos de primeira escolha, derivados benzoimidazolínicos (albendazol e mebendazol), quinacrina, furazolidona, cloroquina e nitazoxamida também são eficazes no tratamento da giardíase. No entanto, metanálise reunindo mais de 3.900 indivíduos mostrou que metronidazol e tinidazol são mais eficazes no tratamento da giardíase do que outros fármacos, embora efeitos adversos como cefaleia e gosto metálico sejam mais frequentes nesse grupo do que, por exemplo, com albendazol ou mebendazol.

Além de sua eficácia, na escolha do tinidazol para o tratamento da giardíase de S. R., o médico considerou a frequência de administrações que, no caso de dose única, garante maior adesão e taxa de cura. Aspecto negativo está na necessidade de administração concomitante de três comprimidos, muitas vezes pouco tolerada por crianças mais jovens, em função da dosagem da forma farmacêutica disponível.

Atento, o médico considerou consultar a Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) para garantir que o tinidazol pudesse ser fornecido gratuitamente, uma vez que era de seu conhecimento que não havia diferença de preço entre tinidazol e metronidazol se adquiridos em farmácia comercial. Ao perceber que esse fármaco não era distribuído gratuitamente pelo

serviço de saúde, alterou sua prescrição para metronidazol, 250 mg, 1 comprimido, 3 vezes ao dia, por 7 dias, com alimento. Investigou com a mãe sobre dificuldade de deglutição de comprimidos por S. R., pois para essa especialidade, também se encontra disponível suspensão oral na concentração de 40 mg/mL. Como a mãe não relatou dificuldades, foi mantida a forma de comprimidos. O médico também preencheu requisição para exame coproparasitológico, com coleta de fezes no 3° e 14° dias após o final do tratamento para confirmação da cura.

Segundo a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, não há um consenso quanto ao intervalo de dias para a realização de exame coproparasitológico, podendo o mesmo variar de 3 dias, semanalmente, até mais de um mês após o término do tratamento.

Antes de deixar a UPA, a mãe de S.R. recebeu orientação sobre os cuidados básicos de higiene para evitar recidiva ou contaminação dos demais membros da família, além de folheto educativo com informações simples sobre a necessidade de lavar as mãos, higienizar frutas e verduras, utilizar calçados, entre outros, para evitar essa e outras parasitoses.

Anti-helmínticos

Anti-helmínticos são fármacos que atuam localmente, no intestino, promovendo expulsão do parasita do trato digestório ou sistemicamente, nos casos de parasitose extraintestinal. A ação desses fármacos se dá por paralisia do verme, dificultando sua fixação na parede intestinal ou por afetação do seu metabolismo e reprodução. Pelas suas características comuns, muitos fármacos ativos para nematódeos (vermes cilíndricos) são também ativos para cestóides (vermes achatados) (Tabela 25-3; Figura 25-1). Embora haja inúmeras helmintíases, neste capítulo estão apresentadas as mais prevalentes e os principais fármacos utilizados no seu tratamento.

Ascaridíase, tricuriase, enterobiose (oxiurose) e teníase são as parasitoses mais prevalentes em crianças em idade escolar, particularmente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Terapia segura com anti-helmínticos de amplo espectro, em dose única, justifica tratamento profilático nesse grupo de risco em alguns países. Além de medidas de controle gerais como educação sanitária e saneamento básico, sugere-se tratamento em massa das populações, objetivando reduzir carga parasitária e transmissão. Adicionalmente, profilaxia, incentivada pela Organização Mundial da Saúde, objetiva prevenir comorbidades como anemia, comprometimento do crescimento e do desenvolvimento cognitivo e emocional infantil, reduzindo absenteísmo escolar e risco de transmissão.

Ascaridíase

Ascaridíase resulta da ingestão de alimento ou água contaminados com ovos de *A. lumbricoides* presentes nas fezes de indivíduos infectados. Pode cursar assintomática ou manifestar-se como dor abdominal, náuseas, anorexia e diarreia. Em quadros de infestação severa pode ocorrer obstrução intestinal. Adicionalmente, larvas de ovos eclodidos no duodeno podem ser absorvidas, produzindo oclusão do ducto biliar (colecistite e colelitíase), pancreatite aguda, abscesso hepático e perfuração intestinal, com risco de peritonite. No pulmão, a larva pode provocar broncospasmo, hemoptise e

pneumonite. Pela sua ação como ovocida, larvicida e vermicida, os derivados benzimidazólicos (mebendazol e albendazol) são de escolha em pacientes assintomáticos ou para tratamento em massa das populações, como medida de controle, apresentando taxa de cura de 100%, mesmo após dose única. No entanto, em infestações severas, o pamoato de pirantel é mais seguro, pois, ao promover paralisia do verme, reduz o risco de migração sistêmica ou perfuração intestinal. Ainda como alternativa no tratamento da ascariíase, a ivermectina é útil em regiões onde se desenvolveu resistência aos fármacos de primeira escolha.

O tiabendazol foi o primeiro derivado benzimidazólico a mostrar potente eficácia no tratamento de infecções por nematódeos para uso humano e veterinário. Embora eficaz, o tiabendazol foi sendo substituído por derivados como mebendazol e albendazol, que apresentam menos efeitos adversos como reações de hipersensibilidade, toxicidade visual, hepática e em sistema nervoso central, encontrados com o tiabendazol. Apesar desses efeitos adversos, o tiabendazol continua disponível para administração oral e tópica, sendo escolha no tratamento cutâneo de larva *migrans*. Todos os fármacos desse grupo compartilham mecanismo de ação, ligando-se à betatubulina e inibindo a polimerização do microtúbulo, o que impede a divisão celular. Também inibem o transporte de glicose e a fumarato redutase, enzima mitocondrial envolvida na síntese de trifosfato de adenosina (ATP), afetando o metabolismo do parasita e promovendo sua morte. São ativos contra a forma larval e adulta dos nematódeos e cestódeos e podem ser ovocidas para *Ascaris* e *Trichuris*. A imobilização e a morte do parasita ocorrem lentamente e sua expulsão completa do trato digestório pode demorar vários dias após o tratamento. Mebendazol apresenta eficácia no tratamento de infestação luminal de parasitas, com absorção mínima (5% a 10%) e excreção quase que exclusivamente fecal (95%). A fração absorvida é rapidamente transformada por metabolismo de primeira passagem em metabólitos inativos pelo fígado e eliminada principalmente pela bile, com meia-vida em torno de 2,5 a 5,5 horas. Efeitos adversos gastrintestinais são os mais comuns (distensão e dor abdominal e diarreia), especialmente nos casos de infestação massiva e expulsão dos vermes do trato digestório. Em função da absorção sistêmica mínima, efeitos adversos como reações alérgicas, alopecia, neutropenia reversível e agranulocitose são raros. Apesar de sua baixa biodisponibilidade oral, o uso de mebendazol é contraindicado para tratamento de parasitoses em gestantes ou crianças menores de 2 anos, pois apresenta embriotoxicidade e teratogenicidade em ratos mesmo em baixas doses (10 mg/kg). No entanto, considerando o risco de anemia na gestante, tem sido utilizado com sucesso após o primeiro trimestre da gestação em alguns países. Embora compartilhe do mesmo mecanismo de ação, o albendazol apresenta menor perfil de efeitos adversos e propriedades terapêuticas adicionais no tratamento das parasitoses. Absorvido modestamente de modo errático, o albendazol é transformado pelo fígado na forma sulfóxido ativa, responsável pela sua eficácia no tratamento de parasitoses sistêmicas, como cisticercose (*Taenia solium*) ou hidatidose (*Echinococcus granulosus*). Alimentos gordurosos aumentam sua biodisponibilidade em até 5 vezes. O sulfóxido de albendazol se liga 70% a proteínas plasmáticas e apresenta meia-vida de 4 a 15 horas, sofre distribuição para diferentes tecidos, atingindo o cisticerco ou o cisto hidático, em concentração de 20% em relação à concentração plasmática. Para esse propósito, a dose

recomendada de albendazol é de 400 mg (15 mg/kg/dia para crianças), 2 vezes ao dia, por 8 a 30 dias, dependendo do número, do tipo e da localização do cisto. Antes do início da terapia com albendazol, e concomitante ao seu uso, é recomendável a administração de corticoide (p. ex., prednisona, 50 mg/dia) para reduzir a incidência de efeitos adversos decorrentes de reação inflamatória produzida pela morte do cisticerco no tecido afetado. Recomenda-se acompanhamento de neurologista no tratamento da neurocisticercose, para avaliação da necessidade de uso de anticonvulsivantes, de resolução de complicações como aracnoidite, vasculite e edema cerebral ou de cirurgia em caso de hidrocefalia obstrutiva. De modo geral, efeitos adversos pelo uso de albendazol são raros (<1%) e transitórios e compreendem dor epigástrica, diarreia, náusea e vômito, além de tontura e cefaleia. Dor epigástrica, cefaleia mais intensa, febre, fadiga, alopecia, leucopenia e trombocitopenia podem ocorrer pelo uso prolongado, como na terapia da cisticercose. Terapia prolongada também está associada à disfunção hepática (aumento das transaminases séricas) e, raramente, à icterícia, não sendo recomendado albendazol para cirróticos. Também é teratogênico, sendo contraindicado na gestação e para crianças menores de 2 anos. Em função da baixa absorção sistêmica, apresenta poucas interações farmacológicas. O uso combinado com corticoides ou praziquantel aumenta sua biodisponibilidade. A cimetidina, por inibição de enzimas hepáticas, também aumenta a biodisponibilidade de albendazol e mebendazol.

O albendazol ou o mebendazol melhoram o estado de saúde geral em crianças, evidenciado por acompanhamento da taxa de crescimento e menor incidência de anemia. Melhor desenvolvimento intelectual e cognitivo também é observado entre crianças em idade escolar tratadas com esses fármacos. Metanálise comparando a eficácia de dose única de albendazol, metronidazol e pamoato de pirantel mostrou semelhança na taxa de cura para ascaridíase: 88%, 95% e 88%, respectivamente²³. No entanto, no tratamento da enterobiose, o albendazol alcançou taxa de cura de 72%, já o mebendazol atingiu 15%, e o pamoato de pirantel, 31%. Embora estudos desenvolvidos na década de 1980, com pequeno número de pacientes, indiquem superioridade do mebendazol sobre o albendazol no tratamento da tricuriase, após administração em dose única, metanálise revelou cura de apenas 36% para mebendazol (IC95%: 16%-51%; 685 pacientes) e de 28% para o albendazol (IC95%: 13%-39%; 735 pacientes)²³, sugerindo necessidade de ampliação do arsenal terapêutico para essa parasitose em particular.

O albendazol é o fármaco escolha no tratamento da cisticercose por ser bem absorvido pelo trato digestório, seu metabolismo hepático produzir metabólitos ativos e sofrer boa distribuí-se sobre o tecido infectado. Estudo avaliando tratamento crônico de albendazol (10 a 12 mg/kg/dia, por 3 meses), em comparação com o mebendazol (30 a 100 mg/kg/dia, de 3 a 12 meses), em pacientes com cisto hidático, mostrou que, independentemente de sua localização, o albendazol (77,9%) foi superior ao mebendazol (50,5%) na redução do volume ou morfologia, como solidificação, descamação da membrana ou calcificação do cisto. O albendazol é efetivo contra nematódeos, cestódeos e trematódeos e seu espectro é ainda mais abrangente que o mebendazol, incluindo diferentes espécies de *Taenia* sp. e *Strongyloides stercoralis*. Por ser efetivo mesmo em dose única, o albendazol é de escolha na quimioterapia em massa, especialmente para crianças em idade escolar. Além de atividade sobre forma larval e adulta de parasitas, também apresenta atividade ovicida contra *Ancylostoma*

duodenale, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Necator americanus*, prevenindo reinfecção por interrupção do ciclo de transmissão.

O pamoato de pirantel atua no parasita como bloqueador neuromuscular despolarizante, de amplo espectro, seguro e eficaz no tratamento de helmintíases intestinais como ascaridíase, tricuriíase, tricostrongilose e infecções por uncinária, com grau de recomendação B para todas as infecções. Sua ação está relacionada à abertura não seletiva de canais de cátions com ativação persistente de receptores nicotínicos de acetilcolina, além de efeito inibidor da acetilcolinesterase, promovendo paralisia espástica no parasita. Pouco absorvido pelo trato gastrointestinal, apresenta ação intraluminal, sem ação sobre a forma larval, sendo excretado pelas fezes. Menos de 15% é excretado pela urina. Apenas em doses elevadas produz efeito tóxico, e doses usuais estão associadas a sintomas gastrointestinais transitórios e leves, ocasionalmente produzindo cefaleia, tontura, erupções cutâneas e febre. Estudos em animais mostram que não apresenta efeito teratogênico, sendo considerado como risco C na gestação (Tabela 25-3).

A ivermectina, derivado da avermectina, apresenta amplo espectro, sendo eficaz no tratamento de infestações por nematódeos e artrópodes (Figura 25-1). Além de indicação na ascaridíase, na tricuriíase e na enterobiose, é efetiva no tratamento de oncocercose, estrogiloidíase, pediculose, rosácea, larva *migrans* e filariose, entre outras. A ivermectina produz paralisia tônica na musculatura do parasita, por ativação de canais de cloro regulados por glutamato, presentes apenas entre invertebrados e expressos em grande quantidade nas células da musculatura faríngea. A ivermectina ativa esses canais, promovendo hiperpolarização e paralisia muscular, comprometendo a fixação ao intestino e o comportamento alimentar dos parasitas. Também atua como agonista sobre receptores GABAérgicos, potencializando o efeito de paralisia muscular e contribuindo para a morte do parasita. Não apresenta eficácia contra cestódeos e trematódeos, pois estes não expressam canais de cloro regulados por glutamato ou receptores GABAA. A biodisponibilidade da ivermectina está na dependência da dose administrada, e os alimentos aumentam-na em cerca de 2,5 vezes. Após uso oral, atinge pico plasmático em 4 a 5 horas, com meia-vida de aproximadamente 18 horas. Creme ou loção para uso dermatológico tem sua meia-vida plasmática estendida por cerca de sete dias. Liga-se 93% à proteína plasmática, é metabolizada pela CYP3A4 e excretada na forma conjugada ou não modificada (menos de 1%) pelos rins. Os efeitos adversos mais frequentes são tontura, náusea e vômito. Taquicardia, dor abdominal, diarreia, prurido, hipotensão ortostática, artralgia, alterações séricas de enzimas hepáticas e convulsão podem ocorrer na dependência da dose e do tempo de tratamento. Em função disso, não é recomendado para crianças menores de 5 anos ou grávidas.

Tricuriíase

A tricuriíase acomete mais de 1 milhão de indivíduos em países em desenvolvimento. Sua transmissão se dá pela ingestão de ovos em alimentos ou água contaminados (transmissão fecal-oral), com curso assintomático ou acompanhado de dor abdominal, flatulência e febre moderada. Infestações severas podem produzir colite, diarreia, prolapso retal e perda de peso. O mebendazol e o albendazol (detalhados anteriormente) são os fármacos de escolha, sendo a taxa de cura ainda maior com

tratamento continuado por 3 dias.

Enterobiose (oxiurose)

A enterobiose (oxiurose) é parasitose comum em países com clima temperado. Embora frequentemente assintomática, pruridos perianal e perineal podem causar desconforto, irritabilidade e perturbação do sono. Escoriações pelo ato de coçar estão associadas à inflamação e à infecção local. Dores abdominais e vômito também podem ocorrer. Em mulheres, o oxiúro pode migrar para o trato genital e alcançar o peritônio, promovendo vaginite, salpingite (inflamação nas trompas de falópio) e peritonite. O mebendazol, o albendazol e o pamoato de pirantel (detalhados anteriormente) são efetivos, em dose única, repetida em 2 semanas. A taxa de cura aumenta se a terapia farmacológica for combinada com higiene pessoal rígida e tratamento de todos os comunicantes.

Teníase

A teníase é parasitose intestinal decorrente de ingestão de ovos de tênia (solitária), presentes em carne malpassada de hospedeiros intermediários (*T. saginata*: bovino e *T. solium*: suíno) ou alimentos contaminados com resíduos fecais. Os sintomas mais comuns são dor abdominal, náusea, flatulência, diarreia ou constipação, debilidade, perda de peso. Também está associada a retardo de crescimento e desenvolvimento cognitivo em crianças e baixa produtividade em adultos cronicamente infestados. Além da infecção intestinal, há risco de invasão sistêmica pelas larvas e pela deposição em tecidos como músculos, coração, pulmões, olhos e cérebro (neurocisticercose). Este último caso está associado a sinais e sintomas como epilepsia, meningite ou aumento da pressão intracraniana. O mebendazol, o albendazol e a niclosamida são de escolha para tratamento da forma intestinal, enquanto o albendazol e o praziquantel são indicados no tratamento da cisticercose.

A niclosamida é alternativa para o tratamento de helmintíase por *T. saginata* e *Hymenolepis nana*. Inibe a fosforilação oxidativa mitocondrial, tornando o cestódeo suscetível às enzimas proteolíticas do hospedeiro, o que promove a digestão parcial do escólex (região onde se encontram as ventosas de fixação do parasito) e dos proglotes (segmentos) que são eliminados pelas fezes. Por não promover morte ou paralisa do parasita, aumenta o risco de cisticercose em caso de infestação por *T. solium*. Não é absorvida pelo trato digestório e sua excreção é fecal, sem sofrer metabolização. Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e anorexia são os efeitos adversos mais frequentes. Em função de seu espectro de ação estreito e da superioridade de outros fármacos no tratamento dessas helmintíases, a niclosamida não é mais comercializada nos Estados Unidos.

Esquistossomose

A esquistossomose ocorre por contato com água contaminada com cercárias do *Schistosoma mansoni* (Figura 25-1), resultantes da eclosão de ovos ali depositados por contaminação de fezes humanas de indivíduos infectados. Previamente à fase de cercária, as larvas eclodidas dos ovos infectam caramujos do gênero *Biomphalaria*, hospedeiros intermediários que vivem em águas doces. Lesões na pele ou ingestão da

água completam o ciclo no hospedeiro definitivo, que pode ser inicialmente assintomático. Formas adultas, contaminantes de vasos mesentéricos, afetam fígado, baço e trato digestório (*S. mansoni* e *S. japonicum*), além do trato geniturinário (*S. haematobium*). Infecção crônica pode causar granuloma hepático ou fibrose periportal no fígado. No Brasil, há prevalência de infecções nas regiões Sudeste e Nordeste, relacionada com a presença do caramujo, embora atualmente haja disseminação em quase todas as outras regiões.

O praziquantel é o tratamento de escolha para esquistossomose, sendo também útil no tratamento de cestóides como a tênia, incluindo quadros de cisticercose (grau de recomendação B), mas não para nematódeos como áscaris. Em baixas concentrações, praziquantel é captado pelo parasita adulto, promovendo aumento da atividade muscular, seguido de contração e paralisia espástica. O parasita afetado é deslocado da parede das veias mesentéricas para o fígado. Em concentrações mais elevadas, o praziquantel promove dano tegumentar expondo uma série de antígenos e tornando o parasita suscetível ao sistema imune do hospedeiro. Embora não completamente elucidado, o dano ao tegumento parece estar relacionado ao aumento do influxo de cálcio e à geração de espécies reativas de oxigênio. O praziquantel não é efetivo contra a forma juvenil do parasito, não sendo eficaz para tratamento do estágio inicial da esquistossomose. Em função de o mecanismo imune ser o principal responsável pelo efeito farmacológico, é necessário que o paciente apresente imunocompetência. Após administração oral é rapidamente absorvido, porém sua biodisponibilidade é reduzida em função de metabolismo de primeira passagem. Seu pico plasmático ocorre em 1 a 2 horas e sua meia-vida é curta (1 a 3 horas), sendo necessárias três administrações (20 mg/kg) ao dia, caso não seja adotado esquema posológico de dose única (40 mg/kg). Essas doses promovem cura em 70% a 95% dos pacientes e reduzem a contagem dos ovos para menos de 85%. Liga-se 80% à proteína plasmática, com excreção renal (70%) e biliar. Doses de 10 a 20 mg/kg são efetivas contra *T. saginata* ou *T. solium*, sendo alternativa no tratamento dessas parasitoses. Desconforto gastrointestinal como dor abdominal, náusea, diarreia, cefaleia e tontura são comuns, mas transitórios. Mais raramente ocorre febre, prurido, urticária, *rash* cutâneo, artralgia e mialgia, provavelmente em função da morte do parasita e da liberação de antígenos pelo sistema imune do hospedeiro. A carbamazepina e o fenobarbital reduzem a biodisponibilidade do praziquantel, já a cimetidina aumenta-a, por indução e inibição de enzimas hepáticas, respectivamente. Dexametasona, mas não outros corticóides, reduz a biodisponibilidade do praziquantel.

Tratamento de parasitoses na gestação

Estudos mostram que o metronidazol é mutagênico em bactérias e carcinogênico em alguns animais. Seu uso na gestação é controverso, pois embora o metronidazol atravesse a barreira placentária, metanálise mostra que não ocorre aumento de teratogenicidade quando administrado no primeiro trimestre de gestação, pertencendo à categoria B de segurança. Contudo, a recomendação é de evitar seu uso, especialmente em dose única, durante a gestação. Metronidazol está presente no leite materno nas mesmas concentrações plasmáticas, devendo-se evitar a exposição do lactente. Se

necessário, usar dose única e suspender o aleitamento por 24 horas, desprezando-se o leite desse período.

A malária está associada à anemia materna e à parasitemia placentar, além de aumento do risco de baixo peso e mortalidade do neonato. Embora a mefloquina seja a alternativa mais segura no tratamento de malária em gestantes, seus efeitos adversos como tontura e cefaleia reduzem adesão ao tratamento. A Organização Mundial da Saúde recomenda que, em áreas endêmicas, gestantes durmam sob mosquiteiros com repelente de insetos, recebam quimioprofilaxia ou, se infecção, que a malária seja tratada com fármacos como a associação sulfadoxina-pirimetamina, que apresenta eficácia e segurança quando administrada de modo intermitente durante o 2º e 3º trimestres da gestação.

Gestantes com doença de Chagas necessitam de acompanhamento e cuidados especiais, pela possibilidade de agravamento da sintomatologia durante a gestação. Deve ser feita uma revisão cuidadosa dos fármacos utilizados, incluindo aqueles para tratamento de doenças cardiovasculares já instaladas (diuréticos, cardiotônicos, vasodilatadores, antiarrítmicos etc.), pois estes também apresentam risco potencial sobre o feto. Estudo de caso mostrou que o benznidazol é seguro no tratamento de doença de Chagas durante a gestação, prevenindo transmissão e risco de saúde ao neonato.

Helminthiases são infestações comuns durante a gestação, estando associadas à deficiência de ferro e à anemia, e esses fatores, por sua vez, estão associados a baixo peso ao nascer, parto prematuro, risco de aborto ou mortalidade perinatal, além de aumentarem risco de morte materna. Estudos mostram que o albendazol e o mebendazol são embriotóxicos e teratogênicos em animais de laboratório, porém estudos em humanos não revelam associação entre o uso desses fármacos e as anomalias fetais ou o aumento do risco de morte. Portanto, embora seja de risco C na gestação, o albendazol está indicado para tratamento de helmintíase em grávidas após o 2º trimestre de gestação. No entanto, metanálise avaliando o efeito de albendazol e outros anti-helmínticos mostrou que estes não alteram desfechos de anemia em gestantes (exceto se infestação severa), peso do neonato, anomalias congênitas ou morte perinatal, nem melhoram a imunidade do infante. O praziquantel, por outro lado, é seguro durante a gestação (risco B), podendo ser alternativa para o tratamento de ascariíase em gestantes, além de sua principal indicação no tratamento da esquistossomose.

Referências

- Almirall P, et al. Mebendazole compared with secnidazole in the treatment of adult giardiasis: a randomised, no-inferiority, open clinical trial. *J Parasitol Res.* 2011; 636857.
- Brasil 2010. Ministério da Saúde. Doenças Infecciosas e Parasitárias Guia de Bolso.–Available at: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAABiSIAI/doencas-infecciosas-parasitarias-guia-bolso>. (Accessed: April 2nd 2016).
- Cañete R, Escobedo AA, González ME, Almirall P, Cantelar N. A randomized, controlled, open-label trial of a single day of mebendazole versus a single dose of tinidazole in the treatment of giardiasis in children. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2131–2226.

- Cañete R, et al. A randomized, controlled, open-label trial evaluating the efficacy and safety of chloroquine in the treatment of giardiasis in children. *West Indian Med J*. 2010;59:607–611.
- Chacín-Bonilla L. [An update on amebiasis]. *Rev Médica Chile*. 2013;141:609–615.
- CorrêaVR, et al. Uneventful benzimidazole treatment of acute Chagas disease during pregnancy: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47:397–400.
- Escobedo AA, et al. Comparison of chloroquine, albendazole and tinidazole in the treatment of children with giardiasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97:367–371.
- Fernandes Beorlegui M, Brito MJ, Rocha G. Protocolo de parasitoses intestinais. *Acta Pediatr Port*. 2012; 35–41.
- Frei, Juncansen C, Ribeiro-Paes JT. Levantamento epidemiológico das parasitoses intestinais: viés analítico decorrente do tratamento profilático. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*. 2008; 2919–2925.
- Gazder AJ, Banerjee M. Single-dose treatment of giardiasis in children: a comparison of tinidazole and metronidazole. *Curr Med Res Opin*. 1977;5:164–168.
- Gillis JC, Wiseman LR. Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. *Drugs*. 1996;51:621–638.
- Granados CE., Reveiz L, Uribe LG., Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: CD007787.
- Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:561–583.
- Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;299:1937–1948.
- Kyrönseppä H, Pettersson T. Treatment of giardiasis: relative efficacy of metronidazole as compared with tinidazole. *Scand J Infect Dis*. 1981;13:311–312.
- Maisonneuve H, Rossignol JF, Addo A, Mojon M. Ovicidal effects of albendazole in human ascariasis, ancylostomiasis and trichuriasis. *Ann Trop Med Parasitol*. 1985;79:79–82.
- Manfroi A, Stein AT, Castro Filho ED. Abordagem das parasitoses intestinais mais prevalentes na infância. *Projeto Diretrizes*. 2009; 1–26.
- Mares SS, Jung CH, López AT, González-Esquível DF. Influence of a Mexican diet on the bioavailability of albendazole. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97:122–124.
- Morris DL, Chinnery JB, Georgiou G, Stamatakis G, Golematis B. Penetration of albendazole sulphoxide into hydatid cysts. *Gut*. 1987;28:75–80.
- Pasupuleti V, et al. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *Plos Negl Trop Dis*. 2014;8:e2733.
- Showler AJ, Boggild AK. Entamoeba histolytica. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2013;185:1064.
- Speich B, Croll D, Fürst T, Utzinger J, Keiser J. Effect of sanitation and water treatment on intestinal protozoa infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:87–99.
- Teggi A, Lastilla MG, De Rosa F. Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1993;37:1679–1684.
- van Schalkwyk J, et al. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2015;37:266–276.
- Venturini CD, et al. Resveratrol and red wine function as antioxidants in the nervous system without cellular proliferative effects during experimental diabetes. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3:434–441.
- WHO 2012. WHO/Updated WHO policy recommendation: intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). Available at: http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_iptp_sp_policy_recommendation/en/.

(Accessed: April 2nd 2016).

WHO 2013. WHO/WHO policy brief for the implementation of intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). Available at:

http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policy_brief_iptp_sp_policy_recommendation/en/.

(Accessed: April 2nd 2016).

Farmacologia da Hipertensão Arterial Sistêmica

Leila Beltrami Moreira

Fernanda d'Athayde Rodrigues

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem alta prevalência na população, acometendo 30% dos adultos no Brasil. A HAS, apesar de cursar assintomática, em médio e longo prazo, produz lesões em órgãos-alvo manifestadas como doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca (IC), acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência renal crônica (IRC), retinopatia e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Como principal fator de risco para doenças cardiovasculares, a HAS é responsável por cerca de 40% das mortes por AVE e 25% das mortes por DAC, o que a torna a principal causa de morte no Brasil e em países desenvolvidos.

Fisiopatologia

O sangue é ejetado pelo coração, bombeado de forma intermitente, com fluxo contínuo, distribuindo-se para a circulação sistêmica e pulmonar até chegar aos tecidos por meio de vasos. O fluxo sanguíneo resulta da distensão da aorta e de seus ramos, a cada sístole ventricular, e da retração elástica das grandes artérias, que impulsionam o sangue durante a diástole. À medida que as artérias se estreitam (aorta → artérias de médio calibre → arteríolas) há aumento da resistência à passagem do sangue. No retorno dos capilares para o coração, a pressão vai decrescendo à medida que aumenta o calibre das veias até chegar ao coração (vênulas → veias de médio calibre → veias). Assim, artérias e arteríolas regulam a pós-carga e veias e artérias pulmonares regulam a pré-carga nos ventrículos.

Tônus do músculo liso vascular, por sua vez, é regulado por mediadores do sistema nervoso autônomo (SNA) simpático, mediadores endoteliais e por hormônios circulantes, modulando resistência vascular periférica, que, associada ao débito cardíaco, determina os valores da pressão arterial (PA). Regulação da concentração de sódio e água pelos rins também é importante componente na manutenção da PA adequada. Essa regulação varia de acordo com a situação fisiológica do indivíduo. Porém, a manutenção de PA aumentada repercute no sistema cardiovascular, levando à HAS. Portanto, além da resistência vascular periférica, regulação de sódio e água pelo rim são importantes na origem da HAS.

A hipertensão arterial faz aumentar a tensão mecânica nas paredes das artérias, provocando estiramento de suas estruturas e, em longo prazo, espessamento da parede (principalmente por hipertrofia da musculatura lisa), contribuindo para formação de placas de atheroma e disfunção endotelial. Paralelamente, mecanismos hormonais, particularmente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, contribuem para remodelamento vascular. A HAS irá, com a cronicidade, determinar lesão em órgãos-alvo: coração, cérebro, rim, retina e circulação arterial periférica.

Tratamento da hipertensão arterial sistêmica

Segundo diretrizes brasileiras, o tratamento da HAS envolve terapias farmacológicas e não farmacológicas, e a tomada de decisão quanto ao tipo de tratamento está condicionada à classificação da PA (Tabela 26-1).

Tabela 26-1

Classificação da pressão arterial (PA) e indicação de tratamento

Classificação	PA sistólica (mmHg)	PA diastólica (mmHg)	Tratamento*
Ótima	<120	<80	Controle de fatores de risco cardiovascular
Normal	<130	<85	Controle de fatores de risco cardiovascular
Limítrofe ou pré-hipertensão	130 a 139	85 a 89	Mudanças de estilo de vida
Estágio I	140 a 159	90 a 99	Mudanças de estilo de vida com/sem tratamento farmacológico
Estágio II	160 a 179	100 a 110	Mudanças de estilo de vida e tratamento farmacológico
Estágio III	≥ 180	≥110	Mudanças de estilo de vida e tratamento farmacológico
HAS sistólica isolada	≥ 140	<90	Mudanças de estilo de vida com/sem tratamento farmacológico

* Quando pressões sistólica e diastólica estão em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA (<http://departamentos.cardiol.br/dha/vidiretriz/vidiretriz.asp>).

Terapia não farmacológica (mudança de estilo de vida)

Estilo de vida saudável, combinando dieta balanceada e atividade física regular, está associado à redução de risco de evento cardiovascular. Tanto em pacientes pré-hipertensos quanto hipertensos são preconizadas mudanças de estilo de vida, como redução de peso, diminuição de consumo de álcool e sal, cessação de tabagismo, dieta DASH (rica em frutas, verduras, laticínios com baixo teor de gordura e carnes brancas e magras) e prática regular de atividade física. No entanto, apesar de eficazes, essas medidas, em médio e longo prazo, têm demonstrado baixa efetividade no controle da HAS.

Terapia farmacológica

Fármacos anti-hipertensivos são divididos em sete classes, com ações terapêuticas distintas na fisiopatologia da HAS. São eles: diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas de receptor AT1 da angiotensina II (ARA II), inibidores diretos da renina, antagonistas e agonistas adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e vasodilatadores diretos (Tabela 26-2).

Tabela 26-2

Classes e principais fármacos utilizados no tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e esquema posológico usual

Classe: mecanismo de ação/fármacos	Dose usual (via oral)	Efeito esperado	Efeitos adversos
Diuréticos tiazídicos: Inibem transportador Na⁺/Cl⁻, nas células tubulares distais do rim, reduzindo reabsorção de sódio e água			
Clortalidona Hidroclorotiazida	12,5 a 50 mg, 1×/dia 12,5 a 50 mg, 1×/dia	Redução da PA e de eventos cardiovasculares fatais e não fatais	Hipopotassemia, hipomagnesemia, intolerância à glicose, aumento de triglicérides
Inibidores da ECA: Inibem enzima conversora de angiotensina, reduzindo produção de angiotensina II			
Enalapril Captopril	5 a 20 mg, 2×/dia 25 a 75 mg, 2×/dia	Redução da pressão e de eventos cardiovasculares fatais e não fatais	Tosse seca, alteração do paladar, hiperpotassemia, efeitos teratogênicos, erupções cutâneas, angioedema
Inibidores da renina: Inibem enzima renina, reduzindo produção de angiotensina			
Alisquireno	150 a 300 mg, 1×/dia	Bloqueio do sistema adrenérgico e redução da PA	Erupções cutâneas, diarreia, tosse
Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II): antagonista seletivo de receptores AT1 de angiotensina II			
Losartana	25 a 100 mg,	Vasodilatação, redução da PA	Tontura, hiperpotassemia, erupções cutâneas

	1 ou 2×/dia		
Betabloqueadores: antagonismo de receptores betanoradrenérgicos			
Propranolol Metoprolol tartarato Metoprolol succinato	40 a 160 mg, 2×/dia 50 a 100 mg, 2×/dia 100 a 200 mg, 1×/dia	Efeito cronotrópico e inotrópico negativo com supressão do nodo AV; ↓ pós-carga via ↓ da PA; ↓ eventos cardiovasculares em prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio	Bradycardia, letargia, intolerância ao exercício, distúrbios do sono e disfunção sexual. Broncospasmo em pessoas predispostas (atenção se asmáticos); pode mascarar sintomas de hipoglicemia (atenção se diabético)
Agonistas de receptores α_2: agonismo de receptores α_2 pré-sinápticos no SNC, reduzindo liberação de noradrenalina			
Clonidina Metildopa	0,1 a 0,6 mg, 2×/dia 250 mg, 2- 3×/dia	Simpaticolítico, redução de PA	Sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual
Bloqueadores α_1: Antagonismo de receptores α_1 noradrenérgicos pós-sinápticos, inibindo vasoconstrição			
Doxazosina	1 a 2 mg, 1×/dia	Vasodilatação arterial, redução da resistência periférica e da PA	Hipotensão, síncope, palpitações (principalmente na 1ª dose), fraqueza
Vasodilatadores diretos: mecanismo incerto, promovendo vasodilatação			
Hidralazina	25 a 300 mg, 2×/dia	Vasodilatador arterial direto, redução da PA	Retenção hídrica, taquicardia reflexa, hipotensão postural, palpitações, cefaleia, hipertricose com minoxidil e exacerbação de angina com hidralazina
Bloqueadores de canal de cálcio: modulação da abertura de canais de cálcio arterial e cardíaco, reduzindo força de contração			
Anlodipino, besilato	5 a 10 mg, 1×/dia	Vasodilatação com ↓ de pós-carga, inotropismo negativo, supressão de nodo sinusal e atrioventricular	Edema de membros inferiores (diidropiridínicos), bloqueio da condução cardíaca (não diidropiridínicos), angioedema em indivíduos predispostos (história familiar)

Diuréticos

A eficácia anti-hipertensiva destes fármacos está relacionada aos seus efeitos diuréticos e natriuréticos, com diminuição do volume extracelular. Diuréticos das classes dos tiazídicos (Tabela 26-2), de alça e poupadores de potássio diferem quanto ao mecanismo de ação e potência diurética (Tabela 26-3). Embora promovam redução do volume extracelular em algumas horas após sua administração, o volume sanguíneo circulante se normaliza somente após 4 a 6 semanas do início do tratamento, promovendo redução sustentada da resistência vascular periférica. Diuréticos tiazídicos são primeira escolha no tratamento da HAS, podendo ou não estar associados a outros anti-hipertensivos. Resultados do estudo ALLHAT mostraram que clortalidona, diurético tiazídico, foi o fármaco que mais reduziu PA, diminuindo eventos clínicos, além de apresentar boa

tolerabilidade e ótima relação custo-efetividade.

Tabela 26-3

Classes de diuréticos, exceto tiazídicos, e sua utilização clínica

Diuréticos: mecanismo de ação	Dose usual (via oral)	Principais indicações de uso	Efeitos adversos
De alça: inibe o carreador de Na⁺/K⁺/2Cl⁻ na membrana luminal/segmento espesso da alça ascendente de Henle			
Ácido etacrínico Bumetanida Furosemida Torsemida	25 a 100 mg 0,5 a 2 mg 20 a 80 mg 20 a 20 mg	Edema pulmonar agudo (furosemida), ascite (insuficiência renal crônica, cirrose), síndrome nefrótica, ICC moderada a grave, HAS, hipercalcemia e hipercalemia	Desequilíbrio hidreletrolítico; arritmias (↓ K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺), alcalose metabólica hipocalêmica (↓ H ⁺), ototoxicidade (>ácido etacrínico)
Poupadores de potássio: atuam sobre os túbulos e ductos coletores, inibindo a reabsorção de Na⁺ e diminuindo a excreção de K⁺			
Amilorida Triantereno	5 a 10 mg 100 a 300 mg	HAS (associado a diurético espoliador de K ⁺)	Hiperpotassemia, reduz tolerância à glicose, náusea, vômito, acidose metabólica hiperclorêmica
Poupadores de potássio: antagonista da aldosterona			
Espironolactona Esplerenona	10 a 400 mg	Edema, HAS (associado a diurético espoliador de K ⁺); hiperaldosteronismo primário e secundário (cirrose hepática; ICC, ascite grave)	Hiperpotassemia, acidose metabólica em cirróticos, diarreia, efeitos esteroideogênicos (ginecomastia), disfunção sexual, hirsutismo

HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; K: potássio, Na: sódio, Cl: cloreto; Mg: magnésio.

Diuréticos de alça, por sua vez, são indicados para situações de hipertensão associada à insuficiência renal, quando a taxa de filtração glomerular é menor do que 30 mL/min/1,73 m² ou na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) com retenção de volume. Hipopotassemia associada ao aumento do risco de arritmia é efeito adverso comum aos diuréticos tiazídicos e de alça e pode ser prevenida pela associação de diurético poupador de potássio (Tabela 26-3). Menos potentes que diuréticos tiazídicos ou de alça, poupadores de potássio não são utilizados em monoterapia no tratamento da HAS. Outros diuréticos como os inibidores da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida) ou diuréticos osmóticos (p. ex., manitol) também não são eficazes no controle da HAS, embora apresentem eficácia na redução de edema de diferentes origens. Além da eficácia, os diuréticos têm menor custo em relação a outras classes terapêuticas.

Os efeitos adversos mais comuns de diuréticos são hipopotassemia, como mencionado anteriormente, podendo ser acompanhada de hipomagnesemia, aumentando risco de arritmias ventriculares. Os diuréticos também estão associados à resistência à insulina, com aumento da incidência de diabetes melito, além de promoverem aumento de triglicérides e ácido úrico, efeitos esses, em geral, dependentes da dose.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Fármacos pertencentes a essa classe (Tabela 26-4) apresentam mecanismo de ação relacionado à inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA), reduzindo a conversão de angiotensina I em II no sangue e nos tecidos. Fisiologicamente, a angiotensina II apresenta potente ação constritora dos vasos, além de estimular liberação de aldosterona e hormônio antidiurético (HDA). A redução de sua síntese e da interação com receptores específicos tipo AT1 e AT2 contribui para a ação hipotensora dos IECA. Adicionalmente, a bradicinina, vasodilatador endógeno, é metabolizada pela ECA, então o uso de IECA reduz seu metabolismo. Dessa forma, contribui para o efeito hipotensor, reduzindo tanto a pré- quanto a pós-carga. Diferenças farmacocinéticas dos principais IECA são apresentadas na Tabela 26-4, sendo a escolha entre eles permeada por eficácia clínica comprovada na redução da PA, segurança e custo. Os IECA são eficazes no tratamento da HAS, reduzindo morbidade e mortalidade cardiovascular entre pacientes hipertensos, com insuficiência cardíaca, com alto risco para doença aterosclerótica, pós-infarto agudo do miocárdio e, em especial, aqueles que apresentam baixa fração de ejeção. Os IECA também diminuem a proteinúria e estabilizam a função renal em pacientes com doença renal crônica (DRC). São utilizados como segunda escolha em pacientes previamente tratados com diuréticos. Porém, a partir de ensaios clínicos com desfechos primordiais, não há evidências de qual classe de anti-hipertensivos é a melhor opção a ser utilizada em associação com diurético. Particularidades farmacocinéticas estão apresentadas na Tabela 26-4.

Tabela 26-4

Características farmacocinéticas de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Fármaco	Apresentação	Dose usual	Biodisponibilidade oral (%)	Pico (h)	T _{1/2} (h)	Excreção
Grupamento Sulfidrila						
Captopril ^e	Cpr e cps 12,5; 25 e 50 mg	25 a 150 mg ^a , 2 a 3×/dia	70 a 75	1 a 1,5	2	Renal
Grupamento Dicarboxila						
Enalapril	Cpr 2,5; 5; 10 e 20 mg Ampola: 1 mg/mL	2,5 a 40 mg ^b , 1 a 2×/dia IV: 0,5 a 1,25 mg, 4×/dia	60	1 Metabólito: 3 a 4	1,3 Metabólito: 11	Renal
Lisinopril	Cpr de 5,10, 20 e 30 mg	5 a 40 mg, 1×/dia	30	6	12	Renal
Benazepril	Cpr e caps de 5,10 e 20 mg	5 a 80 mg, 1 a 2×/dia	37	0,5 a 1 Metabólito: 1 a 2	10 a 11	Renal Hepática
Cilazapril	Cpr de 1,2,5 e 5 mg	2,5 a 10 mg, 1×/dia ou 2×/dia se	57 a 76	1 Metabólito:	1,3 Metabólito 30 a 50	Renal

		hipertensão severa		1,6 a 2		
Quinapril ^{d,e}	Cpr 10 e 20 mg	5 a 80 mg, 1a 2×/dia	50	0,5 a 2	0,8 Metabólito: 2 a 25	Renal Fecal
Ramipril	Cpr e caps revestidas 2, 5, 5 e 10 mg	2,5 a 20 mg, 1 a 2×/dia	50 a 60	0,7 a 2 Metabólito: 2 a 4	1 a 5 Metabólito: 13 a 18	Renal
Trandolapril	Cps 2 mg	1 a 8 mg, 1a 2×/dia	10 a 60	0,5 a 2 Metabólito: 2 a 12	0,6 a 1,3 Metabólito: 16 a 24	Renal Fecal
Perindopril	Cpr 4 mg	4 a 16 mg, 1 a 2×/dia	75	1 Metabólito: 3 a 7	Bifásica: 3 e 10	Renal
Fosinopril ^e	Cpr 10 e 20 mg	10 a 80 mg ^c , 1×/dia ou fracionada	36	3	12	Hepática Renal

Cpr: comprimidos; cps: cápsulas; DU: dose única.

^a Dose inicial recomendada de 6,25 mg/dia para pacientes com cardiopatia isquêmica ou ICC, com aumento gradual.

^b Dose inicial recomendada de 2,5 mg/dia para pacientes com ICC quando houver insuficiência renal ou depleção de Na⁺.

^c Dose inicial recomendada de 5 mg/dia para pacientes com ICC quando houver insuficiência renal ou depleção de Na⁺.

^d Conversão do pró-fármaco é reduzida em hepatopatas.

^e Alimentos reduzem biodisponibilidade (administrar 1 hora antes ou 2 após as refeições).

Os efeitos adversos mais comuns dos IECA são tosse seca (relacionada ao aumento da bradicina), alteração do paladar, hiperpotassemia e, menos frequentemente, reações de hipersensibilidade com erupção cutânea e angioedema. No estudo ALLHATT, 18,1% dos hipertensos tratados com lisinopril apresentaram efeitos adversos, em comparação com 15% no grupo tratado com o diurético clortalidona (15%)⁷.

Antagonistas de receptores AT₁ de angiotensina II (ARA II)

Os ARA II são fármacos de segunda escolha em caso de intolerância aos IECA, atuam antagonizando a ação da angiotensina II por meio do bloqueio específico de seus receptores AT₁. A losartana, disponibilizada na rede pública para distribuição gratuita, tem pico de resposta entre 1 a 1,5 hora e não apresenta interação com alimentos, o que é mais comum com os IECA. A dose oral usual é de 50 mg/dia em dose única; tonturas e exantema são efeitos adversos mais frequentes. Apesar de não interferirem no metabolismo da bradicinina, alguns pacientes apresentam tosse seca como efeito adverso. Em metanálise de ensaios clínicos de indivíduos idosos (idade média 68 ± 3 anos) demonstrou aumento de risco de dano renal agudo e hipercalemia.

Inibidores diretos da renina

O alisquireno é único representante da classe dos inibidores diretos de renina utilizado atualmente. Promove inibição da renina com conseqüente diminuição da formação de

angiotensina II. Erupções cutâneas, diarreia (especialmente com doses elevadas, acima de 300 mg/dia), aumento de creatinofosfoquinase (CPK) e tosse são os efeitos adversos mais frequentes (Tabela 26-2). Em metanálise com mais de 12 mil indivíduos com pré-hipertensão não foi eficaz em reduzir eventos cardiovasculares maiores, mortalidade total, morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio (IAM) e AVE. Também não se mostrou eficaz na redução de eventos cardiovasculares em hipertensos e não é seguro em associação com IECA ou ARA II. Após administração oral (150 a 300 mg), o alisquireno atinge pico de concentração sérica em 1 a 3 horas e apresenta meia-vida plasmática de 34 a 40 horas, podendo ser administrado em dose única diária. A absorção pode ser prejudicada se administrado junto com alimento, mas não foi demonstrada relevância clínica desse achado.

Moduladores noradrenérgicos

a). De ação Periférica

Betabloqueadores

A classe dos betabloqueadores (BB) inclui fármacos que, embora tenham mecanismo de ação em comum, apresentam perfis farmacológicos diferentes, incluindo seletividade aos receptores, lipossolubilidade e efeitos vasodilatadores associados (Tabela 26-2). Os BB são classificados em seletivos (bloqueio β_1) e não seletivos (bloqueio β_1 , β_2 e β_3) (Tabela 26-5). O antagonismo de receptores β_1 -noradrenérgicos cardíacos e nas células justaglomerulares renais (secretoras de renina) reduz débito cardíaco e secreção de renina, além de promover readaptação dos barorreceptores e consequente diminuição de catecolaminas nas sinapses. Os BB são amplamente utilizados para redução da PA, com evidências de diminuir morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos com idade inferior a 60 anos. Os fármacos seletivos para receptores β_1 apresentam menos efeitos adversos como broncospasmo (bloqueio β_2 contraindica seu uso em asmáticos), bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia e disfunção sexual (Tabela 26-5). Os BB podem acarretar também intolerância à glicose, induzindo novos casos de diabetes, além de hipertrigliceridemia com elevação do LDL-colesterol e redução da fração HDL-colesterol. O impacto sobre o metabolismo da glicose é potencializado quando esses fármacos são utilizados em combinação com diuréticos. Os BB de terceira geração seletivos, como carvedilol e nebivolol, não afetam sobremaneira metabolismo da glicose e lipídico em decorrência de efeito vasodilatador com diminuição da resistência à insulina, sendo seguros para uso em pacientes diabéticos. Os BB não seletivos são contraindicados em diabéticos em razão do risco de reduzirem sintomas de alerta de episódios hipoglicêmicos.

Tabela 26-5

Características farmacocinéticas dos betabloqueadores

		Biodisponibilidade			
--	--	--------------------	--	--	--

Fármaco	Apresentação	Dose	oral (%)	Pico (h)	T _{1/2} (h)	Excreção
Não seletivos						
Bisoprolol ^a	Cpr 1,25; 2,5; 5 e 10 mg LP: Cpr 120 e 240 mg Ampola: 2,5 mg/mL	5 a 20 mg/dia, 3×/dia LP: 5 a 20 mg 1×/dia IV: 75 a 150 µg/kg	20 a 35	1 a 2 LP: 7 a 9	4 a 12 LP: 12 a 17	Renal e fecal
Carvedilol	Cpr 3; 12,5; 6,25; 12,5 e 25 mg	6,25 e 50 mg, 2×/dia	25 a 35	1 a 1,5 LP: 5	7 a 10	Biliar e renal
Pindolol	Cpr 4 mg	2 a 8 mg, 1×/dia	2 a 9	1 a 1,5	12 a 19	Renal e fecal
Propranolol ^b	Cpr e caps 10 e 40 mg LP: Cpr 80 e 160 mg	80 a 160 mg, 1×/dia LP: 80 a 120 mg; 1×/dia	30 a 70	1,5 a 2 LP: 12 a 15	3 a 6 LP: 8 a 20 Metabólitos: 5,2 a 7,5	Renal
Seletivos						
Atenolol ^c	Cpr ou caps 25; 50 e 100 mg	25 a 100 mg, 1×/dia	46 a 60	2 a 4	6 a 7	Renal e fecal
Metoprolol succinato	Caps 25 e 100 mg LP: Cpr 25; 50; 100 e 200 mg Ampola: 25 e 50 mg/mL	50 a 450 mg, 2 a 3×/dia LP: 50 a 200 mg, 1×/dia	35 a 40	2 a 4 LP: 4 a 14	3 a 6,6 LP: 4 a 10	Renal e fecal

Cpr: comprimidos; caps: cápsulas; IV: via endovenosa; LP: liberação prolongada.

^a suco de toranja (*pomelo ou grapefruit*) aumenta sua biodisponibilidade.

^b alimentos ricos em proteínas aumentam sua biodisponibilidade.

^c alimentos reduzem biodisponibilidade (administrar 1 h antes ou 2 h após as refeições).

Bloqueadores α_1 -adrenérgicos

Os fármacos α -bloqueadores reduzem resistência periférica total por antagonismo competitivo às catecolaminas em receptores α_1 -adrenérgicos, localizados principalmente na musculatura lisa dos vasos. Promovem vasodilatação, mas geralmente têm pouco efeito sobre o débito cardíaco, sendo empregados como fármacos de segunda linha em pacientes com hipertensão de difícil controle. No estudo ALLHAT, uso do α -bloqueador doxazosina foi encerrado precocemente, pois pacientes que o utilizavam tiveram maior incidência de AVE, eventos isquêmicos cardíacos e insuficiência cardíaca, mostrando-se inferior ao diurético clortalidona. São fármacos que rapidamente desenvolvem tolerância, havendo necessidade de ajuste de doses. Como vantagem, não induzem alterações metabólicas, podendo reduzir discretamente níveis séricos de colesterol. São frequentemente utilizados em pacientes com hipertrofia prostática benigna. A doxazosina é utilizada por via oral, em doses que variam de 1 a 16 mg, administrada uma vez ao dia, já que apresenta meia-vida plasmática de cerca de 22 horas. Entre os principais efeitos adversos deste grupo farmacológico estão: hipotensão postural, palpitações e astenia.

b). De ação central

Agonistas α_2 pré-sinápticos

O agonista seletivo de receptores α_2 pré-sinápticos no sistema nervoso central (SNC) reduz liberação de noradrenalina por mecanismo de retroalimentação negativa, com efeito hipotensor.

Embora possuam efeito modesto quando utilizados em monoterapia, os agonistas α_2 podem ser úteis em associação com fármacos de outros grupos, particularmente quando há evidência de hiperatividade simpática. A clonidina tem sido empregada no controle de hipertensão grave em serviços de emergência, embora haja carência de estudos controlados. Os poucos estudos são pequenos e não avaliam o efeito da redução da PA sobre desfechos clínicos significativos, como infarto, AVE e mortalidade. A clonidina é administrada por via oral em doses que variam de 0,2 a 0,6 mg/dia divididas em duas administrações. Apresenta pico de concentração plasmática em 2 a 5 horas e meia-vida de 12 horas. Os efeitos adversos mais comuns são decorrentes de ação central, entre eles: sonolência, sedação, xerostomia, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual.

Metildopa (L- α -metil-3,4-diidroxifenilalanina) é pró-fármaco análogo da L-dopa, convertida em-metilnoradrenalina. Esse metabólito, assim como noradrenalina, atua como potente agonista de receptores α_2 pré-sinápticos, reduzindo o efluxo de noradrenalina do SNC e o seu efeito pressor sobre tecidos periféricos. Por não atravessar a barreira placentária, a metildopa pode ser utilizada na hipertensão na gestação.

Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)

A ação farmacológica dos BCC é decorrente da redução da resistência vascular periférica por diminuição da concentração de cálcio nas células musculares lisas vasculares e cardíacas. Apesar do mecanismo final comum, esse grupo é dividido em três subgrupos, com diferentes características químicas e farmacológicas: fenilalquilaminas, benzodiazepinas e diidropiridinas. O verapamil (fenilalquilamina) e o diltiazem (benzodiazepina) têm atividade antiarrítmica, maior potencial depressor da contratilidade miocárdica, além de diminuírem a frequência cardíaca (Tabela 26-6). Por sua ação vasodilatadora predominantemente arterial, reduzem a pós-carga. Efeitos adversos mais comuns, em geral, dose-dependentes, são náuseas, cefaleia, tontura, rubor facial, mais frequente com diidropiridinas de curta ação, e edema de extremidades, sobretudo maleolar. As diidropiridinas de ação curta provocam importante estimulação simpática reflexa, sabidamente deletéria para o sistema cardiovascular. Verapamil e diltiazem podem provocar depressão miocárdica e bloqueio atrioventricular. Constipação intestinal é observada, particularmente, com verapamil.

Tabela 26-6

Características farmacocinéticas dos bloqueadores de canais de cálcio

Fármaco	Apresentação	Dose	Biodisponibilidade oral (%)	Pico (h)	T _{1/2} (h)	Excreção

Diidropiridínicos						
Anlodipino	Cpr e caps 2,5 - 5 e 10 mg	5 a 10 mg/dia DU	64 a 90	6 a 12	30 a 60	Renal
Manidipino	Cpr 10 e 20 mg	10 a 20 mg/dia, DU	36 a 60	2 a 4	5 a 8	Renal e fecal
Felodipino	Cpr LP 2,5 - 5 e 10 mg	2,5 a 10 mg/dia DU	13 a 20	2 a 6	26 a 33	Renal e fecal
Nifedipino	Cpr e caps LP 20, 30, 60 mg	30 a 60 mg/dia DU	84 a 89	2,5 a 6	1,7 a 3,4	Renal e fecal
Nitrendipino	Cpr e caps LP 10 e 20 mg	10 a 40 mg/dia, DU ou 2×/dia	23	1 a 2	12 a 24	Renal e fecal
Lacidipino	Cpr 4 mg	2 a 8 mg/dia DU	2 a 9	1 a 1,5	12 a 19	Renal e fecal
Fenilalquilamina						
Verapamil	Cpr: 80 mg Cpr LP: 120 e 240 mg Ampola: 2,5 mg/mL	120 a 480 mg/dia, 1 a 3×/dia LP: DU ou 2×/dia IV: 75 a 150 µg/kg	20 a 35	1 a 2 LP: 7 a 9	4 a 12 LP: 12 a 17	Renal e fecal
Benzodiazepínico						
Diltiazem	Cpr 30 e 60 mg Caps LP: 90, 120, 180, 240 e 300 mg Frasco-ampola: 25 e 50 mg	120 a 540 mg/dia DU	35 a 40	2 a 4 LP: 4 a 14	3,06 a 6,6 LP: 4 a 10	Renal e fecal

Cpr: comprimidos; caps: cápsulas; DU: dose única; LP: liberação prolongada.

Vasodilatadores diretos

São fármacos utilizados em associação com diuréticos e/ou betabloqueadores, que atuam promovendo relaxamento da musculatura lisa dos vasos, com consequente vasodilatação e redução da resistência vascular periférica. Isso ocorre por múltiplos mecanismos, como ativação de canais de potássio e inibição de liberação de cálcio intracelular, entre outros. A hidralazina é frequentemente utilizada no manejo de hipertensão de difícil controle, mas não está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Por meio de vasodilatação arterial direta, promove retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que contraindica seu uso em monoterapia. A dose oral de hidralazina varia de 50 a 150 mg/dia dividida em 2 a 3 x/dia. Apresenta pico de concentração em 1 a 2 horas e meia-vida de 3 a 7 horas, sem interações com alimentos.

Caso clínico

J. P., masculino, 45 anos, branco, natural de Pelotas, RS, casado, trabalha em serviços gerais, vem à consulta porque no último exame periódico a pressão estava alta. Não tem queixas clínicas. Revisão de sistemas (RS): negativa; HF (história familiar): positiva para neoplasia de cólon e HAS, pai falecido subitamente aos 45 anos. Perfil psicossocial (PPS): Tabagista ativo, fuma meio maço desde os 18 anos de idade. Consome uma garrafa de cerveja diariamente e quatro garrafas nos finais de semana, além de vinho eventualmente; joga futebol aos sábados. Ao exame físico apresenta: índice de massa corporal (IMC) de 28 kg/m²; PA: 152/98 mmHg (média de duas aferições), frequência cardíaca de 80 bpm e respiratória de 18 rpm;

temperatura axilar de 36°C. Na ausculta cardíaca, apresenta ritmo regular, bulhas com hiperfonese de B2, sem sopros, íctus palpável com duas polpas digitais, localizado no quinto espaço intercostal esquerdo, na linha hemiclavicular. AP: MV +, sem estertores. Abd: Rh A +, depressível, indolor, sem sopros. MMII: bem perfundidos, sem edema, pulsos simétricos. J.P. realizou exames complementares para avaliação de HAS e mais duas consultas para confirmação dos níveis pressóricos. A média das seis medidas foi 150/96 mmHg. Apresentou glicemia de jejum de 130 mmHg e hemoglobina glicada de 6,5 mg%, ECG apresenta hipertrofia de ventrículo esquerdo. Colesterol total 235 mg/dL, HDL 36 mg/dL, LDL 134 mg/dL, TG 550 mg/dL. Demais exames foram normais.

Considerando-se média da PA, foi diagnosticado HAS essencial em estágio I [≥ 140 e < 160 mmHg de pressão arterial sistólica (PAS) e/ou ≥ 90 e < 100 mmHg de pressão arterial diastólica (PAD)] (Tabela 26-1). J.P. também apresenta risco de morte cardiovascular em 10 anos de 23,6% de acordo com o escore de Framingham. Por apresentar alto risco cardiovascular, J. P. deve iniciar imediatamente tratamento da HAS bem como controlar os demais fatores de risco com o objetivo de prevenir lesões em órgãos-alvo (cardiopatia isquêmica, IC, AVE, insuficiência renal, DAOP, retinopatia hipertensiva) e morte.

O tratamento da HAS está associado à redução de aproximadamente 40% da incidência de AVE, 25% dos casos de IAM e mais de 50% dos casos de IC. Uma metanálise de 147 ensaios clínicos randomizados¹² comparando eficácia de fármacos anti-hipertensivos na prevenção de desfechos primordiais entre os grupos intervenção e placebo confirmou benefício em pacientes com PA entre 110 e 119 mmHg de PAS e entre 70 e 74 mmHg de PAD.

Em função de fatores de risco associados, a primeira recomendação para J. P. é mudança de estilo de vida, com diminuição de consumo de álcool e interrupção do hábito de fumar. Também deve ser orientado a procurar nutricionista para redução de peso, adotando uma dieta equilibrada, contendo frutas, verduras, pobre em gordura, pouca carne vermelha e sal. A atividade física não deve ser restrita aos finais de semana, com, pelo menos, caminhadas de cerca de 50 minutos 3 vezes por semana, ou de 30 minutos, 5 vezes por semana.

Não sendo atingido o alvo terapêutico de PA $< 140/90$ mmHg (Tabela 26-1), deve ser iniciado tratamento farmacológico. Para alcançar adequado controle da PA, mais de dois terços dos indivíduos hipertensos necessitam de associação entre anti-hipertensivos de diferentes classes. A efetividade do tratamento anti-hipertensivo foi avaliada no ambulatório de hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), mostrando benefícios do tratamento no contexto assistencial, apesar de serem frequentes as queixas de eventos adversos.

A seleção do anti-hipertensivo para iniciar tratamento de J. P. deve levar em conta a eficácia na prevenção de eventos cardiovasculares e morte. De acordo com as diretrizes americanas (JOINT 8), o tratamento deve ser iniciado com diurético tiazídico, preferencialmente clortalidona, IECA ou antagonista dos canais de cálcio, uma vez que não existe evidência forte de superioridade entre os três grupos. Contudo, no estudo ALLHAT, clortalidona foi mais eficaz sobre desfechos secundários como IC e AVE do que lisinopril (IECA) e anlodipino (BCC), embora não tenha sido diferente em relação ao desfecho primário especificamente (doença

coronariana).

Assim, considerando boa tolerabilidade, segurança e baixo custo, foi selecionada hidroclorotiazida (tiazídico disponível no SUS), 25 mg pela manhã. O paciente deve ser reavaliado em 3 meses quanto à adesão às mudanças no estilo de vida (MEV) e ao tratamento farmacológico. Em caso de falha em atingir o alvo de pressão <140/90 mmHg, sendo excluída nesse caso a má adesão, a dose do diurético, se bem tolerado, pode ser aumentada até 50 mg/dia, preferencialmente associado a diurético poupador de potássio. Em caso de falha terapêutica, o próximo passo é a associação de anti-hipertensivo de outra classe farmacológica. Na ausência de ensaios clínicos, pelo conjunto das evidências, sugere-se associação de diurético a IECA ou BCC. O IECA tem a vantagem de poupar potássio, compensando espoliação ocasionada pelo diurético. No entanto, em paciente afrodescendente, os BCC são preferidos, pois pacientes dessa etnia não respondem tão bem aos IECA. O lisinopril é o mais potente IECA. Com exceção do lisinopril, do enalapril e do perindopril, os demais sofrem interação com alimentos. Para aumentar a biodisponibilidade devem ser administrados 1 hora antes ou 2 horas após as refeições. Considerando boa tolerabilidade, segurança e baixo custo, o segundo fármaco pode ser enalapril 5 mg via oral, 2x/dia (disponível no SUS). Optando-se pelo BCC, a preferência é por anlodipino 5 mg via oral, 1 comprimido pela manhã (disponível no SUS). Se após 3 meses o paciente permanecer com níveis pressóricos acima do alvo terapêutico, as doses de enalapril ou anlodipino podem ser aumentadas antes de adicionar um terceiro fármaco. Pacientes com HAS em estágio II geralmente necessitam de dois anti-hipertensivos para adequado controle pressórico. A seleção do terceiro fármaco baseia-se em mecanismos de ação, segurança e evidências indiretas de benefício em ensaios clínicos que não tiveram este objetivo especificamente.

Situações especiais

Emergência hipertensiva

A PA elevada na vigência de dano agudo em órgão alvo, como edema agudo de pulmão, IAM, AVE e dissecação de aorta, exige intervenção imediata direcionada pela condição clínica em evolução. O nitroprussiato de sódio, um vasodilatador misto (arterial e venoso), é útil em situações críticas. A administração endovenosa apresenta rápido início de ação (30 segundos) e dose facilmente titulável. Em função da meia-vida curta (3 a 4 minutos) seu efeito desaparece após 3 minutos cessada infusão. Promove vasodilatação e redução da PA pela liberação de óxido nítrico endotelial. Exige cuidados na administração para evitar hipotensão acentuada, degradação pela luz e acúmulo de metabólitos intermediários tóxicos limitante de seu tempo de uso (no máximo 72 horas).

Idosos

A hipertensão é altamente prevalente em indivíduos acima de 65 anos, e o risco cardiovascular aumenta diretamente com a idade. Idosos apresentam elevação da

pressão sistólica desproporcional em função da redução na complacência dos vasos associada à idade e à aterosclerose. Assim, a hipertensão sistólica isolada é mais frequente acima de 60 anos. Embora o alvo terapêutico preconizado por diretrizes internacionais e nacionais seja de PA inferior a 140/90 mmHg, segundo o JOINT 8, não há evidência forte de benefício adicional com redução da PAS para menos de 140 mmHg, considerando-se 150/90 mmHg satisfatório para pacientes acima de 65 anos. Deve-se atentar para maior risco de hipotensão postural e desidratação nessa faixa etária. O ARA II deve ser usado com cuidado em pacientes idosos se clinicamente indicado, pois há maior risco de efeitos adversos, como citado anteriormente, sem vantagens sobre outros anti-hipertensivos.

Gestação

A hipertensão essencial crônica, isto é, prévia à gravidez ou diagnosticada antes de 20 semanas de gestação ou que não normalize no pós-parto, confere baixo risco, se controlada. A gestante pode, porém, evoluir para alto risco se apresentar pré-eclâmpsia sobreposta ou pressão descontrolada. O objetivo principal do tratamento é reduzir riscos maternos e perinatais. Durante a gestação é preferível manter os níveis um pouco acima do alvo para manejo crônico, evitando hipotensão e hipoperfusão placentária, já que será por curto período de tempo. O tratamento reduz a progressão para hipertensão grave, mas não diminui o risco de pré-eclâmpsia, sendo os betabloqueadores mais eficazes que a metildopa. Entre os primeiros, o mais estudado é labetalol, mas metoprolol é considerado boa alternativa. Os IECA e ARA II não devem ser usados na gestação por efeitos teratogênicos sobre o feto. Diuréticos podem ser mantidos se utilizados antes da gestação, embora sejam evitados por diminuir a volemia.

Pré-eclâmpsia/eclâmpsia é síndrome específica da gestação que ocorre em 5% a 8% das mulheres, sendo a principal causa de morte materna e perinatal em países desenvolvidos. O tratamento definitivo é a interrupção da gestação, assim que possível. O controle pressórico visa principalmente evitar AVE na mãe, sendo utilizados fármacos como metildopa, nifedipino, hidralazina e labetalol. O nitroprussiato de sódio pode ser utilizado com cuidado, pois está associado a risco de morte fetal.

Diabetes melito

O diabetes melito é a principal causa de insuficiência renal terminal e, associado à HAS, aumenta ainda mais o risco cardiovascular. Considerando o alto risco destes pacientes, o tratamento anti-hipertensivo deve ser iniciado nos diabéticos pré-hipertensos e o alvo pressórico é <130/80 mmHg. Os IECA são preferidos nesta situação pelo efeito nefroprotetor em pacientes com proteinúria, reduzindo a progressão da insuficiência renal crônica.

Referências

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes

- in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981–2997.
- Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–2572.
- Dickinson HO, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215–233.
- Echouffo-Tcheugui JB, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Association of physical activity or fitness with incident heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2015;8:853–861.
- Elgendy IY, Huo T, Chik V, Pepine CJ, Bavry AA. Efficacy and safety of angiotensin receptor blockers in older patients: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Hypertens*. 2015;28:576–585.
- Fuchs FD, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and changes in lifestyle in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens*. 1997;15:783–792.
- Gonçalves CBC, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Adverse events of blood-pressure-lowering drugs: evidence of high incidence in a clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:973–978.
- James PA, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507–520.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
- Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in prevalence of hypertension in Brazil: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 7.. 2012; e48255.
- Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. NMCD*. 2014;24:1253–1261.
- SBC2010 VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:I–II0.
- Sen S, Ufuktepe B, Özunal ZG, Üresin Y. Renin inhibitors in diabetes and hypertension: an update. *EXCLI J*. 2014;13:1111–1119.
- Tedoldi Freire CMV, Bub TF. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez na Mulher Portadora de Cardiopatia. (2009). Available at: <http://docplayer.com.br/7343403-Diretriz-da-sociedade-brasileira-de-cardiologia-para-gravidez-na-mulher-portadora-de-cardiopatia.html> (Accessed: April 11th 2016).
- Zaporowska-Stachowiak I, Hoffmann K, Bryl W, Minczykowski A. Aliskiren – an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in the therapy of arterial hypertension. *Arch Med Sci AMS*. 2014;10:830–836.

Farmacologia da Cardiopatía Isquêmica

Marina Beltrami Moreira

Leila Beltrami Moreira

O músculo cardíaco é um tecido altamente especializado e de intensa atividade metabólica. Seu sofisticado mecanismo contrátil depende da produção de trifosfato de adenosina (ATP) via respiração aeróbica. Condições em que a demanda de oxigênio supera a oferta resultam em isquemia, que cronicamente pode gerar cardiopatía isquêmica. A mortalidade por doenças cardiovasculares diminuiu entre 1996 e 2007, mas ainda é causa de mais de 200 óbitos a cada 100 mil habitantes. O declínio se deve em grande parte à redução em doenças cerebrovasculares (34%) e outras formas de doenças cardiovasculares (44%). Já a mortalidade por cardiopatía isquêmica teve uma diminuição mais modesta, de 26%.

No Brasil e no mundo, a causa mais comum de cardiopatía isquêmica é a aterosclerose das artérias coronárias, comumente chamada doença arterial coronariana (DAC). Embora não tão frequente, cardiopatía isquêmica pode ser secundária à miocardiopatía hipertrófica ou à angina de Prinzmetal (vasospasmo). Os princípios do tratamento e a apresentação clínica da cardiopatía isquêmica e da angina *pectoris* independem da causa, e estão resumidos na [Figura 27-1](#). Este capítulo enfatizará o tratamento farmacológico da cardiopatía isquêmica causada por DAC.

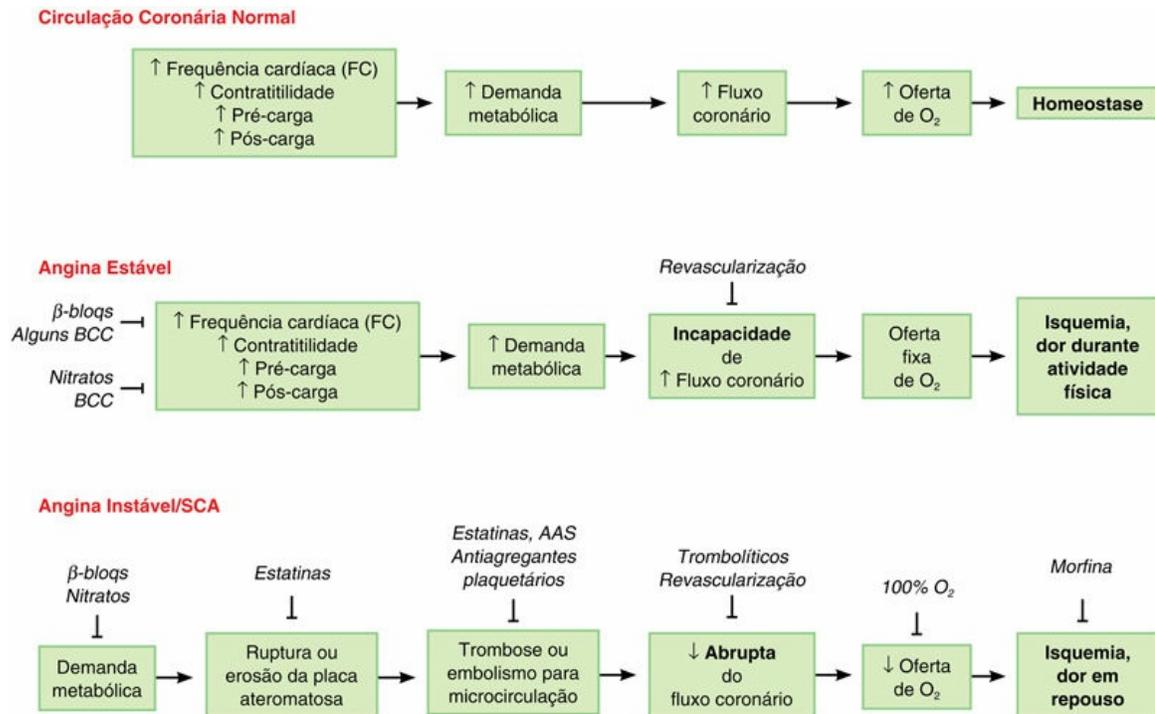


FIGURA 27-1 Princípios do tratamento e apresentação clínica da cardiopatia isquêmica e da angina *pectoris*.

A DAC tem apresentação clínica variável. A abordagem do paciente com DAC exige uma avaliação ampla dos fatores de risco e da extensão da doença. Estes guiarão a conduta terapêutica farmacológica e não farmacológica, incluindo, em alguns casos, a intervenção invasiva e a adoção de medidas mecanofarmacológicas (*stents* intracoronários, revascularização, endarterectomia etc.). Para discutir as opções farmacológicas disponíveis e a evidência que embasa as decisões terapêuticas, abordaremos 3 cenários que, em linhas gerais, descrevem as apresentações clínicas mais comuns da cardiopatia isquêmica causada por DAC.

Caso clínico 1

M. S., 59 anos, feminina, branca, dois filhos, natural e procedente de Triunfo, RS, em consulta de rotina com seu médico ginecologista, sem queixas clínicas, relatou ter menstruado pela última vez (menopausa) aos 54 anos, recebendo terapia de reposição hormonal em função de intensos sintomas, principalmente calorões e insônia. Aos 56 anos foi diagnosticada com hipertensão arterial sistêmica (HAS), fazendo uso de hidroclorotiazida e captopril. Foi submetida a colecistectomia aos 45 anos. História de sobrepeso desde os 40 anos. Mamografia, Papanicolau e colonoscopia de rotina, todos em dia e normais. Tabagista ativa, fuma meio maço desde os 18 anos, já tentou parar 6 vezes e pretende tentar novamente. Consome cerveja e vinho socialmente (2 doses 2 vezes ao mês). É casada, trabalha como secretária (jornada de trabalho de 8 h no escritório), faz aula de zumba como exercício físico 1 vez por semana. Exame Físico: PA 125/76 mmHg, FC 82, demais aspectos normais. Exames complementares: Glicemia de jejum 90 mg/dL, HbA1c 6,2%, colesterol total 202 mg/dL, HDL 48 mg/dL, LDL 130 mg/dL, TG 120 mg/dL.

Prevenção primária da DAC

Acredita-se que todos os indivíduos, dada a oportunidade de viver por tempo suficiente, desenvolvem lesões ateroscleróticas. A extensão da doença e a incidência de complicações tromboembólicas é o que determina a manifestação clínica. Sendo assim, a identificação de indivíduos com maior probabilidade de manifestar a doença e a adoção precoce de medidas preventivas eficazes são fundamentais.

Alguns fatores de risco para DAC não podem ser modificados: idade, gênero e história familiar. Homens estão sob risco maior do que mulheres, embora a menopausa (como é o caso de MS) remova o efeito protetor geralmente atribuído aos hormônios sexuais. Estudos observacionais da década de 1990 associaram uso de terapia de reposição hormonal (TRH) a proteção cardiovascular, mas os ensaios clínicos que testaram rigorosamente essa hipótese apontaram na direção contrária. No caso de M. S., a real necessidade do uso da TRH deve ser continuamente reavaliada.

Os fatores de risco ditos modificáveis contribuem significativamente para o desenvolvimento de DAC, e seu manejo adequado resulta em redução da incidência de eventos cardiovasculares (CV). Esses fatores incluem tabagismo, diabetes, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, obesidade e sedentarismo.

Não raramente, eventos cardiovasculares fatais ou não fatais são a primeira (e por vez, única) manifestação da DAC. Condições como diabetes, hipertensão e dislipidemia podem permanecer assintomáticas por muitos anos. Portanto, a despeito de sintomas, um dos objetivos terapêuticos nesses casos é a redução do risco CV. Ensaios clínicos que testam intervenções sobre esses fatores de risco devem ter como desfecho principal eventos CV como infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal ou não fatal, acidente vascular cerebral fatal ou não fatal e morte por causa cardiovascular. Quando a aferição destes desfechos não é possível, desfechos intermediários e/ou substitutos são utilizados, como hemoglobina glicada, pressão arterial, níveis de colesterol plasmático, entre outros. A compreensão da hierarquia dos desfechos é importante para a avaliação crítica da evidência. A abordagem farmacológica destas condições pode ser encontrada em detalhes em outros capítulos deste livro.

Um passo importante na avaliação do paciente sob risco de DAC é a estimativa de risco de eventos CV em 10 anos. O escore de risco de Framingham, Reynolds e Pooled Cohort Risk Assessment (AHA, 2013), entre outros, pode ser utilizado para esse fim. Estimar o risco orienta o manejo clínico, pois permite comparar benefícios esperados e riscos envolvidos em cada intervenção. É especialmente importante para decidir sobre a prescrição de ácido acetilsalicílico (AAS) em dose baixa.

O AAS em doses de 75 a 160 mg inibe irreversivelmente as enzimas ciclooxigenase 1 e 2, promovendo efeito antiagregante plaquetário, diminuindo a formação de trombos associados a lesões ateroscleróticas e prevenindo eventos CV (RR = 0,9), principalmente infarto não fatal. No entanto, a incidência de sangramento grave causado pelo uso de AAS muitas vezes supera a redução absoluta de risco. O julgamento clínico e a consideração cuidadosa sobre o risco à qual está exposta a paciente M. S. são fundamentais para a tomada dessa decisão.

O risco CV calculado para essa paciente é de 9% em 10 anos. Portanto, o uso de AAS diminuiria seu risco para 8,1% se nenhum dos outros fatores de risco fosse modificado. Seria necessário tratar 112 pacientes (NNT) com o mesmo risco em 10 anos para evitar um evento CV. Por outro lado, há um aumento no risco de sangramentos graves (OR: 1,31; IC95% 1,14-1,50), com um número necessário para causar dano de apenas 73 pacientes (NNH) por ano. Além disso, o *Women's Health Study* sugere que o AAS é capaz de prevenir eventos cerebrovasculares, mas não eventos coronários em mulheres. Dessa forma, usualmente não se prescreve AAS para pacientes com risco menor que 10% em 10 anos para homens ou menor que 20% em 10 anos para mulheres. No entanto, é importante uma discussão aberta e informativa com o paciente para que uma decisão conjunta seja tomada.

Situação especial: diabetes melito (DM)

Em pacientes com DM, idade maior que 40 anos e fatores de risco CV adicionais (hipertensão arterial, dislipidemia, história familiar etc.), a prescrição de AAS em doses baixas também previne eventos CV. Além do risco elevado, esses eventos têm maior fatalidade entre pacientes diabéticos, que devem receber AAS independentemente do risco calculado em 10 anos.

Considerando que M. S. não é diabética e seu risco é menor que 20% em 10 anos, não há indicação de uso de AAS.

Caso clínico 2

P. J., 63 anos, masculino, afrodescendente, viúvo, natural e procedente de Uruguai, RS, queixou-se de desconforto no peito, em queimação na região retroesternal, de intensidade 5/10, que inicia com atividade física como subir escada ou levantar peso, que alivia com repouso. P. J. notou esse desconforto há mais de 1 ano, mas nos últimos 6 meses os sintomas começaram a limitar suas atividades laborais. Relatou que esteve internado por pneumonia bacteriana há 5 anos e não tem doenças crônicas, não faz uso de medicamentos, não realiza acompanhamento médico regular. Queixou-se de fadiga em geral, diz não ter a mesma força e resistência de antes. Negou palpitações, dispneia, ortopneia, síncope ou pré-síncope. Referiu tosse produtiva crônica pela manhã. Como trabalhador do campo, realiza atividades físicas vigorosas como parte de suas atividades laborais desde os 16 anos de idade. Fuma cigarro de palha desde a mesma época, em média 6 cigarros/dia. Bebe 2 doses de cachaça por dia. Exame físico: paciente corado, hidratado e eutrófico. PA 150/95 mmHg, FC 68 bpm. Ausculta cardíaca com RR, 2T, hiperfonese de B2 com sopro sistólico ejetivo 3/6+ em foco aórtico. Sopro carotídeo audível à esquerda. Diâmetro anteroposterior do tórax discretamente aumentado, com roncospinos discretos audíveis difusamente. Pulsos pediosos 2/4+ e pulsos poplíteos 3/4+ bilateralmente. Exames complementares: Glicemia de jejum 130 mg/dl, Colesterol total 240 mg/dL, HDL 45 mg/dL, LDL 169 mg/dL e TG 130 mg/dL. Rx de tórax revela sinais de bronquite crônica e calcificações aórticas. O conjunto dessas alterações indica que P. J. apresenta quadro de angina estável.

Tratamento de angina estável

Angina *pectoris* é caracterizada por dor ou desconforto subesternal típicos provocados por atividade física ou estresse emocional e aliviados por repouso ou

administração de nitroglicerina. A angina é dita instável quando representa novo sintoma, piora de sintomas preexistentes ou sintomas presentes em repouso. Pacientes com angina estável e angina instável de baixo risco podem ser manejados da mesma forma (Tabela 27-1). Os princípios do tratamento apresentados na Figura 27-1 têm como objetivos alívio sintomático e redução do risco de IAM e morte.

Tabela 27-1

Principais fármacos utilizados no tratamento da angina

Classe	Efeito farmacológico	Uso clínico	Efeitos adversos e contraindicações
Nitrovasodiladores	Venodilatação, ↓ pré-carga e ↓ trabalho cardíaco	Antianginoso na cardiopatia isquêmica, vasodilatador em caso de espasmo coronariano	Cefaleia, rubor facial, rash cutâneo, hipotensão, taquicardia reflexa, tolerância. Evitar se uso recente de sildenafil
Beta-bloqueadores	Cronotrópico e inotrópico negativo com supressão do nodo AV; ↓ pós-carga via ↓ da PA	Antianginoso, anti-hipertensivo, ↓ eventos CV em prevenção secundária de IAM	Bradycardia, letargia, intolerância ao exercício, distúrbios no sono e impotência sexual. Broncospasmo em pessoas predispostas; podem mascarar sintomas de hipoglicemia
Bloqueadores de canal de cálcio	Vasodilatação com ↓ de pós-carga, inotropismo negativo, supressão de nodo sinusal e atrioventricular	Antianginoso, anti-hipertensivo, vasodilatador em casos de espasmo coronário, controle de FC em fibrilação atrial	Edema de membros inferiores (diidropiridínicos), bloqueio da condução cardíaca (não diidropiridínicos), angioedema em indivíduos predispostos (história familiar)

AV: atrioventricular; PA: pressão arterial; CV: cardiovascular ; IAM: infarto agudo do miocárdio; FC: frequência cardíaca.

Nitrovasodiladores

Desde 1857, compostos orgânicos que contêm óxidos de nitrogênio (nitritos ou nitratos) são utilizados no tratamento da angina *pectoris*. Esses compostos são metabolizados e liberam óxido nítrico (NO), mesma substância produzida endogenamente pelo endotélio e de fundamental importância na regulação do tônus vascular. O NO exerce seus principais efeitos como vasodilatador via ativação da enzima guanilato ciclase solúvel, resultando em relaxamento das células musculares lisas em diversos tecidos.

Os efeitos hemodinâmicos da nitroglicerina (NTG) são dose-dependentes. Em baixas doses, a NTG causa venodilatação, diminuição da pré-carga e, conseqüentemente, redução do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio, aliviando os sintomas anginosos. A NTG também causa dilatação dos vasos epicárdicos, melhorando o fluxo coronário e tornando os nitrovasodiladores úteis no manejo do espasmo coronário. Mesmo em baixas doses, a NTG pode causar dilatação arteriolar em leitos vasculares selecionados, o que ocasiona dores de cabeça e dilatação arteriolar na face (*flush*). A cefaleia pode ser manejada com redução da dose. Todos os nitratos orgânicos podem causar erupções cutâneas.

Em altas doses, a NTG causa vasodilatação arterial sistêmica, diminui a resistência periférica e a pressão arterial, podendo induzir síncope e promovendo ativação simpática reflexa. A hipotensão induzida pode comprometer o fluxo coronário e o aumento reflexo na frequência cardíaca pode agravar a isquemia por aumento da demanda de oxigênio. Esses efeitos podem ocorrer com menores doses ou ser pronunciados em pacientes com disfunção autonômica (idosos, diabéticos, entre outros). Normalmente, as únicas medidas terapêuticas necessárias são manobras para aumentar o retorno venoso (decúbito, elevação dos membros inferiores). Os pacientes devem ser orientados a evitar o uso de nitroglicerina na posição ortostática.

O desenvolvimento de tolerância aos efeitos dos nitrovasodilatadores está diretamente associado a dose e frequência de uso. A distribuição excêntrica das doses ao longo do dia, com a pausa do uso ocorrendo frequentemente à noite, pode evitar o desenvolvimento de tolerância. Homens devem ser também orientados quanto à interação medicamentosa entre nitratos orgânicos e inibidores da fosfodiesterase 5 (p. ex., sildenafil), pois o uso concomitante desses fármacos induz hipotensão grave.

Os principais compostos em uso, a administração e doses usuais estão descritos na Tabela 27-2.

Tabela 27-2

Via de administração e doses recomendadas de nitrovasodilatadores

Fármaco	Via de administração	Dose
Nitroglicerina	Sublingual Oral, liberação lenta Disco transdérmico Endovenosa	0,3 a 0,6 mg, se necessário 2,5 a 9 mg 2 a 4×/dia 2,5 a 15 mg/disco, por 12 a 16 h/dia Inicial: 10 a 20 µg/min, aumento gradual de 10 µg/min até a dose máxima de 400 µg/min
Isossorbida dinitrato	Sublingual Oral mastigável Oral Oral liberação lenta	2,5 a 10 mg a cada 2 a 3 h 5 a 10 mg a cada 2 a 3 h 5 a 40 mg 3×/dia, com pausa noturna de 12 h 40 a 80 mg 2×/dia, com pausa noturna de 12 h
Isossorbida-5-mononitrato	Sublingual Oral liberação lenta	10 a 40 mg 2×/dia 60 a 120 mg 1×/dia

Betabloqueadores

Os bloqueadores de receptores β -adrenérgicos, podem ser seletivos (β^1) e não seletivos (β^1 , β^2 e β^3). Possuem estrutura molecular semelhante às catecolaminas endógenas, competindo por seus receptores. O bloqueio simpático β -adrenérgico induz efeitos cronotrópico e inotrópico negativos, reduzindo a pressão arterial, especialmente durante atividade física e crise de ansiedade. Esses efeitos resultam na redução do consumo de oxigênio, reestabelecendo o equilíbrio entre oferta e demanda. A maioria dos betabloqueadores apresenta eficácia similar na redução da frequência e da gravidade dos episódios de angina. Eles diferem, no entanto, em sua

eficácia na redução de eventos CV em pacientes com IAM prévio ou disfunção ventricular (discutido em detalhes na seção sobre prevenção secundária). A prevenção de eventos cardiovasculares com betabloqueadores em pacientes com angina estável não foi testada. Fatores como farmacocinética e forma de administração, custos e, principalmente, presença de outras comorbidades devem guiar a escolha do fármaco adequado.

Os efeitos adversos mais comuns com uso de betabloqueadores são fadiga, letargia, intolerância ao exercício, alterações do sono e impotência sexual. Broncospasmo pode ser desencadeado por betabloqueadores não seletivos em pacientes predispostos (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica) em razão do bloqueio de receptores β^2 , responsável por broncodilatação. Portanto, no caso de P. J., seria justificável a escolha de um betabloqueador cardiosseletivo dados os estigmas de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descritos no caso clínico.

Em pacientes com diabetes em uso de insulina, betabloqueadores devem ser usados com cautela pois podem mascarar sintomas adrenérgicos de hipoglicemia (p. ex., taquicardia, sudorese, palidez e tremores). Dá-se preferência aos bloqueadores de canais de cálcio em detrimento desses fármacos em pacientes com depressão. Betabloqueadores não seletivos têm efeito vasodilatador periférico, podendo piorar doença arterial obstrutiva periférica grave e causar fenômeno de Raynaud (vasoconstrição, com descoloração dos dedos das mãos ou pés). Também estão contraindicados em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, distúrbio de condução maior que bloqueio atrioventricular de 1º grau e bradicardia significativa.

Os principais representantes da classe de betabloqueadores em uso no Brasil, a administração e doses típicas estão descritos na Tabela 27-3.

Tabela 27-3

Principais representantes da classe de betabloqueadores em uso no Brasil

Fármacos	Via de administração	Dose	Redução de eventos CV
Não seletivos (1ª geração)			
Propranolol	Oral Liberação lenta	80 a 320 mg, 2 a 4×/dia 80 a 320 mg, 1×/dia	Não
β^1-seletivo (2ª geração)			
Atenolol	Oral	50 a 200 mg, 1×/dia	Não
Metoprolol tartarato	Oral IV (em IAM)	25 a 400 mg, 2×/dia 5 mg em pulsos a cada 2 min até 15 mg, se tolerado	Sim
Metoprolol succinato	Liberação lenta	25 a 400 mg, 1×/dia	Não testado
Não seletivo (3ª geração)			
Carvedilol*	Oral	3,125 a 50 mg, 2×/dia	Sim

	Liberação lenta	10 a 80 mg, 1×/dia	
β1-seletivo (3ª geração)			
Nebivolol*	Oral	5 a 40 mg/dia (em HAS)	Não testado

CV: cardiovasculares;

IAM: infarto agudo do miocárdio;

HAS: hipertensão arterial sistêmica

* Betabloqueadores de 3ª geração apresentam efeitos vasodilatadores e mecanismos de ação além do bloqueio adrenérgico.

Bloqueadores de canal de cálcio (BCC)

Fármacos desta classe apresentam ação farmacológica decorrente de bloqueio de canais de cálcio dependente de corrente. O íon cálcio é um segundo mensageiro fundamental para os processos de excitação e contração da musculatura miocárdica e venosa. O influxo de cálcio é necessário para a atividade marca-passo do nó sinoatrial e do sistema de condução atrioventricular. Assim, os fármacos desta classe apresentam efeitos variados sobre tônus vascular (inclusive coronariano), contratilidade cardíaca e sistema de condução elétrica do coração. Todos esses efeitos podem contribuir com a diminuição da demanda de oxigênio, aliviando a isquemia miocárdica (Figura 27-1). De fato, os BCC são tão eficazes quando os betabloqueadores no alívio de sintomas anginosos, embora não o sejam na prevenção secundária de eventos coronarianos.

Anlodipino é o protótipo do grupo de diidropiridínicos, já exemplos de BCC não diidropiridínicos incluem diltiazem e verapamil (Tabela 27-4). O primeiro grupo tem notável efeito vasodilatador e hipotensor, já o segundo grupo tem maior potência na supressão de condução e contratilidade miocárdica. Essas diferenças devem ser lembradas quando se considera associar BCC a betabloqueadores. Diidropiridínicos (anlodipino, nifedipino), os quais produzem vasodilatação periférica e diminuição da pressão arterial, reduzem a pós-carga, mas podem induzir taquicardia reflexa, contraposta pelo uso de betabloqueadores, protegendo o miocárdio. Por outro lado, o diltiazem e o verapamil suprimem o sistema de condução miocárdica, e sua associação com betabloqueadores pode gerar bloqueios de condução e bradicardia grave.

Tabela 27-4

Bloqueadores de canais de cálcio e seu efeito hemodinâmico

Fármaco	Vasodilatação	Cronotropismo negativo	Inotropismo negativo	Vias de administração	Doses usuais
Anlodipino	+++	0/+	+	Oral	5 a 10 mg, 1×/dia
Nifedipino	+++	0/+	+	Oral Liberação lenta	10 a 30 mg, 3 a 4×/dia, não exceder 180 mg/dia 30 a 120 g, 1×/dia
Felodipino	+++	0/+	+	Liberação lenta	2,5 a 10 g, 1×/dia

Nicardipino	+++	0/+	0	Oral Liberação lenta IV	20 a 40 g, 3×/dia 30 a 60 g, 2×/dia 2,5 a 15 g/h, 50 mL/h
Diltiazem	+ / + +	+++	+++	Liberação lenta	120 a 180 mg, 1×/dia, máximo 480-560 mg/dia
Verapamil	++	+++	+++	Oral Liberação lenta	80 a 120 mg 3×/dia, máximo 480 mg/dia 180 a 540 mg/dia, à noite

Em resumo, os BCC são úteis no manejo de sintomas anginosos. No entanto, na prevenção secundária, a falta de eficácia clínica na redução de eventos coronarianos os relega à segunda escolha em relação aos betabloqueadores. Os BCC, especialmente os diidropiridínicos, podem ser associados a betabloqueadores para alívio de sintomas, ou podem ser utilizados em situações nas quais estes últimos são contraindicados ou em pacientes que não tolerem seus efeitos adversos.

A Tabela 27-4 apresenta fármacos da classe dos bloqueadores de canais de cálcio e seu efeito na regulação da pressão arterial.

Prevenção secundária

Como abordado no capítulo de dislipidemias, a presença de doença aterosclerótica clínica é indicação para uso de estatinas em regime de alta intensidade, independentemente dos níveis de colesterol de P. J.

Diferentemente do caso de M. S. (Caso clínico 1), no caso de P. J. os benefícios associados a uso de AAS em baixas doses são maiores que os riscos, visto que ele já apresenta sintomas de DAC. Mais detalhes sobre prevenção secundária de eventos cardiovasculares serão discutidos adiante.

Caso clínico 3

J. R., masculino, 57 anos, branco, veio à emergência com queixa de dor no peito. Descreveu dor retroesternal opressiva, com irradiação para o braço esquerdo, que iniciou há 3 horas. Não identifica fator desencadeante para a dor e não obteve alívio com 3 comprimidos de isossorbida sublingual, usada conforme indicação médica. Sente-se nauseado e tem falta de ar ao se deitar. J. R. foi diagnosticado com dislipidemia há 5 anos e utiliza atorvastatina 40 mg. Exame físico revela paciente pálido e sudorético, PA 100/55 mmHg, FC 64 bpm, SatO₂:95%. Ausculta do tórax respiratório revela crepitações finas no terço inferior. Eletrocardiograma (ECG) mostra elevação de 2 mm do segmento ST em derivações inferiores. Diante do quadro J. R. foi diagnosticado com IAM.

Manejo emergencial

Oxigênio (O₂)

O oxigênio suplementar por cânula nasal não deve ser utilizado como rotina, a menos que o paciente apresente saturação de oxigênio <90%. De acordo com metanálise de três ensaios clínicos, o uso rotineiro de O₂ aumentou em três vezes o risco de morte em pacientes com IAM em comparação com a respiração em ar ambiente.

Morfina

O alívio da dor no IAM é importante não só para o conforto do paciente, mas também para a redução do estímulo simpático (ansiedade), o qual exige mais trabalho do músculo cardíaco. A morfina é um potente analgésico opioide que induz vasodilatação direta, por liberação de óxido nítrico, e indireta, por liberação de histamina, reduzindo a pré- e a pós-carga e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Além disso, é útil no manejo da congestão pulmonar de J. R., provavelmente decorrente da insuficiência cardíaca aguda secundária ao IAM, reduzindo o retorno venoso em até 40%.

Nitrovasodilatadores

Pacientes com história de DAC devem ser instruídos sobre o uso de nitrovasodilatadores como isossorbida sublingual em caso de dor torácica. A ausência de alívio da dor após a terceira dose alerta para busca de atendimento emergencial. No hospital, a nitroglicerina pode ser utilizada por via parenteral no manejo da dor, especialmente em pacientes hipertensos ou com sinais de insuficiência cardíaca (IC). J. R. apresenta sinais de IC aguda, podendo beneficiar-se da redução da pós-carga induzida pela nitroglicerina. No entanto, sua pressão arterial baixa o coloca sob risco de hipotensão arterial, com prejuízo da perfusão tecidual, incluindo miocárdica. Assim, a administração de nitroglicerina, se necessária, deve ser procedida com cautela.

Antiagregantes plaquetários adjuvantes à angioplastia primária

Os melhores resultados em termos de redução de mortalidade e complicações em IAM com supranivelamento do segmento ST são obtidos com angioplastia primária realizada até 12 horas após o início dos sintomas. A discussão detalhada sobre angioplastia primária está fora do escopo deste capítulo. A trombólise farmacológica, utilizada como alternativa à intervenção percutânea, será discutida em detalhes no capítulo de anticoagulantes e trombolíticos. No entanto, a escolha da técnica e os *stents* utilizados têm implicações para o manejo farmacológico imediato em longo prazo, e serão, portanto, discutidos.

Pacientes para os quais se planeja intervenção percutânea devem receber uma dose inicial de antiagregantes plaquetários, incluindo AAS de 75 a 325 mg administrados antes da intervenção percutânea. Clopidogrel também deve ser administrado em dose inicial elevada de 300 mg, mas o momento da administração tem maior flexibilidade, podendo ocorrer em concomitância ou após administração de fibrinolíticos, preferencialmente antes da intervenção percutânea. A dose de manutenção de clopidogrel é de 75 mg/dia.

Os *stents* utilizados na angioplastia primária podem ser de metal (*bare metal stents*) ou revestidos com fármacos (*drug-eluted stents*). Os *stents* de metal eram frequentemente complicados por reestenose secundária à proliferação da túnica íntima coronariana. A adição de fármacos antiproliferativos (p. ex., paclitaxel) reduziu o problema da reestenose; porém, tem relação com a trombose intra-*stents*. Para evitar a trombose, especialmente no primeiro ano após angioplastia, o uso de terapia antiagregante plaquetária se faz necessária. Antiagregantes plaquetários em uso clínico estão descritos na Tabela 27-5.

Tabela 27-5**Antiplaquetários em uso clínico**

Classe/ Fármaco	Via de administração	Dose	Observação
Inibidor irreversível da COX-1 e da produção de tromboxano-A₂ plaquetário			
Ácido acetilsalicílico	Oral	Oral: 75 a 320 mg 1×/dia	Eficácia clínica na prevenção de eventos CV, inclusive acidente vascular encefálico
Inibidores do receptor de ADP P2Y₁₂ na superfície plaquetária			
Ticlopidina	Oral	Dose de ataque: 500 mg Dose de manutenção : 250 mg, 2×/dia	Retardo no início do efeito, que se mantém após eliminação do fármaco para todos do grupo; risco de discrasias sanguíneas e púrpura trombocitopênica trombótica
Clopidogrel	Oral	Dose de ataque: 300 a 600 mg Dose de manutenção : 75 mg, 1×/dia	Metabolismo variável na população, especialmente por polimorfismos em enzimas do citocromo P450, conferindo resistência aos efeitos do fármaco
Prasugrel	Oral	Dose de ataque: 60 mg Dose de manutenção : 10 mg, 1×/dia	Maior eficácia clínica e maior risco de sangramento comparado com clopidogrel; menor variabilidade de resposta na população
Inibidores da ligação da GP IIB/IIIA a fibrinogênio e fator de Von Willebrand			
Abciximab	IV	Dose de ataque: 0,25 mg/kg Dose de manutenção : 0,125 µg/kg/min	Usados como adjuvantes em pacientes submetidos a cateterismo em síndromes coronarianas agudas, mas sem eficácia clínica da prevenção de eventos em longo prazo
Eptifibatida	IV	Dose de ataque: 180 µg/kg Dose de manutenção : 2 µg/kg/min	
Tirofiban	IV	Dose de ataque: 25 µg/kg Dose de manutenção 0,15 µg/kg/min	

Inibidor reversível do receptor P2Y₁₂

Ticagrelor	Oral	Dose de ataque: 180 mg Dose de manutenção: 90 mg, 2×/dia	Ensaio clínico randomizado identificou redução de IAM e mortalidade cardiovascular sem aumento no risco de sangramentos com o uso de ticagrelor em comparação com o clopidogrel
------------	------	--	---

Os ensaios clínicos com *stents* farmacológicos testaram a combinação de AAS 81-325 mg e clopidogrel por pelo menos um ano. A tendência atual, com resultados de novos ensaios clínicos, é de que esse período seja prolongado. Ticagrelor é o mais novo antiagregante plaquetário e alguns estudos demonstram sua superioridade clínica em comparação com o clopidogrel. Uma vantagem da inibição do receptor P2Y₁₂ é a reversibilidade muito mais rápida do efeito antiagregante plaquetário com a suspensão do fármaco, importante nos casos de sangramento ou necessidade de cirurgia de urgência. A análise de custo-efetividade da perspectiva do sistema de saúde público brasileiro sugere que a adoção deste fármaco no tratamento de síndromes coronarianas aguda é aceitável do ponto de vista econômico.

O uso de *stents* revestidos e de, portanto, dois antiagregantes plaquetários, confere maior risco de sangramento e exige dos pacientes adesão rigorosa ao tratamento para evitar complicações trombóticas sérias. Portanto, em caso de pacientes com risco aumentado de sangramento (p. ex., doença ulcerativa do trato gastrointestinal) ou com problemas de adesão ao tratamento, os *stents* de metal têm preferência para evitar dupla terapia antiagregante plaquetária.

Seguimento e prevenção secundária

Após um evento coronariano é necessário acompanhamento multidisciplinar do paciente a fim de orientá-lo para a adoção de mudanças no estilo de vida, importante na reabilitação e na prevenção de novos eventos. O controle farmacológico de fatores de risco como hipertensão, diabetes e dislipidemia tem por objetivo final a prevenção de novos eventos. Por exemplo, na presença de disfunção ventricular, após evento coronariano, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são a classe de fármacos de escolha para tratamento anti-hipertensivo. Modalidades de tratamento adequadas para cada um desses fatores de risco em pacientes com evento CV prévio são descritas em detalhes nos respectivos capítulos.

Os betabloqueadores não devem ser iniciados na presença de insuficiência cardíaca descompensada, como no caso de J. R. Quando não há sinais de congestão pulmonar ou sistêmica, o succinato de metoprolol, o carvedilol ou o bisoprolol são a primeira escolha como estratégia antianginosa para redução de eventos CV em pacientes com disfunção ventricular. Pacientes com função ventricular normal se beneficiam do uso de betabloqueadores por pelo menos 3 anos, período testado em ensaios clínicos randomizados (ECR). O AAS em dose baixa deve ser iniciado e continuado a despeito do uso de *stents*.

No seguimento desses pacientes, além da avaliação dos fatores de risco CV, é importante considerar monitoramento da evidência ou do risco de sangramento. Além de sangramentos importantes, perdas clinicamente indetectáveis pelo trato gastrointestinal podem ter repercussão em longo prazo, causando anemias.

Como consideração final, é importante salientar que os avanços no tratamento farmacológico da cardiopatia isquêmica são um fator importante no aumento da sobrevivência e da qualidade de vida desses pacientes. No entanto, esses indivíduos estão sob alto risco de problemas de adesão à terapia ou de uso inadequado de fármacos em razão da polifarmácia. O acompanhamento médico atento e sensível a essas questões e o suporte de assistência farmacêutica podem contribuir para que os pacientes se beneficiem ao máximo dos avanços terapêuticos na cardiopatia isquêmica.

Referências

- Antman EM, Loscalzo J. Ischemic Heart Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Textbook of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Janzon M, James S, Cannon CP, et al. Health economic analysis of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive therapy. *Heart*. 2015;101(2):119–125.
- Libby P. The Pathogenesis, prevention, and treatment of atherosclerosis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Textbook of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
- Michel T, Hoffman BB. Treatment of myocardial ischemia and hypertension. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Education; 2011.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949–1961.
- Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011;124:2458–2473.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057.
- Weitz JI. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Education; 2011.
- Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Education; 2011.

Farmacologia da Insuficiência Cardíaca

Leila Beltrami Moreira

Juliana da Cunha Rocha

Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica progressiva que ocorre em pacientes com alterações genéticas ou adquiridas na estrutura e/ou função do coração. A IC desenvolve sintomas (dispneia e fadiga) e sinais clínicos (edema e estertores) que levam a hospitalizações frequentes, deterioração da capacidade física e menor expectativa de vida. No Brasil, a principal causa da IC é a cardiopatia isquêmica associada à hipertensão arterial. Em determinadas regiões geográficas do país e em áreas de baixas condições socioeconômicas, a IC está associada à doença de Chagas, ao abuso de álcool, à endomiocardiofibrose e à cardiopatia valvular reumática crônica, sendo as duas últimas consideradas situações especiais de IC.

Nas fases iniciais, a IC cursa assintomática e o surgimento de sintomas determina mau prognóstico. Cerca de 30% a 40% dos pacientes morrem um ano após o diagnóstico e 60% a 70% em 5 anos, principalmente em razão da piora da IC ou por morte súbita. Assim, por ser difícil estabelecer um prognóstico individual, os pacientes são categorizados conforme classes definidas pela New York Heart Association (NYHA), tendo o estado funcional como um preditor importante de evolução ([Tabela 28-1](#)).

Tabela 28-1

Classes funcionais da insuficiência cardíaca segundo a New York Heart Association

CLASSE I	Ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais
CLASSE II	Sintomas desencadeados por atividades cotidianas
CLASSE III	Sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços
CLASSE IV	Sintomas em repouso

Fisiopatologia

A IC é definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para necessidades metabólicas, podendo ocorrer na presença de retorno venoso normal ou em elevada demanda de oxigenação tecidual. Caracteriza-se por: redução de reserva cardíaca, isto é, capacidade de aumentar o débito cardíaco em resposta às demandas impostas por exercício ou atividade comum e elevação das pressões diastólicas ventriculares, principalmente por processos autonômicos de compensação da IC sistólica, sendo disfunção primária na IC diastólica. A função sistólica do coração é controlada por: estado contrátil do miocárdio; pré-carga do ventrículo (volume sanguíneo intraventricular); pós-carga (resistência contra a qual o ventrículo esquerdo ejeta o sangue); e frequência cardíaca. Qualquer modificação desses parâmetros pode causar alteração da função cardíaca. Na maioria dos casos, inicialmente ocorre falha na contratilidade (p. ex., infarto do miocárdio), com disfunção sistólica ou diastólica conforme a patologia existente. Alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica. Quando a condição é crônica, ocorre dilatação ventricular irreversível, com remodelamento da parede ventricular. Em razão do débito cardíaco diminuído, associado à pressão arterial ou à perfusão renal reduzidas, ocorre ativação de sistemas neurais e humorais, com aumento dos níveis circulantes de hormônio antidiurético (HAD) e peptídeo natriurético cerebral (BNP).

Sintomas e sinais clínicos decorrem de disfunção sistólica, diastólica ou de ambas, acometendo um ou ambos os ventrículos. Nos adultos, 60% dos casos estão associados à disfunção ventricular sistólica esquerda e 40% à disfunção diastólica, sendo esta última mais observada com o aumento da expectativa de vida da população. Aproximadamente metade dos pacientes que evoluem com IC apresenta fração de ejeção (FE) normal ou preservada (FE \geq 40%-50%). Por esse motivo, pacientes com IC são classificados em: (1) IC com diminuição da FE (insuficiência sistólica) ou (2) IC com FE preservada (insuficiência diastólica).

A IC crônica tem sido classicamente categorizada com base na intensidade de sintomas em quatro classes propostas pela NYHA ([Tabela 28-1](#)). Essas classes estratificam o grau de limitação imposto pela doença para atividades cotidianas do indivíduo. Além do caráter funcional, também avaliam a qualidade de vida do paciente frente à doença. Importante lembrar que essa divisão não é necessariamente proporcional à fração de ejeção encontrada, mas ao prognóstico do paciente avaliado.

Sinais e sintomas típicos do quadro de IC são ortopneia, dispneia paroxística noturna, respiração de Cheyne Stokes, edema agudo de pulmão, anorexia, náuseas, plenitude e dor abdominal, edema periférico e refluxo hepatojugular. Em IC grave também pode haver sintomas como alterações de humor e de sono, confusão mental e desorientação. Os objetivos do tratamento da IC são melhora de sintomas, da capacidade funcional (tolerância ao exercício) e aumento da sobrevida.

Tratamento farmacológico da insuficiência

cardíaca

Diversos fármacos foram avaliados quanto à eficácia para atingir os objetivos de tratamento de IC crônica. A [Tabela 28-2](#) apresenta as principais classes terapêuticas utilizadas bem como o grau de recomendação para sua indicação no tratamento da IC e redução de risco de mortalidade.

Tabela 28-2

Fármacos utilizados para tratamento otimizado de insuficiência cardíaca

Classe farmacológica	Fármaco	Grau de recomendação	Mudança na mortalidade
IECA	Enalapril	A	SIM
Betabloqueador	Metoprolol	A	SIM
Antagonista da Aldosterona	Espironolactona	B	SIM
ARA II	Losartana	A	SIM
Diurético de alça	Furosemida	C	NÃO
Vasodilatador	Hidralazina+ nitrato	B	SIM
Digitálico inotrópico	Digoxina	B/C	NÃO

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; ARA II: antagonistas de receptores AT1 da angiotensina II.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Fármacos pertencentes a essa classe farmacológica estão associados à redução de morbidade e mortalidade em pacientes com IC, com nível de evidência 1 e grau de recomendação A. Seus efeitos terapêuticos resultam de: diminuição da ação vasopressora da angiotensina II; ação moduladora sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) simpático e reguladora da liberação de aldosterona e do HAD. Adicionalmente, a inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA) reduz o metabolismo da bradicinina, uma cinina com propriedades vasodilatadoras que contribui para o efeito global dos IECA. O efeito vasodilatador e natriurético desses fármacos reduz pré- e pós-carga. Embora compartilhem os mesmos mecanismos de ação, os IECA diferem entre si quanto aos parâmetros farmacocinéticos ([Tabela 26-3](#), no [Capítulo 26](#)).

Os IECA são de escolha no tratamento da IC, sendo utilizados também no controle da hipertensão arterial sistêmica, do infarto agudo do miocárdio e da nefropatia diabética, apresentando redução de riscos de morte ou comorbidades para eventos cardiovasculares. O benefício clínico em todos os estágios da IC foi evidenciado em diferentes etiologias da doença, inclusive em pacientes assintomáticos. Também previnem a progressão da doença pós-infarto do miocárdio por inibirem remodelamento ventricular, uma vez que a ativação de receptores AT1 de angiotensina II reduz a função endotelial e estimula a deposição de tecido conjuntivo, promovendo crescimento celular e remodelamento cardíaco. A terapia deve ser iniciada em todas as classes empregando-se doses progressivas até atingir a dose-alvo ([Tabela 28-3](#)) ou a dose máxima tolerada pelo paciente. Pacientes em uso de IECA devem ter os níveis

séricos de potássio e creatinina monitorados. A terapia será contraindicada se potássio sérico maior que 5,5 mEq/L, estenose aórtica grave, estenose de artéria renal bilateral, hipotensão sintomática e angioedema com uso prévio de IECA. Recomenda-se cautela se creatinina sérica for maior que 3,0 mg/dL ou pressão sistólica menor que 80 mmHg. Os efeitos adversos mais comuns são tosse seca, lesão renal, angioedema e hipotensão. Nos casos de intolerância aos efeitos adversos como tosse seca, ocasionada pelo aumento da bradicinina, podem ser substituídos por antagonistas de receptores de angiotensina.

Tabela 28-3

Esquema posológico dose-alvo dos fármacos no tratamento de insuficiência cardíaca

Classe/Fármaco	Dose inicial (mg)	Dose-alvo (mg)	Frequência (em dias)	Grau de recomendação
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)				
Enalapril	2,5	20	2	A
Captopril	6,25	50	3	A
Ramipril	1,25 a 2,5	10	1	A
Lisinopril	2,5 a 5,0	40	1	A
Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)				
Losartan	25	50 a 100	1	A
Valsartan	40	320	2	A
Candesartan	4 a 8	32	1	A
Betabloqueadores				
Metoprolol	12,5	200	1	A
Carvedilol	3,125	25 a 50	2	A/B
Nebivolol	1,25	10	1	B/C
Bisoprolol	1,25	10	1	A/B
Diuréticos				
Furosemina	20	240	1-2	C
Hidroclorotiazida	25	100	1	C
Espironolactona	25	50	1	B
Vasodilatadores				
Hidralazina# + Nitrato*	37,5+ 20	75 até RAM Até 40	2	B
Cardiotônicos				
Digoxina	0,125 a 0,25	Até 0,5 a 0,8 ng/mL	1	B/C

RAM: reação adversa ao medicamento; #via endovenosa; *via sublingual; +associação hidralazina e nitrato.

Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II)

Estes fármacos são antagonistas seletivos do receptor AT1 de angiotensina II, permitindo acoplamento da angiotensina II em receptores AT2, promovendo vasodilatação arterial adicional, redução de catecolaminas e aldosterona e diminuição da resistência vascular periférica. Seu uso está indicado para pacientes intolerantes aos efeitos adversos dos IECA, como tosse seca. Estudos comparando ARA e IECA sugerem equivalência de efeitos, porém os IECA foram mais amplamente estudados, tendo benefícios bem demonstrados em todas as classes funcionais de IC, além de menor custo. Efeitos adversos esperados pelo uso de ARA são hipotensão, disfunção renal e hiperpotassemia.

Betabloqueadores (BB)

Os antagonistas seletivos do receptor β_1 -adrenérgico melhoram a sobrevida isoladamente ou associados aos IECA ou ARA, diminuindo a mortalidade global e cerca de 20% das mortes por progressão da IC. Os BB reduzem a atividade simpática, sendo recomendados no tratamento da IC os seletivos para receptores β_1 , pela sua eficácia clínica comprovada em estudos de nível I, particularmente em pacientes com IC pós-infarto agudo do miocárdio. Bisoprolol, nebivolol e succinato de metoprolol são administrados uma vez ao dia, já o carvedilol, por ser mais lipofílico e apresentar meia-vida mais curta, requer administração duas vezes ao dia. O nebivolol apresenta melhores resultados em pacientes idosos. Diferenças farmacocinéticas entre os representantes do grupo são apresentadas na [Tabela 26-4, Capítulo 26](#).

Os benefícios clínicos dos BB são descritos para todas as classes funcionais na IC e variam desde redução da progressão dos sintomas até diminuição da frequência de internação hospitalar e prolongamento da sobrevida. Têm ação de remodelamento reverso (modificações nas propriedades elétricas, contráteis, metabólicas e estruturais do coração) e melhoram a função ventricular quando comparados aos IECA e ARA. Portanto, devem ser iniciados em todas as classes com disfunção sistólica. O aumento da dose deve ser progressivo, a cada duas semanas, de acordo com a tolerabilidade do paciente. Tartarato de metoprolol, atenolol e propranolol não foram estudados em ensaios clínicos de tratamento de IC. Devem ser utilizados com cautela em casos de hipotensão importante, bradicardia sintomática, prolongamento do intervalo PR no eletrocardiograma, pelo bloqueio AV.

Antagonistas dos receptores da aldosterona

Estudos avaliando o efeito terapêutico de diuréticos da classe dos poupadores de potássio, cujo mecanismo de ação está relacionado ao antagonismo de receptores de aldosterona, mostram que esses fármacos diminuem a mortalidade em pacientes com IC, apresentando nível de evidência B para as classes III e IV ([Tabelas 28-1 e 28-2](#)). A aldosterona liga-se ao receptor mineralocorticoide citosólico, formando complexo que migra até o núcleo promovendo transdução de sinal. Alteram a expressão de genes específicos no núcleo celular, como os de proteínas reguladoras do transporte de água e de íons, com consequente aumento da reabsorção de sódio e água e da excreção de potássio. A ativação desses receptores está relacionada à fibrose miocárdica, ao depósito

de colágeno, ao dano vascular, a alterações de barorreceptores e de eletrólitos, a arritmias e à diminuição da complacência arterial, predispondo a eventos isquêmicos e a progressão da IC. A espironolactona e a eplerenona antagonizam a ação da aldosterona, prevenindo esses eventos. A adição de espironolactona ao tratamento ótimo padrão promove importante melhora da sobrevida em pacientes com IC classes III e IV e com fração de ejeção reduzida. No entanto, a espironolactona não mostrou benefício significativo em IC com fração de ejeção preservada. Comparada ao placebo, a espironolactona reduziu o risco de morte em 30% (RR 0,70; IC95% 0,60 a 0,82). A terapia deve ser iniciada com doses de 12,5 a 25 mg/dia até 50 mg/dia, com monitorização semanal dos níveis séricos de potássio (K), durante o primeiro mês, devendo ser interrompida se K for maior que 5,5 mEq/L (Tabela 28-3). Outro antagonista da aldosterona, a eplerenona, mostrou benefício similar em IC com fração de ejeção reduzida classes II a IV. Os efeitos adversos comuns pelo uso de espironolactona são hiperpotassemia, mastodinia (dor nas mamas) e ginecomastia. Em função de sua interferência sobre a função renal, está contraindicada para pacientes com creatinina maior que 2,5 mg/dL e K maior que 5,0 mEq/L.

Outros diuréticos

Outros diuréticos também são utilizados para proporcionar alívio de sintomas como edema e dispneia em pacientes com IC moderada a grave e fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada, sendo indicados a partir da classe funcional II (Tabela 28-1). Atuam reduzindo volemia, edema e pré-carga pela redução da reabsorção do sódio pelos rins. Diuréticos da classe dos tiazídicos como a hidroclorotiazida inibem cotransporte de Na⁺/Cl⁻ no túbulo contorcido distal e têm sido utilizados no tratamento da IC classe II. No entanto, são geralmente ineficazes se a taxa de filtração glomerular for menor do que 40 mL/min, comum entre pacientes com IC severa. Diuréticos de alça como furosemida, bumetanida e torsemida inibem a proteína cotransportadora de Na⁺/K⁺/Cl⁻ na alça ascendente espessa, sendo indicados no tratamento de IC classes III e IV preferencialmente. Apresentam maior potência que os demais diuréticos e rápido início de ação, podendo ser administrados também por via endovenosa. Contudo, não há estudos que demonstrem a eficácia de diuréticos na IC quanto a mudanças na taxa de mortalidade. Porém, pode haver aumento de mortalidade em caso de uso de altas doses desses diuréticos. Assim, as doses utilizadas devem respeitar a clínica apresentada, sendo progressivamente ajustadas (Tabela 28-3). Os efeitos adversos para a maioria dos diuréticos são hipotensão, alterações eletrolíticas (hipopotassemia, hipomagnesemia, hiponatremia) e metabólicas (hiperuricemia, hiperglicemia, hiperlipidemia), neutropenia, trombocitopenia, entre outros.

Fármacos inotrópicos

Este grupo compreende fármacos com diferentes mecanismos de ação, sem evidência de benefícios sobre mortalidade, sendo alguns deles possivelmente deletérios, com uso controverso. Em geral, inotrópicos são recomendados na presença de comprometimento hemodinâmico agudo ou crônico que ocasione disfunção orgânica em função de baixo

débito cardíaco. Estudo randomizado mostrou que a digoxina, um fármaco inotrópico que inibe de modo reversível a bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, aumentando a concentração do cálcio intracelular no miocárdio, não reduz mortalidade na IC quando comparada com placebo. Contudo, seu uso está indicado em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida sintomática, na vigência de tratamento otimizado, ou fibrilação atrial com frequência ventricular aumentada. Nesses casos, o uso de digoxina está associado à redução da frequência de hospitalizações e à melhora de sintomas. Em análise secundária de ensaio clínico, observou-se redução de mortalidade (RR = 0,8; IC95% 0,68-0,94) no subgrupo com concentração plasmática de digoxina entre 0,5 e 0,8 $\mu\text{g/mL}$, bem como redução da frequência de hospitalização (RR = 0,83; IC95% de 0,74-0,93). Doses baixas evidenciaram maiores benefícios do que doses altas, que, por sua vez, estariam relacionadas com maior risco de mortalidade. A digoxina está disponível para administração oral (comprimidos ou xarope) ou endovenosa e a posologia inicia-se com 0,125 ou 0,25 mg/dia no máximo (Tabela 28-3). Sua biodisponibilidade oral é de 70% a 80%, atingindo pico plasmático em cerca de 1 a 3 horas. Apresenta efeito máximo em cerca de uma semana, ao atingir platô plasmático de cerca de 1,4 ng/mL. O efeito terapêutico é considerado ótimo quando níveis plasmáticos estão entre 0,7 e 1,2 ng/mL. Por apresentar meia-vida longa, entre 24 a 36 horas, permite administração uma vez ao dia, com dose de manutenção de cerca de 1/3 da dose de ataque. É excretada por via renal, com taxa de ligação à proteína plasmática de aproximadamente 25%. Sofre redistribuição para tecido muscular, devendo a dose ser calculada com base na massa magra do paciente. Apresenta janela terapêutica estreita e muitos efeitos adversos e risco de intoxicação digitálica, em função do baixo índice terapêutico, caracterizada por sintomas como arritmias (atrial, ectopia ventricular, bloqueio cardíaco, ventricular maligna, entre outras), anorexia, náusea, vômitos, diarreia, visão borrada e com halos e confusão mental. A dosagem sérica de digoxina pode auxiliar no diagnóstico de intoxicação, mas não é mandatória, pois hipomagnesemia ou hipocalcemia associadas podem mascarar o resultado laboratorial. Em casos de sintomas refratários ou risco de morte (níveis séricos maiores que 2,0 ng/dL) deve ser utilizado o antídoto anti-Fab, além de lavagem gástrica e correção da hipocalcemia. A digoxina é contraindicada em pacientes com bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro graus, doença do nó sinusal sem uso de marca-passo e síndrome de pré-excitação. A hipocalcemia, a hipomagnesemia ou o hipotireoidismo podem aumentar os riscos de reações adversas à digoxina. Deve ser utilizada com cautela em idosos ou nos casos de disfunção renal e baixo peso. Apresenta interação medicamentosa com diuréticos (aumenta risco de hipocalcemia), antiarrítmicos (amiodarona), antagonistas de canais de cálcio (verapamil, diltiazem), antibióticos (macrolídeos e quinolonas), hipolipemiantes (atorvastatina em altas doses), entre outros.

Em situação aguda especial, caracterizada pela perspectiva de morte iminente na IC refratária ao tratamento otimizado, os inotrópicos parecem ser eficazes. Embora muitos fármacos inotrópicos testados não estejam mais em uso, em razão da suspeita de aumento da mortalidade, metanálise reunindo 177 estudos e 28.280 pacientes não mostrou associação entre o uso de inotrópicos e o aumento do risco de mortalidade. A milrinona e a dobutamina são inotrópicos disponíveis atualmente para uso emergencial e atuam por aumento de adenosina-monofosfato cíclico (AMPc) intracelular, sendo que

a milrinona atua diretamente pela inibição da fosfodiesterase que degrada a AMPc e a dobutamina indiretamente, por ação agonista sobre receptores beta e alfa-adrenérgicos. Em alguns casos, a milrinona e a dobutamina podem auxiliar na manutenção da função cardíaca em pacientes que estão aguardando transplante ou sob suporte mecânico. A milrinona, administrada por via endovenosa, apresenta meia-vida plasmática de 2 a 3 horas e é indicada no tratamento de curto prazo em pacientes com IC severa, porém seu uso crônico aumentou a taxa de mortalidade. A dose de ataque de 50 mcg/kg administrada lentamente, ao longo de 10 minutos, é seguida de dose de manutenção de 0,375 a 0,75 mcg/kg/min, não podendo ultrapassar 1,13 mg/kg em 24 horas. A dobutamina também é administrada por via endovenosa. Apresenta meia-vida plasmática de cerca de 2 minutos, sendo metabolizada rapidamente pelo fígado. Seu início de ação ocorre em 1 a 2 minutos da administração e, portanto, deve ser infundida lentamente (2,5 a 10 mcg/kg/min) para manutenção de sua ação, sendo recomendada infusão por cerca de 10 minutos. Efeitos adversos como taquicardia, angina e arritmia são comuns, com risco de morte.

Vasodilatadores

Hidralazina e nitratos

O uso combinado destes fármacos reduz a mortalidade, em associação com a diminuição de eventos de morte súbita, sendo indicados especialmente para pacientes com IC classe I ou II ([Tabela 28-1](#)). Em pacientes afrodescendentes, há uma resposta significativamente maior na redução da frequência de hospitalizações e na melhora na qualidade de vida. Em função desses efeitos, apresentam grau de recomendação B para pacientes das classes II, III ou IV, de qualquer etnia e que já estejam com terapia otimizada ou tenham contraindicações para IECA ou ARA.

Os vasodilatadores promovem alterações hemodinâmicas que resultam em menor pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e aumento do débito cardíaco. A hidralazina, um vasodilatador direto, atua como agonista de canais de potássio, porém seu mecanismo ainda não está completamente elucidado. Na IC, ela reduz principalmente a pós-carga por redução da resistência vascular sistêmica e pulmonar. É especialmente indicada para pacientes com doença renal e intolerantes aos IECA, por diminuir a resistência vascular e aumentar o fluxo sanguíneo renal. Sua biodisponibilidade oral varia entre 30% e 50%, sofrendo intenso metabolismo hepático de primeira passagem, sendo 14% não metabolizada e eliminada na urina. Apresenta ligação com as proteínas plasmáticas de cerca de 90% e meia-vida plasmática de 2 a 8 horas, variando geneticamente, na dependência da velocidade de acetilação por enzimas hepáticas. O início de ação após administração oral (40 a 100 mg/dia, 2 a 4x/dia, com dose máxima de 300 mg/dia) ocorre em cerca de 20 a 30 minutos, já por via endovenosa (10 a 40 mg/dia) o efeito ocorre em 5 a 20 minutos.

O nitroprussiato e os nitratos orgânicos como a nitroglicerina e o mono- ou dinitrato de isossorbida, por outro lado, compartilham efeito vasodilatador comum, por aumentarem a concentração de óxido nítrico (NO) circulante, promovendo vasodilatação e diminuindo tanto pré- quanto pós-carga. Aumento do NO pelo fármaco envolve mecanismos intracelulares de redução por enzimas como glutatona ou

complexos orgânicos e ativação de guanilato ciclase. Sofrem intenso metabolismo de primeira passagem, não podendo ser administrados por via oral. O nitroprussiato é administrado via endovenosa por infusão contínua na dose inicial de 0,3 a 0,5 mcg/kg/min, com incremento de 0,5 mcg/kg/min até a dose usual de 3 mcg/kg/min, quando se atinge estabilização hemodinâmica ou o paciente passa a se queixar de náusea e cefaleia. A nitroglicerina está disponível para administração por via sublingual (comprimido e aerossol), tópica, transdérmica ou endovenosa. O início e a duração de efeito estão na dependência da via de administração, sendo a sublingual, exceto a endovenosa, a mais rápida (início: 1 a 3 minutos, duração: 25 minutos), seguida da via tópica (início: 15 a 30 minutos, duração: 7 horas) e da transdérmica (início: 30 minutos, duração: 10 a 12 horas).

São úteis na IC por redução da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, decorrente em parte do aumento da capacitância venosa periférica, com redução da pré-carga. Também, com doses mais elevadas, reduzem a resistência vascular sistêmica e pulmonar, diminuindo sintomas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Contudo, por longo tempo são limitados em função da tolerância farmacológica, sendo recomendados em associação com outros vasodilatadores como hidralazina para garantir a manutenção sustentada da hemodinâmica.

Outros fármacos potencialmente úteis no tratamento de IC agudamente descompensada

O HAD tem sido estudado em IC por aumentar a excreção de água sem afetar eletrólitos, hemodinâmica e função renal. Dados indicam que a hiponatremia ocorre em cerca 10% a 27% dos pacientes hospitalizados por IC e é indicador de mau prognóstico. A tolvaptana é um antagonista seletivo do receptor V2 de vasopressina, que promove diurese. Apesar de aumentar a eficácia na redução do peso e na eliminação de água em 24 horas quando adicionado a diurético de alça, não foi demonstrada melhora em desfechos clínicos. Ensaio clínico estão em andamento para avaliar a sua eficácia no tratamento de IC descompensada.

A ivabradina reduz a taxa de despolarização diastólica das células marca-passo do nó sinoatrial por inibição seletiva e específica da corrente I_f cardíaca, resultando em bradicardia sem efeito inotrópico negativo. O aumento da frequência cardíaca está diretamente associado à admissão hospitalar em pacientes com IC, risco de morte e morte cardiovascular e sua redução associa-se à melhora destes desfechos. Diminuindo a frequência cardíaca, aumenta o tempo de diástole, reduz a demanda de oxigênio e o estresse da parede. Em ensaio clínico de pacientes com sintomas em tratamento ótimo para IC, fração de ejeção menor ou igual a 35% e ritmo sinusal com frequência cardíaca maior ou igual 70 bpm, a ivabradina reduziu a internação por piora da IC (RR 0,74, IC95% 0,66-0,83; $p < 0,0001$) e morte por IC (RR 0,74, IC95% 0,58-0,94, $p = 0,014$) comparada com placebo. Contudo, dúvidas quanto à segurança do fármaco têm surgido, pois o mesmo parece aumentar o risco de fibrilação atrial e de *torsades de pointes* (arritmia ventricular polimórfica) quando em associação com outros fármacos que prolongam o intervalo QT.

Acredita-se que na síndrome de descompensação aguda da IC ocorram apoptose e necrose dos miócitos, com perda irreversível da função miocárdica, preferindo-se o uso de vasodilatadores e diuréticos a inotrópicos positivos, não só para melhora da dispneia, mas também para proteção dos miócitos. A nesiritida é um peptídeo natriurético do tipo B recombinante, análogo ao peptídeo natriurético humano, que produz relaxamento da musculatura lisa vascular. A infusão intravenosa por curto prazo está associada a melhora hemodinâmica e sintomática de pacientes agudamente descompensados e parece não ter efeito arritmogênico. Contudo, altas doses aumentam o risco de piora da função renal em pacientes com IC agudamente descompensada, não sendo recomendada neste caso. Ensaio clínico randomizado com mais de 7 mil participantes não mostrou potencial benefício na taxa de morte e re-hospitalização, com efeito não significativo sobre a dispneia.

Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes

IC é fator de risco para tromboembolismo, pois determina estase sanguínea nas câmaras cardíacas e nos vasos periféricos em decorrência do baixo débito, aumentando a produção de trombina. Portanto, há maior risco de trombos intracavitários ou periféricos em pacientes com IC. Contudo, a ocorrência de acidente vascular encefálico isquêmico não é significativa a ponto de indicar anticoagulação em todos os pacientes com IC. Há indicação apenas naqueles pacientes que tenham fator de risco adicional para tromboembolismo ou história prévia. Antiagregante plaquetário como aspirina está indicado quando há miocardiopatia de origem isquêmica.

Portanto, disfunção sistólica isolada não justifica o uso rotineiro de antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes, pois, além de não trazerem benefício clínico, podem diminuir a eficácia dos IECA. Pacientes com IC hospitalizados ou acamados devem receber qualquer tipo de heparina subcutânea para prevenção de evento tromboembólico.

Caso clínico

S. A., 60 anos, masculino, afrodescendente, casado, aposentado de serviços gerais, vem à consulta com queixa de dispneia ao subir escadas, percebida nos últimos três meses. Revisão de sistemas é negativa e sua história médica progressiva refere hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo 2 há 22 anos e infarto agudo do miocárdio (IAM) há 2 anos. Faz uso regular de diurético tiazídico, ácido acetilsalicílico (AAS) e hipoglicemiante oral. Faz uso eventual de sildenafil para disfunção erétil. A história familiar é positiva para neoplasia de cólon, com pai falecido aos 45 anos de causa desconhecida e filhos com 34 e 48 anos falecidos em decorrência de cardiopatia. Ao exame físico apresenta: PA: 148/92 mmHg, FC: 90 bpm, FR:22 rpm, TAX: 36°C, AC: ritmo regular, bulhas hipofonéticas, com sopro sistólico em foco aórtico. AP: MV+, diminuídos em bases, sem estertores. Abd: RHA+, depressível, indolor. MMII: bem perfundidos, sem edema. Com base no quadro clínico e no ecocardiograma, foi estabelecido diagnóstico de IC com fração de ejeção reduzida – classe funcional II da NYHA (Tabela 28-1).

Os objetivos terapêuticos para este paciente em particular são melhora de sintomas de IC e aumento da sobrevida, envolvendo medidas não farmacológicas (restrição de sódio até 2 g/dia e líquidos 1,5-2 L/dia) e farmacológicas, de acordo com o estágio de evolução da doença (Tabela 28-1). As medidas farmacológicas eficazes para melhora

de sintomas e aumento da sobrevida compreendem vasodilatadores (IECA ou associação de hidralazina e nitrato), betabloqueadores e antagonistas de receptores de aldosterona (espironolactona). Diuréticos e digitálicos promovem apenas melhora sintomática.

Para o paciente S. A., que apresenta diminuição da fração de ejeção, em estágio C e classe funcional II, o uso do diurético tiazídico deve ser mantido, considerando seu efeito sobre a volemia e os benefícios no tratamento da hipertensão arterial. Deve ser introduzido um IECA, indicado a partir do estágio B em todos os casos, salvo contraindicação, objetivando melhora sintomática e prolongamento da sobrevida, uma vez que a mortalidade após 1 ano do diagnóstico é de 30% a 40%. O enalapril, comparado à associação de hidralazina com nitrato, mostrou tendência de maior redução de mortalidade por todas as causas (38,2% versus 32,8%; $p = 0,08$) apesar do menor aumento na fração de ejeção e na melhora da tolerância ao exercício, particularmente em pacientes da raça branca. Um ensaio clínico com negros americanos demonstrou que o acréscimo da associação hidralazina/nitrato ao tratamento otimizado, incluindo diurético, IECA, BB e digoxina, reduz ainda mais a mortalidade (10,2% versus 6,2%; $p = 0,01$). Dados sugerem que negros tenham diferenças na homeostasia do óxido nítrico (NO), comprometendo o efeito cardiovascular mediado por esse vasodilatador endógeno. Um BB seletivo, como o tartarato de metoprolol, disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), deve ser iniciado em baixa dose, com aumento gradativo, conforme tolerância, até atingir a dose-alvo. No estudo MERIT-HF, o succinato de metoprolol adicionado ao tratamento otimizado com diurético, digoxina e IECA reduziu a mortalidade, sendo necessário tratar 26 pacientes com IC classe funcional II e III para evitar uma morte no período de um ano. Outros ensaios clínicos suportam a indicação de BB seletivo a todas as classes funcionais. Contudo, só deve ser iniciado após compensação clínica, na vigência de diurético, IECA e digoxina, se necessário.

No caso clínico citado, S. A. apresenta fatores de risco importantes como hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica e diabetes, que devem ser controlados. Considerando o alto risco coronariano (IAM há dois anos), deve fazer uso de AAS para prevenção secundária de cardiopatia isquêmica.

Com o passar do tempo, mesmo em uso de diurético tiazídico e IECA, houve progressão da doença, com piora importante dos sintomas na última semana. S. A. foi hospitalizado com IC classe funcional III.

O diurético tiazídico foi substituído por diurético de alça (furosemida) a fim de produzir balanço hídrico negativo, com redução da congestão e alívio da dispneia. O paciente passou a receber digoxina, normalmente indicada a partir da classe III, objetivando alívio dos sintomas. Foi ainda introduzido tratamento com espironolactona, que, além do benefício sobre a mortalidade em pacientes com IC classe III e IV, é poupador de potássio, contrabalançando sua espoliação pela furosemida. Em fase de descompensação clínica da IC, deve ser reduzida a dose ou mesmo suspenso o BB, para reintrodução gradativa após compensação. S. A. também se beneficiaria com a adição de hidralazina e nitrato ao tratamento, porém preferiu-se não utilizá-los. Isso porque o paciente faz uso eventual de sildenafil para disfunção erétil, o que pode provocar hipotensão grave, contraindicando o uso

concomitante dos fármacos em questão.

Referências

- Belletti A, et al. The effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2015;115:656–675.
- Bocchi EA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 1–33.
- Cohn JN, et al. A Comparison of Enalapril with Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303–310.
- Cole RT, et al. Hydralazine and isosorbide dinitrate in heart failure: historical perspective, mechanisms and future directions. *Circulation*. 2011;123:2414–2422.
- Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10:933–989.
- Digitalis Investigation Group The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–533.
- Guglin M, Kaufman M. Inotropes do not increase mortality in advanced heart failure. *Int J Gen Med*. 2014;7:237–251.
- Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JVV. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD002901.
- Lin TE, Adams KF, Patterson JH. Potential roles of vaptans in heart failure: experience from clinical trials and considerations for optimizing therapy in target patients. *Heart Fail Clin*. 2014;10:607–620.
- MERIT-HF. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet Lond Engl*. 1999;353:200–207.
- O'Connor CM, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32–43.
- Packer M, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325:1468–1475.
- Pitt B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–1392.
- Ram CVS. Angiotensin receptor blockers: current status and future prospects. *Am J Med*. 2008;121:656–663.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289:871–878.
- Swedberg K, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl*. 2010;376:875–885.
- Taylor AL, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2049–2057.
- Volterrani M, Iellamo F. Eplerenone in chronic heart failure with depressed systolic function. *Int J Cardiol*. 2015;200:12–14.
- Xiong B, et al. The dose-dependent effect of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2015;10:e0131326.

Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.

Ziff OJ, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.

Farmacologia das Tromboses

Mônica Vinhas de Souza

Diego Chemello

Emanuel Valdemeri

Leila Beltrami Moreira

Trombose é obstrução do fluxo sanguíneo em função de formação de trombo (coágulo) que, ao se soltar parcial ou totalmente do endotélio (êmbolo) e encontrar um vaso de calibre inferior ao seu tamanho, causa obstrução a jusante do vaso chamada de embolia. As tromboses (e embolias) podem resultar em hipóxia tecidual, seguida de dano isquêmico cuja gravidade e resultado dependem do tempo de isquemia e extensão da isquemia e do tipo de tecido atingido. Por exemplo, tecido neural é mais sensível a curtos períodos de isquemia do que músculo estriado periférico. O tromboembolismo está entre as maiores causas de morbimortalidade no mundo, em associação com síndrome coronariana aguda, acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico ou hemorrágico, tromboembolismo pulmonar (TEP) e tromboses arterial e venosa. A mortalidade por TEP é mais elevada do que por infarto agudo do miocárdio (IAM), que é mais facilmente diagnosticado e tratado. A hipertensão pulmonar crônica ocorre entre 2 e 4 de cada 100 casos de TEP. A síndrome pós-trombótica das pernas, caracterizada por insuficiência venosa crônica, ocorre em até metade dos pacientes acometidos por trombose venosa profunda (TVP) ou TEP. A incidência de TVP chega a 3 por 100 pacientes hospitalizados e cerca de 20% dos AVE isquêmicos são de origem cardioembólica.

As doenças cardiovasculares (CV) e as doenças coronarianas têm entre seus fatores de risco principais o diabetes melito, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a dislipidemia

e o tabagismo. Algumas arritmias, como a fibrilação atrial, aumentam o risco de AVE isquêmicos/embólicos. Os fatores de risco clássicos para tromboembolismo venoso são: trauma ou fraturas; cirurgias em geral; cirurgia oncológica ou ortopédica de alto risco (razão de chance >10); anticoncepcional oral; terapia de reposição hormonal; gravidez e puerpério; hipercoagulabilidade e TVP prévia (risco moderado, com razão de chance de 2 a 9); idade; repouso no leito por mais de três dias; viagens prolongadas; síndrome metabólica; poluição do ar (risco baixo, com razão de chance <2) e ainda as trombofilias (congenitas ou adquiridas).

No Brasil, dados epidemiológicos indicam taxa de internação hospitalar por doença cardíaca isquêmica de 12,52 por 10 mil habitantes e uma taxa de internações em decorrência de AVE (isquêmicos e hemorrágicos) de 8,89 por 10 mil habitantes em 2012 (<http://tabnet.datasus.gov.br>). Em 2011, 103.486 pessoas morreram no Brasil por IAM e 100.751, em decorrência de AVE. A soma dos dois grupos corresponde a cerca de 20% dos óbitos registrados no ano de 2011 no Brasil (<http://tabnet.datasus.gov.br>).

As doenças tromboembólicas resultam de desequilíbrios na hemostasia, o que garante ao sangue permanecer fluido dentro dos vasos, sem perdas (hemorragias) ou obstruções (trombos). A hemostasia é resultado do equilíbrio dinâmico entre fatores endógenos pró-hemorrágicos e pró-coagulantes, com discreto predomínio de tendência pró-hemorrágica. Os processos hemostáticos envolvem endotélio vascular, proteínas da coagulação e plaquetas.

O processo de coagulação ocorre após lesão de um vaso com comprometimento endotelial e exposição de matriz subendotelial. Então, mecanismos da hemostasia são ativados promovendo vasoconstrição com redução do fluxo sanguíneo local. Concomitantemente, plaquetas são ativadas e aderem à superfície lesionada promovendo agregação plaquetária. Fatores de coagulação plasmáticos ativam a formação de fibrina, um componente do coágulo. Plaquetas aderem à trama de fibrina promovendo o tamponamento da hemorragia. Este tampão hemostático perdurará até que o tecido vascular lesado se regenere por meio de fibroblastos.

Os trombos venosos são constituídos principalmente por fibrina e hemácias, já nos arteriais, as plaquetas têm papel fundamental na hemostasia primária, na recuperação do endotélio lesado e no desenvolvimento da aterosclerose. A inflamação, os lipídios e o sistema imune são menos importantes no tromboembolismo venoso.

Farmacologia da trombose

Os antitrombóticos e anticoagulantes são classificados de acordo com o mecanismo de ação e suas particularidades clínicas, com indicações de uso extremamente abrangentes. Estão disponíveis diversos agentes de uso oral e parenteral para a utilização hospitalar ou ambulatorial. Nos últimos anos, o aparecimento de novos medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes tem revolucionado o tratamento de problemas cardiovasculares, proporcionando mais segurança aos pacientes (Tabela 29-1).

Tabela 29-1

Principais fármacos antitrombóticos e suas características

Fármacos	Mecanismo de ação	Principais indicações	Doses recomendadas	Ajuste dose IRC	Efeitos adversos
Antiagregantes plaquetários					
AAS	Inibidor da ciclooxigenase (COX)	Doença arterial coronariana estável Síndrome coronariana aguda Profilaxia 1ª e 2ª de AIT/AVE Profilaxia de eventos tromboembólicos em FA	81 a 325 mg	Não	GI: dor epigástrica, dispepsia, sangramento digestivo Anafilaxia (raro)
Ticlopidina Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor	Inibidores do receptor P2Y12	Manejo de síndromes coronarianas agudas IAM ou AVE recente (clopidogrel) Doença arterial periférica (clopidogrel) Após colocação de <i>stents</i> coronarianos	- Ticlopidina: 250 mg 2×/dia - Clopidogrel: 75 mg 1×/dia - Prasugrel: 5 a 10 mg 1×/dia - Ticagrelor: 90 mg 2×/dia	Não	Sangramentos Dispneia (ticagrelor) Púrpura trombocitopênica (ticlopidina)
Dipiridamol	Inibição das fosfodiesterases que degradam o AMP cíclico	Redução de AVE combinado ao AAS Próteses valvares cardíacas mecânicas (combinado com varfarina)	50 a 100 mg até 4×/dia	Não	Aumento do risco de sangramentos Vômitos e diarreia <i>Flush</i>
Anticoagulantes parenterais					
Heparina não fracionada	Ligação com a antitrombina III	SCA com e sem supradesnível de segmento ST Tromboembolismo: profilaxia e tratamento Profilaxia de tromboembolismo em pacientes com próteses valvulares cardíacas (tratamento endovenoso)	Dose de ataque: 2 a 5 mil UI Manutenção: 12-18 UI/kg/h Objetivo de manter o TTPa em 1,5 a 2,5× o valor de referência	Não	Sangramentos Trombocitopenia Osteoporose
Heparinas de baixo peso molecular Enoxaparina Dalteparina	Inibição do fator Xa	Mesmas da heparina não fracionada	Enoxaparina: 30 mg IV em SCA, seguido de 1 mg/kg, SC de 12/12 h. Demais indicações de 0,75 a 1,5 mg/kg Dalteparina: 2.500-5.000 UI SC 1×/dia nas profilaxias de tromboembolismo. Para tratamento de tromboembolismo ou SCA, doses variam de 120-200 UI SC de 12/12 h	Sim	Os mesmos da heparina não fracionada

Fondaparinux	Inibidor seletivo do fator Xa	Síndromes coronarianas agudas com e sem supradesnível de segmento ST Tromboembolismo: profilaxia e tratamento	5-10 mg, via SC, 1x/dia	Sim	Sangramentos Anemia
Anticoagulantes orais					
Varfarina	Inibidores da vitamina K	Profilaxia e/ou tratamento de TVP/TEP Trombos cardíacos Anticoagulação em pacientes com válvulas cardíacas	2-5 mg, VO, 1x/dia (ajuste do TP-INR em 2,0 a 3,5 – dependendo da indicação)	Não	Sangramento Alopecia Necrose cutânea
Dabigatрана Rivaroxabana Apixabana Edoxabana*	Dabigatрана: inibidor da trombina Os demais: inibidor do fator Xa	Profilaxia de tromboembolismo em pacientes com FA não valvular Profilaxia e/ou tratamento de TVP/TEP	Dabigatрана: 110 ou 150 mg de 12/12 h Rivaroxabana: 10 a 20 mg 1x/dia Apixabana: 2,5 ou 5 mg de 12/12h Edoxabana: 30 ou 60 mg 1x dia	Sim	Sangramento Dor abdominal (dabigatрана)
Fibrinolíticos					
Alteplase	Ativador de plasminogênio tecidual recombinante	AVC isquêmico, IAM com supradesnível do segmento ST. EP maciça	15 mg EV em bolus, seguidos por 0,75 mg/kg (máximo 50 mg) em 30 minutos e 0,5 mg/kg (máximo 35 mg) em 60 minutos	Não	Sangramento gastrointestinal e intracraniano arritmia de reperfusão anafilaxia (rara)
Tecnetepase	Variante do t-PA, obtido por engenharia genética, com maior afinidade pela fibrina	IAM com supradesnível do segmento ST	30 mg se <60 kg (mais 5 mg para cada 10 kg) e 50 mg se >90 kg	Não	Sangramento gastrointestinal e intracraniano arritmias cardíacas anafilaxia (rara)
Estreptoquinase	Forma o complexo plasminogênio + estreptoquinase aumentando a clivagem do plasminogênio em plasmina	IAM com supradesnível do segmento ST, EP maciça	1.500.000 UI em 30-60 minutos EV	Não	Sangramento gastrointestinal e intracraniano arritmias cardíacas reação anafilactóide

AIT: ataque isquêmico transitório; AVE: acidente vascular encefálico; FA: fibrilação atrial; GI: gastrointestinal; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica; SCA: síndrome coronariana aguda; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TP-INR: tempo de protrombina corrigido.

* Ainda sem registro na ANVISA, mas em processo de licenciamento no Brasil e já licenciado na Europa e EUA (edoxaban).

Antiagregantes plaquetários

Ácido acetilsalicílico (AAS)

O AAS é um medicamento que, em baixas doses, promove acetilação da enzima cicloxigenase tipo 1 (COX-1) plaquetária, inibindo irreversivelmente a síntese de tromboxano A₂, um agente pró-agregante plaquetário. Dessa forma, o AAS previne a formação de trombos plaquetários em diversas situações clínicas, como, por exemplo, nas síndromes coronarianas agudas. Porém, quando administrado em altas doses, perde a seletividade e inibe igualmente as enzimas do tipo 1 e tipo 2 (COX-1 e COX-2), inibindo a síntese de prostaglandinas, especialmente a prostaglandina I₂, e reduzindo dor e inflamação resultantes de diversos tipos de lesões. No entanto, a inibição não seletiva da COX é responsável pelos efeitos adversos do AAS, como o aumento do risco de erosões e úlceras pépticas resultante da redução de mecanismos protetores do trato gastrointestinal (TGI).

O AAS, um ácido fraco, é rapidamente absorvido pelo TGI, atingindo o pico plasmático em 30-40 minutos e promovendo a inibição plaquetária em torno de 60 minutos após o uso. A biodisponibilidade oral de formulações regulares é de 40%-50%, valor que é reduzido com as formulações revestidas ou tamponadas. A meia-vida plasmática (T_{1/2}) é de 15-20 minutos, o que não reflete o tempo do efeito antiplaquetário, uma vez que o AAS inibe irreversivelmente a COX-1 plaquetária, sendo necessária a produção de novas plaquetas para a síntese de novas COX-1. Aproximadamente 7 a 10 dias após a administração do fármaco ocorre interrupção do efeito antiagregante plaquetário, tempo correspondente à geração de novas plaquetas.

As doses utilizadas de AAS em diversos cenários variam de 75 mg até mais de 1 g ao dia. Os objetivos do tratamento são: diminuição de dor, febre e inflamação e prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares. Doses baixas (75 a 300 mg) promovem inibição da agregação plaquetária reduzindo desfechos cardiovasculares em diversos cenários clínicos. Por outro lado, os efeitos analgésico e antitérmico requerem doses mais elevadas (500 mg), assim como o efeito anti-inflamatório (4.000 mg/dia).

Entre os efeitos adversos mais importantes e graves do AAS estão sangramento, toxicidade TGI e reações alérgicas.

Tienopiridínicos e dipiridamol

O nucleotídeo adenosina difosfato (ADP) é liberado pelas plaquetas durante sua ativação, iniciando processos celulares que culminam com a agregação plaquetária. Os tienopiridínicos são classicamente representados por ticlopidina e clopidogrel. Mais recentemente, novos antiagregantes plaquetários foram desenvolvidos, como o prasugrel e ticagrelor. Estas medicações bloqueiam irreversivelmente o receptor P2Y₁₂, inibindo a ligação do ADP, fundamental para a ativação e a agregação das plaquetas.

A ticlopidina, o primeiro dos tienopiridínicos comercializados, encontra-se praticamente em desuso, em função de seus efeitos adversos, destacando-se neutropenia, alterações hepáticas e síndrome trombocitopênica trombótica.

Atualmente, clopidogrel é o bloqueador de receptor P2Y₁₂ mais seguro e mais utilizado, apresentando perfil de segurança maior do que o seu antecessor. Consiste em um pró-fármaco biotransformado em metabólitos ativos pelos citocromos intestinais e hepáticos. O início da ação antiagregante plaquetária é diretamente proporcional à dose e ocorre algumas horas após a sua utilização, sendo mais rápido com doses de ataque

mais elevadas (inibição máxima em 24 a 48 horas com dose de ataque de 300 mg, reduzindo-se para 2 horas com doses de ataque de 600 mg). A cinética do clopidogrel é variável e não linear, com marcada redução da depuração do fármaco após repetidas administrações; assim como para o AAS são necessários 7-10 dias de interrupção do fármaco para que ocorra interrupção do efeito antiagregante plaquetário, tempo correspondente à geração de novas plaquetas. A observação deste período de retirada do fármaco é extremamente importante para a redução do risco de sangramento em procedimentos cirúrgicos, como no caso da cirurgia de revascularização do miocárdio. Doses de manutenção são geralmente de 75 mg em tomada única diária, independentemente da função renal. As principais indicações de uso são: redução de eventos CV em pacientes de alto risco ou com doença cardiovascular conhecida e profilaxia de trombose aguda após implante de *stents* coronarianos. O efeito adverso mais importante é o sangramento, com risco de aproximadamente 1%, sem aumento de sangramento em sistema nervoso central (SNC). Alguns pacientes apresentam resistência ao clopidogrel determinada por mecanismos genéticos. Recentemente, ensaios clínicos mostraram vantagens de duas novas medicações antiplaquetárias, prasugrel e ticagrelor, que já se encontram em diretrizes de uso na prática clínica.

O dipiridamol é agente antiagregante plaquetário e vasodilatador, apresentando mecanismo de ação controverso. Sua biodisponibilidade oral é bastante variável, tem alta ligação com proteínas plasmáticas, metabolização hepática e circulação êntero-hepática. No ensaio clínico ESPRIT, demonstrou-se que o dipiridamol, combinado com AAS, reduz a recorrência de AVE. Também é indicado, em combinação com varfarina, para pacientes com próteses valvares mecânicas.

Anticoagulantes

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF), um fármaco clássico, é um mucopolissacarídeo heterogêneo com efeitos anticoagulantes extremamente complexos. Sua principal característica é a ligação com a antitrombina (AT), um inibidor endógeno de vários dos fatores pró-coagulantes, o que potencializa sua atividade. Os complexos HNF-AT inativam a trombina (Fator IIa), além dos fatores Xa, IXa, XIa e XIIa. Além disso, inibem a agregação plaquetária mediada por trombina. A heterogeneidade da molécula de heparina, bem como das interações apresentadas, determina grande variabilidade no efeito anticoagulante.

A HNF não é absorvida pelo trato gastrointestinal, devendo ser administrada pela forma parenteral (intravenosa contínua ou subcutânea). Apresenta início de ação imediato, e é eliminada em duas fases: uma rápida, após adesão endotelial, por macrófagos, é predominante e saturável; e uma lenta, via renal. $T_{1/2}$ por via endovenosa contínua é de 60 a 90 minutos. Por isso, a eficácia anticoagulante da HNF é baseada principalmente na dose administrada. Dessa forma, os melhores regimes de tratamento para trombozes venosas são aqueles com injeção endovenosa em *bolus* (5.000 UI), seguida de infusão contínua de 18 mL/kg/h. Tais valores são ligeiramente menores para pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA). Como o efeito tende a variar entre pacientes, recomenda-se controle periódico dos níveis de anticoagulação, por meio da

dosagem do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), que deve ser mantido entre 1,5 e 2,5 vezes os valores de controle. Para essa finalidade, alguns nomogramas e tabelas foram desenvolvidos e ainda utilizados na prática. Entre os efeitos adversos da HNF, sangramento é o mais importante, além da indução de formação de complexos imunológicos com as plaquetas com consequente trombocitopenia. Seu uso crônico interfere no metabolismo ósseo, aumentando o risco de osteoporose e fraturas. Entre as vantagens da HNF, destaca-se o menor $T_{1/2}$ plasmático, bem como a presença de antídoto (sulfato de protamina) para rápida reversibilidade de ação. As principais indicações de uso da HNF são: profilaxia e tratamento de trombose venosa e embolia pulmonar e nas SCA.

Heparinas de baixo peso molecular (HBPM)

As heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM) são moléculas derivadas da HNF submetidas a processo de despolimerização resultando em redução substancial do peso molecular (cerca 1/3 do peso molecular da HNF). Esse processo reduz a ligação a proteínas plasmáticas e teciduais, aumentando o $T_{1/2}$ plasmático, tornando a relação dose-resposta mais previsível. Essas características contribuem para a preferência de uso clínico desses compostos, em detrimento da HNF. O principal efeito anticoagulante ocorre por inibição do Fator Xa, embora exista alguma atividade inibidora direta na trombina.

Diversos compostos foram desenvolvidos e aprovados para uso comercial, sendo os mais conhecidos a enoxaparina, a dalteparina, a tinzaparina e a nadroparina. Apresentam biodisponibilidade de 90% por via subcutânea, tendo $T_{1/2}$ plasmático de 3 a 6 horas. Em razão da previsibilidade do efeito anticoagulante, a monitorização laboratorial não é recomendada de rotina, e pode ser feita em casos especiais (obesidade, insuficiência renal, gestação), sendo o teste preconizado a dosagem dos níveis de Anti-Xa. Por apresentarem um $T_{1/2}$ maior, não necessitam de infusão contínua. A eliminação é predominantemente renal, podendo haver necessidade de ajuste em casos de insuficiência renal. A taxa de depuração de creatinina <30 mL/min constitui-se em contraindicação para seu uso, principalmente pelo risco aumentado de sangramento. Ao contrário da HNF, as HBPM não possuem antídoto para reversão rápida de efeito, tendo a protamina efeito clínico não definido até o momento. Sangramento é o efeito adverso mais importante. A incidência de trombocitopenia e osteoporose são menores em comparação com a HNF. As principais indicações de uso das HBPM são: profilaxia e tratamento de trombose venosa e embolia pulmonar e nas SCA.

Fondaparinux

O fondaparinux é um pentassacarídeo sintético, inibidor seletivo do Fator Xa, com potência aproximadamente sete vezes maior que as HBPM, sendo o único dessa classe aprovado para uso em síndromes coronarianas agudas. Apresenta biodisponibilidade de 100% por via subcutânea, com início de ação imediato e $T_{1/2}$ plasmático de 17 horas, razão pela qual é administrado uma vez ao dia. A dose usual varia entre 2,5 e 10 mg,

não sendo necessária a monitorização laboratorial dos níveis de anti-Xa. A excreção é renal, sendo contraindicado em pacientes com depuração de creatinina <30 mL/min. Pacientes de muito baixo peso e idosos devem ter sua dose ajustada. Tem como vantagem não causar trombocitopenia. As principais indicações são nas síndromes coronarianas agudas, bem como na profilaxia e no tratamento da trombose venosa e da embolia pulmonar.

Inibidores diretos da trombina de uso parenteral (IDT)

Ao contrário das heparinas, os IDT não necessitam de um cofator para exercer a atividade anticoagulante. Diversos compostos dessa classe são comercializados para uso, principalmente nos casos de trombocitopenia induzida por heparina. Por inibirem a trombina, causam aumento do TTPa, sendo a monitorização recomendada. As hirudinas (lepirudina e desirudina) são polipeptídeos recombinantes, de uso parenteral, aprovadas em alguns países para tratamento ou profilaxia de trombose venosa. São fármacos eliminados por via renal, assim como a bivalirudina, outro polipeptídeo sintético análogo à hirudina aprovado para uso nas SCA. O argatrobam é um inibidor competitivo da trombina, aprovado para uso em casos de SCA e que apresenta metabolismo predominante hepático.

Antagonistas da vitamina K

Representados principalmente pela varfarina e pela femprocumona, inativam a vitamina K nos microsossomos hepáticos, interferindo dessa forma na formação de fatores de coagulação dependentes dessa vitamina (protrombina, VIIa, IXa, Xa). Além disso, inibem a formação de fatores anticoagulantes regulatórios, como proteínas C e S, e têm potencial efeito pró-coagulante inicial, de mais curta duração quando comparado ao efeito anticoagulante.

A varfarina é o antagonista da vitamina K mais utilizado, sendo uma mistura racêmica de dois isômeros ativos. É um fármaco altamente absorvido pelo TGI, ligando-se à albumina plasmática (hidrossolúvel). Ela atinge a concentração máxima após 90 minutos da administração, com $T_{1/2}$ plasmático variando de 36 a 42 horas. A metabolização da varfarina é hepática via enzima CYP2C9. Variantes genéticas da CYP2C9 ou da expressão da enzima VKORC1 (*Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1*), em associação com a deficiência de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, podem requerer ajuste de dose para populações específicas. Enquanto asiáticos expressam menos VKORC1, necessitando de menor dose de varfarina, algumas populações afrodescendentes ou de origem judaica apresentam maior expressão da enzima, o que requer maiores doses do fármaco em questão para a obtenção de efeito terapêutico. Variações também podem ser decorrentes do consumo de vitamina K em alimentos, como os vegetais, principalmente folhas verdes, e do uso excessivo de álcool. Recomenda-se que os pacientes evitem o consumo excessivo de alimentos ricos em vitamina K, ingerindo-os em quantidades relativamente constantes. O uso associado com outros fármacos pode modificar a absorção, a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina, especialmente com aqueles que compartilham rotas de metabolismo semelhantes.

A monitorização dos níveis de anticoagulação é obtida por meio da avaliação do tempo de protrombina (TP), respondendo pela redução da atividade dos fatores de coagulação II (protrombina), VII e X. A monitorização em segundos não é recomendada, em virtude da diferença de sensibilidade entre os diversos reagentes (tromboplastina) utilizados. Em razão disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu um modelo de calibração, ainda usado, que expressa o valor de anticoagulação pelo índice internacional normatizado (INR ou RNI). Essa uniformização permite que reagentes com sensibilidade diferente possam ter seu resultado expresso em um mesmo número, de entendimento universal. O controle dos níveis de anticoagulação é feito pelo médico assistente ou por clínicas especializadas em anticoagulação. O objetivo é manter a anticoagulação no alvo terapêutico em 100% do tempo, reduzindo assim a incidência de complicações. Entretanto, na prática clínica e nos ambientes de estudos bem controlados, esses níveis podem atingir cerca de 50%.

O alvo do INR preconizado varia de acordo com a indicação. Em função de o risco de sangramento ser crescente com o aumento do INR, o tratamento usualmente objetiva a obtenção dos menores níveis plasmáticos terapêuticos associados a benefício. O INR usualmente está em torno de 2 a 3 para a maioria das indicações, à exceção de pacientes com válvulas metálicas em posição mitral, nos quais o INR preconizado é de 2,5 a 3,5. Na grande maioria dos pacientes, tais valores são obtidos com o uso de doses diárias de 5 a 10 mg. A redução da dose é geralmente necessária em pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal ou hepática, desnutrição e abuso de álcool.

Entre as complicações associadas com AVK, a mais grave é sangramento, com risco proporcionalmente mais elevado naqueles pacientes com INR maior que 5. O maior risco de sangramento é no trato gastrointestinal e o mais preocupante é no SNC, o qual pode ocorrer mesmo com INR em faixa terapêutica. Outras complicações raras que podem ocorrer são necrose epidérmica e gangrena de membros, associadas à inibição inicial da síntese de proteínas anticoagulantes C e S.

Novos anticoagulantes

Inibidores diretos da trombina de uso oral (IDT)

Os IDT bloqueiam a atividade da trombina em dois sítios, livre no plasma e ligada ao trombo, e conseqüentemente impedem a conversão do fibrinogênio em fibrina, diminuindo a geração de fibrina e bloqueando uma etapa crucial no mecanismo de trombose.

A ximelagatrana, primeiro IDT, teve seu uso limitado em razão do elevado risco de hepatotoxicidade. O etexilato de dabigatrana, IDT competitivo e altamente seletivo, mostra eficácia no tratamento de trombose venosa profunda e na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial. É absorvido pelo trato gastrointestinal como pró-fármaco, hidrolisado e metabolizado em dabigatrana. Sua biodisponibilidade é cerca de 6,5%, atingindo máximas concentrações após 2 horas de sua ingestão. A $T_{1/2}$ plasmática é de 12 a 17 horas, sendo 80% do fármaco excretado por via renal. É mais bem absorvida em pH ácido, e a ingestão com alimentos não afeta sua absorção. Interações medicamentosas são observadas com fármacos metabolizados pelo sistema CYP3A4 do citocromo P450, como: rifampicina, anticonvulsivantes (fenitoína,

carbamazepina, fenobarbital), antifúngicos imidazólicos e dronedarona. O ajuste de doses faz-se necessário com o uso concomitante de verapamil, amiodarona, quinidina, eritromicina e claritromicina. A monitorização do INR não é necessária, apesar de o fármaco alterar os testes de coagulação usuais (TP, TTPa, TT). As doses usuais variam de 75 mg a 150 mg duas vezes ao dia, necessitando de ajuste para pacientes idosos e com perda de função renal. Pacientes com depuração de creatinina (ClCr) abaixo de 30 mL/min não devem receber a medicação, em função dos elevados riscos de sangramento. A dabigatrana apresenta antídoto específico, o Idarucizumab, um fragmento de anticorpo (Fab) que se liga à dabigatrana e seus metabólitos com maior afinidade do que a ligação dabigatrana-trombina, revertendo de maneira imediata os seus efeitos anticoagulantes. O idarucizumab mostrou-se eficaz na reversão dos efeitos anticoagulantes em contexto clínico no estudo RE-VERSE AD, o qual mostrou sua aplicabilidade clínica em situações de sangramento grave ou em necessidade de reversão imediata do efeito anticoagulante. Seu uso foi recentemente aprovado para uso em países norte-americanos, não estando até o momento disponível no Brasil. Na ausência do antídoto específico, o fator VIIa recombinante ou o concentrado de complexo protrombínico podem ser usados com resultados satisfatórios. A hemodiálise remove de 62% a 68% do fármaco circulante, sendo uma alternativa para casos de maior risco de morte. Se ingestão recente, o uso de carvão ativado reduz a absorção no TGI.

Inibidores do fator X ativado (Xa) (IDFXa)

Os IDFXa ligam-se diretamente ao fator Xa. Estes agentes têm atividade antitrombótica específica para o fator Xa, sem interação ou efeito sobre outros fatores da via intrínseca/extrínseca da coagulação. Não apresentam efeitos indesejáveis, como trombocitopenia. Devido à sua capacidade de inibir o fator Xa no complexo protrombinase, assim como coágulos ligados ao fator Xa, exerce maior controle sobre a formação e a progressão de trombos, favorecendo maior eficácia clínica.

Estudos clínicos têm mostrado eficácia da rivaroxabana na prevenção de eventos tromboembólicos nos pacientes com fibrilação atrial em tratamento e prevenção de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A rivaroxabana é um inibidor competitivo e altamente seletivo do fator Xa e apresenta 100% de biodisponibilidade oral quando ingerida com alimentos, reduzindo-se para 66% quando ingerida em jejum. Atinge concentrações máximas em 2 a 4 horas, com 92% a 95% do fármaco ligado a proteínas plasmáticas. A $T_{1/2}$ plasmática da rivaroxabana é de 5 a 13 horas. A enzima CYP3A4 do sistema citocromo P450 é fundamental no metabolismo e na eliminação da rivaroxabana; sendo que 65% da via de eliminação é por excreção hepática, e o restante, excreção renal. Tal fato justifica a necessidade de ajuste de doses em caso de insuficiência hepática ou renal (ClCr <50 mL/min). Fármacos que inibem a CYP3A4 aumentam o risco de sangramento, como antifúngicos imidazólicos, inibidores de protease (p. ex., ritonavir) e rifampicina. Por outro lado, a administração concomitante com indutores da CYP3A4 reduz seus níveis, como com anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital). As doses utilizadas variam de 5 a 20 mg, sendo administradas uma vez ao dia. O perfil farmacológico previsível permite administração em doses fixas, sem necessidade de monitorização, embora altere exames de coagulação

(TP, TTPa). Entre os efeitos adversos, o sangramento é o mais comum, principalmente no TGI. A incidência de sangramentos maiores é de no máximo 0,7%, sendo que 3,3% dos casos são clinicamente relevantes. Em comparação com a varfarina, apresenta menor incidência de sangramento no SNC.

Estudos clínicos têm mostrado a eficácia da apixabana na prevenção de eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial e no tratamento e na prevenção de trombose venosa profunda e embolia pulmonar. A apixabana, um inibidor competitivo e altamente seletivo do fator Xa, tem boa biodisponibilidade oral, não sofrendo influência de alimentos. Atinge concentrações máximas em 3 a 4 horas, com 87% do fármaco ligado a proteínas plasmáticas. A $T_{1/2}$ plasmática é de 12 horas. A excreção hepática representa 73% da via de eliminação, e o restante é excretado pelos rins. O ajuste de doses é necessário de acordo com uma combinação de pelo menos dois de três critérios clínicos, a saber: peso <60 kg, idade >80 anos e creatinina sérica >1,5 mg/dL.

O sistema CYP3A4 do citocromo P450 é fundamental no metabolismo e na eliminação da apixabana. Portanto, do mesmo modo que os demais anticoagulantes, deve ser utilizada com cautela em pacientes hepatopatas ou em uso de antifúngicos imidazólicos e de anticonvulsivantes.

As doses utilizadas variam de 2,5 a 5 mg, duas vezes ao dia, com perfil farmacológico previsível permitindo administração em doses fixas, sem necessidade de monitorização. Apesar disso, à semelhança dos demais anticoagulantes de nova geração, altera os exames de TP e TTPa. Entre seus efeitos adversos, o sangramento é o mais comum, porém constitui-se em fármaco seguro e com baixa incidência de sangramentos maiores.

A edoxabana é um inibidor direto e reversível de trombina, de uso oral, com perfil farmacocinético linear e previsível, biodisponibilidade oral de 62%, atingindo concentrações máximas em 1 a 2 horas. A $T_{1/2}$ plasmática é de 9 a 11 horas e a excreção é dividida de modo balanceado entre fígado e rins. Apenas uma pequena parte é dependente do CYP3A4 do citocromo P450. A dose usual é de 60 mg, sendo reduzida para 30 mg em casos selecionados.

A eficácia desse fármaco foi testada em ensaio clínico randomizado multicêntrico com mais de 21 mil pacientes (ENGAGE AF-TIMI 48), no qual se mostrou não inferior à varfarina para prevenção de eventos tromboembólicos em fibrilação atrial não valvar e redução da incidência de sangramento em SNC. Andexane alfa é o antídoto específico para os antagonistas do Fator Xa. Reverte o efeito anticoagulante em minutos, tendo sido testado em voluntários sadios em uso de rivaroxabana e apixabana. Os resultados promissores dos estudos iniciais devem contribuir em breve para a aprovação clínica dessa medicação.

Sinais e sintomas

Sinais e sintomas de TVP incluem edema em membros inferiores, empastamento muscular (acúmulo de líquidos na musculatura, causando compressão dos nervos) com dor à apalpação, dilatação do sistema venoso superficial e aumento de temperatura. Sua principal complicação é o TEP, sendo que em cerca de 90% destes pacientes os êmbolos são originários de vasos profundos da circulação proximal dos membros inferiores.

Manifesta-se por sintomas inespecíficos, como dispneia de início súbito, dor torácica e hipoxemia, podendo levar à morte. Assim, os objetivos terapêuticos da TVP são alívio dos sintomas, redução de recorrência e sequelas pós-trombóticas, bem como prevenção de TEP e morte.

A seguir apresentamos dois casos clínicos que descrevem as apresentações mais comuns de tromboembolismo, discutindo seu manejo.

Caso clínico 1: tromboembolismo pulmonar

J. R., 66 anos, afrodescendente, aposentado de auxiliar de serviços gerais, chegou à emergência com queixa de dor torácica acompanhada de dispneia de início súbito há cerca de 30 minutos, palpitação e ansiedade. Na sua história médica pregressa referiu HAS e diabetes melito tipo 2 há 24 anos, IAM há 4 anos e insuficiência cardíaca compensada em classe funcional II. Faz uso regular de diurético tiazídico, betabloqueador, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), AAS e glibenclâmida. Na última semana vinha acamado em função de um quadro gripal. Ao exame físico apresenta: PA: 130/82 mmHg, FC: 116 bpm, FR:28 rpm, PaO₂: 90%; TAX: 36°C, AC: ritmo regular, presença de quarta bulha, com sopro sistólico em foco aórtico. AP: MV presente, diminuído em bases, sem estertores. Abd: RHA + , depressível, indolor. MMII: bem perfundidos, edema +/4, simétrico. Eletrocardiograma mostra desvio do eixo para a direita, e a dosagem de D-dímeros está elevada. Tomografia computadorizada mostra alterações na perfusão pulmonar. Com base no quadro clínico e nos exames complementares foi estabelecido diagnóstico de embolia pulmonar.

Diante do diagnóstico provável ou confirmado de TEP, na ausência de contraindicações (Tabela 29-2) que tornem os riscos de sangramento maiores que o potencial benefício em prevenir recorrência e morte, deve ser instituída anticoagulação com fármaco de rápido início de ação. A heparina atende a esse requisito, tem eficácia demonstrada e larga experiência de uso que a tornam primeira escolha no tratamento inicial (cinco a sete dias) de TVP e TEP, com transição para anticoagulante oral (ACO), iniciado no primeiro ou no segundo dia e mantido por no mínimo 90 dias (Tabela 29-3). A dose de varfarina deve ser aumentada progressivamente até atingir o INR-alvo, que para J. R. é entre 2 e 3.

Tabela 29-2

Contraindicações para uso de anticoagulantes e trombolíticos

Fármaco	Contraindicação
Cumarínicos	Sangramento ativo clinicamente significativo, hipersensibilidade, endocardite bacteriana aguda, disfunção renal severa (depuração da creatinina <30 mL/min)
HNF	Hepatopatias graves, coagulopatias graves, aneurisma cerebral ou aórtico com dissecção, sangramento patológico ativo, gestantes, hipersensibilidade
HBM	Sangramento ativo ou coagulopatia grave, alto risco para sangramentos de difícil controle, úlcera gastroduodenal ativa, hemorragia cerebral recente, plaquetopenia, endocardite bacteriana aguda, hipersensibilidade
Fondaparinux	TFGe <20 mL/min, sangramento ativo ou coagulopatia, hipersensibilidade, endocardite bacteriana aguda,

a p a r i n i c i a s	gestantes, lactantes, crianças
Dabi ga tr an a	Sangramento ativo ou diátese hemorrágica, AVE isquêmico ou hemorrágico extenso nos últimos 6 meses, prótese valvar, TFGe <30 mL/min, uso concomitante de cetoconazol
Rivar ox ab an a	Sangramento ativo, AVE isquêmico ou hemorrágico nos últimos 6 meses, doença hepática com coagulopatia associada, TFGe <30 mL/min, insuficiência renal aguda, uso concomitante de cetoconazol e ritonavir
Apix ab an a	Sangramento ativo, AVE isquêmico ou hemorrágico nos últimos 6 meses, doença hepática com coagulopatia associada, TFGe <15 mL/min, gestantes, uso concomitante de cetoconazol e ritonavir
Trom b ol íti co s	Qualquer sangramento intracraniano prévio, AVE isquêmico nos últimos 3 meses, neoplasia de SNC, TCE, sangramento ativo ou diátese hemorrágica, malformação arteriovenosa cerebral, dissecção aguda de aorta, discrasias sanguíneas

AVE: acidente vascular encefálico; SNC: Sistema nervoso central; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; TCE: trauma cranioencefálico

Tabela 29-3

Tratamento farmacológico de tromboembolismo venoso (TEP, TVP)

Fármaco	Dose	Indicação
HNF	EV: 5.000 UI (<i>bolus</i> IV) + 30.000 UI em 24 h ou 80 UI/kg (bólus IV) + 18 UI/kg/h em infusão contínua SC: 5.000 UI (<i>bolus</i>) + 17.500 UI 12/12 h no primeiro dia + ajustes posteriores TTP- alvo entre 1,5 a 2,5× acima do normal, após 6 h do início	Tratamento inicial de TEV
HBP M	Enoxaparina 1 mg/kg SC de 12/12 h	Tratamento inicial de TEV
Varfarina	Dose inicial 5mg/dia e ajustes conforme INR. (Iniciada junto à HNF ou HBPM e mantida até pelo menos 3 meses [§] – INR-alvo entre 2-3)	Tratamento de longo prazo TEV
Fondaparinux	7,5 mg/dia (pacientes entre 50-100 kg) 5 mg/dia (pacientes <50 kg) 10 mg (pacientes >100 kg)	Tratamento inicial de TVP
Dabigatran	150 mg 12/12 h VO	Tratamento de TEV agudos ou crônicos
Rivaroxabana	15 mg 12/12 h nos primeiros 21 dias e 20 mg/dia após (por 3, 6 ou 12 meses, a critério médico VO	Tratamento de TEV agudos (sem anticoagulação parenteral inicial) ou crônicos

HNF: heparina não fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda; TTP: tempo de tromboplastina parcial; INR: índice internacional normatizado; EV: via endovenosa; SC: via subcutânea; VO: via oral.

* Pacientes que devem usar mais de três meses de varfarina: primeiro episódio de TVP proximal de membros inferiores, com baixo-moderado risco de sangramento; TVP de repetição, com baixo-moderado risco de sangramento; portadores de câncer em atividade, com baixo-moderado risco de sangramento.

Entre os diferentes tipos de heparinas, não há evidência de que um representante seja mais eficaz, embora as HBPM sejam mais seguras. As HBPM foram comparadas à HNF em ensaios clínicos de não inferioridade. Diferentemente da heparina não fracionada (HNF), não exigem a monitorização do tempo de tromboplastina parcial ativada por terem maior biodisponibilidade e previsibilidade de resposta, além de menor risco de sangramento e plaquetopenia (Tabela 29-1). A heparina deve ser mantida por cinco a sete dias, com ponte para anticoagulante que, se possível, deve ser iniciado nas primeiras 24 horas e mantido por pelo menos três meses. O início prematuro de varfarina, sem preparo com heparina, pode intensificar a hipercoagulabilidade em função da curta meia-vida dos fatores anticoagulantes. A heparina deve ser mantida até que se obtenham dois valores de INR entre 2 e 3, no intervalo de 24 horas (Tabela 29-3).

J. R. teve boa evolução clínica, recebendo alta hospitalar com prescrição de varfarina por três meses e recomendações em relação à dieta, uma vez que a vitamina K presente principalmente em vegetais verdes reduz o efeito anticoagulante por interação farmacodinâmica.

A varfarina é metabolizada pelo fígado e apresenta importantes interações medicamentosas que devem ser levadas em conta em todo paciente com prescrição deste anticoagulante (Tabela 29-1). Neste caso, a imobilização superior a três dias levou à formação de trombo nas veias ilíacas, identificado pela ultrassonografia. Apesar de não ter havido sintomas típicos de TVP, foi a origem do êmbolo que provocou o TEP. Quando diagnosticada, a TVP proximal também é tratada com anticoagulação por pelo menos 90 dias (anticoagulação de longo prazo) para prevenção de embolia pulmonar e redução do risco de síndrome pós-trombótica nos membros inferiores (Tabela 29-3). A decisão de estender a anticoagulação além de três meses deve levar em conta o risco individual de recorrência *versus* de sangramento. Pacientes com risco aumentado de TVP devem receber profilaxia com medidas não farmacológicas (mobilização precoce, meias elásticas, compressão pneumática) ou heparinas em baixas doses se risco moderado a alto (Tabela 29-4).

Tabela 29-4

Profilaxia farmacológica de tromboembolismo venoso

Fármaco	Dose	Indicação
HNF	5.000 UI, SC, de 8/8 h ou 12/12 h	Pacientes de alto risco para TVP* imobilizados ou hospitalizados ou de baixo risco internados por AVC isquêmico e/ou cirurgia de quadril
HBPM	Enoxaparina 40mg/dia SC	Pacientes de alto risco para TVP* imobilizados ou hospitalizados

Varfarina	2,5 a 5mg/dia, VO ajustada para INR-alvo	Como alternativa em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas com contra-indicação para uso de heparinas
Fondaparinux	2,5mg/dia SC	Pacientes de alto risco para TVP*
Dabigatran	Prótese de joelho: 150mg/dia, VO, por 14 dias Prótese de quadril: 220mg/dia VO, por 28-35 dias	Pacientes hospitalizados ou imobilizados pós-cirurgia de prótese de joelho ou quadril
Rivaroxabana	10mg/dia VO	Pacientes hospitalizados ou imobilizados pós-cirurgia de prótese de joelho ou quadril
Apixabana	2,5mg VO, 12/12h	Pacientes hospitalizados ou imobilizados pós-cirurgia de prótese de joelho ou quadril

HNF: heparina não fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; INR: índice internacional normalizado; TVP: trombose venosa profunda; SC: via subcutânea; VO: via oral.

* Alto risco para TVP: tromboembolismo prévio, trombofilias conhecidas, índice de massa corporal acima de 40 kg/m² (obesidade grau 3), câncer ativo, cirurgias de grande porte recente há menos de um mês.

Caso clínico 2: AVE isquêmico

P. L. tem história de IAM há cerca de um ano, em uso de antiagregantes plaquetários, betabloqueador e estatina para prevenção secundária de infarto do miocárdio. Chegou ao serviço de emergência trazido por familiares, que informaram que P. L. apresentou mal súbito durante o almoço, com perda da força no membro superior direito e desvio da comissura labial para esquerda há cerca de 40 min. Ao exame encontra-se confuso, disártrico e hemiparético à direita.

Diante do quadro clínico sugestivo de AVE deve ser realizada rapidamente tomografia computadorizada de crânio para afastar hemorragia ou processo expansivo. Diante do exame de imagem compatível com AVE isquêmico, na ausência de contra-indicação deve ser realizada trombólise farmacológica com alteplase. A anticoagulação com heparina e a trombólise com estreptoquinase não se mostraram eficazes no manejo de AVE isquêmico, pois o aumento de sangramento grave anula potencial benefício. O alteplase administrado em até 4,5 horas do início dos sintomas, como é o caso de P. L., diminui sequela neurológica grave no período de seis meses, sem modificar mortalidade. Também deve ser feita prevenção secundária de novo AVE isquêmico com AAS em dose de 75 a 150 mg/dia, instituída precocemente. A associação de dipiridamol de liberação prolongada aumenta em 20% o benefício do AAS. Nos casos de AVE cardioembólico, particularmente associado à fibrilação atrial, está indicada anticoagulação oral para prevenção primária e secundária se CHADS-2 igual ou maior a 2.

Referências

Agno W, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*.

- 2012;141:44S–88S.
- Agnelli G, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:165–169.
- Agnelli G, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92:1212–1220.
- Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012;17:266–276.
- Amsterdam EA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344–426.
- Anderson DR, et al. Efficacy and cost of low-molecular-weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med*. 1993;119:1105–1112.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med*. 2001;345:1305–1310.
- Berwaerts J, Dijkhuizen RS, Robb OJ, Webster J. Prediction of functional outcome and in-hospital mortality after admission with oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2000;31:2558–2562.
- Bozzato S, Rancan E, Ageno W. Fondaparinux for the treatment of superficial vein thrombosis in the legs: the CALISTO study. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:835–837.
- Campbell IA, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334:674.
- Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*. 1988;208:227–240.
- Cohen AT, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325–329.
- Connolly SJ, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029–2037.
- Connolly SJ, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–817.
- Deitcher SR, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2006;12:389–396.
- Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000;160:181–188.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141: e89S–119S.
- Investigators EINSTEIN, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510.
- EINSTEIN – PE Investigators., et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary

- embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287–1297.
- EINSTEIN Investigators., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510.
- ESPRIT Study Group., et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2006;367:1665–1673.
- Friedman RJ, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res*. 2010;126:175–182.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JL, Samama MM. American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e24S–43S.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JL, Samama MM. American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e24S–43S.
- Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–2104.
- Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012;25:235–242.
- Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999;130:8009.
- Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
- Heidbuchel H, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34:2094–2106.
- Higashi MK, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287:1690–1698.
- Higashi MK, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*. 2002;287:1690–1698.
- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. American Heart Association Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994–3018.
- Holbrook AM, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005;165:1095–1106.
- Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Büller HR, Cate JW. ten. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1992;116:279–284.
- Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb. Haemost.* 2011;105:245–253.
- ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Res*. 2014;134:931–938.
- Kearon C, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2006;296:935–942.
- Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141: e419S-94S.
- Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time

- ratio. *Thromb Haemost.* 1983;49:238–244.
- Lassen MR, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363:2487–2498.
- Lazo-Langner A, Rodger MA, Wells PS. Lessons from ximelagatran: issues for future studies evaluating new oral direct thrombin inhibitors for venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2009;15:316–326.
- Leyvraz PF, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 1983;309:954–958.
- Linkins LA, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e495S–530S.
- Loebstein R, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood.* 2007;109:2477–2480.
- Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation.* 2007;115:2196–2207.
- Millican EA, et al. Genetic-based dosing in orthopedic patients beginning warfarin therapy. *Blood.* 2007;110:1511–1515.
- Müller I, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart Br Card Soc.* 2001;85:92–93.
- Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:5–10.
- Palareti G, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet Lond Engl.* 1996;348:423–428.
- Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J. Med.* 2011;365:883–891.
- Pollack CV, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *NEJM.* 2015;373:511–520.
- Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A. Galilei Investigators Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:1077–1083.
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a 'standard care' nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:874–881.
- Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med.* 1996;156:1645–1649.
- Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:841–844.
- Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342–2352.
- Shen AYJ, et al. Racial/Ethnic differences in ischemic stroke rates and the efficacy of warfarin among patients with atrial fibrillation. *Stroke J Cereb Circ.* 2008;39:2736–2743.
- Siegel DM, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *NEJM.* 2015;373:2413–2424.
- Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:47–59.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre

- study. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:259–268.
- Turpie AGG, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;373:1673–1680.
- Turpie AGG, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost.* 2011;105:444–453.
- van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med.* 1993;153:1557–1562.
- van Ryn J, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2019;103:1116-27.
- van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest.* 2006;129:1155–1166.
- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. American College of Chest Physicians Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest.* 2008;133: 340S-S380.
- White HD, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167:239–245.
- Zauber NP, Stark MW. Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and a history of warfarin necrosis. *Ann Intern Med.* 1986;104:659–660.

Farmacologia das Dislipidemias

Marina Beltrami Moreira

Leila Beltrami Moreira

Emanuel Valdemeri

Lipoproteínas são complexos formados por proteínas (apolipoproteínas) e lipídios encontrados na circulação sanguínea e linfática. Subtipos de apolipoproteínas exercem diferentes funções ao transportarem colesterol, triglicerídeos e outros lipídios do sistema gastrointestinal (p. ex., fígado) para os tecidos periféricos (p. ex., tecido adiposo e musculatura estriada) e vice-versa.

Anormalidades do metabolismo de lipídios, chamadas dislipidemias, são muito prevalentes: 22% dos adultos que vivem em cidades com mais de 100 mil habitantes no Brasil têm níveis séricos de colesterol >225 mg/dL (um dos pontos de corte previamente usados para definir hipercolesterolemia). Segundo levantamentos em grandes cidades brasileiras, uma em cada três pessoas com mais de 45 anos tem hipercolesterolemia. Concentrações anormalmente altas de lipoproteínas na circulação podem se manifestar como depósitos anormais em tecidos (xantomas e xantelasmas) e pancreatite (especialmente na hipertrigliceridemia). As indicações de intervenção médica sobre as dislipidemias se expandiu significativamente com a descoberta do colesterol (especialmente LDL) como fator de risco e alvo terapêutico nas doenças cardiovasculares.

Fármacos utilizados em dislipidemia

Diversas classes de fármacos estão disponíveis para tratamento das dislipidemias. Eles variam na sua eficácia na redução dos níveis de colesterol LDL e de triglicerídeos, e

alguns apresentam também potenciais vantagens na elevação do colesterol HDL. Da mesma forma, há variação significativa de eficácia na prevenção de risco cardiovascular entre classes de fármacos. Mesmo entre estatinas, há diferenças de eficácia dependendo da intensidade de tratamento. O perfil de efeitos adversos também é heterogêneo, e fatores como idade e função renal são importantes na escolha do fármaco. As classes de fármacos estão resumidas na [Tabela 30-1](#) e os locais de ação estão apresentados na [Figura 30-1](#).

Tabela 30-1

Fármacos utilizados no tratamento das dislipidemias

Classe	Mecanismo de ação	Exemplos	Doses	Efeitos sobre colesterol	Efeitos adversos comuns
Estatinas	Inibição da HMG CoA redutase: ↑captação do colesterol circulante	Sinvastatina	20 a 40 mg – redução moderada	↓LDL 30-40%	Miopatia e toxicidade hepática
		Rosuvastatina	20 a 40 mg – redução intensa	↓LDL >40 %	
Fibratos	Ativação dos receptores PPARs: ↑hidrólise dos triglicerídeos e síntese de HDL	Fenofibrato	160 e 200 mg 250 mg	↑HDL 5%-30% ↓TG 10%-30%	↓função renal ↑efeitos de dicumarínicos; miopatia (genfibrozila)
		Ciprofibrato	100 mg	↑HDL 5%-30% ↓TG 15%-45%	
Resinas	Ligação com sais biliares: ↓absorção enteral de colesterol	Colestiramina	4 a 24 g/dia	↓LDL 5%-30% (dose-dependente)	Constipação (25%) ↑ TG em pacientes com TG > 400 mg/dL
Niacina	Receptor GPR109A: ↓liberação de ácidos graxos livres Enzima DGAT-2: ↓LpA e aumento de HDL.	Niacina (ácido nicotínico ou vitamina B3)	250 a 2.000 mg	↓ LDL 5%-25% ↓TG 20%-50% ↑HDL até 30%	Reações cutâneas (prurido e vasodilatação), diarreia, náusea, hepatotoxicidade, hiperuricemia e hiperglicemia. Pouco tolerada
Ezetimiba	↓absorção intestinal de colesterol via receptores Niemann-Pick C1-like protein 1	Ezetimiba	10 mg	↓LDL 10%-25%	Dor abdominal, diarreia, flatulência, mialgia e toxicidade hepática
Ácidos graxos ômega-3	↓secreção de VLDL e ↑degradação de apolipoproteína B	Ômega-3	4 a 10 g/dia	↓TG Discreto ↑HDL	Discreto ↑LDL ↑pressão arterial ↑risco de sangramento
Inibidores da PCSK9	↓degradação de receptores de LDL, ↑captação de LDL pelo fígado	Evolocumab	140 mg/2 semanas ou 420 mg/mês	↓LDL 61%	Reações no local da injeção, efeitos neurocognitivos
		Alirocumab	150 mg/2 semanas	↓LDL 62%	

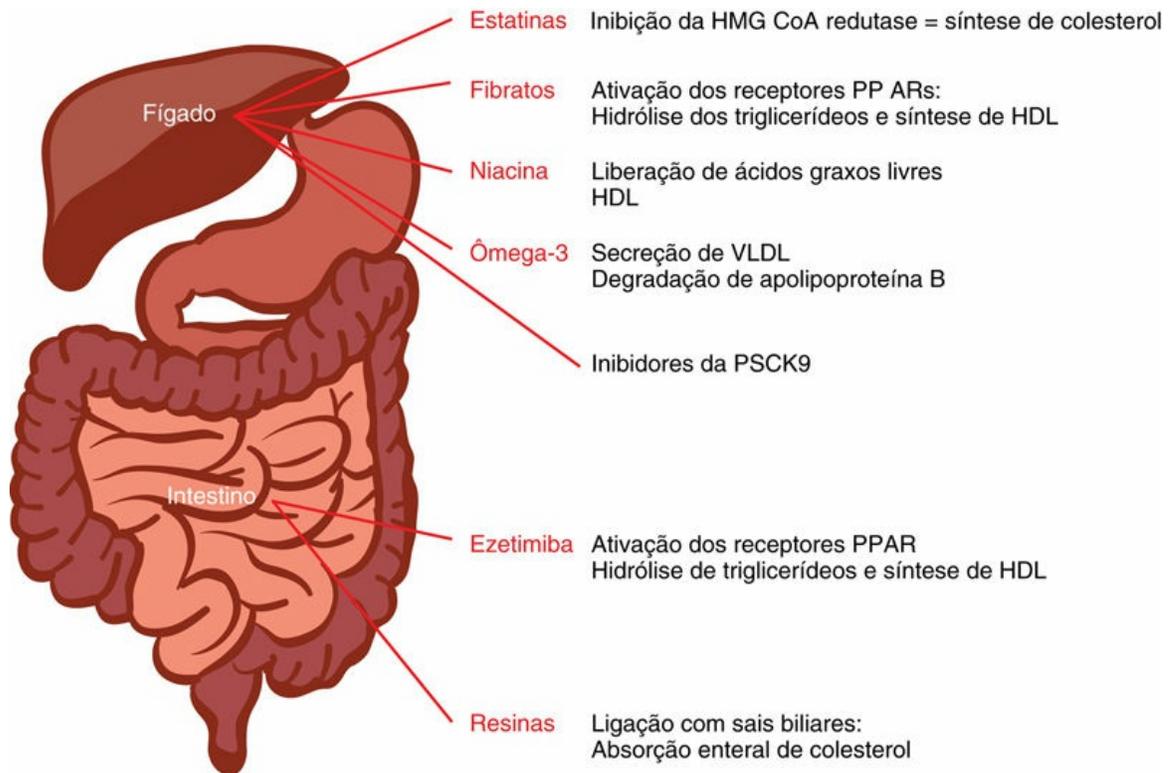


FIGURA 30-1 Principais locais de ação de hipolipemiantes.

Caso clínico

Sr. J., masculino, 52 anos, branco, veio à consulta médica para exame físico anual e discussão dos resultados de exames laboratoriais de rotina. Relatou estar “muito bem de saúde” e negou quaisquer queixas. A revisão de sistemas é negativa exceto por um desconforto na região superior do abdome 2 a 3 vezes por semana após refeições, aliviada parcialmente com um antiácido à base de hidróxido de alumínio, adquirido na farmácia próxima a sua casa. Sua história médica pregressa é significativa para asma na infância, sem crises desde a adolescência e sem necessidade de tratamento desde os 20 anos. O paciente não faz uso contínuo de medicações e nega alergia a medicamentos. A história familiar é positiva para mãe viva com diabetes, pai com infarto agudo do miocárdio (IAM) aos 49 anos, falecido de insuficiência cardíaca. Sr. J. é casado, mora com a esposa e dois filhos adolescentes, e trabalha como engenheiro aeronáutico. Limita o consumo de carne vermelha a 2 refeições por semana, consome pelo menos 5 porções de vegetais e frutas por dia, e pratica exercícios físicos vigorosos (corrida e futebol) 3 vezes por semana por 1 hora. Consome em média uma taça de vinho por dia durante a semana e 3 copos de cerveja ou uma dose de uísque aos sábados. Nega tabagismo ou uso de outras drogas recreativas. Os sinais vitais são: PA: 135/82 mm Hg, FC: 87 bpm, FR: 12 rpm, TAX: 37° C, peso: 84,2 kg, altura: 1,80 m, IMC 27 kg/m². O exame físico é normal. Exames laboratoriais são normais, exceto perfil lipídico: colesterol total 235 mg/dL, HDL 36 mg/dL, LDL 134 mg/dL, TG 550 mg/dL. Seu risco cardiovascular estimado em 10 anos é 7,8%.

Esse paciente apresenta um perfil lipídico claramente anormal, com colesterol total

acima de 200 mg/dL e HDL menor que 40 mg/dL (valor ideal para homens; 50 no caso de mulheres). A dislipidemia coloca-o em risco para doenças cardiovasculares (DCV). Adicionalmente, idade, pré-hipertensão (pressão arterial sistólica [PAS] >130 mmHg) e história familiar de IAM precoce favorecem o desenvolvimento de DCV. O risco de 7,8% de evento CV em 10 anos é considerado alto (>7,5%) segundo diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (EUA), portanto deve ser abordado.

Além do risco CV, esse paciente apresenta triglicérides (TG) > 500 mg/dL, o que o coloca em risco de pancreatite. Apesar de a hipertrigliceridemia ser uma causa de pancreatite aguda, a queixa de dores epigástricas na presença de triglicérides elevados conduz à suspeita de acometimento pancreático. A redução dos TG reduz o risco de pancreatite, e merece atenção nesse caso.

Abordagem não farmacológica das dislipidemias

Mudanças de estilo de vida são a base de toda terapia direcionada a dislipidemias e à prevenção de DCV. A maioria dos ensaios clínicos inclui orientações não farmacológicas como parte da intervenção, sendo a abordagem inicial recomendada. Intervenções dietéticas para pacientes que se beneficiariam de redução do colesterol LDL foram avaliadas em múltiplos estudos clínicos randomizados (ECR). Atualmente, as recomendações incluem:

- Enfatizar o consumo de vegetais, frutas e grãos integrais.
- Incluir laticínios com gordura reduzida, frango, peixe, legumes, nozes e castanhas e óleos vegetais não tropicais (p. ex., óleo de oliva em detrimento de óleo de palma).
- Limitar o consumo de doces, bebidas açucaradas e carne vermelha.

Os efeitos da dieta no que se refere aos lipídios são em média modestos: a dieta DASH (do inglês *Dietary Approaches to Stop Hypertension*), em contexto de ECR, reduziu o LDL em cerca de 11 mg/dL na população. No entanto, resultados individuais podem variar, e a adesão à dieta deve ser encorajada mesmo quando da prescrição de estatinas.

Tratamento farmacológico das dislipidemias para prevenção de doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares foram a principal causa de morte em países industrializados, principalmente na segunda metade do século XX. Hoje também ocupam primeiras posições em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. Entre as principais causas de morte CV estão o IAM, a insuficiência cardíaca (IC) causada por doença arterial coronariana (DAC) e acidentes vasculares cerebrais (AVC) isquêmicos. Todos esses são manifestações da aterosclerose.

A aterosclerose é descrita como um acúmulo patológico de lipídios na camada íntima de artérias de grande e médio calibre. Estudos de coorte prospectivos identificaram colesterol total e colesterol LDL elevados e HDL reduzido como fatores de risco de eventos cardiovasculares, mesmo em valores previamente considerados normais.

Os ECR utilizando inibidores da HMG CoA redutase (estatinas) verificaram eficácia da redução do colesterol LDL em prevenção primária (Tabela 30-2) e

secundária (Tabela 30-3) de eventos CV. Metanálise avaliando a eficácia da estatina demonstrou que a diminuição relativa de risco de evento CV é proporcional à redução de LDL. Foi encontrada redução absoluta de risco (RAR) de 0,8% na incidência de eventos CV por cada 1 mmol/L (38,6 mg/dL) de LDL reduzido ao final de 1 ano de tratamento. Em outras palavras, se 125 pacientes forem tratados por 1 ano com estatina e reduzirem seu colesterol LDL em 39 mg/dL, 1 evento CV será evitado.

Tabela 30-2

Estatinas em prevenção primária

Fármaco	Dose	Seguimento	Desfecho e resultado	Efeitos adversos	Estudo
Rosuvastatina	20 mg	1,9 anos	Eventos cardiovasculares (RRR 44%; RAR 0,59%; NNT 170)	↑DM reportado por médicos	JUPITER
Lovastatina	20 a 40 mg	5,2 anos	IAM fatal ou não fatal, angina instável, morte súbita (RRR 37%; RAR 4,1; NNT 25)	Comparável ao controle	AFCAPS/ TexCAPS
Pravastatina	10 a 20 mg	5,3 anos	Evento coronariano (IAM, angina instável, morte súbita ou revascularização do miocárdio) (RRR 33%; RAR 0,84%; NNT 119)	Comparável ao controle	MEGA

RRR: redução de risco relativo; RAR: redução absoluta de risco; NNT: número necessário para tratar; DM: diabetes melito; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 30-3

Estatinas em prevenção secundária

Fármaco	Dose (mg)	Seguimento	Desfecho e resultado	Efeitos adversos	Estudo
Sinvastatina	20 a 40	5,4 anos	Morte: RRR 30%; RAR 4%; NNT 25 Eventos coronarianos maiores: RRR 34%; RAR 9%; NNT 12	6/2.221 casos com CPK >10 limite superior, 1 caso de rabdomiólise	4S
Pravastatina	40	6,1 anos	Morte por DAC: RRR 24%; RAR 1,9%; NNT 53	Comparável ao controle	LIPID
Pravastatina	40	5 anos	IAM fatal ou não fatal: RRR 24%; RAR 3%; NNT 34	Câncer de mama mais comum no grupo tratado – não confirmado em outros ECR	CARE
Atorvastat	80	2 anos	MACE: RRR 16%; RAR 3,9%; NNT 26	Aumento de transaminases	PROVE IT-

ina					TIMI-22
		4,9 an os	MACE: RRR 22%; RAR 2,2%; NNT 46	Aumento de transaminases	TNT

ECR: estudos clínicos randomizados; RRR: redução de risco relativo; RAR: redução absoluta de risco; NNT: número necessário para tratar; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio; CPK: creatinofosfoquinase; MACE: *major adverse cardiovascular events*.

Em prevenção secundária ou em pacientes com dislipidemias primárias (valores extremos de colesterol), a decisão pela intervenção farmacológica é clara. Porém, no caso da prevenção primária em indivíduos com LDL <190 mg/dL, o critério é menos óbvio. Nessas circunstâncias, o principal desafio do prescritor é identificar quando os benefícios oferecidos pela terapia farmacológica superam os riscos atrelados.

Os benefícios do uso de estatinas na prevenção primária provavelmente superam os riscos nas populações com risco CV elevado – que inclui o Sr. J. Várias ferramentas para estimar o risco CV estão disponíveis – algumas delas em aplicativos para dispositivos móveis, inclusive. Infelizmente não temos disponível nenhuma calculadora de risco baseada em dados brasileiros. Uma calculadora de risco com dados agregados de diversas coortes foi criada na última diretriz americana com a finalidade de guiar a indicação de estatinas. É importante salientar que esse instrumento frequentemente superestima o risco em idosos; nesse grupo, o escore de risco de Framingham é normalmente utilizado como alternativa (bem como seus respectivos pontos de corte). As recomendações de tratamento e as evidências que as embasam estão sumarizadas na Tabela 30-2.

Em ECR, o desfecho mais frequentemente usado para avaliar eficácia de hipolipemiantes é o desfecho composto por eventos cardiovasculares graves (*major adverse cardiovascular events* [MACE]): morte por causa cardiovascular (IAM, AVC, insuficiência cardíaca, morte súbita), síndrome coronariana aguda não fatal e AVC não fatal. Sendo esse o objetivo do tratamento, considera-se adequado reproduzir o regime farmacológico adotado em ensaio clínico na população à qual o paciente pertence (especialmente idade e risco CV). Coerentemente, isso significa que a prevenção de eventos – e não valores específicos de LDL – é o alvo do tratamento. O perfil lipídico deve ser monitorado como forma de avaliar a adesão ao tratamento, mas não há evidência de ECR enfatizando que o perfil lipídico deva guiar a prescrição farmacológica.

Até 2015, estatinas eram a única classe de medicamentos hipolipemiantes a oferecer redução de risco CV demonstrada em ECR. Dessa forma, as principais recomendações para prevenção primária e secundária se baseiam nessa classe de medicamentos. Outras classes que podem ser usadas como adjuvantes na redução do colesterol LDL são fibratos, ácidos graxos ômega-3, niacina, sequestradores de sais biliares e ezetimiba. No entanto, não há evidência de benefício em prevenção de DCV com esses medicamentos.

Recentemente foram publicados 2 ECR de fase II-III que sugeriram, pela primeira vez, eficácia de fármacos não estatina no que se refere à prevenção de eventos CV. A nova classe de hipolipemiantes são anticorpos monoclonais inibidores da enzima PCSK9. Os estudos OSLER-1 e OSLER-2 e o estudo ODYSSEY incluíram

majoritariamente pacientes em uso de estatina com LDL persistentemente elevado ou pacientes intolerantes a estatinas. Em análises secundárias e *post-hoc*, observou-se redução significativa de eventos CV após 11 meses de seguimento. A incidência de efeitos adversos neurocognitivos nesses dois estudos foi maior no grupo tratado e merece atenção especial nos ECR de longa duração. Apesar das limitações que exigem cautela na interpretação, esses estudos sugerem pela primeira vez eficácia de fármacos não estatina na prevenção de DCV. No entanto, eficácia e segurança ainda precisam ser rigorosamente demonstradas. Por ora, as estatinas são os fármacos de escolha para prevenção primária e secundária de DCV. Como o Sr. J., nosso paciente, não tem história de DCV estabelecida, consideramos a indicação de estatina para prevenção primária (Tabelas 30-2 e 30-4).

Tabela 30-4

Estatinas e doses recomendadas de acordo com intensidade de redução do colesterol LDL

Alta intensidade (redução de LDL \geq 50%)	Moderada intensidade (redução de LDL 30%-50%)	Baixa intensidade (redução de LDL <30%)
Atorvastatina: 40 a 80 mg	Atorvastatina 10 a 20 mg	Pravastatina 10 a 20 mg
Rosuvastatina: 20 a 40 mg	Rosuvastatina 5 a 10 mg	Lovastatina 20 mg
	Sinvastatina 20 a 40 mg	
	Pravastatina 40 a 80 mg	
	Lovastatina 40 mg	
	Fluvastatina 40 mg BID	

BID: 2×/dia.

Tratamento farmacológico da hipertrigliceridemia

O risco de pancreatite aguda e crônica é a maior indicação para tratamento de hipertrigliceridemia, embora não haja quantificação precisa do risco de pancreatite atribuível à TG. Classicamente, concentrações de TG em jejum >1.000 mg/dL definem hipertrigliceridemia grave; e níveis persistentemente >500 mg/dL indicam tratamento, de acordo com recomendações norte-americanas baseadas em consenso de especialistas. A abordagem deve iniciar com modificação de dieta e estilo de vida, mas em casos em que essas intervenções não são eficazes em reduzir os níveis de TG a menos de 500 mg/dL, está indicada terapia medicamentosa.

Apesar de estudos observacionais associarem elevação de TG a doenças cardiovasculares, a relação causal entre as mesmas ainda não está bem estabelecida. Não há dados de ensaios clínicos que tenham testado especificamente a redução de TG para prevenção de eventos cardiovasculares.

A adição de um segundo agente farmacológico para a redução de TG em pacientes em uso de estatinas pode ser considerada. Fibratos, ácidos graxos ômega-3 e niacina são três classes de fármacos que podem ser utilizadas para tratamento da hipertrigliceridemia. Fibratos reduzem TG em 30%-50%; niacina de liberação imediata e ômega-3 reduzem em 20%-50% dos níveis basais; e estatinas reduzem em

10%-30%.

Dada a maior eficácia em termos de redução de TG, o fenofibrato ou a genfibrozila são medicamentos dessa classe usualmente prescritos. O principal efeito colateral observado com essa classe de medicamentos é a perda de função renal, apesar de raro. Portanto, fibratos estão contraindicados na presença de doença renal crônica. Há risco na associação entre fibrato e estatinas em razão da potencialização dos efeitos adversos, com maior risco de rabdomiólise (particularmente, a associação entre genfibrozila e sinvastatina). Ocorre também potencialização dos efeitos de dicumarínicos, havendo necessidade de monitorização da anticoagulação.

As estatinas são a primeira escolha para o tratamento de dislipidemia em indivíduos com alto risco cardiovascular, e elas também reduzem triglicérides. No caso do Sr. J., uma abordagem razoável seria iniciar estatina e reavaliar TG em três meses, analisando se haveria necessidade intervenção adicional.

Situações especiais

Idosos

Em pacientes com mais de 75 anos, o risco de efeitos adversos com estatinas aumenta; em contraponto, nessa população o tamanho do benefício não aumenta com maiores doses em comparação com doses moderadas de estatina. Portanto, tratamento de intensidade moderada deve ser considerado nesse grupo etário.

Disfunção renal

À semelhança de idade avançada, a diminuição da função renal aumenta o risco de efeitos adversos com o uso de estatinas. Portanto, nos casos em que o tratamento de alta intensidade está indicado, mas há comprometimento da função renal (ou mesmo hepática), deve-se optar por um regime moderado, a fim de garantir benefícios maiores que os riscos com a terapia.

Gestantes

A gestação pode induzir o aumento do colesterol total e de TG, que tendem a se normalizar com o fim da gestação. Estatinas estão classificadas como X para uso na gestação. Estatinas, niacina e ezetimiba são contraindicados na gravidez e durante a lactação. Caso esses medicamentos sejam prescritos a mulheres em idade fértil, medidas contraceptivas seguras devem ser utilizadas.

Crianças

O tratamento de dislipidemias na infância está normalmente associado a dislipidemias familiares. No entanto, o aumento da prevalência de obesidade e de outros fatores de risco CV nessa faixa etária tem gerado, conseqüentemente, um aumento da necessidade de fármacos hipolipemiantes. A aterosclerose já se desenvolve na infância na presença de dislipidemia. As estatinas são utilizadas com segurança em pacientes com 8 a 18 anos de idade que apresentem: (1) LDL >190 mg/dL ou (2) LDL >160 mg/dL e dois

fatores de risco associados. As resinas sequestradoras de sais biliares podem ser adicionadas ou utilizadas como segunda linha. De acordo com documento publicado pelo National Heart, Lung and Blood Institute (https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf), o tratamento medicamentoso deve ser iniciado apenas se medidas não farmacológicas não forem suficientes.

Referências

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681: Doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1301–1310.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–1504: DOI:10.1056/NEJMoa040583.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279(20):1615–1622: Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9613910> (Accessed May¹⁷, 2015).
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76–S99: DOI10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
- Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl._5):S213–S256: DOI:10.1542/peds.2009-2107C.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–1435: DOI:10.1056/NEJMoa050461.
- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9542):1155–1163: DOI:10.1016/S0140-6736(06)69472-5.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349–1357: DOI:10.1056/NEJM199811053391902.
- Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Textbook of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill Education; 2012: Capítulo 356 on-line.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7968073>.(Accessed February 7th, 2015).
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–2207: DOI:10.1056/NEJMoa0807646.

- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–1499: DOI:10.1056/NEJMoa1501031.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500–1509: DOI:10.1056/NEJMoa1500858.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001–1009: DOI:10.1056/NEJM199610033351401.
- Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195–203: DOI:10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949–1961.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1–45.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl. 1):S1–S45: DOI:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.

Farmacologia do Diabetes

Cristiane Kopacek

Beatriz D. Schaan

Rosane Gomez

Greice Caletti

Rafael Selbach Scheffel

O diabetes melito é doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica decorrente de deficiência relativa ou absoluta da insulina, associada ou não à resistência insulínica. Estimam-se, no mundo, 382 milhões de diabéticos, com projeção de mais de 470 milhões de casos em 2035. O Brasil ocupa o quarto lugar, com aproximadamente 12 milhões de indivíduos diagnosticados com diabetes. Cerca de 10% dos indivíduos diagnosticados apresentam diabetes tipo 1 (DM1), resultante da destruição das células β -pancreáticas produtoras de insulina por mecanismos autoimunes. Destes, três quartos são indivíduos menores de 18 anos. O restante apresenta diabetes tipo 2 (DM2), caracterizado por disfunção das células β -pancreáticas e/ou resistência à ação da insulina, cuja etiologia multifatorial inclui fatores genéticos e ambientais. História familiar de diabetes, obesidade, idade e etnia são os principais fatores que predis põem ao DM2.

Morbimortalidade pelo DM está relacionada com cerca de 12% do total dos gastos com atenção em saúde no Brasil, colocando essa doença em 9º lugar em termos de anos de vida perdidos por incapacidade. Além disso, há perda de qualidade de vida e o diabetes acarreta ônus significativo à família e à sociedade em decorrência de perda de produtividade no trabalho aposentadoria precoce e mortalidade prematura.

Estudos como o *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) evidenciaram que o tratamento intensivo para controle glicêmico no DM1 previne ou retarda o

aparecimento de complicações microvasculares como retinopatia, nefropatia e neuropatia. O dano tecidual e a consequente disfunção de órgãos resulta de reações químicas e produção de estresse oxidativo pela hiperglicemia característica da doença. Outro estudo importante, o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), evidenciou que o controle rigoroso da glicemia estava associado à redução de complicações microvasculares também em pacientes com DM2. Resultados deste estudo mostraram que a redução de uma unidade percentual da hemoglobina glicada (HbA1c), marcador do controle glicêmico, estava associada à redução de 35% do risco de complicações microvasculares. Seguidos mais longos destes dois estudos mostraram que o controle glicêmico intensivo, com manutenção da HbA1c em torno de 7%, também prevenia desfechos cardiovasculares e mortalidade. Estudos avaliando o controle mais rigoroso da glicemia, com o objetivo de manter a HbA1c entre 6,0 e 6,5% em pacientes com DM2 não mostraram benefícios adicionais. Ao contrário, o estudo ACCORD foi interrompido pela elevada taxa de mortalidade no braço do tratamento intensivo (3 mortes/1.000 pacientes/ano). Considerando-se esses dados, o alvo terapêutico de HbA1c em pacientes diabéticos deve ser de aproximadamente 7%, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes. No entanto, o alvo terapêutico para a HbA1c deve ser individualizado para cada paciente, baseado em fatores como idade, comorbidades, duração do diabetes, risco de hipoglicemia, motivação do paciente, adesão ao tratamento e expectativa de vida.

A abordagem terapêutica no diabetes envolve terapia farmacológica e não farmacológica. Entre as abordagens não farmacológicas, dieta normocalórica balanceada, do tipo mediterrâneo ou com baixo índice glicêmico, ou dieta hipocalórica para pacientes com sobrepeso ou obesidade são alternativas que resultam em melhora do controle glicêmico tanto no DM1 quanto no DM2. Exercício estruturado ou recomendação de atividade física associada à orientação nutricional também reduzem a HbA1c nesses pacientes.

A terapia farmacológica tem como objetivo restabelecer a normoglicemia pela: a) administração de insulina exógena; b) aumento da secreção de insulina endógena; c) aumento da sensibilidade à insulina; d) redução do aporte de glicose pelo trato digestório; ou e) aumento da excreção urinária de glicose. A escolha do tratamento deve considerar tipo de diabetes, idade, comorbidades e risco de hipoglicemia. A abordagem farmacológica distinta se faz necessária especialmente porque, nos pacientes com DM1, a massa de células β -pancreáticas ativas está muito reduzida. Neste capítulo serão abordados, de modo distinto, dois casos clínicos contemplando aspectos peculiares do tratamento farmacológico do DM1 e do DM2.

O diagnóstico e o sucesso terapêutico são considerados pela medida da glicemia e da HbA1c (Tabela 31-1), além da presença ou remissão de sintomas como, por exemplo, polidipsia (sede excessiva), poliúria (micção excessiva), polifagia (aumento da fome), cetonúria e perda de peso, entre outros.

Tabela 31-1**Testes utilizados para diagnóstico do diabetes melito**

--	--	--	--

Teste	Tempo mínimo de jejum (h)	Pontos de corte	Diagnóstico provável
Glicemia de jejum	8	<100 mg/dL 101 a 125 mg/dL ≥126 mg/dL	Normal Glicose de jejum alterada Diabetes melito
Teste de tolerância à glicose	10	<140 mg/dL 140 a 199 mg/dL ≥200 mg/dL	Normal Tolerância diminuída à glicose Diabetes melito
HbA _{1c}	Não necessário	≥6,5% 5,7% a 6,4%	Diabetes melito Pré-diabetes

Terapia não farmacológica

A terapia não farmacológica para pacientes diabéticos está baseada em mudanças no estilo de vida, incluindo exercício estruturado ou atividade física em associação a mudanças de hábitos alimentares.

No DM2, a perda de peso pelo aumento de atividade física e de modificações dietéticas, além de promover melhora do perfil glicêmico, determina melhoria de outros fatores de risco cardiovasculares. O exercício físico aeróbico, de força ou combinado, de intensidade moderada, idealmente por pelo menos 150 minutos por semana, associa-se à redução significativa não apenas da HbA_{1c}, mas também da pressão arterial e da concentração sérica de lipídeos. A restrição calórica e de carboidratos, bem como a dieta com baixo índice glicêmico ou do tipo mediterrâneo, auxiliam no controle e têm benefício na perda de peso, na redução do uso ou da dose de fármacos e nos fatores de risco cardiovascular. A dieta hipocalórica e a recomendação de uso de macro micronutriente seguem as mesmas regras que para a população em geral (Tabela 31-2). Em pacientes com DM1 não há comprovação de melhora do controle glicêmico com o exercício físico, de forma que sua recomendação, para esses pacientes, busca outros benefícios gerais sobre a saúde. A contagem de carboidratos como base para ajuste de insulina antes das refeições mostra-se vantajosa em relação ao controle glicêmico nestes pacientes, mas não no DM2.

Tabela 31-2

Recomendação nutricional para pacientes diabéticos

Nutriente	Recomendação
Carboidratos	45% a 60% do consumo calórico total
Sacarose	Máximo de 10% do consumo calórico total
Adoçantes	Podem ser utilizados com moderação em substituição à sacarose (sacarina, aspartame, sucralose e acessulfame K)
Proteínas	Não ultrapassar 20% do consumo calórico total Preferir proteína de alto valor biológico: ovos, carne, queijo, leite e soja
Lipídeos	25% a 30% do consumo calórico total
Ácidos graxos saturados	Máximo de 7% do consumo calórico total
Ácidos graxos insaturados	10% do consumo calórico total (peixes, mínimo 2x/semana)

Ácidos graxos <i>trans</i>	Máximo de 1% do consumo calórico total
Colesterol	Máximo de 200 mg/dia
Fibras	Mínimo de 14 g/1.000 calorias ingeridas
Vitaminas e minerais	Mínimo de 2 a 4 porções de frutas/dia Mínimo de 3 a 5 porções de hortaliças cruas ou cozidas
Sódio	Máximo de 2 g/dia ou 5 g de sal de cozinha Evitar alimentos industrializados e refrigerantes
Bebida alcoólica	Máximo de 1 dose/dia para mulheres e 2 doses/dia para homens Monitorar glicemia e nível pressórico

Terapia farmacológica

Como mencionado anteriormente, as abordagens terapêuticas no DM1 e no DM2 são distintas em função das diferenças quanto à produção de insulina nas duas condições. O uso de insulina é essencial no DM1 desde o diagnóstico, enquanto no DM2 seu uso pode ser necessário em condições de doenças agudas concomitantes, na gestação e no diabetes de longa duração. As bases para o tratamento dessas doenças estão apresentadas mais adiante no capítulo.

Diabetes melito tipo 1

Caso clínico 1

Menina, 7 anos, sem doenças prévias, deu entrada em emergência de hospital público com sintomas de poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento de 6 kg em cerca de 20 dias. Ao exame clínico, apresentava-se em regular estado geral, pálida, desidratada, com respiração ofegante e afebril. Seu peso corporal era de 24 kg. Os exames laboratoriais demonstraram glicose plasmática de 452 mg/dL, gasometria venosa com pH de 7,15 e bicarbonato de 7,4 mEq/L, caracterizando quadro de cetoacidose diabética (CAD).

Quadros de CAD caracterizam-se clinicamente por desidratação, respiração acidótica e alteração do sensorio. Exames laboratoriais confirmatórios são: glicemia > 200 mg/dL, pH sanguíneo < 7,3 ou bicarbonato sérico < 15 mEq/L (acidose metabólica), cetonemia e cetonúria. O tratamento inicial é feito com hidratação com soro fisiológico (NaCl a 0,9%) e insulinização. O volume necessário de soro para reexpansão vascular varia em torno de 10% do peso corporal do paciente. A infusão inicial deve ser ajustada para 15 a 20 mL/kg/h durante a primeira hora, reduzindo a velocidade após esse tempo. No caso da paciente citada, essa velocidade poderia ser ajustada para cerca de 500 mL/h, uma vez que ela pesa 24 kg. Pelo quadro agudo, a indicação é insulina regular administrada por via endovenosa, contínua, em bomba de infusão, de acordo com a glicemia inicial, até sua estabilização (Tabela 31-3). A escolha pela insulina regular em vez de insulina NPH em quadros de CAD é explicada pela ação mais lenta da segunda, pois os veículos da NPH ou de outras insulinas de ação lenta são insolúveis no pH fisiológico. Também é possível administração via subcutânea de análogos de insulina de curta duração a cada hora. Medidas de glicemia capilar são tomadas a cada hora para ajuste de dose. Caso a

glicemia não se reduza significativamente, será necessário aumentar a dose de insulina infundida. Quando a glicemia estiver próxima de 250 mg/dL, recomenda-se iniciar infusão com soro glicosado a 5%, mantendo-a entre 250 e 300 mg/dL para evitar hipoglicemia ou risco de edema cerebral. Desequilíbrio eletrolítico e reposição de potássio devem ser considerados de acordo com os níveis séricos e o risco de redução rápida deste íon pela infusão de insulina.

Tabela 31-3

Taxa de infusão de insulina por via endovenosa para pacientes com cetoacidose diabética

Glicemia capilar (mg/dL)	Taxa de infusão da insulina via endovenosa (U/kg/h)
>250	0,1 a 0,2
180 a 250	0,05 a 0,1
80 a 180	0,025 a 0,05

Após 18 horas de insulino-terapia contínua, a paciente apresenta bom estado geral, hidratada, glicemia estável (entre 120-200 mg/dL), gasometria normalizada (pH > 7,3 e bicarbonato > 18 mEq/L), eletrólitos normais e boa aceitação via oral. Tem, portanto, indicação de insulinização por via subcutânea (SC).

A insulinização preconizada em paciente com DM1 em primodiagnóstico é o esquema basal-bolus, administrada via subcutânea. O cálculo de dose diária de insulina para a paciente é de cerca de 0,5 U/kg/dia de peso corporal em pacientes pré- -púberes e aproximadamente 1 U/kg/dia para pacientes púberes. Essa dose diária é dividida em 50% de insulina basal, a ser administrada 1/2 dose antes do café da manhã (AC), 1/4 antes do almoço (AA) e 1/4 às 22 h ou 1/2 AC e 1/2 antes do jantar (AJ). Os outros 50% de insulina são administrados em bolus, sendo 1/3 AC, 1/3 AA e 1/3 AJ. Para essa paciente (24 kg) foi adotado o esquema de NPH 3 U AC, 1,5 U AA, 1,5 U às 22 h e 2 U de insulina regular divididas igualmente AC, AA e AJ. O tratamento intensivo com esquema de múltiplas doses de insulina é eficaz na redução das complicações microvasculares do DM1. As insulinas basais atualmente disponíveis no Brasil são a NPH humana e os análogos de ação ultralenta, glargina, detemir e degludeca. As insulinas prandiais, utilizadas em bolus nas refeições, são as de ação rápida, regular, e os análogos de ação ultrarrápida, lispro, aspart e glulisina. As propriedades farmacocinéticas das insulinas e dos análogos estão sumarizadas na Tabela 31-4.

Tabela 31-4

Propriedades farmacocinéticas de insulinas e análogos disponíveis no Brasil e custo relativo de tratamento, considerando NPH (basal) e regular (prandial)

Insulina ou análogos	Início de ação	Pico de ação (horas)	Duração do efeito (horas)	Custo relativo (100 UI/10 mL)
Ação intermediária				

NPH	2 a 4 h	4 a 10	10 a 18	1
Ação longa				
Glargina	2 a 4 h	Não apresenta	20 a 24	6,5
Detemir	1 a 3 h	Não apresenta	18 a 22	7,8
Degludeca		Não apresenta	> 42	8,0
Ação rápida				
Regular	0,5 a 1 h	2 a 3	5 a 8	1
Ação ultrarrápida				
Lispro	5 a 15 min	0,5 a 2	3 a 5	2,4
Aspart	5 a 15 min	0,5 a 2	3 a 5	2,4
Glulisina	5 a 15 min	0,5 a 2	3 a 5	2,2

NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

As relações de custo entre a NPH e os análogos de insulina de longa ação, bem como da insulina regular e das de ação ultrarrápida, estão apresentadas na Tabela 31-4. A insulina NPH e a insulina regular são distribuídas nas farmácias de atenção básica e popular. Revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados não mostraram que o uso de análogos supera as insulinas humanas quanto a melhor controle glicêmico. Há, no entanto, pequena vantagem a favor dos análogos de insulina, especialmente de curta duração, quanto à redução de hipoglicemias.

A paciente manteve acompanhamento ambulatorial pós-alta, com glicemia parcialmente controlada nos primeiros 4 meses após diagnóstico, sendo realizados alguns ajustes periódicos de doses. No entanto, passou a apresentar episódios de hipoglicemia frequentes, incluindo hipoglicemias graves, ou seja, nas quais necessitava de ajuda de outra pessoa para se recuperar, especialmente no período da tarde. Hipoglicemias aconteciam mesmo com a realização de testes glicêmicos frequentes e ajustes das doses de acordo com a contagem de carboidratos e sem explicação por outras causas corrigíveis (alimentação ou aplicação inadequada da insulina, por exemplo). No intuito de diminuir os episódios de hipoglicemia, optou-se por substituir a insulina regular por análogo de insulina de ação ultrarrápida.

Apesar de glicemias mais altas em faixas etárias menores serem toleradas (Tabela 31-5), há tendência de se buscar a meta de HbA1c < 7,5% para todos os grupos, inclusive almejando metas ainda menores, abaixo de 7,0%, desde que não haja aumento de episódios de hipoglicemia.

Tabela 31-5

Metas glicêmicas de acordo com a faixa etária

Idade	Pré-prandial (mg/dL)	Pós-prandial (mg/dL)
Menos de 6 anos	100 a 180	110 a 200
De 6 a 12 anos	90 a 180	100 a 180
De 13 a 19 anos	90 a 130	90 a 150

O *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC)* mostrou que o tratamento intensivo, com alvo de HbA1c menor que 7,0% está associado à redução modesta ($P = 0,045$; 1/1.000 pacientes/ano) de risco de morte global. Esse estudo de coorte também mostrou que, embora tenha reduzido mortes por evento cardiovascular (22,4%), câncer (19,6%) ou complicações agudas do diabetes (17,8%), o tratamento intensivo aumentou o risco de morte por acidente de trânsito ou suicídio (16,8%). Um estudo observacional anterior a esse mostrou que HbA1c menor que 6,9% aumenta em duas vezes o risco de morte por qualquer causa ou por evento cardiovascular entre adultos com DM1 comparados com os controles. No entanto, o descontrole glicêmico aumenta ainda mais esses riscos. Portanto, o alvo de HbA1c deve ser individualizado, de modo que as avaliações periódicas a cada 3 ou 6 meses garantam que o paciente esteja seguindo o tratamento e as medidas de glicemia de jejum ou capilar, confirmando proximidade do alvo sem risco de hipoglicemia severa ao longo do dia. O risco de hipoglicemia pode ser reduzido por treinamento continuado do paciente, de modo que o mesmo reconheça seus sinais e sintomas, confirmados pela glicemia capilar e resolvidos pela ingestão de alimento doce.

Os análogos de insulina de ação ultrarrápida, como lispro, aspart e glulisina, podem ser aplicados cerca de 10 minutos antes das principais refeições, com o objetivo de cobrir os períodos de hiperglicemia prandial, coincidindo com seu pico de ação em aproximadamente 1 hora. Pelo rápido início de ação, também podem ser administrados logo após as refeições, de acordo com a quantidade de carboidrato ingerida, uma vantagem principalmente em crianças pequenas, com padrão alimentar imprevisível.

Em relação ao controle glicêmico, metanálises de ensaios clínicos demonstram pequena redução da HbA1c (-0,12%) em pacientes com DM1 tratados com lispro ou aspart quando comparados aos tratados com insulina regular. Apesar de diferença significava, a magnitude do efeito não justifica a substituição do uso de insulina humana por análogos de insulina.

Quando o desfecho avaliado é a taxa de hipoglicemias, os análogos de ação ultrarrápida parecem diminuir a taxa de hipoglicemias (em especial hipoglicemias severas e noturnas). Neste contexto, ensaio clínico publicado recentemente comparou insulinas humanas (NPH e regular) com análogos da insulina (detemir e aspart) em pacientes com mais de duas hipoglicemias graves por ano. Cabe ressaltar que este ensaio clínico é o primeiro a utilizar esta população específica e usar a hipoglicemia como desfecho primário do estudo. Durante a pesquisa foram reportados 441 eventos de hipoglicemia grave (270 [61%] – insulina humana; 171 [39%] – análogos da insulina). Após avaliação cega dos desfechos, 42 destes eventos não foram considerados graves em razão de os pacientes não terem necessitado de auxílio de terceiros (total remanescente: 399 eventos). Destes, 242 (61%) ocorreram durante o uso de insulinas humanas e 157 (39%) durante o uso de análogos da insulina. Dos pacientes expostos ao tratamento, um menor número teve hipoglicemias graves durante o uso de análogos de insulina (65 [55%] dos 119 em uso de insulinas humanas versus 52 [39%] dos 135 em uso de análogos; $P = 0,012$). O resultado da análise por intenção de tratar mostrou redução absoluta de 0,51 episódio IC 95% 0,19-0,84)/paciente/ano com análogos da insulina versus insulinas humanas (redução

de risco de 0,29; IC 95% 0,11-0,48; P = 0,010).

Embora poucos estudos avaliem a qualidade de vida, a flexibilidade da administração dos análogos da insulina mais próximo à refeição parece impactar positivamente essa variável. Não existem estudos que mostrem superioridade dos análogos da insulina sobre a insulina humana em relação a desfechos primordiais (morte, complicações crônicas). Os análogos de ação ultrarrápida são quase 2,5 vezes mais caros que a insulina regular e não são distribuídos pelo sistema de saúde.

Após cerca de 1,5 ano de acompanhamento, a mãe da paciente relatou diminuição do rendimento escolar e agitação noturna. Aferição da glicemia capilar na madrugada mostrava hipoglicemia. A HbA1c era de 7,3%. As glicemias matinais eram variáveis, com média de 90 mg/dL. Optou-se por redução da dose da insulina NPH noturna. A média das glicemias matinais passou para 130 mg/dL, com redução no número de hipoglicemias noturnas, embora acompanhada de variabilidade glicêmica durante o dia. Com idade de 8,5 anos, a paciente deu entrada na emergência por quadro de torpor. A glicemia capilar era de 24 mg/dL. Durante a internação foram reavaliadas as questões dietéticas e as doses de insulina, excluindo-se má adesão à dieta ou ao tratamento. Durante a internação, observando-se as médias pré e pós-prandiais das glicemias, as doses foram novamente ajustadas. Cerca de 1 mês após alta, houve novo atendimento emergencial por hipoglicemia (35 mg/dL). Diminuiu-se a dose total da insulina de 0,6 para 0,5 U/kg/dia e sugeriu-se mudança da insulina basal para glargina ou detemir.

Os análogos de insulina de ação longa têm o intuito de alcançar as características mais próximas da insulina basal endógena. Os análogos glargina, detemir e degludeca apresentam algumas diferenças farmacocinéticas, conforme pode ser visto na Tabela 31-4. A glargina e a detemir podem ser administradas uma vez ao dia, embora alguns pacientes se beneficiem da administração da detemir duas vezes ao dia, reduzindo risco de hiperglicemia ao final da tarde. A glargina apresenta pH 4, motivo de eventual desconforto no local da administração. São possíveis reações adversas dos análogos da insulina: hipoglicemia, reações alérgicas, desconforto gastrointestinal (detemir), taquicardia e maior incidência de infecções no trato respiratório (glargina). Embora a degludeca apresente duração de ação ultralonga (> 42 horas), sem pico, podendo ser administrada uma a duas vezes ao dia, ou uma vez a cada três dias, sem comprometer o controle glicêmico, seu uso está restrito a pacientes maiores de 18 anos, pois há poucos estudos em crianças. Todos os análogos da insulina de duração longa e ultralonga não devem ser misturadas ou diluídos com outras insulinas, pois isso altera seus perfis farmacocinético e farmacodinâmico.

Com relação à eficácia, quatro metanálises avaliaram os desfechos de análogos de longa duração em comparação com a insulina humana de ação intermediária (NPH) no tratamento de pacientes com DM1. Os estudos incluídos nessas metanálises foram, em sua maioria, de baixa qualidade metodológica e não cegos. Praticamente todos os estudos eram patrocinados pela indústria farmacêutica, o que pode levar a uma superestimativa dos benefícios do produto ou intervenção avaliados. Além disso, os resultados dos estudos, quando agrupados, apresentaram importante heterogeneidade e não foi possível excluir viés de publicação em vários e importantes desfechos avaliados. Tudo isso exige cautela para a avaliação dos seus resultados, uma vez que impacto e a validade das estimativas são indissociáveis na

análise crítica da literatura científica.

De maneira semelhante ao observado com os análogos de ação rápida para o desfecho de controle glicêmico, as metanálises mostraram, em média, redução de 0,08% no nível de HbA1c a favor dos análogos de longa duração, sem relevância clínica.

O risco de hipoglicemias, enquanto desfecho dos estudos, merece especial atenção, pois constitui importante barreira na busca do controle glicêmico adequado, tendo em vista que hipoglicemias graves costumam cursar com sintomas neuroglicopênicos, com prejuízo do nível de consciência, podendo causar convulsão e coma, além de risco de ocorrência de lesões neurológicas irreversíveis. A ocorrência de hipoglicemias graves pode acarretar limitação da autonomia do paciente para a realização de atividades diárias comuns como dirigir e ainda causar importantes limitações laborais. As referidas metanálises demonstraram redução no risco de episódios de hipoglicemia noturna e de hipoglicemia grave na ordem de 30%, em média. Apesar de atrativo à primeira vista, este resultado também deve ser visto com cautela não só pelos motivos expostos anteriormente, mas também porque não houve redução do risco de episódios de hipoglicemia totais, afrontando a plausibilidade biológica dos resultados sem justificativa aceitável, o que também questiona a validade dos resultados. Deve-se levar em conta, ainda, a possibilidade de aumento na frequência dos episódios de hipoglicemia em cenários de pesquisa, nos quais protocolos são seguidos de forma mais rígida e inflexível, diferente da vida real. Os resultados do ensaio clínico citado acima que comparou NPH associada a insulina regular com análogos de insulina também se aplicam aos análogos de longa duração em pacientes com DM1 e elevado risco de hipoglicemias, uma vez que o estudo comparou o uso de análogos de ação curta associados aos de ação longa versus a combinação de insulinas humanas, NPH e regular.

Não foram encontrados na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliassem desfechos primordiais (mortalidade, eventos cardiovasculares) de análogos de insulinas de longa duração comparativamente à insulina NPH, demonstrando escassez de informações quanto à segurança em longo prazo das primeiras. Além disso, o custo dos análogos é aproximadamente oito vezes maior que o da NPH, não estando disponível na rede pública para distribuição gratuita.

A bomba de infusão de insulina é alternativa ao esquema de múltiplas doses, com uso de infusão contínua de microdoses de insulina, divididas em 50% administrada como basal e 50% divididas entre os *bolus* de insulina das refeições. Apresenta como vantagem a flexibilidade em relação à dieta e uma menor oscilação glicêmica ao longo do dia. Pode ser indicada para indivíduos com controle glicêmico abaixo do ideal e àqueles com hipoglicemia grave recorrente, especialmente crianças.

O uso de bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI) foi comparado ao esquema basal-*bolus* com múltiplas doses de insulina em metanálise da Cochrane entre pacientes com DM1 de idades variadas; sete destes estudos incluíram pacientes abaixo de 18 anos. Os resultados mostram que o uso de BISI reduziu em torno de 0,3% a HbA1c. Revisão sistemática recente mostrou melhor controle glicêmico (média de redução de 0,3%) em favor do uso da BISI *versus* esquema basal-*bolus* com múltiplas doses de insulina em adultos com DM1. Entretanto, este resultado foi

fortemente influenciado por estudo em que os pacientes apresentavam médias mais elevadas de HbA1c basal em relação aos demais estudos.

Em relação à frequência de hipoglicemias, os resultados dos ensaios clínicos incluídos na metanálise da Cochrane são variados (alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, já outros não mostram qualquer redução), e a metanálise não demonstrou benefício na redução de hipoglicemias graves. Outra metanálise, que também avaliou pacientes adultos com DM1 em tratamento com BISI *versus* esquema basal-*bolus* com múltiplas doses de insulina mostrou melhor controle glicêmico (-0,2% IC 95%: -0,3-0,1) a favor do uso da BISI e não observou benefício em termos de redução de hipoglicemias.

Em relação à qualidade de vida, uma metanálise sugeriu que os pacientes em uso de BISI sentiam-se mais satisfeitos, relatando melhora na qualidade de vida. Esses dados devem ser avaliados com cautela, uma vez que apenas três estudos eram ensaios clínicos randomizados, as análises usaram diferentes instrumentos e nenhum dos estudos demonstrou diferença clinicamente significativa. Outra revisão sistemática de ensaios clínicos que utilizaram BISI *versus* esquema basal-*bolus* com múltiplas doses de insulina em crianças, mostrou melhora da satisfação/qualidade de vida dos pais ou cuidadores, embora tenham utilizado diferentes instrumentos.

Tratamento do DM1 na gestação e outras situações especiais

As metas glicêmicas durante a gestação de paciente com DM1 são mais estritas, pois a hiperglicemia está associada a danos ao feto. Para o esquema basal-*bolus* são sugeridos: diminuição da proporção da insulina basal e aumento da proporção dos *bolus*. As doses de insulina também costumam ser mais elevadas por maior resistência à insulina. Metas recomendadas são glicemia de jejum < 90 mg/dL, pré-prandial de 105 mg/dL, 1 h pós-prandial de 130-140 mg/dL e 2 h pós-prandiais de 120 mg/dL. No entanto, o risco de hipoglicemia é maior especialmente no primeiro trimestre de gestação, com risco de restrição de crescimento fetal. Neste período, alvos menos estritos são então tolerados, com glicemia de jejum de 105 mg/dL, 1 h pós-prandial de 155 mg/dL e 2 h pós-prandiais de 130 mg/dL. As insulinas são consideradas medicamentos de risco B na gestação, exceto glargina e glulisina, que são de risco C, carecendo ainda de estudos que comprovem sua segurança. Outras situações especiais que exigem cuidados entre pacientes DM1 estão apresentadas na Tabela 31-6.

Tabela 31-6

Particularidades do DM1 em situações especiais

Condição	Cuidados e recomendações
Lactentes (< 2 anos)	Maior risco de hipoglicemia Evitar flutuações extremas de glicemia em razão de ingestão irregular de alimentos Fixar limites e lidar com a falta de cooperação da criança
Adolescentes	Doses de insulina mais elevadas, por maior insulinoresistência (~1,5 U/kg/dia insulina) Monitorar alterações comportamentais Estimular autonomia do tratamento
Atletas	Ajuste de dose de insulina e/ou reposição de carboidrato para evitar hipoglicemia durante o

	exercício Reforçar hidratação e monitorização da glicemia capilar (antes, durante e após o exercício)
Gestantes	Maior risco de hipoglicemia no 1º trimestre Doses de insulina costumam ser mais elevadas, por maior insulinoresistência Proporção de basal menor que <i>bolus</i>
Lactantes	Risco de hipoglicemia na lactante após amamentação Consumir alimento antes de amamentar
Idosos	Alvo glicêmico menos estrito pelo risco de hipoglicemia Doses menores de insulina Manejo das complicações micro e macrovasculares

Diabetes melito tipo 2

Dieta, exercício físico, antidiabéticos e insulina são os recursos utilizados para reduzir glicemia e morbimortalidade em pacientes com DM2. O tratamento deve ser progressivo, iniciado por mudanças de hábitos, adotando estilo de vida ativo e alimentação saudável. No entanto, a progressão da doença exige a instituição de terapia farmacológica. Esta, por sua vez, também será progressiva, avançando da monoterapia para a associação medicamentosa, incluído o uso de insulina como complementação ao tratamento antidiabético ou como reposição plena até o alcance das metas terapêuticas estabelecidas para cada indivíduo. Ressalta-se, contudo, que a dieta e a atividade física são indispensáveis ao longo da vida e que sua intensificação é eficaz na melhora do controle glicêmico, mesmo quando um ou mais fármacos estão sendo utilizados. As bases para o tratamento farmacológico do DM2 estão apresentadas na Tabela 31-7 e serão discutidas adiante.

Tabela 31-7

Bases farmacológicas para o tratamento do DM2

	Modo de ação	Efeitos adversos e contraindicações	Dose inicial	Dose máxima	Via, frequência	Redução de HbA1c	Efeitos sobre complicações
Biguanidas							
Metformina	Redução da resistência insulínica nos tecidos muscular e hepático, inibindo a gliconeogênese hepática e estimulando a captação de glicose pelos tecidos periféricos	Náusea, diarreia, dor abdominal Contraindicada em condições associadas a aumento de risco de acidose láctica e a pacientes com insuficiência renal (filtração glomerular < 30 mL/min/1,73 m ²)	500 mg	2.500 mg	VO 1 a 3x/dia	1% a 2%	Reduz o risco de complicações microvasculares
Metformina XR			500 mg	2.000 mg	VO 1x/dia		

							o e m a c r o v a s c u l a r e s
--	--	--	--	--	--	--	---

Sulfonilureias

Glibe n c l a m i d a	Aumento da secreção pancreática de insulina	Ganho de peso e hipoglicemia Contraindicada a pacientes com insuficiência renal e insuficiência hepática	2,5 m g	20 m g/ di a	VO 1 a 2x /d ia	1% a 2 %	Redu z e m c o m p l i c a ç õ e s m i c r o e m a c r o v a s c u l a r e s
Glic i d a			30 m g	120 m g/ di a	VO 2x (M R 1 x)		
Glipi zi d a			2,5 m g	20 m g	VO 1 a 2x /d ia		
Clor p r o p a m i d a			125 m g	500 m g	VO 1x /d ia		
Glim			1 mg	8 mg	VO		

e pi ri d a						1× /d ia		
Glinidas								
Repa gl in id a	Aumento da secreção pancreática de insulina	Ganho de peso e hipoglicemia	1,5 m g	6 mg	VO 3× /d ia	0,5% a 1, 5 %	Não a v al ia d o	
Nate gl in id a			120 m g	360 m g	VO 3× /d ia			
Tiazolidinedionas								
Pioglit azon a	Melhora da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (músculo esquelético e tecido adiposo)	Ganho de peso, edema, insuficiência cardíaca e fraturas ósseas Contraindicada na doença hepática ativa (transaminases > 2,5 × o valor de referência) e insuficiência cardíaca classes III e IV	15 m g	45 m g	VO 1× /d ia	0,5% a 1, 6 %	Redu z e v e nt o s c ar di o v a sc ul ar es	
Inibidores da α-glicosidase intestinal								
Acar bos e	Inibição da degradação dos polissacarídeos em monossacarídeos na luz intestinal, retardando sua absorção, com consequente redução da glicemia pós-prandial	Gastrintestinais (flatulência, diarreia e dor abdominal) Contraindicada em casos de cirrose, doenças gastrintestinais (doença inflamatória intestinal, má absorção, obstrução) e a pacientes com taxa de filtração glomerular < 25 mL/min/1,73 m ²)	25-50 m g	300 m g	VO 3× /d ia	0,6% a 0, 9 %	Sem e vi d ê n ci a d e re d u ç ã o d e c o m pl ic	

								a ç õ es m ic r o e m a cr o v a sc ul ar es
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)

Vilda gl ip ti n a	Inibição da enzima que degrada o GLP-1 com conseqüente aumento da secreção de insulina, além de inibição do glucagon e redução da motilidade gastrointestinal	Associam-se a infecções Sitagliptina pode ser utilizada em pacientes com insuficiência renal, com dose a ser ajustada Vildagliptina está contraindicada a pacientes com disfunção hepática. Saxagliptina associa-se a maior risco de insuficiência cardíaca	50 m g	100 m g	VO 1- 2× /d ia	0,6% a 0, 9 %	Efeit o n e u tr o s o b re e v e nt o s c ar di o v a sc ul ar es
Sitag l ip ti n a			100 m g	100 m g	VO 1× /d ia		
Saxa gl ip ti n a			2,5 m g	10 m g	VO 1× /d ia		
Lina gl ip ti n a			5 mg	5 mg	VO 1× /d ia		

Análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1)

Exen at id a	Estimula a secreção de insulina, reduz a hiperglucagonemia, retarda o esvaziamento gástrico e reduz o apetite	Náusea em até 50% dos pacientes Risco aumentado de pancreatite Contraindicadas em hipersensibilidade à medicação, cetoacidose, doenças gastrointestinais sintomáticas e IRC	5 mc g	20 m c g	SC 2× di a	0,5% a 1 %	Não a v al ia d o
Lirag lu ti d a			0,05 m g	1,8 m g	SC 1× di a		

Inibidores de cotransportadores de sódio-glicose 2 (SGLT-2)

Dapa gl	Diminuição da reabsorção de glicose no túbulo renal	Infecções vaginais, infecções urinárias, cetoacidose	5 mg	10 m g	VO 1×	0,6% a	Emp a
------------	---	--	------	-----------	----------	-----------	----------

ifl o zi n a	proximal	Contraindicadas a pacientes com IRC			/d ia	0, 9 %	gl if o zi n a re du z e v e nt o s c ar di o v a sc ul ar es e m o rt e
Emp a gl ifl o zi n a			10 m g	25 m g	VO 1x /d ia		
Cana gl ifl o zi n a			100 m g	300 m g	VO 1x /d ia		

Antagonista do glucagon

Pram li nt id a	Antagonista do glucagon		60 m c g	120 m c g	SC, a nt es d as re fe iç õ es	0,4%	Não a v al ia d o
-----------------------------	-------------------------	--	----------------	--------------------	--	------	-------------------------------------

IRC: insuficiência renal crônica; VO: via oral; SC: via subcutânea. Informações sobre insulina encontram-se na Tabela 31-4.

Caso clínico 2

R. S., feminina, 45 anos, costureira, procurou atendimento por astenia, dores em membros inferiores, visão borrada, poliúria e perda de 3 kg em 3 meses. Relatou ter hipertensão arterial sistêmica (HAS) controlada por captopril. Seu pai e um dos seus três irmãos apresentam DM2. Negou tabagismo e etilismo. Durante exame físico, pressão arterial 155/88 mmHg, demais sinais vitais estáveis, sem outras particularidades, incluindo fundo de olho normal e pulsos periféricos palpáveis, porém com sensibilidade vibratória reduzida em ambos os pés. No exame antropométrico, apresentava peso de 84 kg, 160 cm de altura e índice de massa corporal (IMC) de 32,8 kg/m². Exames laboratoriais revelaram glicemia de jejum de 218 mg/dL (valor

de referência (VR): 70-100 mg/dL); HbA1c de 7,4% (VR: 4%-6%); triglicérides 230 mg/dL (VR < 150 mg/dL); colesterol total 280 mg/dL (VR < 200 mg/dL); LDL-colesterol 230 mg/dL (VR: 70-160 mg/dL); HDL-colesterol 48 mg/dL (VR > 50 mg/dL); albuminúria em amostra de 17 mg/dL (VR < 30 mg/dL); creatinina de 0,8 mg/dL (VR: 0,6-1,3 mg/dL).

A paciente do caso clínico tem diagnóstico de DM2, HAS e obesidade. O primeiro passo terapêutico recomendado é a mudança de hábitos que incluem dieta hipocalórica e balanceada (Tabela 31-2), bem como prescrição de exercício físico supervisionado ou recomendação de atividade física regular para controle da glicemia e de outros fatores de risco cardiovasculares. Esta estratégia sustenta-se nos efeitos benéficos observados pela redução de HbA1c, de peso e de menor necessidade de uso de fármacos, especialmente quando o suporte nutricional for instituído no início do tratamento. A meta preconizada para esta paciente é alcançar HbA1c de 7%, já que não tem complicações crônicas estabelecidas e seu risco de complicações relacionadas ao tratamento (hipoglicemias em especial) é baixo, tanto pela idade como pela ausência de doenças associadas em que a hipoglicemia seria especialmente danosa, como, por exemplo, cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular.

No caso de R. S. optou-se por terapia inicial não medicamentosa, com instituição de regime dietético orientado e recomendação de exercício físico estruturado ou atividade física regular. No entanto, em visita clínica após 3 meses, a paciente estava com dificuldade de seguir o regime dietético e os exercícios físicos, não tendo perdido peso. Decidiu-se por prescrição de metformina, via oral, na dose inicial de 500 mg, 2 vezes ao dia, após o café da manhã e após o jantar.

Se o paciente não alcançar a meta glicêmica proposta em aproximadamente três meses após intervenções não medicamentosas, recomenda-se instituição de metformina, mantendo-se a dietoterapia e a atividade física. A introdução precoce da metformina pode ser considerada para alguns pacientes com DM2 que, no momento do diagnóstico, apresentam glicemias mais elevadas (> 250 mg/dL). A metformina, antidiabético da classe das biguanidas, é o fármaco de escolha para tratamento do DM2 por sua eficácia e segurança, sendo especialmente recomendada para pacientes obesos, uma vez que sua administração está associada à perda moderada de peso. Além disso, a metformina se associa com a redução de desfechos cardiovasculares e da mortalidade.

Os mecanismos de ação da metformina são dependentes do seu efeito em aumentar a sensibilidade insulínica, tanto em nível hepático, reduzindo a produção de glicose, como em nível muscular, aumentando a captação de glicose. A redução de peso pode se dever parcialmente a estes efeitos e à redução do apetite. Favorecendo ainda mais seu perfil de segurança, a metformina não causa hipoglicemia, pois não aumenta a secreção de insulina pelo pâncreas, além de apresentar efeito antidiabético duradouro, quando comparada a outros fármacos, como aqueles da classe das sulfonilureias.

No entanto, efeitos adversos como náusea e diarreia são responsáveis por impossibilidade de uso da metformina em cerca de 20% dos pacientes. Esses efeitos podem ser minimizados com doses baixas no início do tratamento, aumento gradual da dose, administração junto com as refeições ou uso de formulação de liberação

lenta. A metformina está contraindicada a pacientes com insuficiência renal, em razão do risco de acidose láctica, sendo necessário substituí-la por outro grupo farmacológico se a taxa de filtração glomerular for menor do que 30 mL/min/1,73 m². O risco de acidose láctica também está aumentado em pacientes com insuficiência hepática grave, infecção sistêmica grave e alcoolismo. Além disso, cerca de 10% a 30% dos pacientes em uso de metformina apresentam deficiência de vitamina B₁₂, estando esta associada à dose de metformina utilizada. Nos casos de intolerância aos efeitos adversos da metformina ou insuficiência renal, é necessário reduzir a dose ou instituir outro fármaco.

A introdução da metformina no tratamento do DM2 de R. S. apresentou resposta favorável, pois, além do uso do fármaco, a paciente passou a fazer exercício físico supervisionado, perdeu peso e o controle glicêmico chegou à meta previamente estipulada. O perfil lipídico normalizou e a HAS manteve-se controlada. Embora tenha havido uso continuado de metformina e acompanhamento terapêutico satisfatório, após 5 anos do diagnóstico e aumento da dose de metformina, chegando à dose máxima recomendada, R. S. voltou a apresentar glicemia de jejum elevada (230 mg/dL), com HbA1c de 8,2%.

Nos pacientes com DM2, a piora clínica é esperada, pois, com o passar do tempo, a deficiência da função das células β -pancreáticas se associa com redução da eficácia farmacológica e piora do controle glicêmico. Nesse caso, há necessidade de instituir um segundo fármaco, preferencialmente com mecanismo de ação complementar ao primeiro. A eficácia das várias opções é similar (redução da HbA1c em torno de 1%), porém a incidência de efeitos adversos varia de acordo com o perfil de cada fármaco. Ganho de peso está associado ao uso de sulfonilureias, tiazolidinedionas, glinidas e insulina; já hipoglicemia está associada ao uso de sulfonilureias, glinidas e insulina. Outras alternativas são os análogos do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (*glucagon-like peptide 1* [GLP-1]), inibidores da dipeptil peptidase 4 (DPP-4) e inibidores dos cotransportadores de sódio glicose 2 (*sodium-glucose cotransporter 2* [SGLT-2]), que não se associam a hipoglicemias e podem inclusive promover a perda de peso (detalhes adiante e na Tabela 31-7).

Devido ao baixo custo direto associado, à eficácia na redução da HbA1c, ao longo tempo de uso e à segurança quando considerados desfechos primordiais, fármacos secretagogos da classe das sulfonilureias são os mais comumente selecionados para adição à terapia com metformina. Esses fármacos aumentam a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas após inibição do canal de potássio dependente de trifosfato de adenosina (ATP). Sempre é necessário ter cautela em seu uso, pois há o risco de hipoglicemia e ganho de peso. Estudos randomizados, conduzidos em pacientes com DM2 mostram que o histórico de um ou mais eventos hipoglicêmicos está associado ao aumento (2 a 4 vezes) do risco de morte, independentemente de terapia com sulfonilureias ou outro hipoglicemiante. Considerando-se revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, não há comprovação de risco cardiovascular aumentado com as sulfonilureias atualmente disponíveis no mercado. A clorpropramida, sulfonilureia de primeira geração, tem meia-vida plasmática longa, apresenta interações com outros fármacos e, portanto, não deve ser de escolha por aumentar o risco de hipoglicemias. As demais sulfonilureias disponíveis no mercado brasileiro têm melhor perfil de segurança por terem meia-vida plasmática

mais curta.

Uma alternativa ao uso de sulfonilureias é a instituição de pioglitazona, único fármaco pertencente ao grupo das tiazolidinedionas disponível no mercado (Tabela 31-7). Sua ação como agonista sobre receptores PPAR γ (*peroxisome proliferation activating receptor γ*) nucleares regula a expressão de genes relacionados ao metabolismo glicídico e lipídico, resultando em aumento da sensibilidade à insulina. Esses fármacos podem se associar a ganho de peso, retenção hídrica, anemia, insuficiência cardíaca, além de aumentarem o risco de fratura por interferência no metabolismo ósseo. Hepatotxicidade idiossincrática com insuficiência hepática e morte de alguns pacientes com DM2 foi responsável pela interrupção da comercialização do protótipo do grupo, a troglitazona. O aumento do risco de infarto do miocárdio e de mortalidade foi responsável pela retirada do mercado de outro fármaco do mesmo grupo, a rosiglitazona. O uso da pioglitazona está reservado para pacientes que são contraindicados ou não respondem à metformina como monoterapia, ou como segundo fármaco, associado à metformina, quando o alvo terapêutico não foi atingido. Cabe ressaltar que a pioglitazona não está disponível no Brasil no sistema público de saúde e seu custo é 10 vezes maior que o da glibenclamida, a sulfonilureia disponibilizada nas farmácias de atenção básica e popular.

Outra alternativa à adição ao tratamento com metformina é a utilização de análogos do GLP-1. Além dos análogos do GLP-1, inibidores da enzima DDP-4, responsável pela metabolização do GLP-1, podem ser utilizados no tratamento do DM2 (Tabela 31-7). Análogos do GLP-1 e inibidores da DDP-4 determinam redução da glicemia de jejum e pós-prandial, não apenas por estimularem a secreção de insulina, mas também por inibirem o glucagon, retardarem o tempo de esvaziamento gástrico, além de terem efeito anorexígeno. O efeito anorexígeno ocorre por ação do GLP-1 sobre seus receptores nos centros da saciedade e do apetite localizados no hipotálamo, com comprovada eficácia na redução do peso. Estudo de coorte mostrou que não há diferença para risco de evento cardiovascular entre inibidores DDP-4 e sulfonilureias quando adicionados à metformina, embora os resultados tenham apontado para menor risco de morte por qualquer causa no grupo tratado com inibidores DDP-4. Mais recentemente, dois ECRs demonstraram que os inibidores da DPP-4 apresentam efeitos neutros em relação aos desfechos cardiovasculares. No entanto, esses novos fármacos ainda não estão disponibilizados no sistema público e seu custo mensal para tratamento do DM2 é cerca de 40 vezes superior (p. ex., exenatida) ao de uma sulfonilureia como a glibenclamida.

A acarbose, inibidor competitivo da enzima α -glicosidase, apresenta eficácia especialmente no controle da hiperglicemia pós-prandial (Tabela 31-7). A inibição dessa enzima responsável pelo metabolismo de carboidratos complexos, como amido e sacarose, reduz a absorção de glicose pelo trato digestório, auxiliando no controle glicêmico. Sua eficácia hipoglicemiante, dependendo da dose, pode se assemelhar à de outros antidiabéticos, no entanto a intolerância aos efeitos adversos limita seu uso em doses mais elevadas. Administrada cerca de 30 minutos antes das refeições, apresenta pico em uma hora, por ação local no intestino, sem absorção sistêmica. Seus principais efeitos adversos são os gastrintestinais, uma vez que a metabolização

dos carboidratos pela flora intestinal resulta em flatulência, cólica abdominal e diarreia. Em função da sua segurança, é recomendada para controle glicêmico em pacientes recentemente diagnosticados com DM2 ou em associação à metformina como segundo fármaco. A acarbose se associa com menor risco de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2, mas esses resultados não foram comprovados em revisão sistemática subsequente.

Secretagogos como repaglinida e nateglinida, administrados por via oral cerca de 15 minutos antes das refeições apresentam pico plasmático em uma hora, aumentando a secreção de insulina na dependência da glicemia. Esse perfil e a duração de ação de cerca de quatro horas reduzem o risco de hipoglicemia em pacientes que não fazem todas as refeições, embora haja outros efeitos adversos à semelhança das sulfonilureias, bem como interações com outros fármacos.

A pramlintida, análogo da amilina (peptídeo secretado pelas células β -pancreáticas juntamente com a insulina), reduz a secreção do glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e diminui o apetite por atuar nos centros de saciedade e apetite no hipotálamo. A administração subcutânea, imediatamente antes da refeição, reduz a HbA1c em cerca de 0,4%, sendo indicada para uso em associação com outros fármacos, especialmente no controle da hiperglicemia pós-prandial. Náusea, seu principal efeito adverso, é queixa de 30% a 50% dos pacientes, mas tende a reduzir com o uso crônico. Por sua ação sobre células α -pancreáticas, preservadas no DM1, a pramlintida pode ser utilizada também em adição à insulina para esses pacientes, porém em doses menores (30 a 60 μ g) quando comparadas com o tratamento de pacientes com DM2 (120 μ g). Embora possa representar mais uma alternativa terapêutica, esse fármaco não está disponível no Brasil e seu custo ainda é muito elevado.

A dapagliflozina e outros inibidores de SGLT-2 no túbulo proximal renal são efetivos na redução da HbA1c. A diminuição da reabsorção da glicose em mais de 90% pelo túbulo distal produz glicosúria e, conseqüentemente, reduz a glicemia. Outros efeitos benéficos são a perda de peso e a redução de pressão arterial. Porém, o aumento no risco de infecções urogenitais e cetoacidose, mesmo em pacientes com DM2, foi observado⁵⁴. Estudo recente mostrou que a empagliflozina está associada com redução de desfechos cardiovasculares e morte em seguimento médio de 3,1 anos.

Em razão do seu perfil de segurança e eficácia hipoglicemiante, além das condições financeiras da paciente R. S., foi selecionada sulfonilureia de segunda geração, a glibenclamida, mais potente e segura que as de primeira geração (p. ex., clorpropamida), via oral, 5 mg antes do café da manhã e 5 mg antes do jantar.

Embora a meia-vida plasmática seja de 1,5 a 4 h após única dose, com o uso crônico a meia-vida da glibenclamida aumenta, possibilitando administração apenas uma vez ao dia e facilitando a adesão ao tratamento. Além disso, diferente de algumas outras sulfonilureias, pode ser administrada próximo às refeições, pois os alimentos não retardam sua absorção nem diminuem sua biodisponibilidade. Sulfonilureias de segunda geração também apresentam menor risco de interação com fármacos como salicilatos ou alguns antibióticos. Recomenda-se monitoramento da função hepática e renal, pois a insuficiência desses órgãos aumenta o risco de

hipoglicemia pelo uso de sulfonilureias. Embora minimizar o risco de hipoglicemia e o ganho de peso seja prioridade em pacientes com DM2, é necessário considerar adesão, custo e acesso ao tratamento para garantia de sucesso terapêutico.

Passados 10 anos do diagnóstico, agora com 55 anos, R. S. apresenta glicemia de jejum de 280 mg/dL e HbA1c de 8,8%. Seu peso atual é 74 kg, com IMC: 28,9 kg/m². Nesse período, avaliação cardiológica exigiu alteração da terapia para controle da pressão arterial, sendo adicionada hidroclorotiazida à terapia inicial com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA). A paciente admite que sua adesão ao regime dietético é esporádica, embora tente evitar doces, e sua atividade física se restringe a caminhadas de final de semana.

A paciente foi reencaminhada para a equipe multidisciplinar para revisão da terapia dietética e planejamento do exercício físico supervisionado, adequado às suas condições. No entanto, para controle glicêmico efetivo, devido à provável falência das células β -pancreáticas, comum pelo tempo prolongado de doença, faz-se necessária também a alteração do regime farmacológico com a adição de um terceiro fármaco.

As classes de fármacos que podem ser utilizadas nesta etapa são insulinas de ação intermediária (NPH) ou longa (glargina ou detemir), acarbose, pioglitazona, análogos do GLP-1 ou inibidores da DPP-4. Uma revisão sistemática mostrou que todas as classes apresentaram eficácia semelhante (redução média de 1% na HbA1c), diferindo nos seus efeitos sobre peso e incidência de hipoglicemia. As tiazolidinedionas e insulinas aumentam o peso, já a acarbose e os análogos do GLP-1 o reduzem.

A opção pela insulina em dose única ao deitar garante eficácia de melhora do controle glicêmico com menor custo em relação às outras opções, embora se associe a maior risco de hipoglicemias e ganho de peso. A metformina é mantida. Sulfonilureias podem ser mantidas para permitir o uso de doses menores de insulina. Adicionalmente à metformina e à glibenclamida, a paciente passa a administrar, via subcutânea, insulina NPH antes de dormir, em dose de 0,2 a 0,3U/kg/dia. A orientação é aumentar essa dosagem em 2 U caso a glicemia de jejum se mantenha acima de 130 mg/dL após 3 dias da adição da insulina, buscando sempre atingir o alvo de glicemia de 110 a 120 mg/dL em jejum. Valores de glicemia de jejum muito baixos devem ser evitados por meio de ajuste da dose noturna, impedindo assim quadros de hipoglicemia noturna.

No entanto, se a instituição de insulina NPH à noite não determinar melhora do controle glicêmico, é necessário instituir insulinoterapia plena, com administração de insulina basal e prandial combinada à metformina.

Referências

- Abraira C, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications*. 2003;17:314–322.
- ADA. Standards of medical care in diabetes – 2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;(38 Suppl):S4.
- ADA. 12. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2015;38:S77–S79.

- ADVANCE Collaborative Group, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572.
- Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2006;23:879–886.
- Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2006;23:879–886.
- Bahia LR, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2011;14:S137–140.
- Bertoldi AD, et al. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. *Glob Health*. 2013;9:62.
- Bonds DE, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
- Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:392–402.
- DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:746.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
- Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:762–767.
- DeVries JH, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care*. 2012;35:1446–1454.
- Figueira FR, et al. Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med Auckl NZ*. 2014;44:1557–1572.
- Ghanny S, Aisenberg J. Management of pediatric patients with type 1 diabetes. *Pediatr Ann*. 2014;43:115–120.
- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, de Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract*. 2004;53:393–399.
- Graham DJ, et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304:411–418.
- Gross JL, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;154:672–679.
- Hanefeld M, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J*. 2004;25:10–16.
- Hartman I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clin Med Res*. 2008;6:54–67.
- Hayward RA, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:2197–2206.
- Iser BPM, Claro RM, de Moura EC, Malta DC, Morais Neto OL. Risk and protection factors for chronic non communicable diseases by telephone survey--VIGITEL-2009. *Rev Bras Epidemiol Braz J Epidemiol*. 2011;(14 Suppl 1):90–102.

- Kerr D, Wizemann E, Senstius J, Zacho M, Ampudia-Blasco FJ. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7:1595–1606.
- Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2011;183:E1213–E1220.
- Lind M, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1972–1982.
- Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e100379.
- Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:977–983.
- Nasrallah SN, Reynolds LR. Insulin Degludec, The New Generation Basal Insulin or Just another Basal Insulin?. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:31–37.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457–2471.
- O’Keefe JH, Abuannadi M, Lavie CJ, Bell DSH. Strategies for optimizing glycemic control and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:128–138.
- Oliveira AF, et al. Global burden of disease attributable to diabetes mellitus in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25:1234–1244.
- Pedersen-Bjergaard U, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:553–561.
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410–1418.
- Pires AC, Chacra AR. Insulin therapy for type 1 diabetes mellitus: past and present. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. 2008;52:268–278.
- Plank J, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:1337–1344.
- Pozzilli P, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; Doi:10.1002/dmrr.2653.
- Saenz A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. CD002966 (2005). Doi:10.1002/14651858.CD002966.pub3.
- SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. (Grupo Gen, 2015).
- Schmidt MI, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:123.
- Scirica BM, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317–1326.
- Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29:1433–1438.
- Siminerio LM, et al. Care of young children with diabetes in the child care setting: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37:2834–2842.
- Singh SR, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2009;180:385–397.

- Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care*. 2004;27:955–962.
- Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. CD002968 (2006). DOI:10.1002/14651858.CD002968.pub2.
- Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343–1350.
- UKPDS GROUP. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 1998;352:837–853.
- Umpierre D, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1790–1799.
- Van de Laar FA, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst. Rev. CD003639 (2005). DOI:10.1002/14651858.CD003639.pub2.
- Wang F, Surh J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2012;5:191–204.
- Weinert LS, et al. Gestational diabetes management: a multidisciplinary treatment algorithm. *Arq Bras Endocrinol Amp Metabol*. 2011;55:435–445.
- Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013;87:337–346.
- White WB, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327–1335.
- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313:45–53.
- Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:758–767.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett, D, Bluhmki, E, Hantel, S, Mattheus, M, Devins, T, Johansen, OE, Woerle, HJ, Broedl, UC, Inzucchi, SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators, 2015. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 373, 2117–2128.

Farmacologia de Doenças da Tireoide

Rafael Selbach Scheffel

José Miguel Dora

A tireoide é uma das maiores glândulas endócrinas, pesando cerca de 15 g no indivíduo adulto. As alterações da função da tireoide devem-se ao aumento ou à diminuição dos níveis séricos ou da ação dos hormônios produzidos pelas células foliculares da tireoide: tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3). Por sua vez, a função tireoidiana é controlada pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), também conhecido por tireotrofina, produzido pela adeno-hipófise, que promove a síntese e a secreção de hormônios tireoidianos ([Figura 32-1](#)).

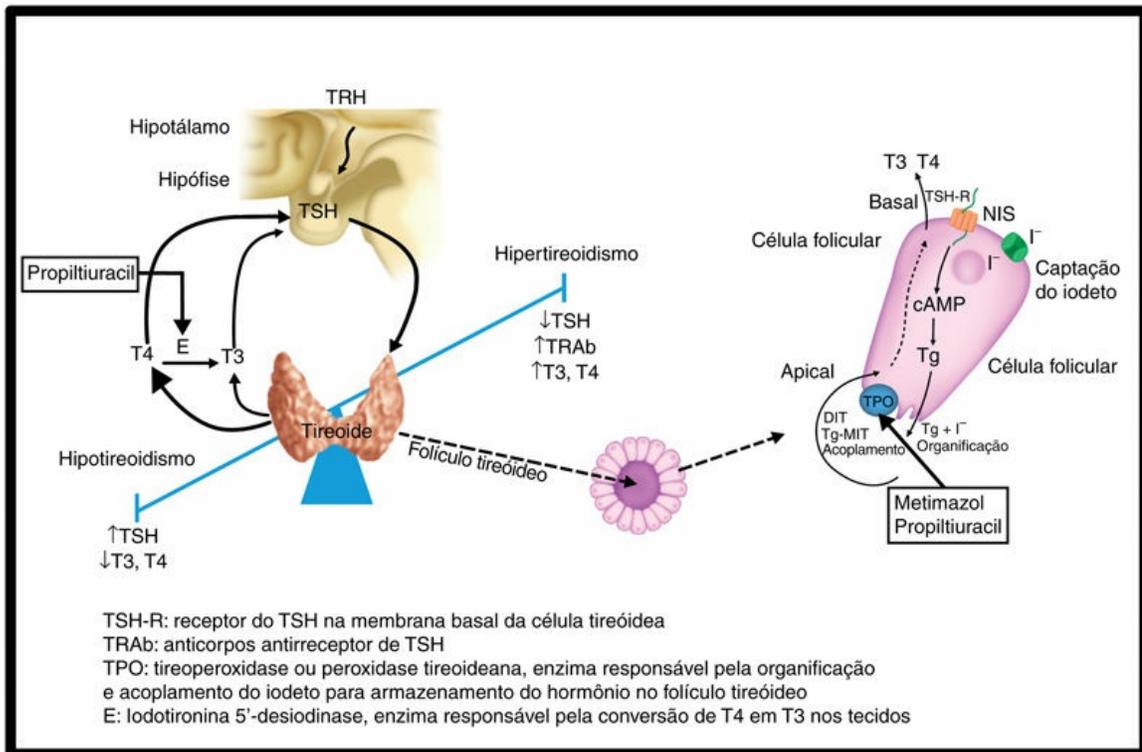


FIGURA 32-1 Regulação da produção do hormônio tireóideo, disfunção da tireoide e modo de ação de fármacos utilizados no hipertireoidismo.

As doenças da tireoide que são passíveis de tratamento farmacológico são a diminuição da função tireoidiana (hipotireoidismo) e o excesso de hormônios tireoidianos (tireotoxicose). O tratamento dessas duas condições é importante, uma vez que ambas causam sintomas limitantes para os pacientes e podem levar a complicações em outros órgãos e sistemas (doença cardiovascular, osteoporose) ou descompensar doenças preexistentes.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo tem como principal causa a destruição autoimune da tireoide (tireoidite de Hashimoto). Outras causas são: remoção cirúrgica ou ablação com iodo radioativo para tratamento de outras doenças tireoidianas, tireoidites ou secundária ao uso de fármacos como antitireoidianos, amiodarona, lítio, interferon, talidomida ou rifampicina. Entre os sintomas clássicos de hipotireoidismo estão fraqueza, fadiga, intolerância ao frio, constipação, ganho de peso, depressão, menorragia e mialgias. Os sinais podem incluir pele seca, unhas quebradiças, queda de cabelo, edema, bradicardia, hipertensão diastólica e hiporreflexia. Na maioria das vezes os sintomas são leves, mas podem chegar a quadros graves como o coma mixedematoso.

Hipertireoidismo e tireotoxicose

O termo hipertireoidismo se aplica às doenças caracterizadas por hiperfunção da glândula tireoide, já o termo tireotoxicose se refere às manifestações clínicas e bioquímicas do excesso de hormônios em nível tissular, independentemente da etiologia. A doença de Graves é a causa mais comum de tireotoxicose (60%-80%), seguida por bócio multinodular tóxico (10%-30%), adenoma tóxico (2%-10%) e tireoidites.

O quadro clínico da tireotoxicose é resultado final dos efeitos de quantidades excessivas dos hormônios tireoidianos, independentemente da causa. O aumento do metabolismo celular leva à produção de energia e ao aumento da termogênese, com manifestações clínicas de intolerância ao calor, sudorese, pele quente e úmida. O aumento do consumo de oxigênio com hipermetabolismo acarreta perda de peso e disfunção muscular. Observa-se aumento do inotropismo, da contratilidade e da frequência cardíaca, além de redução da resistência vascular periférica, com consequente aumento do débito cardíaco. No hipertireoidismo prolongado e mais grave, essas alterações podem resultar em cardiomiopatia com insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, os efeitos da tireotoxicose sobre o metabolismo ósseo podem levar à osteoporose.

Tratamento

O tratamento do hipotireoidismo consiste na reposição com levotiroxina, via oral, e, na maioria dos casos, deve ser mantido por toda a vida. O uso de levotiroxina (T_4) em associação com liotironina (T_3) não é indicado, uma vez que metanálise e outros estudos não demonstraram benefícios dessa conduta. Com meia-vida de 7 dias, a prescrição da dose de levotiroxina deve ser de uma vez ao dia. Naqueles pacientes com dificuldade importante de adesão, pode-se optar por uma administração semanal. A dose inicial a ser prescrita depende do peso corporal, do grau de hipotireoidismo, da idade, bem como do estado geral de saúde do paciente.

O tratamento dos casos de tireotoxicose depende da etiologia do excesso de hormônios tireoidianos. Nos casos de hipertireoidismo, em que há aumento de produção hormonal pela glândula tireoide, o tratamento visa reestabelecer os níveis normais de hormônios tireoidianos. Isso pode ser feito por meio de diminuição da síntese dos hormônios tireoidianos utilizando-se fármacos antitireoidianos, destruição de tecido tireoideano com radioiodo (iodo-131) ou tireoidectomia total. Os três tratamentos apresentam vantagens e desvantagens, sendo que os dois últimos são considerados definitivos. A escolha de uma modalidade em detrimento das outras é muito variável e deve ser feita baseada em características clínicas, socioeconômicas e preferências do médico assistente e do paciente. No hipertireoidismo por doença de Graves, o tratamento pode ser feito com qualquer uma das modalidades. Por sua vez, nos casos de bócio multinodular tóxico, o tratamento preferencial é a ablação com radioiodo (iodo-131), uma vez que a remissão definitiva dificilmente é alcançada com o uso de fármacos.

Nos casos de tireotoxicose não associados à hipertireoidismo, a causa é o definidor do tratamento a ser adotado. Nessas situações não é recomendado o uso de fármacos

antitireoidianos, já que a causa da tireotoxicose não é decorrente do aumento da produção dos hormônios. A tireotoxicose por ingesta de hormônios tireoidianos é feita com restrição da administração do fármaco. Na tireoidite por amiodarona pode ser indicado o uso de glicocorticoide. Em todos os casos de tireotoxicose podem-se utilizar betabloqueadores como tratamento direcionado ao rápido controle dos sintomas.

Caso clínico

Paciente de 45 anos, feminina, veio à consulta com quadro de palpitações, intolerância ao calor, irritabilidade e emagrecimento de 7 kg (8% do peso) em 6 meses. Sem história prévia de uso de medicações ou de problemas de saúde, negava febre ou perda de apetite. Ao exame, frequência cardíaca era de 120 bpm, IMC: 19,5 kg/m², tremor fino de extremidades, pele quente, bócio difuso de ~40 mL e exame ocular com discreta hiperemia conjuntiva. Os exames laboratoriais mostraram TSH <0,003 mU/L (valores de referência [VR] 0,4-4,7 mU/L), T₄ livre 3,50 ng/dL (VR 0,93-1,70 ng/dL) e T₃ 420 ng/dL (VR 80-200 ng/dL), confirmando tireotoxicose. Pelo fato de se tratar de uma mulher jovem, com bócio difuso e acometimento ocular, o diagnóstico clínico foi de doença de Graves, e exames adicionais não foram necessários. Foram iniciados metimazol 10 mg ao dia e propranolol 40 mg 2 vezes ao dia.

Os fármacos antitireoidianos pertencem ao grupo das tionamidas, e seus representantes são o metimazol e o propiltiouracil. Esses fármacos agem inibindo a síntese de hormônios da tireoide por interferência na utilização do iodeto e na reação de acoplamento – reação catalisada pela peroxidase tireoidiana, também conhecida como tireoperoxidase (TPO – Figura 32-1). O propiltiouracil apresenta ainda ação inibitória sobre a enzima iodotironina 5'-deiodinase, conversora intratireoidiana e periférica do T₄ para T₃. Ambos os fármacos reduzem as concentrações séricas de anticorpos antirreceptores de TSH (TRAb), sugerindo uma ação imunomoduladora. O metimazol tem meia-vida de 3 a 6 horas, e o propiltiouracil, de 1 a 2 horas, porém ambos são eficazes por mais tempo por se acumularem no parênquima tireoideo (cerca de 24 e 8 horas para o metimazol e o propiltiouracil, respectivamente). Ambos são bem absorvidos por via oral. A maior parte do propiltiouracil circula ligada a proteínas plasmáticas, diferentemente do metimazol, o que explica a sua menor passagem através da barreira placentária.

Fármacos antitireoidianos são muito efetivos no controle do hipertireoidismo. O metimazol é fármaco de primeira escolha para a maioria dos pacientes com hipertireoidismo, ficando o propiltiouracil como fármaco de escolha para gestantes no primeiro trimestre. Além disso, o propiltiouracil é preferido na tireotoxicose, pois reduz em 35% a 40% a concentração de T₃ em 24 h, por interferência na conversão de T₄ em T₃.

O metimazol é utilizado em uma administração diária, sendo as doses iniciais usuais de 5 a 10 mg/dia para os casos leves, chegando até 40 mg/dia para os casos graves. Após o controle do hipertireoidismo, na maioria dos pacientes, a dose de metimazol pode ser progressivamente reduzida para níveis de manutenção de 5 a 10 mg/dia. A dose inicial de propiltiouracil é de 300 a 600 mg/dia, em 2 a 3 administrações, podendo ser reduzida até a dose de 100 a 200 mg ao dia na fase de manutenção. Pacientes com doença de Graves com bócio de pequeno volume e

níveis de T_3 não muito elevados têm maiores chances de atingir remissão após controle do hipertireoidismo com o uso desses fármacos por 12 a 18 meses.

Betabloqueadores

O tratamento com betabloqueadores deve ser considerado em pacientes sintomáticos, com suspeita ou diagnóstico de tireotoxicose. Estes fármacos diminuem os sintomas de ativação adrenérgica, como frequência cardíaca, palpitações, tremores, sudorese, labilidade emocional e intolerância ao exercício. Os betabloqueadores também bloqueiam de forma leve a conversão de T_4 para T_3 nos tecidos periféricos. São frequentemente utilizados propranolol (dose de 80-320 mg ao dia, em 2-3 administrações), atenolol (dose de 25-100 mg ao dia, em 1 administração) e metoprolol (dose de 50-300 mg ao dia, em 1-2 administrações).

Após 20 dias de tratamento, a paciente desenvolveu erupções cutâneas, atribuídas ao metimazol. Neste momento apresentava melhora importante dos sintomas de tireotoxicose. Decidiu-se por suspensão do metimazol e administração de radioiodo (iodo-131).

Efeitos adversos leves (erupções cutâneas, prurido, urticária ou artralgia) ocorrem em 1% a 5% dos pacientes em uso destes fármacos. Efeitos adversos graves (poliartrite, agranulocitose, anemia aplásica, trombocitopenia, hepatite, vasculites, síndrome lúpus-like, hipoprotrombinemia e hipoglicemia) são descritos em aproximadamente 1% dos pacientes. A agranulocitose pode ocorrer em pacientes usando doses elevadas de metimazol (>15 mg/dia), sendo o mais frequente dos efeitos colaterais graves. Os pacientes devem ser orientados a procurar o médico e suspender o tratamento se apresentarem febre, odinofagia ou lesões na mucosa oral. No Brasil, o radioiodo é administrado por via oral, em ambiente hospitalar, sob controle de radiação. Essa terapia está associada ao desenvolvimento de hipotireoidismo e à potencial piora do quadro de oftalmopatia de Graves. A piora da oftalmopatia pode ser atenuada pela administração de corticoides como a prednisona (0,3-0,5 mg/kg/dia), iniciada no dia da dose de iodo-131.

Três meses após a dose de radioiodo, a paciente veio à consulta referindo cansaço e sonolência. No exame clínico, apresentou frequência cardíaca de 52bpm, pele seca e cabelo quebradiço, tireoide palpável (~10mL), de consistência fibrosa. Os exames TSH 37,4mUI/L (VR 0,4-4,7mUI/L) e T_4 L 0,85ng/dL (VR 0,93-1,70ng/dL) confirmaram hipotireoidismo. Foi iniciada levotiroxina na dose de 1,4mcg/kg/dia.

Na maioria dos pacientes, o tratamento do hipotireoidismo perdura por toda a vida e consiste na reposição hormonal com levotiroxina, que tem meia-vida de 7 dias e biodisponibilidade de cerca de 80%. Depois de absorvida, ela é extensivamente ligada às proteínas, principalmente globulina ligadora de tiroxina. Naqueles pacientes que necessitam de reposição plena – em que 100% do aporte hormonal depende da ingestão de levotiroxina –, a dose inicial varia entre 1,3 a 1,8 μ g/kg de peso/dia. Pacientes jovens e saudáveis, sem doença cardiovascular e com hipotireoidismo franco (TSH >10 mU/L) podem iniciar o tratamento com dose plena de reposição. No outro extremo, pacientes idosos com doença cardíaca devem iniciar a reposição com doses menores (25-50 μ g/dia). Em crianças, a dose por Kg de peso deve ser maior (10-15 μ g/kg/dia).

A levotiroxina é comercializada no Brasil na forma de comprimidos com diversas

dosagens diferentes (12,5 µg; 25 µg; 37,5 µg; 50 µg; 62,5 µg; 75 µg; 88 µg; 100 µg; 112 µg; 125 µg; 137 µg; 150 µg; 175 µg; 200 µg; 300 µg), e não há ainda disponibilidade da solução oral. As diversas marcas disponíveis e os medicamentos genéricos não apresentam diferenças clinicamente significativas e podem ser usados de forma intercambiável. Quando a dose é ajustada de forma a manter o paciente eutireóideo, os efeitos adversos ao tratamento com levotiroxina são raros. As alergias aos excipientes são muito pouco frequentes.

O horário da administração da levotiroxina é motivo de debate. Estudos recentes têm demonstrado que a administração em jejum, uma hora antes do café da manhã, mantém os níveis de TSH mais estáveis e menores quando comparada com as administrações com o café da manhã ou antes de dormir, à noite. Apesar disso, tal diferença não parece ser clinicamente significativa a ponto de justificar a recomendação de que todos os pacientes usem levotiroxina em jejum, podendo este esquema ser flexibilizado de acordo com as preferências do paciente. Mais importante que o horário da administração é a utilização concomitante de fármacos que diminuem a absorção de tiroxina: inibidores de bomba de prótons, colestiramina, carbonato de cálcio, sulfato ferroso e hidróxido de alumínio. Em pacientes com má adesão, o uso de dose semanal pode ser considerado.

Após o início do tratamento, os sintomas começam a diminuir em cerca de 2-4 semanas, porém os hormônios (T₄ e TSH) só vão atingir um estado de equilíbrio a partir de 6 semanas. Por essa razão, após iniciado o tratamento, o controle hormonal deve ser feito em seis a oito semanas. Se o paciente ainda estiver com o TSH elevado, a dose deve ser aumentada em 25 µg/dia e nova medida de TSH ser realizada no mesmo intervalo de tempo. O objetivo do tratamento é a resolução do quadro clínico com a normalização dos níveis de TSH. Após ser atingida a dose de manutenção, o paciente pode ser acompanhado em consultas anuais com dosagem de TSH. A medida do T₄ não é necessária no monitoramento da maioria dos pacientes com hipotireoidismo. A exceção a esta regra são os casos raros de pacientes com hipotireoidismo central, nos quais o controle deve ser feito pela medida de T₄L, mantendo seus níveis no limite superior da normalidade.

Situação especial

Gestação

O hipotireoidismo pode ser diagnosticado em até 2,5% das gestantes, sendo que os sintomas são facilmente mascarados pelo estado de hipermetabolismo dessas pacientes. O tratamento deve ser iniciado tão logo seja feito o diagnóstico, devendo ser ajustado a cada quatro semanas, com o objetivo de manter os níveis de TSH no limite inferior da normalidade. Estudos sugerem que o hipotireoidismo na gravidez, mesmo leve, pode acarretar comprometimento do desenvolvimento cognitivo do conceito. Nas mulheres com diagnóstico de hipotireoidismo prévio à gestação, em uso de reposição com levotiroxina, é necessário um aumento de 30% a 50% na dose do hormônio. O TSH deve ser medido assim que confirmada a gravidez, mantendo-se controle periódico dos

níveis de TSH e T₄.

A principal causa de tireotoxicose na gestação é a doença de Graves. Os fármacos antitireoidianos são o tratamento de escolha, uma vez que o uso do radioiodo é contraindicado. No primeiro trimestre, o fármaco indicado é o propiltiouracil pelo risco de aplasia cútis com metimazol. No segundo e terceiro trimestres, o metimazol pode ser utilizado. Em ambos os casos, usa-se a menor dose possível capaz de manter os níveis de T₄ livre no limite superior da normalidade.

Referências

- Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3905.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593–646.
- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *ArchInternMed.* 2010;170:1996.
- Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, et al. Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J ClinEndocrinolMetab.* 1997;82:870.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24:1670.
- Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H, Vaisman M, Maciel LM, Ramos HE, Tincani AJ, Andrada NC, Ward LS. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2013;57:205–232.
- Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid.* 2013;23:779.
- Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, et al. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2005;165:1714.

Farmacologia dos Contraceptivos Orais

Helena von Eye Corleta

Edison Capp

Deborah Beltrami Gomez

Anticoncepcionais orais são fármacos eficazes na prevenção de gestação indesejada e também possuem benefícios não contraceptivos, como controle do ciclo menstrual, tratamento de hiperandrogenismo, síndrome pré-menstrual, sangramento uterino anormal e dismenorreia. Além disso, seu uso está associado à redução no risco de neoplasia de ovário, endométrio e cólon.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso de métodos contraceptivos no mundo aumentou de 54% em 1990 para 57,4% em 2014. Entretanto, cerca de 225 milhões de mulheres, sem desejo imediato de gestação, não utilizam nenhum método contraceptivo. Estima-se que gestações não planejadas gerem um custo anual de 4,6 bilhões de dólares nos Estados Unidos. No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher (PNDS-2006) mostram que 18,4% das mulheres sexualmente ativas, entre 15 e 44 anos, não utilizam método contraceptivo. Neste estudo, contracepção oral era o método mais utilizado (27,4%), seguida de esterilização feminina (25,4%) e uso de preservativo masculino (13%).

A eficácia dos métodos contraceptivos pode ser expressa pelo índice de Pearl, representado pela taxa de falha do método em 100 mulheres, no período de um ano. O índice de Pearl dos contraceptivos orais é de 0,3 com uso correto (ou teórico) e de 3 com uso comum (ou típico).

Os anticoncepcionais orais dividem-se em formulações que contêm estrógenos e progestógenos – anticoncepcionais orais combinados (AOC) – e os que contêm apenas progestógenos – anticoncepcionais orais progestogênicos (AOP).

Anticoncepcionais orais combinados

O etinilestradiol (EE), um estrógeno sintético, é o mais utilizado nos anticoncepcionais orais combinados. Mais recentemente, foram aprovados AOC contendo estrogênios naturais, como estradiol e valerato de estradiol, em suas formulações. Os AOC podem ser classificados de acordo com a dose estrogênica, em alta dose (50 mcg de EE) ou baixa dose (35 mcg, 30 mcg, 20 mcg ou 15 mcg de EE). Alguns autores se referem à dosagem de 15 mcg de EE como dose ultrabaixa.

Progestógenos utilizados em AOC são classificados em três grupos de acordo com sua estrutura química: os derivados da 17-alfa-hidroxiprogesterona, os derivados da 19-nortestosterona e o derivado da espironolactona. Dienogest é considerado híbrido pregnano/estrano (Tabela 33-1).

Tabela 33-1

Classificação dos progestógenos de acordo com a estrutura química

Progesterona	Pregnanos	Acetato de medroxiprogesterona
		Acetato de ciproterona
		Acetato de clomardinona
19-nortestosterona	Estranos	Noretindrona
		Diacetato de etinodiol
		Dienogest
	Gonanos	Norgestrel
		Levonorgestrel
		Norgestimato
		Desogestrel
		Gestodeno
17- α -espironolactona		Drospirenona

No entanto, a classificação mais utilizada dos AOC é aquela definida conforme sua geração, cronologicamente, considerando a dose de EE e o tipo de progestógeno (Tabela 33-2).

Tabela 33-2

Classificação dos AOC em gerações, de acordo com a concentração hormonal

Geração	Constituintes
1ª	≥ 50 mcg de etinilestradiol e noretisterona ou noretindrona
2ª	≤ 35 mcg de etinilestradiol e levonorgestrel ou norgestrel
3ª	≤ 30 mcg de etinilestradiol desogestrel, gestodeno ou norgestimato
Não classificados em gerações	Etinilestradiol e acetato de ciproterona ou drospirenona

Pode-se também classificar os AOC em monofásicos (todos os comprimidos da cartela possuem a mesma concentração hormonal), bifásicos (duas concentrações de um

ou ambos os componentes da fórmula), trifásicos (três concentrações) e quadrifásicos (quatro concentrações).

Quanto ao mecanismo de ação, o efeito contraceptivo dos AOC deve-se principalmente à alteração da frequência de pulsos de hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH), à inibição seletiva da hipófise e à ausência do pico de hormônio luteinizante (LH) no meio do ciclo, resultando em inibição da ovulação. Além disso, em função da supressão da secreção de hormônio foliculoestimulante (FSH), ocorre supressão da foliculogênese, alteração do muco cervical, atrofia endometrial e diminuição da motilidade tubária. Outros efeitos dos anticoncepcionais combinados são descritos na [Tabela 33-3](#).

Tabela 33-3
Efeitos dos AOC no organismo

Ovário Supressão da ovulação	Fígado Interferência na produção de alfa globulinas e fibrinogênio Alteração do metabolismo e excreção de fármacos
Útero Ectopia cervical Hipertrofia do colo do útero Espessamento do muco cervical Atrofia endometrial	Sangue Hipercoagulabilidade Aumento de níveis de ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro
Mama Supressão da lactação Leve aumento de volume	Metabolismo dos carboidratos Aumento dos níveis de insulina Diminuição da tolerância aos carboidratos
Sistema nervoso central Modulação termogênica Alteração de humor	Sistema cardiovascular Aumento de níveis pressóricos Aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco
Sistema endócrino Estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona Aumento da globulina de ligação dos corticosteroides Aumento do T4 total Aumento da SHBG Redução dos androgênios livres	Pele Aumento da pigmentação (cloasma) Alteração da produção sebácea
	Metabolismo lipídico Alteração dos níveis de triglicerídeos, LDL e HDL

SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais; T4: tetraiodotironina (hormônio tireóideo); LDL e HDL: lipoproteínas transportadoras de colesterol.

A incidência de efeitos adversos graves com os AOC é muito menor do que os riscos associados à gestação. Efeitos adversos menores são frequentes e geralmente transitórios, como náusea, sangramento inesperado, mastalgia, cefaleia, ganho de peso e acne. Algumas vezes, a presença desses efeitos pode fazer com que a troca na combinação da formulação do AOC seja necessária. Apesar de não ser frequente descontinuar o método contraceptivo pelos efeitos adversos, quase um terço das usuárias suspende o seu uso, por alguma razão que não o desejo de gestar. A abordagem sugerida para os principais efeitos adversos está resumida na [Tabela 33-4](#).

Tabela 33-4
Efeitos adversos de AOC e manejo clínico

Efeitos adversos	Sugestão de manejo clínico
Náusea	Ingerir com alimentos ou à noite, trocar o horário de uso
Cefaleia	Enxaqueca com aura: suspender AOC Cefaleias no período menstrual: trocar AOC para contínuo ou de menor dose estrogênica e intervalo de 4 dias. Prescrever anti-inflamatório.
Sangramento irregular	Maior risco nos primeiros três ciclos: alertar Se após esse período persistir, trocar para AOC com maior dose estrogênica, se possível, e prescrever anti-inflamatório.
Acne	Prescrever AOC com progestógenos antiandrogênicos (ciproterona, drospirenona ou clormadinona)
Mastalgia	Prescrever AOC com menor dose estrogênica, associando-se a progestógenos menos seletivos (mais androgênicos) ou a drospirenona

A escolha do método contraceptivo deve levar em consideração a preferência da mulher, a eficácia e a taxa de continuação do método (número de mulheres em 100 usuárias que continuam usando o mesmo método em um período determinado), além dos potenciais riscos e contraindicações.

Crterios de elegibilidade da OMS podem auxiliar na escolha do método contraceptivo mais adequado, pois dividem as candidatas em quatro categorias, de acordo com suas características clínicas ([Tabela 33-5](#)).

Tabela 33-5

Categorias de elegibilidade dos métodos contraceptivos (OMS)

Categoria 1	Não há restrições para uso do método
Categoria 2	Os benefícios do método geralmente superam os possíveis riscos
Categoria 3	Os riscos do método geralmente superam os benefícios
Categoria 4	O uso do método é inaceitável

Embora os contraceptivos orais sejam considerados seguros para grande parte das mulheres, na presença de fatores de risco podem contribuir para incidência e agravamento de doenças cardiovasculares, tromboembólicas e neoplasias. Por esse motivo, as seguintes situações são consideradas contraindicações ao uso de contraceptivos orais combinados: lactantes com menos de 6 semanas após o parto, pelo risco de supressão da amamentação; puérperas com fatores de risco adicionais para doença tromboembólica; mulheres tabagistas acima dos 35 anos de idade; cirurgias de grande porte com imobilização prolongada; presença de múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular; história pessoal de hipertensão descompensada; diabetes com lesão vascular; doença coronariana ou cerebrovascular; enxaqueca com aura; neoplasia mamária; neoplasias hepáticas; cirrose descompensada ou eventos tromboembólicos.

Em situações especiais, os critérios de elegibilidade da OMS podem auxiliar na escolha do método contraceptivo mais adequado. A [Tabela 33-6](#) mostra as principais condições em que os AOC devem ser preferencialmente evitados (categoria 3) ou em que há contraindicação absoluta (categoria 4).

Tabela 33-6

Contraindicações relativas e absolutas ao uso de AOC

Situação clínica	Categoria OMS
Amamentação	
Lactantes <6 semanas pós-parto	Categoria 4
Lactantes entre 6 semanas e 6 meses pós-parto	Categoria 3
Puerpério	
Puérpera <21 dias pós-parto sem outros fatores de risco para tromboembolismo	Categoria 3
Puérpera <21 dias pós-parto com outros fatores de risco para tromboembolismo	Categoria 4
Puérpera entre 21 e 42 dias pós-parto com outros fatores de risco para tromboembolismo	Categoria 3
Tabagismo	
Tabagista <35 anos	Categoria 2
Tabagista ≥35 anos <15 cigarros/dia ≥15 cigarros/dia	Categoria 3 Categoria 4
Doença cardiovascular	
Múltiplos fatores de risco para doença coronariana (idade avançada, tabagismo, diabetes e hipertensão)	Categoria 3/4
Hipertensão	
História de hipertensão e pressão arterial não pode ser aferida	Categoria 3
Hipertensão controlada, pressão arterial pode ser aferida	Categoria 3
Hipertensão descontrolada sistólica entre 140-159 mmHg ou diastólica entre 90-99 mmHg sistólica ≥160 mmHg ou diastólica ≥ 100 mmHg	Categoria 3 Categoria 4
Lesão vascular	Categoria 4
Trombose venosa profunda (TVP)/tromboembolismo pulmonar (TEP)	
História prévia ou atual de TVP/TEP (embora anticoagulação estabelecida)	Categoria 4
Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada	Categoria 4
Trombofilias conhecidas (p. ex., fator V de Leiden, mutação da protrombina, deficiência de proteína S, C ou antitrombina)	Categoria 4
Cardiopatia isquêmica prévia ou atual	Categoria 4
História de acidente vascular encefálico	Categoria 4
Valvulopatias complicadas (hipertensão pulmonar, risco de fibrilação atrial, história de endocardite bacteriana)	Categoria 4
Lúpus eritematoso sistêmico com anticorpo antifosfolípidos positivo (ou desconhecido)	Categoria 4
Cefaleias	
Enxaqueca sem aura <35 anos ≥ 35 anos	Categoria 2 (iniciar)/Categoria 3 (continuar) Categoria 3 (iniciar)/Categoria 4 (continuar)
Enxaqueca com aura (qualquer idade)	Categoria 4
Neoplasia maligna de mama atual em remissão há >5 anos	Categoria 4 Categoria 3

Diabetes melito	
Diabetes sem lesão vascular	Categoria 2
Diabetes com lesão vascular (neuropatia/nefropatia/retinopatia) ou há mais de 20 anos	Categoria 3/4
Colelitíase sintomática	Categoria 3
Hepatite viral aguda	Categoria 3/4 (iniciar) / Categoria 2 (continuar)
Cirrose hepática Leve (compensada) Grave (descompensada)	Categoria 1 Categoria 4
Neoplasias hepáticas	
Tumores benignos Hiperplasia nodular focal Adenoma hepatocelular Tumores malignos (hepatocarcinoma)	Categoria 2 Categoria 4 Categoria 4
Terapia anticonvulsivante (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, barbitúricos, primidona, topiramato, lamotrigina)	Categoria 3
Terapia antirretroviral com inibidores de protease+ ritonavir	Categoria 3
Rifampicina ou rifabutina	Categoria 3

As principais formulações de AOC disponíveis no Brasil encontram-se na [Tabela 33-7](#).

Tabela 33-7

Formulações de AOC disponíveis no Brasil

Estrógeno	Progestógeno
Etinilestradiol 50 mcg	Levonorgestrel 250 mcg
Etinilestradiol 30 e 40 mcg ¹	Desogestrel 25 e 125 mcg ¹
Etinilestradiol 30, 40 e 50 mcg ²	Levonorgestrel 75 e 125 mcg ²
Etinilestradiol 30 e 35 mcg ²	Desogestrel 50, 100 e 150 mcg ²
Etinilestradiol 35 mcg	Acetato de ciproterona 2 mg
Etinilestradiol 30 mcg	Levonorgestrel 150 mcg
Etinilestradiol 30 mcg	Desogestrel 150 mcg
Etinilestradiol 30 mcg	Gestodeno 75 mcg
Etinilestradiol 30 mcg	Acetato de clormadinona 2 mg
Etinilestradiol 30 mcg	Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 20 mcg	Levonorgestrel 100 mcg
Etinilestradiol 20 mcg	Desogestrel 125 mg
Etinilestradiol 20 mcg	Gestodeno 75 mcg
Etinilestradiol 20 mcg	Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 15 mcg	Gestodeno 60 mcg
Estradiol 1,5 mg	Acetato de nomegestrol 2,5 mg
Valerato de estradiol 2-3 mg ³	Dienogest 3-4 mg ³

¹ Regime bifásico.

² Regime trifásico.

³ Regime de doses variáveis – quadrifásico.

Anticoncepcionais orais progestogênicos (AOP)

Pílulas contendo baixas doses de progestógeno isolado também são conhecidas como “minipílulas”. Costumam ser indicadas em situações em que há contraindicações absolutas ou relativas ao uso de estrogênios, presença de efeitos adversos ao estrogênio ou durante a amamentação. O uso deve ser diário, sem pausa entre as cartelas, preferencialmente no mesmo horário. Um atraso maior que três horas do horário normal de administração pode aumentar o risco de falha, com exceção das pílulas contendo desogestrel 75 mcg, em que o atraso pode ser de até 12 horas, sem prejuízo na eficácia. As formulações disponíveis no Brasil estão listadas na [Tabela 33-8](#).

Tabela 33-8

Formulações de AOP disponíveis no Brasil

Noretisterona 0,35 mg
Linestrenol 0,5 mg
Levonorgestrel 0,030 mg
Desogestrel 75 mcg

O efeito contraceptivo dos AOP baseia-se na promoção do espessamento do muco cervical, na redução da motilidade tubária e na inibição da proliferação endometrial. Ao contrário das demais AOP, a formulação contendo desogestrel 75 mcg é capaz de inibir a ovulação em 97% dos ciclos.

Por não conterem estrógenos, os AOP têm menores riscos de complicações, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo venoso. Também parece não haver efeito significativo sobre o metabolismo dos lipídios e carboidratos. A desvantagem em seu uso é a necessidade de adesão cuidadosa ao método, além da possibilidade de alteração de padrão menstrual, com sangramento irregular, ocasional ou prolongado.

Contracepção de emergência

A anticoncepção de emergência é utilizada para prevenir gravidez após relação sexual desprotegida (ausência ou uso incorreto de método contraceptivo ou violência sexual). Atualmente, a anticoncepção de emergência emprega dose única de 1,5 mg de levonorgestrel ou duas doses de 0,75 mg com intervalo de 12 horas. A administração até 72 horas da relação sexual tem maior probabilidade de sucesso. No entanto, quanto

mais cedo o uso da contracepção de emergência, menores as taxas de falha, 0,4% até 24 horas, 1,2% até 48 horas, 2,7% em 72 horas. A administração após este período aumenta em 50% a chance de gestação. Esse procedimento deve ser ocasional e não empregado regularmente, uma vez que estão disponíveis métodos mais seguros e eficazes.

As contraindicações ao uso dos AOP encontram-se listadas na [Tabela 33-9](#).

Tabela 33-9

Contraindicações absolutas ou relativas ao uso dos AOP

Situação clínica	Categoria OMS
Trombose venosa profunda (TVP)/tromboembolismo (TEP)	
História de TVP/TEP	Categoria 2
TVP/TEP agudo	Categoria 3
TVP/TEP com anticoagulação estabelecida	Categoria 2
História prévia ou atual de doença coronariana	Categoria 2 (iniciar)/Categoria 3 (continuar)
História de acidente vascular encefálico	Categoria 2 (iniciar)/Categoria 3 (continuar)
Lúpus eritematoso sistêmico com anticorpo antifosfolípides positivo (ou desconhecido)	Categoria 3
Enxaqueca com aura (qualquer idade)	Categoria 2 (iniciar)/Categoria 3 (continuar)
Neoplasia maligna de mama	
Atual	Categoria 4
Em remissão há >5 anos	Categoria 3
Cirrose hepática grave (descompensada)	Categoria 3
Adenoma hepatocelular ou hepatocarcinoma	Categoria 3
Terapia antirretroviral com inibidores de protease + ritonavir	Categoria 3
Terapia anticonvulsivante (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, barbitúricos, primidona, topiramato)	Categoria 3
Rifampicina ou rifabutina	Categoria 3

Os contraceptivos apresentam risco de interação medicamentosa com anticonvulsivantes, barbitúricos e antibióticos. A ineficácia contraceptiva induzida pelo uso concomitante com antibióticos ocorre em razão da diminuição da flora gastrintestinal, responsável pelo aumento da biodisponibilidade dos estrogênios. A redução da flora intestinal pelo uso de antimicrobianos de espectro ampliado aumenta o risco de gestação indesejada por diminuição da concentração plasmática de estrogênio. Do mesmo modo, fármacos indutores das enzimas microsossomais hepáticas, como a rifampicina e anticonvulsivantes como a fenitoína e a carbamazepina, aumentam a metabolização do anticoncepcional, reduzindo sua meia-vida e sua eficácia.

Caso clínico

L. M. R., 22 anos, branca, casada, nuligesta. Paciente procurou atendimento para iniciar método contraceptivo. Queixava-se de ciclos irregulares (ciclos a cada 50 a 90 dias, fluxo escasso, duração variável) desde a menarca, que ocorreu aos 14 anos de idade. Referiu ainda

acne em face e dorso e oleosidade excessiva da pele e dos cabelos. Negou aumento de pelos corporais, doenças crônicas, cirurgias prévias ou uso de medicações. Tabagista de 10 cigarros ao dia. Negou história de câncer de mama na família, porém tem irmã com diabetes tipo 2 e mãe obesa e hipertensa. Ao exame clínico e ginecológico observou-se presença de acne grau 2 em face e dorso, ausência de hirsutismo, índice de massa corporal (IMC) 25 kg/m², pressão arterial (PA) 100/60 mmHg, sem outras alterações.

Esta paciente deseja regularizar seus ciclos menstruais e melhorar a acne e a oleosidade cutânea. Por esses motivos, beneficiar-se-ia do uso de um contraceptivo oral combinado, com pausas, preferencialmente uma formulação contendo 30 mcg de etinilestradiol, porque promove aumento na globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), diminuição dos androgênios livres (Tabela 33-3) e redução dos sintomas androgênicos (acne e oleosidade cutânea). Não existe evidência de que anticoncepcionais com progestógenos de terceira geração (menos androgênicos) tenham efeito significativamente superior sobre o hiperandrogenismo do que os de primeira e segunda geração. Nesse caso, a pílula pode ser utilizada com pausas para regularização do sangramento. Como a paciente tem 22 anos e é tabagista, este método será categoria 2 (os benefícios do método geralmente superam os possíveis riscos). O ginecologista deve enfatizar a importância de abandonar o hábito de fumar pois, aos 35 anos, os ACO passam a ser categoria 3 (os riscos do método geralmente superam os benefícios) em tabagistas (Tabela 33-6). Também deve ser alertada para a história de diabetes (irmã) e o risco cardiovascular na família (mãe hipertensa e obesa), orientando a paciente a não ganhar peso (está com IMC no limite entre normal e sobrepeso) e fazer exercício físico regular.

Referências

- Chrousos GP. Hormônios e inibidores gonadais. In: Katzung BG, ed. *Farmacologia básica e clínica*. Porto Alegre: AMGH Editora; 2012:714–741.
- Lvin ER, Hammes SR. Estrogênios e progestogênios. In: Branton LL, ed. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. Porto Alegre: AMGH Editora; 2012:1163–1193.
- Lubianca JN. Anticoncepcionais orais. In: Fuchs FD, ed. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010:1040–1052.
- Manual de Orientação em Anticoncepção. FEBRASGO; 2010.
- Martin KA, Barbieri RL. Overview of the use of estrogen-progestin contraceptives. In: UpToDate, Waltham MA. (Accessed on June 25, 2015).
- Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança/Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, Executive Summary. 5th ed; 2015.

Farmacologia dos Transtornos do Espectro de Ansiedade

Rodrigo Grassi Oliveira

Thiago Wendt Viola

Os transtornos do espectro de ansiedade (TEA) são as doenças psiquiátricas mais comuns na população mundial em diferentes faixas etárias. Por exemplo, a prevalência mundial destes transtornos é de 6,5% em crianças e adolescentes, ao passo que a prevalência de depressão maior nesta mesma faixa etária é de 2,6%. Ao longo da vida, estima-se que a prevalência dos TEA possa chegar a 21%. Além disso, os pacientes com estes transtornos são usuários frequentes de emergências e de assistência médica primária em função de episódios agudos de ansiedade. Apresentam também risco elevado para doença cardíaca coronariana, bem como alto risco de tentativas de suicídio e de abuso de substâncias. Nesse sentido, é muito importante para o clínico o conhecimento sobre o vasto repertório de tratamentos farmacológicos para os TEA, considerando que tais doenças podem ser muito debilitantes (quadros crônicos) se não diagnosticadas e tratadas adequadamente.

Descrição dos transtornos do espectro de ansiedade

Os sintomas de ansiedade são caracterizados por medo, preocupação, evitação e estado emocional/cognitivo transitório orientado para o futuro, focalizando na preparação para a ocorrência de possíveis eventos negativos. A forte resposta autonômica também é parte integrante da sintomatologia de ansiedade, incluindo sintomas físicos de sudorese, tensão muscular, tremor, palpitações cardíacas, agitação, inquietação, náuseas

e perturbação do sono. Tais sintomas podem ser leves, transitórios e sem comprometimento na função social e profissional. Porém, muitos indivíduos apresentam sintomas graves e persistentes, que causam angústia e sofrimento pessoal significativo, prejudicando a funcionalidade e reduzindo a qualidade de vida. No entanto, para um indivíduo ser diagnosticado com TEA, deve apresentar determinado número de sintomas por período de tempo mínimo. Além disso, os sintomas de ansiedade devem causar sofrimento pessoal significativo, prejudicando diariamente a funcionalidade do indivíduo em diferentes áreas de sua vida.

Os TEA descritos na quinta edição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)* foram reclassificados e agora incluem os seguintes transtornos de ansiedade: transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social (fobia social), transtorno de pânico, agorafobia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG). O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) foi considerado como pertencente a uma categoria independente, assim como o transtorno de estresse agudo e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), que foram incluídos nos Transtornos Relacionados a Trauma e Estresse. Esta foi uma mudança importante e estrutural, todavia, as evidências disponíveis são basicamente fundamentadas nos critérios diagnósticos segundo o DSM-IV. Assim, para fins deste capítulo, consideramos estes transtornos como pertencentes ao espectro de ansiedade (TEA) e não assumimos categorias distintas. Salienta-se também que cada condição citada é única no que diz respeito à intensidade e à duração do estado de ansiedade e da resposta de medo vivenciado pelo indivíduo, bem como qual tipo de estímulo pode induzir tal resposta (Tabela 34-1).

Tabela 34-1**Principais características dos transtornos do espectro de ansiedade e transtornos relacionados**

Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

O TAG é caracterizado pela preocupação inapropriada, excessiva e persistente que não é restrita a situações específicas. Os indivíduos com TAG apresentam os principais sintomas psicológicos e físicos de ansiedade, incluindo inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e perturbação do sono. O TAG é, muitas vezes, um diagnóstico comórbido com depressão maior, transtorno do pânico, fobias e transtorno obsessivo-compulsivo.

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

O TOC é caracterizado pelo medo e pela ansiedade com relação ao que irá acontecer se o indivíduo não realizar pensamentos ou ruminações recorrentes (obsessões), bem como comportamentos compulsivos. Estes sintomas causam sofrimento e consomem tempo excessivo, interferindo na vida social e funcional. As obsessões mais comuns são relacionadas ao medo de contaminação, acidentes, questões sexuais e religiosas. As

compulsões comuns são relacionadas à higiene, à contagem e à checagem.

Transtorno do pânico

O transtorno do pânico é caracterizado por episódios inesperados e recorrentes de ansiedade grave (ataques de pânico). Os ataques de pânico são períodos de intenso medo ou desconforto, acompanhados por vários sintomas de ansiedade física e psicológica. Os ataques de pânico geralmente atingem seu pico dentro de 10 minutos, com duração de 30-45min. A maioria dos pacientes desenvolve medo de ter mais ataques de pânico. Cerca de dois terços dos pacientes com transtorno do pânico desenvolvem agorafobia, definida como o medo de lugares ou situações dos quais a fuga pode ser difícil ou em que a ajuda (referente a um ataque de pânico) pode não estar disponível. Estas situações incluem estar em uma multidão, ou usar o transporte público, sendo evitadas ou suportadas com angústia pessoal significativa.

Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)

O TEPT é caracterizado pela exposição a uma situação traumática – morte ou ameaça, ferimentos graves ou ameaças à integridade física do indivíduo ou pessoas próximas –, não incluindo morte inesperada de familiares/amigos próximos por causas naturais. Há o desenvolvimento posterior de sintomas intrusivos (como lembranças em *flashbacks*, ou sonhos), sintomas de esquiva (p. ex., os esforços para evitar atividades ou pensamentos associados ao trauma), alterações negativas em cognições e humor, bem como sintomas de hiper-excitabilidade (incluindo perturbações do sono, hipervigilância e uma resposta de sobressalto exagerada). O TEPT caracteriza-se pela persistência desses sintomas por mais de um mês após a exposição traumática. Neste período transitório, a condição clínica se refere ao transtorno de estresse agudo.

Fobia social

Este transtorno é caracterizado pelo excesso de medo/ansiedade com relação a situações sociais, incluindo o medo de observação e julgamento social. As situações temidas (como falar com pessoas desconhecidas ou comer em público) são evitadas, ou suportadas com sofrimento significativo.

Fobia específica

Este transtorno é caracterizado pelo excesso de medo/ansiedade com relação a um estímulo, ou situações específicas (p. ex., dentistas, aranhas, elevadores, voar, ver sangue) que são evitadas, ou suportadas com angústia pessoal significativa.

Em relação à etiologia dos TEA, o entendimento atual sugere interação entre vulnerabilidade genética e exposição a fatores ambientais (estresse, trauma), ainda que diferentes fatores etiológicos sejam associados a diferentes TEA. Por exemplo, estudos

com irmãos gêmeos idênticos apontam estimativa de herdabilidade genética que varia em torno de 20% a 40% para estas doenças. Porém, a estimativa de herdabilidade é de 43% para o transtorno do pânico e de 32% para o TAG. Em relação a mutações gênicas, recente estudo de associação genômica ampla identificou três genes (MFAP3L na região cromossômica 4q32.3; NDUFB1 e PALB2 na região cromossômica 16p12) envolvidos no risco para o desenvolvimento de TEA. *Todavia, o papel desses novos achados na farmacogenômica destas doenças ainda não foi revelado.*

Além disso, os TEA também podem ser subgrupados em relação à presença ou à ausência de estímulos iniciadores das respostas de ansiedade/medo⁹. *Por exemplo, pessoas que sofrem do transtorno do pânico experimentam recorrentes e breves episódios de intenso medo referidos como “ataques de pânico”, que frequentemente ocorrem na ausência de qualquer fonte identificável de perigo. Desse modo, o indivíduo diagnosticado com transtorno do pânico frequentemente apresentará persistentes preocupações com as causas ou consequências de ter um próximo ataque de pânico. No caso do TAG, o surgimento e a variação na intensidade dos sintomas de ansiedade também independem da exposição a determinado estímulo ansiogênico.*

Entretanto, episódios de ansiedade aguda nas fobias são caracterizados por resposta ansiogênica claramente associada a estímulo ambiental, como animal, objeto ou situação. Nas fobias, a exposição ao estímulo fóbico produz imediato aumento da ansiedade e resposta de medo, sendo grave o suficiente para interferir na capacidade do indivíduo de funcionar normalmente em ambientes sociais ou profissionais por, no mínimo, 6 meses. Isso explica o fato de as intervenções psicossociais serem a primeira escolha no tratamento para os transtornos fóbicos, particularmente as terapias de exposição. Não obstante, para os demais TEA, sugere-se também o tratamento combinado com intervenções farmacológicas e intervenções psicossociais, como a psicoterapia cognitivo-comportamental.

O aparecimento de TEA também pode ser insidioso, após a exposição a evento de vida extremo. Por exemplo, o transtorno de estresse agudo é caracterizado por sintomas que ocorrem durante o primeiro mês após a exposição a evento extremamente estressante. Embora grave o suficiente para interferir nas atividades da vida diária, estes sintomas tipicamente resolvem-se espontaneamente dentro de cerca de 4 semanas após o evento. Em contraste, o TEPT refere-se à permanência dos sintomas vinculados ao evento traumático por mais de um mês, que, em muitos casos, podem perdurar por anos após a exposição ao evento estressor se não tratados.

A comorbidade clínica também é comum em pacientes com TEA e isso acaba interferindo na escolha do tratamento. Por exemplo, mais da metade dos pacientes apresenta dupla comorbidade entre os TEA (transtorno do pânico e TAG). Comorbidade com outras condições psiquiátricas também é frequente, por exemplo: 60% em relação à depressão maior, 52% em relação ao transtorno bipolar e 47% em relação ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. A presença de comorbidade é associada a um maior período de recuperação dos sintomas de ansiedade, bem como a um maior risco de término precoce do tratamento farmacológico e psicossocial.

Tratamento dos transtornos do espectro de

ansiedade

As opções de tratamento incluem intervenções psicológicas e/ou farmacológicas. Todos os pacientes deverão receber psicoeducação sobre seu transtorno, eficácia e tolerabilidade das opções de tratamento, fatores agravantes e sinais de recaída. Informações educacionais como livros e websites também podem ser de grande ajuda. A escolha pela intervenção psicológica e/ou farmacológica depende da preferência e da motivação do paciente, da gravidade dos sintomas e da experiência do profissional clínico.

Diversas evidências demonstram que psicoterapias cognitivo-comportamentais, incluindo terapia de exposição ou mindfulness, são as mais eficazes no tratamento de transtornos de ansiedade e devem ser usadas como primeira escolha quando o tratamento psicológico for indicado.

Por outro lado, o tratamento farmacológico é indicado quando os pacientes atendem os critérios diagnósticos para algum TEA definido pelo DSM-5 ou pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10). O plano de tratamento é baseado na gravidade da doença, nas comorbidades psiquiátricas (outros TEA; transtornos de humor) ou não psiquiátricas, no abuso de substâncias ou no risco de suicídio, na história de tratamentos anteriores e na preferência do paciente. Nesse sentido, a presença de sintomas depressivos coexistentes, de gravidade moderada ou alta, deve orientar a escolha do tratamento para a prescrição de fármacos antidepressivos e não benzodiazepínicos, por exemplo. A justificativa e os objetivos do tratamento são: reduzir número e intensidade dos episódios de ansiedade, diminuir ansiedade antecipatória e hipervigilância características dos diferentes tipos de TEA, diminuir evitação fóbica, reduzir sintomas comórbidos (humor), bem como aprimorar o funcionamento global do paciente e sua qualidade de vida.

A seleção de classe de fármacos deve ser determinada principalmente pelo corpo de evidências que suportam a sua utilização, bem como pelo fato de o paciente ter experiência anterior com tratamento baseado nesse fármaco. Além disso, não se deve considerar que todos os fármacos de mesma classe serão igualmente eficazes no tratamento de TEA, particularmente quando somente um membro de uma classe de fármacos possui eficácia comprovada. Desse modo, este capítulo sumariza evidências de metanálises e ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia dos diferentes tipos de fármacos para diferentes tipos de TEA (Tabela 34-2), utilizando como base os protocolos da World Federation of Biological Psychiatry, da British Association for Psychopharmacology e da associação canadense de prática clínica.

Tabela 34-2

Recomendações de dosagem diária e níveis de evidência para os diferentes tipos de tratamento farmacológico

	Transtorno do pânico	TAG	Fobia social	TOC	TEPT	Fobia específica
ISRS						
Citalopram	 20 a 60 mg		 20 a			

			40 mg			
Escitalopram	 10 a 20 mg	 10 a 20 mg	 10 a 20 mg	 10 a 20 mg		 10 a 20 mg
Fluoxetina	 20 a 40 mg		 20 a 40 mg	 20 a 60 mg	 20 a 40 mg	 20 a 40 mg
Fluvoxamina	 100 a 300 mg		 100 a 300 mg	 100 a 300 mg		 100 a 300 mg
Paroxetina	 20 a 60 mg	 20 a 50 mg	 20 a 50 mg	 20 a 60 mg	 20 a 40 mg	 20 a 40 mg
Sertralina	 50 a 150 mg	 50 a 150 mg	 50 a 150 mg	 50 a 200 mg	 50 a 150 mg	
IRSN						
Venlafaxina	 75 a 255 mg	 75 a 255 mg	 75 a 255 mg		 75 a 255 mg	
Duloxetina		 60 a 120 mg				
Tricíclicos						
Amitriptilina					 75 a 200 mg	
Clomipramina	 75 a 250 mg			 75 a 250 mg		
Imipramina	 75 a 250 mg				 75 a 200 mg	
Inibidores da MAO						
Fenelzina	 45 a 90 mg		 45 a 90 mg	 45 a 90 mg	 45 a 90 mg	
Inibidores reversos da MAO						
Moclobemida			 300 a 600 mg			
Antidepressivo melatonínrgico						
Agomelatina		 25 a 50 mg				
<i>Moduladores dos canais de cálcio</i>						
Pregabalina		 150 a 600 mg				
Benzodiazepínicos						
Alprazolam	 1,5 a 8 mg					
Clonazepam						

	 1 a 4 mg		 1,5 a 8 mg			
Diazepam	 5 a -20 mg	 5 a 15 mg				
Lorazepam	 2 a 8 mg	 2 a 8 mg				
Antipsicóticos atípicos						
Quetiapina		 50 a 300 mg				
Risperidona					 0,5 a 6 mg	
Nível de evidência:  : evidências robustas advindas de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia do fármaco, com adequado risco/benefício associado ao tratamento;  : evidências robustas, com moderado risco/benefício associado ao tratamento;  : limitadas evidências advindas de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia do fármaco;  : resultados inconsistentes sobre a eficácia do fármaco.						

TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; TEPT: transtorno de estresse pós-traumático; ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; IRSN: inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina; MAO: inibidores da monoaminoxidase.

Antes do início do tratamento farmacológico, é altamente recomendável que o clínico aborde com o paciente a sintomatologia da respectiva condição clínica detalhadamente, bem como esclareça sobre os efeitos terapêuticos esperados em relação ao tratamento proposto (livros ou folhetos que explicam as características típicas da condição do paciente, as opções de tratamento e os efeitos adversos do fármaco). A adesão ao tratamento farmacológico pode ser aprimorada quando as vantagens e desvantagens dos fármacos forem abordadas cuidadosamente pelo clínico.

Antidepressivos

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) bloqueiam os transportadores nas membranas dos neurônios pré-sinápticos que capturam a serotonina da fenda sináptica, maximizando a duração da sua ação nos neurônios pós-sinápticos. Sua eficácia se observa em algumas semanas de uso, pois a redução da recaptação da serotonina da fenda sináptica promove alterações, em longo prazo, na plasticidade neuronal, com consequente regulação do humor. Há evidências importantes sobre a eficácia dos ISRS na redução dos sintomas de ansiedade, sendo considerados a primeira escolha de intervenções farmacológicas. A monoterapia com os ISRS é indicada principalmente no tratamento de TOC e TEPT, embora possam ser prescritos para os demais TEA com robusto corpo de evidências indicando sua eficácia associada a adequado risco/benefício. Por exemplo, a sertralina é recomendada como tratamento de primeira-linha para praticamente todos os TEA¹⁷. Os efeitos ansiolíticos destes fármacos geralmente iniciam entre 2 e 4 semanas após o início do tratamento. Todavia, em alguns casos, podem apresentar resposta tardia após 6 semanas. Em relação aos efeitos adversos, ainda que sejam normalmente bem toleráveis, incluem agitação, nervosismo, aumento dos sintomas de ansiedade, insônia e/ou cefaleia nos

primeiros dias ou semanas de tratamento. Outros efeitos adversos secundários incluem náusea, fadiga e tonturas, bem como disfunções sexuais e ganho de peso. A diminuição da dose inicial pode reduzir a ocorrência de tais sintomas, ao passo que a interrupção abrupta do tratamento aumenta as chances de sintomas adversos (síndrome de descontinuação). Para manejo dos efeitos adversos e manutenção do tratamento, sugere-se administração dos ISRS à noite nos casos de elevada sonolência associada ao tratamento, bem como a não utilização do fármaco no dia anterior à atividade sexual, nos casos de impotência induzida pelo tratamento. Além disso, o aumento na frequência das consultas médicas pode ser necessário para o melhor manejo destes efeitos e otimização da dose do fármaco.

A segunda classe de fármacos antidepressivos mais utilizada no tratamento dos TEA são os inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN), cuja ação farmacológica está relacionada à redução não seletiva da recaptção desses dois neurotransmissores da fenda sináptica. Semelhante aos ISRS, o efeito ansiolítico destes fármacos em geral inicia entre duas a 4 semanas após o início do tratamento. Os IRSN duloxetina e venlafaxina apresentam evidências de eficácia principalmente no tratamento do TAG, *embora a venlafaxina seja indicada também para o tratamento do transtorno de pânico. Ao contrário dos ISRS, não há evidências suficientes para apoiar o uso de IRSN no tratamento do TOC. Os IRSN podem induzir efeitos adversos no início do tratamento, como náuseas, agitação, insônia ou dor de cabeça. Disfunções sexuais e o aumento da pressão sanguínea são efeitos também relatados.*

Em relação a outras complicações médicas, o uso de ISRS ou de IRSN é associado a aumento do risco de hemorragia gastrintestinal, particularmente quando em combinação com fármacos anti-inflamatórios não esteroides. O uso de ISRS também é associado à redução de densidade óssea, bem como a um maior risco de fraturas, sobretudo em pacientes idosos. A Fluoxetina e a paroxetina são inibidores de algumas enzimas (citocromo P450) que podem interagir com outros fármacos, exigindo investigação das possíveis interações farmacocinéticas quando o paciente relatar uso concomitante de outros fármacos. Além disso, o uso de duloxetina não é recomendando em pacientes com problemas hepáticos, bem como a utilização de citalopram para pacientes com problemas cardíacos.

Os antidepressivos tricíclicos (ATC) bloqueiam os transportadores dos neurônios pré-sinápticos que capturam monoaminas da fenda sináptica, maximizando a duração da ação destes neurotransmissores nos neurônios pós-sinápticos. Os tricíclicos apresentam eficácia em alguns TEA, contudo, são associados a uma maior frequência de efeitos adversos em relação aos ISRS e IRSN. Desse modo, seu uso deve ser restringido a pacientes que não respondem ao tratamento inicial com ISRS e IRSN. Além disso, não é recomendado usar esses fármacos em pacientes com alto risco de ideação suicida, em função da sua toxicidade fatal por sobredose. Assim como para outros antidepressivos, a interrupção abrupta do tratamento está ligada a muitos efeitos adversos.

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e os inibidores reversos da MAO são fármacos que inibem a atividade da enzima MAO, que é responsável por metabolizar as monoaminas no cérebro, aumentando assim a concentração sináptica destes neurotransmissores. Esta classe de fármacos é eficaz principalmente no tratamento da fobia social, particularmente o composto fenelzina. Todavia, os efeitos adversos

decorrentes deste tratamento (sedação, confusão, perda de coordenação motora, tremores, convulsões, ganho de peso, boca seca, constipação), associados à necessidade de controle de dieta (evitar o consumo de alimentos com altas concentrações de tiramina, como queijos maturados e embutidos), restringem a prescrição desta classe para pacientes que não respondem ao tratamento convencional com ISRS e IRSN. Além disso, há importante toxicidade vinculada a interação entre estes fármacos com ISRS.

A agomelatina, agonista potente dos receptores da melatonina (MT1 e MT2) e antagonista dos receptores da serotonina-2C (5-HT_{2C}), também é alternativa no tratamento do TAG, considerada de primeira-linha, pois apresenta menores efeitos adversos em comparação aos ISRS e IRSN. Por exemplo, não há evidências de disfunção sexual relacionada à prescrição de agomelatina. Contudo, ainda há poucos estudos que investigaram a eficácia desta classe no tratamento de outros TEA.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos agem sobre o sistema GABAérgico, tornando os receptores GABA mais sensíveis à ativação pelo próprio neurotransmissor. Esta classe de fármacos possui eficácia comprovada no tratamento de pacientes com transtorno do pânico, TAG e fobia social. Entretanto, os benzodiazepínicos podem causar tolerância e dependência em longo prazo, sobretudo em pacientes com história de abuso de benzodiazepínicos, álcool ou outra substância psicoativa, que devem geralmente ser excluídos do tratamento com estes fármacos. Além disso, sedação e diminuição da cognição em curto e longo prazo são importantes efeitos adversos dos benzodiazepínicos. Outro fator importante se refere à ausência de evidências de eficácia dos mesmos no alívio dos sintomas de depressão em pacientes com TEA.

Assim, antidepressivos sempre devem ser a primeira opção em pacientes com sintomas de humor e ansiedade. Nesse sentido, a prescrição de benzodiazepínicos geralmente deve ser reservada para o tratamento de pacientes que não respondem a três tratamentos anteriores, como, por exemplo, a não resposta aos ISRS, IRSN ou à intervenção psicológica. Contudo, a utilização destes fármacos é recomendada em pacientes com sintomas de ansiedade persistentes e graves, sobretudo quando outros tratamentos foram ineficazes. Além disso, os benzodiazepínicos podem ser úteis como terapia adjuvante no início do tratamento, auxiliando os pacientes em episódios de crises agudas, ou enquanto há espera para início dos efeitos ansiolíticos dos antidepressivos.

Pregabalina

Este fármaco, utilizado como anticonvulsivante e no controle da dor crônica, é modulador dos canais de cálcio e interage com o sistema GABAérgico, apresentando eficácia no tratamento do TAG. Apresenta efeitos ansiolíticos semelhantes aos benzodiazepínicos, sem o risco de dependência. Embora possa ser mais bem tolerado do que outros fármacos no tratamento agudo do TAG, os efeitos adversos comuns incluem sonolência e vertigens. Além disso, o tratamento em longo prazo é acompanhado por aumento de peso em aproximadamente 20% dos pacientes. Contudo,

a pregabalina não está sujeita a metabolismo hepático, sendo excretada de forma inalterada na urina, o que é vantagem potencial em pacientes com insuficiência hepática, mas é desvantagem em pacientes com doença renal. Efeitos colaterais sexuais adversos são incomuns.

Antipsicóticos atípicos

Alguns antipsicóticos são caracterizados por potente efeito sobre os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Além disso, em razão dos efeitos sedativos dos antipsicóticos, alguns estudos demonstraram resultados terapêuticos de antipsicóticos atípicos, como quetiapina, utilizada como monoterapia, para o TAG, particularmente no tratamento agudo e na prevenção de recaídas para esta doença. Os efeitos colaterais desses fármacos incluem sedação, hipotensão ortostática, disfunções sexuais, síndromes metabólicas e sintomas extrapiramidais. Recomenda-se sua prescrição somente após falha terapêutica aos tratamentos de primeira-linha.

Dosagem

De maneira geral, a terapia farmacológica deve ser iniciada com doses baixas e aumentada para a faixa de dosagem recomendada em intervalos de 2 semanas, ao longo de 4 a 6 semanas (Tabela 34-2). Aproximadamente 75% dos pacientes respondem à dose baixa inicial de antidepressivos (com exceção de pacientes com TOC). Em pacientes com transtorno do pânico, recomenda-se o início com baixas doses de antidepressivos serotoninérgicos, pois estes podem ser sensíveis à estimulação serotoninérgica (maior agitação), levando à interrupção do tratamento. No caso dos antidepressivos tricíclicos, também recomenda-se iniciar o tratamento com doses baixas e aumentar gradativamente¹⁰. Uma vez que a faixa terapêutica tenha sido alcançada, a redução dos sintomas de ansiedade geralmente é observada clinicamente e pelo relato do paciente ao longo das 4 a 8 semanas subsequentes. Após a remissão dos sintomas e a manutenção com a mesma dose por no mínimo 6 meses (período de manutenção médio é de 12 meses, podendo variar entre 6 a 24 meses), a interrupção do uso do fármaco deve ser feita de modo gradual. Em pacientes que apresentam recaídas, é válido considerar a possibilidade de tratamento de manutenção por maior período de tempo.

Em pacientes idosos, o tratamento deve ser iniciado com metade da dose recomendada, a fim de minimizar o aparecimento e a intensidade dos sintomas adversos. Para crianças e adolescentes, recomenda-se inicialmente tratamento psicoterápico frente ao farmacológico. Contudo, em casos graves, o tratamento farmacológico é recomendado, especialmente com o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina, embora com doses relativamente baixas e com cautela no aumento gradual da dose.

Se o paciente não responder ao tratamento em dose adequada após 4 a 6 semanas (8 a 12 semanas para pacientes com TOC ou TEPT), incluindo 4 semanas de tentativa com dose máxima sugerida, o fármaco deve ser alterado. Diversas razões podem promover o fracasso da farmacoterapia inicial, como diagnóstico incorreto (não identificação de comorbidades) e prescrição inadequada (duração muito curta, doses muito baixas,

administração inadequada, não adesão). Contudo, mesmo na ausência destas situações, é possível que a resposta à intervenção farmacológica seja insatisfatória. Além disso, é possível que os pacientes se adaptem melhor a fármaco de determinada classe em relação ao testado inicialmente. Portanto, sugere-se a realização de segunda tentativa com outro fármaco da mesma classe e, se não houver resposta após novo ensaio, sugere-se troca por outro fármaco de outra classe. Desse modo, o acompanhamento clínico deve ocorrer em intervalos de 2 semanas durante as primeiras 8 semanas e após, mensalmente.

Sobre a troca de fármacos entre antidepressivos, sugere-se investigação do clínico em relação à meia-vida do fármaco em uso. Nesse sentido, quanto maior a meia-vida, mais longo o tempo de espera necessário para o início do próximo fármaco visando evitar transição cruzada (cross-tapering). Todavia, na maioria dos casos não é essencial espera prolongada, sendo necessários poucos dias para a realização de troca de fármaco (ver exemplo no [Quadro 34.1](#))

Quadro 34.1

Mudança de antidepressivos: abordagem conservadora

Tratamento atual	Novo tratamento	Tempo de interrupção	Tempo para iniciar novo tratamento
ISRS Todos menos fluoxetina Fluoxetina	ISRS	4 a 7 dias imediatamente	3 dias 14 dias
ISRS Todos menos fluoxetina Fluoxetina	IRSN	4 a 7 dias imediatamente	5 dias 14 dias
ISRS Todos menos fluoxetina Fluoxetina	ATC	4 a 7 dias imediatamente	5 dias 6 semanas
ISRS Todos menos fluoxetina Fluoxetina	IMAO	4 a 7 dias imediatamente	7 dias 6 semanas (restrição dietética e medicamentosa por 2 semanas antes)

ATC: antidepressivo tricíclico; ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; IRSN: inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina.

Caso clínico

O caso descrito a seguir ilustra a conduta terapêutica proposta pela Associação Americana de Psiquiatria.

L.S., 32 anos, branca, feminina, católica, 8ª série do Ensino Fundamental incompleto, dona de casa, natural e procedente de Porto Alegre, RS. Queixa principal: Inquietude, medo de perder o controle e de morrer, taquicardia e dificuldade para respirar. História da doença atual: quando se consultou pela primeira vez com psiquiatra, há 2 anos, Laura relatou que há 6 meses havia iniciado sensação de medo intenso, que surgia abruptamente e de maneira

inesperada. Esses quadros duravam alguns minutos durante os quais ela sentia o coração acelerar, sudorese, tremores, dificuldade para respirar, medo de enlouquecer e de morrer (pânico). Tais episódios foram se intensificando nos meses subseqüentes, tornando-se mais frequentes. Em virtude disso, alguns meses depois passou a sentir preocupação persistente de ter novos ataques de pânico, o que provocou uma série de problemas para seu funcionamento, pois notava estar evitando trabalhar ou sair com seu namorado em virtude desse problema. Laura afirmou que havia procurado seu ginecologista, que investigou outras doenças médicas sem identificar qualquer alteração na sua saúde. Ela negou ter usado qualquer substância que pudesse ter induzido tais sintomas e relatou ser ex-tabagista desde os 25 anos. Em virtude disso, em avaliação psiquiátrica, recebeu o diagnóstico de transtorno de pânico atual e transtorno por uso de tabaco passado.

Tratamento

O psiquiatra avaliou que não havia risco de suicídio e definiu como meta a redução da frequência e da intensidade dos ataques de pânico e comportamentos evitativos, buscando completa remissão dos sintomas e retorno ao nível de funcionamento pré-mórbido. Para isso, escolheu terapia com escitalopram 5 mg/dia por 7 dias, a ser administrado, via oral (VO), após o café da manhã, pois seu uso está associado a queixas de insônia entre usuários. Dose reduzida inicial foi planejada visando à adaptação com o fármaco de maneira a não potencializar possíveis efeitos adversos. Como não houve relatos de maiores sintomas adversos durante a primeira semana, o psiquiatra elevou a dose para 10 mg/dia por pelo menos um ano, sendo a paciente acompanhada por visitas trimestrais e planejadas de acordo com a necessidade.

Laura demorou de 4 a 6 semanas para reduzir seus sintomas de pânico e em torno de 6 meses para reduzir comportamentos evitativos e preocupações de recorrência de ataques. Ficou assintomática por 6 meses e, quando completou 1 ano de tratamento, iniciou descontinuação do escitalopram em acordo com seu psiquiatra. A descontinuação foi realizada reduzindo a dosagem gradualmente ao longo de 60 dias, apesar de poder ser feito muito mais rápido em caso de necessidade. No caso de Laura, foi proposto o seguinte esquema posológico a partir do 13º mês: 15 gotas VO diárias de oxalato de escitalopram 10 mg/mL por período de 15 dias. Após isso, a paciente passou a administrar 10 gotas VO por mais 15 dias, 5 gotas por 15 dias e 2 gotas por mais 15 dias até a suspensão total. A paciente foi reencaminhada ao seu ginecologista e mantém ausências de sintomas até hoje.

A escolha de ISRS foi baseada nos numerosos ensaios clínicos randomizados demonstrando eficácia dessa classe de fármacos no tratamento do transtorno de pânico como monoterapia (Tabela 34-2). Além disso, relativa segurança e perfil de baixos efeitos adversos pesaram na decisão do prescritor. Os ISRS são preferíveis ao uso de benzodiazepínicos como monoterapia para pacientes com comorbidade com depressão maior (evitando sedação) ou abuso de substâncias (evitando abuso e dependência). Pacientes que iniciam monoterapia com ISRS devem ser acompanhados semanalmente no início da terapia. A partir da implementação e até a estabilização da dose, podem ser acompanhados quinzenalmente ou mensalmente. Após dose e sintomas estabilizados, podem haver menor frequência das visitas psicoterapêuticas. A prescrição de um ano de tratamento foi baseada no fato de que estudos clínicos mostram que efeitos terapêuticos de antidepressivos são mantidos

nas pessoas que conseguem manter o uso do fármaco.

Lista de siglas



TEA	Transtornos do espectro de ansiedade
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
CID	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
IRSN	Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina
IMAO	Inibidor da monoaminoxidase
ATC	Antidepressivo tricíclico

Referências

- Alamy S, Wei Zhang, Varia I, Davidson JR, Connor KM. Escitalopram in specific phobia: results of a placebo-controlled pilot trial. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2):157–161.
- American Psychiatric Association *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder*. APA; 2010.
- American Psychiatric Association *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*. 5th ed Arlington VA: American Psychiatric Publishing, Inc; 2013.
- Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(3):163–167.
- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2014;28(5):403–439.
- Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(4):248–312.
- Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012;16(2):77–84.
- Barlow DH. *Anxiety and its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*. New York: Guilford Press; 2002.
- Benjamin J, Ben-Zion IZ, Karbofsky E, Dannon P. Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;149(2):194–196.
- Black Dog Institute (Ed.). (2013, May 14). Changing antidepressant medications. Retrieved July 10, 2015, from <http://www.blackdoginstitute.org.au/healthprofessionals/depression/usingantidepressants/changingantidepressantmedications.cfm>.
- Bose A, Korotzer A, Gommoll C, Li D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and

- venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(10):854–861.
- Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, Shear MK, Houck PR. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1996;153(10):1293–1300.
- Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, Hartford J, Erickson JS, Russell JM, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(6):519–526.
- Demyttenaere K. Agomelatine in treating generalized anxiety disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(6):857–864.
- Dreher CB, Salum GA, Manfro GG. Transtorno do Pânico. In : Artmed, editor. *Psicofármacos: consulta rápida*. 4 ed. Porto Alegre; 2011.
- Farb DH, Ratner MH. Targeting the modulation of neural circuitry for the treatment of anxiety disorders. *Pharmacol Rev*. 2014;66(4):1002–1032.
- Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1568–1578.
- Kapczynski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2): CD003592.
- Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14(Suppl 1):S1.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095–3105.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716–723.
- Kutcher SP, MacKenzie S. Successful clonazepam treatment of adolescents with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8(4):299–301.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(5):771–782.
- Otowa T, Maher BS, Aggen SH, McClay JL, van den Oord EJ, Hettema JM. Genome-wide and gene-based association studies of anxiety disorders in European and African American samples. *PLoS One*. 2014;9(11):e112559.
- Otto MW, Pollack MH, Gould RA, Worthington JJ, McArdle ET, Rosenbaum JF. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *J Anxiety Disord*. 2000;14(4):345–358.
- Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RY, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(12):1989–1992.
- Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(2):141–149.
- Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345–365.

- Pollack MH, Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety*. 2007;24(1):1–14.
- Rothbaum BO, Cahill SP, Foa EB, Davidson JR, Compton J, Connor KM, et al. Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2006;19(5):625–638.
- Schaffer A, Cairney J, Cheung A, Veldhuizen S, Levitt A. Community survey of bipolar disorder in Canada: lifetime prevalence and illness characteristics. *Can J Psychiatry*. 2006;51(1):9–16.
- Sousa MB, Isolan LR, Oliveira RR, Manfro GG, Cordioli AV. A randomized clinical trial of cognitive-behavioral group therapy and sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(7):1133–1139.
- Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2014;77(6):439–448.
- van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ. The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol*.. 2000;15(Suppl 2):S15–23.
- Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):357–376.

Farmacologia da Depressão

Ana Paula Herrmann

Diogo Rizatto Lara

Angelo Luis

Stapassoli Piato

A depressão é uma doença crônica, recorrente, incapacitante e potencialmente fatal, cuja prevalência está em torno de 15% da população em geral, sendo aproximadamente 2 vezes maior em mulheres do que em homens. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera essa grave doença como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, acarretando altos custos econômicos e sociais. Estima-se que será a segunda causa de incapacitação no ano 2020.

De acordo com a 5ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), elaborada pela Associação Americana de Psiquiatria, os transtornos depressivos incluem o transtorno disruptivo de desregulação do humor, o transtorno depressivo maior, a distímia (transtorno depressivo persistente), o transtorno disfórico pré-menstrual, o transtorno depressivo induzido por droga/substância, o transtorno depressivo relacionado a alguma condição médica e os transtornos depressivos não especificados.

Para o diagnóstico de transtorno depressivo maior, o paciente deverá apresentar cinco (ou mais) dos seguintes sintomas durante pelo menos 2 semanas: (1) humor deprimido, (2) perda de interesse ou prazer (anedonia), (3) alterações de peso, (4) alterações de sono, (5) agitação ou retardo motor, (6) fadiga, (7) sentimentos de inutilidade ou culpa, (8) prejuízo cognitivo e (9) ideação suicida. Além disso, os sintomas (1) e/ou (2) deverão necessariamente estar presentes.

Inúmeras hipóteses já foram postuladas a respeito da neurobiologia da depressão. Entretanto, nenhuma delas é capaz de explicar completamente as alterações observadas na doença. A etiologia dos transtornos depressivos é multifatorial e fatores como

trauma na infância, distúrbios endócrinos, vulnerabilidade genética, estresse, desregulação de sistemas de neurotransmissão, neuroinflamação, estresse oxidativo e neurodegeneração parecem estar relacionados. Esses transtornos frequentemente apresentam-se associados a outras psicopatologias como ansiedade e psicose.

Tratamento da depressão

Para o tratamento da depressão utilizam-se antidepressivos, representados por um grupo quimicamente heterogêneo de fármacos, além de tratamentos não farmacológicos como psicoterapia (p. ex., terapia cognitivo-comportamental [TCC]) e eletroconvulsoterapia (ECT). Metanálises de ensaios clínicos randomizados mostram que a associação de tratamento farmacológico e psicoterapia é mais eficaz no tratamento de pacientes com depressão leve a moderada do que essas modalidades isoladas.

A maioria dos antidepressivos atua sobre os níveis de neurotransmissores e seus receptores, em particular noradrenalina, serotonina e dopamina. Recentemente, a transmissão glutamatérgica tem despertado interesse na comunidade científica após estudos mostrarem que a cetamina, um antagonista de receptores de glutamato do tipo N-metil D-Aspartato (NMDA), apresentou atividade antidepressiva após administração aguda, diferentemente dos demais antidepressivos, que levam semanas para início do efeito.

Na década de 1950, o tratamento da depressão foi revolucionado a partir do surgimento de dois antidepressivos: iproniazida, um inibidor da monoaminoxidase (MAO) utilizado no tratamento da tuberculose, que surpreendentemente melhorou o humor de pacientes internados, e imipramina, um antidepressivo tricíclico (ADT) que foi sintetizado durante a busca por novos anti-histamínicos. Esses fármacos contribuíram para o desenvolvimento da hipótese monoaminérgica da depressão e formaram instrumentos de investigação farmacológica.

Os primeiros fármacos utilizados para tratamento da depressão foram, portanto, os inibidores da MAO (IMAO) e os antidepressivos tricíclicos. Posteriormente, surgiram os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), os inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) e outros fármacos com mecanismo de ação variado. O estudo conhecido por STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*, 2006), conduzido pelo National Institutes of Mental Health (NIMH), EUA, mostrou que as taxas de remissão dos sintomas depressivos são baixas, já que apenas um terço dos pacientes apresentou remissão após 14 semanas de tratamento com antidepressivo. Nesse panorama desestimulante, um estudo publicado por Kirsch et al. mostrou que o efeito dos antidepressivos é diferente de placebo apenas em casos de depressão grave.

Apesar da gravidade da doença e do impacto na vida pessoal e social do indivíduo, o efeito terapêutico dos antidepressivos é observado apenas 3 a 4 semanas após o início do tratamento. Essa latência deve-se ao fato de que o efeito dos antidepressivos depende de fenômenos de neuroplasticidade, como alterações na densidade de determinados tipos de receptores, e neurogênese hipocampal (para revisão sobre as bases neurobiológicas da depressão, ver Willner et al., 2013).

Mesmo com os elevados investimentos da indústria farmacêutica na busca de novos

antidepressivos, ensaios clínicos mostram que há pouco a escolher em termos de eficácia entre qualquer dos fármacos atualmente em uso. Diversas revisões da literatura concluíram que a eficácia entre diferentes antidepressivos é comparável. Entretanto, a experiência clínica sugere que os pacientes podem responder melhor a um fármaco do que a outro. A escolha inicial do tratamento é baseada na segurança, na tolerabilidade a reações adversas, no perfil farmacocinético (tempo de meia-vida, posologia, modulação de enzimas responsáveis pela biotransformação), no perfil do paciente (idade, presença de outras comorbidades, condição social), nas potenciais interações medicamentosas, na resposta terapêutica em episódios anteriores, no custo e na acessibilidade.

Antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS)

Os ISRS são a classe de antidepressivos mais prescrita. São amplamente prescritos para o tratamento de transtornos depressivos e de outras psicopatologias como transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático e bulimia nervosa.

O primeiro ISRS lançado no mercado foi a fluoxetina, e, posteriormente, outros fármacos que compartilham o mesmo mecanismo de ação chegaram à clínica. Entre eles estão citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e vortioxetina. Esses fármacos não apresentam os efeitos adversos decorrentes do bloqueio de receptores de histamina H_1 , muscarínicos e α_1 -adrenérgicos, como ocorre com os ADT. Entre os ISRS, os efeitos adversos mais comuns são alterações de peso e disfunção sexual. Aspectos farmacocinéticos como tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) plasmática e de eliminação, ligação com proteínas plasmáticas e biotransformação são variados. Em diferentes graus, os ISRS são capazes de inibir o citocromo P450 (CYP450) e, dessa forma, aumentar a possibilidade de interações farmacológicas. Overdoses de ISRS podem ser potencialmente fatais.

Estudos em crianças, adolescentes e adultos jovens mostraram que os ISRS aumentaram o risco de pensamento e comportamento suicidas. Esses pacientes devem ser adequadamente monitorados, principalmente no início do tratamento com essa classe de antidepressivos.

O mecanismo de ação desses fármacos é a inibição seletiva da recaptção de serotonina, aumentando a disponibilidade de serotonina na fenda sináptica (Figura 35-1). Acredita-se que o aumento sustentado dos níveis de serotonina na fenda desencadeie as alterações plásticas responsáveis pela remissão dos sintomas depressivos.

Antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN)

Os (IRSN) são duloxetina e venlafaxina. Apesar de o mecanismo de ação desses fármacos ser semelhante aos ADT (Figura 35-1), os IRSN apresentam melhor tolerabilidade em relação aos ADT, com menor incidência de efeitos adversos. A duloxetina é também utilizada para o tratamento de transtornos de ansiedade, dor

neuropática, dor musculoesquelética crônica e fibromialgia; a venflaxina é utilizada para o tratamento de transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de déficit de atenção e dor neuropática.

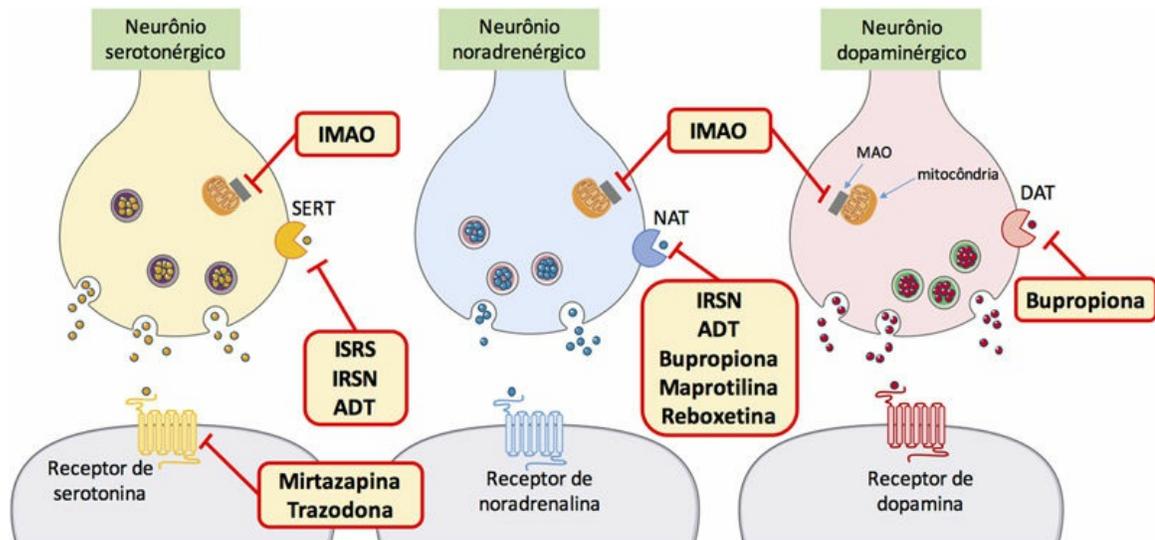


FIGURA 35-1 Mecanismo de ação de antidepressivos. A maioria dos antidepressivos atua inibindo os transportadores pré-sinápticos de monoaminas (DAT, NAT e SERT), inibindo a enzima MAO, ou antagonizando receptores pós-sinápticos de serotonina. ADT: antidepressivos tricíclicos; DAT: transportador de dopamina; IMAO: inibidores da monoaminaoxidase; IRSN: inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina; ISRS: inibidores seletivos de recaptção de serotonina; MAO: monoaminaoxidase; NAT: transportador de noradrenalina; SERT: transportador de serotonina.

Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os antidepressivos tricíclicos começaram a ser utilizados clinicamente na década de 1950. Entre os representantes dessa classe podem-se destacar imipramina, amitriptilina, nortriptilina e clomipramina. Atualmente, esses fármacos são utilizados para o tratamento de depressão, transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos alimentares, profilaxia da enxaqueca e outros quadros de dor crônica como, por exemplo, neuralgia pós-herpética.

Os ADT inibem a recaptção de serotonina e noradrenalina, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica (Figura 35-1). A nortriptilina apresenta uma correlação entre a concentração plasmática e a eficácia terapêutica, devendo aquela estar entre 50 e 150 ng/mL. Os efeitos adversos mais comuns estão relacionados à ação dos ADT como antagonistas de receptores de histamina H_1 , muscarínicos e α_1 -adrenérgico. Entre esses efeitos podem-se destacar visão turva, hipotensão ortostática, sonolência, xerostomia, constipação, retenção

urinária e taquicardia. Normalmente, os pacientes desenvolvem tolerância a tais efeitos adversos. Esses antidepressivos apresentam estreita janela terapêutica (p. ex., a dose tóxica de nortriptilina é de apenas 2 g). O quadro clínico, em caso de intoxicação, apresenta sintomas de excitação e agitação, convulsões tônico-clônicas, depressão respiratória, hipóxia, hipotermia, hipotensão e coma.

Antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

A isoniazida foi o primeiro antidepressivo inibidor da enzima monoaminoxidase; posteriormente surgiram a tranilcipromina e a moclobemida. O uso clínico desses fármacos é bastante restrito, sendo prescritos para pacientes refratários aos demais antidepressivos. Os efeitos adversos e as interações medicamentosas limitam o uso desses fármacos. Uma interação importante é com a tiramina, uma amina presente em muitos alimentos como queijos, vinho tinto, carnes processadas, peixes em conserva, produtos fermentados e grão de bico. Essa interação ocorre porque os IMAO inibem a MAO presente no trato gastrointestinal, aumentando os níveis sanguíneos de tiramina, que atua como agonista adrenérgico indireto. Este aumento da atividade adrenérgica está relacionado com a ocorrência de crises hipertensivas, cefaleias, náuseas, êmese e, em casos mais extremos, acidente vascular encefálico e morte. A moclobemida tem menor chance de desenvolvimento desses efeitos adversos quando associada a alimentos ricos em tiramina, já que atua seletivamente na inibição da MAO A, além de atuar de modo reversível sobre essa enzima.

O mecanismo de ação desses fármacos está relacionado com a inibição da MAO A (responsável pelo metabolismo de serotonina e noradrenalina) e da MAO B (responsável pela degradação de dopamina). Essas enzimas estão presentes na membrana externa da mitocôndria e sua função é degradar as aminas citoplasmáticas como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina (Figura 35-1).

Antidepressivos com mecanismo de ação diverso

A agomelatina é um antidepressivo estruturalmente análogo à melatonina. Atua por meio da ligação a receptores do tipo MT1 e MT2 de melatonina e como antagonista de receptores 5-HT_{2C}. Este fármaco não foi aprovado nos EUA, mas é comercializado no Brasil e na Europa. Metanálise recente, reunindo 7.460 participantes, mostrou que a agomelatina apresenta eficácia antidepressiva superior ao placebo e semelhante aos outros antidepressivos. Além disso, apresenta atividade ansiolítica, promove melhora no perfil de sono dos pacientes, não causa disfunção sexual e tem poucos efeitos relacionados à sua retirada. Uma revisão Cochrane mostrou que a agomelatina é mais bem tolerada do que a paroxetina ou a venlafaxina em termos de efeitos adversos gerais. No entanto, sua escolha é limitada pelo seu custo elevado, além do risco de toxicidade hepática, sendo uma alternativa terapêutica em pacientes que não toleram os efeitos adversos dos outros antidepressivos ou quando outros fármacos são contraindicados.

A bupropiona atua por meio do bloqueio da recaptação de noradrenalina e dopamina. Além de antidepressivo, esse fármaco é prescrito como adjuvante no

tratamento do tabagismo e no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Sua eficácia antidepressiva e sua tolerabilidade são semelhantes a ISRS ou venlafaxina. Entre os efeitos adversos destacam-se o risco de hepatotoxicidade e redução do limiar convulsivo.

A maprotilina é um antidepressivo tetracíclico que atua por meio da inibição seletiva da recaptação de noradrenalina. Esse fármaco pode causar efeitos anticolinérgicos que podem ser agravados em pacientes idosos. Fadiga, sedação, letargia, fraqueza, constipação e visão borrada são os efeitos adversos mais frequentes. Em pacientes com depressão severa hospitalizados, a maprotilina apresentou eficácia semelhante à fluoxetina. No entanto, quando avaliados os subgrupos, a maprotilina foi inferior à fluoxetina na redução dos escores de depressão na escala de Hamilton.

A mirtazapina é um antidepressivo que atua como antagonista de receptores α_2 -adrenérgicos e 5-HT₂ e 5-HT₃ serotoninérgicos. Embora seu início de ação seja anterior aos ISRS no controle dos sintomas depressivos durante a fase aguda do tratamento, em longo prazo não apresenta superioridade frente aos outros antidepressivos. O efeito sobre o sistema serotoninérgico diminui a ansiedade e estimula o apetite. Entre os efeitos adversos mais frequentes estão sonolência, xerostomia, aumento do apetite e constipação. Esse fármaco também é indicado para o tratamento de transtorno de estresse pós-traumático e insônia.

A reboxetina, por sua vez, atua por inibir seletivamente a recaptação de noradrenalina. Estudo mostrou que o efeito antidepressivo desse fármaco é mais tardio quando comparado à paroxetina. Pacientes que utilizam esse fármaco podem apresentar cefaleia, constipação, xerostomia, hipotensão e visão turva.

A trazodona não é estruturalmente análoga aos demais antidepressivos. Esse fármaco bloqueia os receptores 5-HT_{2A} e α_1 -adrenérgicos, além de bloquear a recaptação de serotonina, mas não de noradrenalina. Metanálise mostrou que a trazodona apresenta a mesma eficácia antidepressiva e a segurança do que fluoxetina, sertralina ou paroxetina. Por possuir a propriedade de bloquear receptores de histamina do tipo H₁ pode causar tontura e sonolência, além de hipotensão ortostática por bloqueio de receptores α_1 -adrenérgicos. É indicada também para o tratamento de insônia, comportamento agressivo, abstinência de cocaína e álcool e prevenção da enxaqueca.

Perspectivas no tratamento da depressão

Resultados de recente ensaio clínico randomizado mostraram que o anestésico dissociativo cetamina induz efeitos antidepressivos poucas horas após a administração intravenosa em pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Os efeitos após uma única dose podem durar algumas semanas, porém o uso da cetamina é restrito em função de suas propriedades alucinógenas e potencial de abuso. A cetamina é antagonista de receptores de glutamato do tipo NMDA, e estudos em roedores mostraram que a ativação da via de sinalização mTOR (*mammalian target of rapamycin*) pode estar envolvida no seu rápido efeito antidepressivo. Fármacos mais seguros e com rápida ação antidepressiva podem ser desenvolvidos com base nesses achados. Outra possibilidade que vem sendo explorada recentemente é o uso de alucinógenos como

tratamento alternativo para a depressão. Diversos estudos têm demonstrado o potencial terapêutico da psilocibina (substância presente em cogumelos alucinógenos), da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e da ayahuasca (uma bebida produzida a partir de plantas, usada em rituais religiosos de povos da Amazônia). Conforme o relato dos usuários, essas substâncias induzem experiências espirituais que aumentam a compreensão e a aceitação de si mesmos. Mais estudos são necessários para confirmar a eficácia e a segurança de drogas psicodélicas no tratamento de transtornos mentais como a depressão.

Caso clínico

S. F., 38 anos, feminina, auxiliar administrativa, referiu estar estressada pelo trabalho, já que ficou sobrecarregada após a demissão de dois colegas. Também estava com problemas em casa ao lidar com a filha adolescente que não a respeita e com o filho de 10 anos de idade que joga videogame demais. Começou a apresentar lassidão e cansaço há 6 meses, com eventual insônia inicial. Dois meses mais tarde, percebeu-se melancólica, pessimista e sem prazer em atividades que antes lhe eram interessantes (anedonia), como o almoço de domingo em família. Nas últimas semanas seu sono piorou e não consegue mais ter o mesmo rendimento no trabalho. Não tem antecedentes de depressão ou transtorno de ansiedade na sua vida, porém sua mãe já teve depressão no período do climatério.

Foi iniciado tratamento com 10 mg de escitalopram de manhã e agendado retorno em 3 semanas. A paciente tolerou bem a medicação e referiu uma melhora significativa dos sintomas após o início do tratamento. Passou a ter um pouco mais de ânimo, está menos pessimista e já não é um esforço tão grande ir trabalhar. Porém, ainda tem problemas de sono e de rendimento intelectual no trabalho. Em função disso, foi aumentada a dose para 15 mg, com retorno agendado para 3 semanas mais tarde. Após esse período, a paciente percebeu uma melhora mais marcante, voltando a ter prazer nas suas atividades e lidando melhor com o estresse no trabalho e em casa. Disse ter recuperado sua energia, mas ainda não tem a mesma concentração e precisão no trabalho como antes e seu sono ainda é instável. Em função disso, decidiu-se pela adição de trazodona 50 mg à noite para ajudar no sono, com plano de aumento para 100 mg 4 dias mais tarde. No retorno, 3 semanas depois, a paciente referiu melhora com a nova medicação, percebendo aumento da concentração e cognição, bem como da qualidade do sono.

Visando reduzir os fatores estressores que devem ter contribuído para gerar o quadro de depressão, durante a consulta foi estimulado que a paciente conversasse com seu chefe sobre sua carga excessiva de responsabilidades e que seu marido participasse mais da vida dos filhos, ajudando a dar limites e disciplina. Na reconsulta, 2 meses mais tarde, mostrou-se plenamente recuperada, apenas queixando-se de alguma dificuldade em ter orgasmo. Isso não a incomodava sobremaneira, considerando que, na fase depressiva, não tinha interesse sexual algum. O tratamento foi mantido durante mais 6 meses. A paciente referiu ritmo de trabalho reduzido, melhora do convívio familiar e adesão a caminhadas com amiga 3 vezes por semana.

A retirada gradual do antidepressivo foi planejada, reduzindo-se 5 mg da dose diária do escitalopram por semana para evitar sintomas de abstinência e efeito rebote. Foi agendada nova avaliação um mês mais tarde. Na reconsulta seguinte, a paciente referiu estar mais sentimental, mas não depressiva. Manifestando desejo de não utilizar mais medicamento, a trazodona foi reduzida gradualmente até a descontinuação completa do tratamento. Na

reconsulta, disse ter demorado alguns dias até seu sono se adaptar novamente sem a medicação, mas se considerava recuperada. Foi dada alta, com a sugestão de manutenção da sua atividade física e de uma comunicação clara com as pessoas ao seu redor quando estivesse enfrentando dificuldades.

A maioria dos algoritmos para o tratamento da depressão sugere iniciar o tratamento com inibidores seletivos de recaptção de serotonina (como fluoxetina e citalopram), com base na sua eficácia e tolerabilidade. As alternativas para o tratamento inicial incluem inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina (como a venlafaxina e a duloxetina), moduladores de serotonina (como trazodona e nefazodona) e inibidores de recaptção de noradrenalina e dopamina (como bupropiona). Antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO não são tipicamente escolhidos como tratamento inicial em função da estreita janela terapêutica e dos efeitos adversos associados.

Apesar de evidências de metanálise sugerirem que a sertralina e o escitalopram sejam os antidepressivos com a melhor combinação de eficácia e tolerabilidade, metanálise subsequente não replicou esse resultado e concluiu que não existem diferenças significativas. Dessa forma, qualquer ISRS é considerado adequado como escolha para o tratamento inicial da depressão. O tratamento inicial (fase aguda) objetiva a remissão dos sintomas depressivos, o que deve ser observado, de acordo com a literatura, entre 4 e 8 semanas do início do tratamento.

O escitalopram foi a escolha para o tratamento inicial da paciente do caso clínico pois a incidência de disfunção sexual associada a seu uso é relativamente baixa em comparação com outros ISRS.

A combinação de um antidepressivo com trazodona é eficaz no tratamento de insônia em pacientes deprimidos. Adicionar benzodiazepínicos ao tratamento também poderia ser uma alternativa, entretanto esses fármacos podem induzir tolerância, dependência, amnésia, alterações psicomotoras e também aumentam o risco de acidentes de trânsito.

Estratégias para aumentar a resposta terapêutica

Caso o paciente não apresente remissão dos sintomas, condutas como alteração da dose do fármaco e troca de antidepressivo (inclusive dentro da mesma classe farmacológica) devem ser tomadas. Quando a monoterapia não é eficaz, podem-se utilizar as seguintes estratégias de potencialização do antidepressivo: combinação de dois antidepressivos, adição de carbonato de lítio, hormônio da tireoide T3 ou antipsicóticos atípicos. Ao combinar antidepressivos, é importante considerar possíveis interações medicamentosas (**Figura 35-2**). Quando a insônia faz parte do quadro clínico do paciente, é indicada a combinação com trazodona, que apresenta efeito sedativo pronunciado. Outras estratégias com menor grau de evidência incluem associação de antidepressivos com anticonvulsivantes, suplementação com ácidos graxos ômega-3, ácido fólico ou psicoestimulantes. Para diminuir o risco de recaídas, sugere-se que os pacientes mantenham tratamento por mais 4 meses além do período inicial. Aspectos como número de episódios depressivos anteriores, presença de sintomas residuais e

estressores psicossociais, histórico familiar da psicopatologia e comorbidades associadas sugerem maior chance de recaídas. Nesse caso, o tratamento deverá ser mantido por prazo ainda maior e o paciente deverá ser continuamente monitorado. É importante também que sejam avaliados os sintomas, a incidência e o manejo de efeitos adversos ao tratamento e a adesão ao tratamento. Para pacientes não responsivos a nenhuma das estratégias, o uso de IMAO e ECT deverá ser considerado.

	Amitriptilina	Bupropiona	Clomipramina	Fenzina	Fluoxetina	Nortriptilina	Paroxetina	Sertralina	Venlafaxina
Amiodarona	Red		Red		Red	Red	Red	Red	Red
Amitriptilina		Yellow	Yellow	Black	Red	Red	Red	Red	Red
Aripiprazol	Yellow			Black	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow
Bupropiona	Yellow		Yellow	Black	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow
Buspirona	Red		Red		Red	Red	Red	Red	Red
Carbamazepina			Yellow	Black	Yellow				
Ciclobenzaprina		Red	Yellow		Red	Red	Red	Red	Red
Citalopram	Red	Yellow	Red	Black	Red	Red	Red	Red	Red
Claritromicina			Red		Yellow		Yellow	Yellow	Yellow
Clomipramina		Yellow		Black	Yellow	Red	Red	Red	Red
Clozapina	Yellow	Red	Yellow		Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Diazepam	Yellow		Yellow		Yellow				
Duloxetina	Red		Red	Black	Red	Red	Red	Red	Red
Erva De São João			Red	Black	Red	Red	Red	Red	Red
Etanol	Yellow		Yellow		Yellow				
Fenzina	Black		Black		Black	Black	Black	Black	Black
Fenobarbital	Yellow		Yellow		Yellow				
Fluconazol	Red		Red		Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow
Fluoxetina	Red	Yellow	Red	Black	Red	Red	Red	Red	Red
Haloperidol	Red	Yellow	Red		Red	Red	Yellow	Yellow	Yellow
Linezolida	Red		Red	Black	Red	Red	Red	Red	Red
Lítio	Yellow		Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Mdma	Red	Yellow	Red	Black	Red	Red			
Morfina	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Red	Yellow	Yellow
Nortriptilina	Red	Yellow	Red	Black	Red	Red	Red	Red	Red
Paroxetina	Red		Red	Black	Red	Red	Red	Red	Red
Pimozida	Black		Black	Black	Black	Black	Black	Black	Black
Sertralina	Red	Yellow	Red	Black	Yellow	Red	Red	Red	Red
Tramadol	Yellow		Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Venlafaxina	Red		Red	Black	Red	Red	Red	Red	Red

FIGURA 35-2 Principais interações medicamentosas associadas com o uso de antidepressivos. Preto: contraindicado; Vermelho: interação grave (verificar alternativas); Amarelo: interação significativa (monitorar paciente); Branco: não há relato de interações.

Tratamento da depressão em situações especiais

Em pacientes gestantes deprimidas que não respondem a estratégias não farmacológicas, os ISRS são a primeira escolha, com exceção da paroxetina em função do seu potencial efeito teratogênico (Tabela 35-1).

Tabela 35-1

Aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos antidepressivos

Classe	Fármacos	Mecanismo de ação	Efeitos adversos	Interação com CYP450	Classificação de uso em gestantes [#]
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	Fenelzina Tranilcipromina	Inibição da enzima MAO	Hipotensão ortostática, sedação, sonolência, fadiga, constipação, ganho de peso, xerostomia		C
Tricíclicos (ADT)	Amitriptilina* Clomipramina* Imipramina Nortriptilina*	Inibição da recaptação de NA, 5-HT e DA	Hipotensão ortostática, sedação, sonolência, fadiga, constipação, ganho de peso, xerostomia, alterações no ECG, disfunção sexual		C (exceto imipramina e nortriptilina classificadas como D)
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS)	Citalopram Escitalopram Fluoxetina* Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Vortioxetina	Inibição seletiva da recaptação de 5-HT	Cefaleia, náusea, insônia, anorexia, diarreia, sonolência, tremor, fraqueza, disfunção sexual	Inibidor CYP2D6 e CYP2C19	C (exceto paroxetina classificada como D)
Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)	Duloxetina Venlafaxina	Inibição da recaptação de 5-HT e NA	Cefaleia, náusea, insônia, astenia, disfunção sexual, xerostomia, sonolência, anorexia, diaforese, anorgasmia	Inibidor CYP2D6	C
Mecanismo de ação diverso	Agomelatina	Agonista de receptores do tipo MT1 e MT2 e antagonista de receptores 5-HT _{2C}	Cefaleia, náusea, diarreia, dor abdominal, aumento de transaminases		Não há estudos em humanos
	Bupropiona*	Inibição da recaptação de DA e NA	Cefaleia, xerostomia, náusea, perda de peso, insônia, agitação	Inibidor CYP2D6	C
	Maprotilina	Inibição seletiva	Fadiga, sedação, letargia,		B

		da recaptação de NA	fraqueza, constipação, visão borrada		
	Mirtazapina	Antagonista de receptores α_2 , 5-HT ₂ e 5-HT ₃	Cefaleia, astenia, xerostomia, sonolência, ganho de peso		C
	Reboxetina	Inibição seletiva da recaptação de NA	Visão borrada, xerostomia, constipação, cefaleia, hipotensão		Não há estudos em humanos
	Trazodona	Antagonista 5-HT _{2A} e α_1 -adrenérgico	Visão borrada, tontura, sonolência, xerostomia, fadiga, náusea, cefaleia		C

ECG: eletrocardiograma. 5-HT: serotonina; DA: dopamina; NA: noradrenalina;

* Fármacos antidepressivos disponíveis no Anexo I da Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica 2014.

Categorias de risco de acordo com a classificação do Food and Drug Administration (FDA)

Em crianças e adolescentes, o uso de antidepressivos está associado a aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Há evidências de que a combinação de farmacoterapia e psicoterapia é mais eficaz do que cada modalidade isolada também nesse grupo de pacientes. Cerca de 60% dos adolescentes respondem bem ao tratamento com ISRS como fluoxetina, sertralina, paroxetina e citalopram. Os ISRS são preferidos em função de seu perfil de segurança e baixa toxicidade, sendo indicados como monoterapia em doses iniciais de 50% daquelas de adultos. Nos casos refratários pode-se considerar o uso de tricíclicos (imipramina, nortriptilina, amitriptilina), embora estudos indiquem pouca eficácia desse grupo de antidepressivos entre adolescentes.

Em pacientes idosos, revisões sistemáticas indicam que os ISRS e ADT apresentam a mesma eficácia. Recomenda-se a utilização de doses menores de antidepressivos, especialmente em casos de comprometimento renal ou hepático. Considerando a alta frequência de polifarmácia nessa faixa etária, atenção especial deve ser dada para o risco de interações medicamentosas (Figura 35-2).

Referências

- American PA. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3th edition. *Am J Psychiatry*. 2010;167:1.
- American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013: Available from: <<http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>>.
- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:842–848.
- Birmaher B, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:1503–1526.
- Chang C-M, et al. Psychotropic drugs and risk of motor vehicle accidents: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:1125–1133.
- Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2009;373:746–758.
- Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychotherapy versus the combination of

- psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2009;26:279–288.
- Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1219–1229.
- Cuijpers P, et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry Off J World Psychiatr. Assoc WPA*. 2014;13:56–67.
- Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;doi: 10.1002/14651858.CD001026: CD001026.
- Garblehner G, et al. Second-Generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: an update of the 2007 comparative effectiveness review. (Agency for Healthcare Research and Quality [US], 2011). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83442/>.
- Garblehner G, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann. Intern Med.* 2011;155:772–785.
- Gersing KR, et al. Use of augmentation agents for treating depression: analysis of a psychiatric electronic medical record data set. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2014;65:1062–1065.
- Guaiana G, et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12: CD008851.
- Kirsch I, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5:e45.
- Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord.* 2012;141:103–115.
- Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry*. 2010;167:1305–1320.
- Lester H, Gilbody S. Choosing a second generation antidepressant for treatment of major depressive disorder. *BMJ*. 2012;344:e1014.
- Li N, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329:959–964.
- Malhi GS, et al. Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2013;(443):6–23. doi: 10.1111/acps.12122.
- Maneeton N, Maneeton B, Eurviriyankul K, Srisurapanont M. Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials comparison with venlafaxine. *Drug Des. Devel Ther.* 2013;7:1053–1062.
- March J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:807–820.
- March JS, et al. The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1132–1143.
- Martényi F, Dossenbach M, Mraz K, Metcalfe S. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition profile. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2001;11:227–232.
- Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;doi: 10.1002/14651858.CD003491.pub2: CD003491.
- Moussavi S, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370:851–858.
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1069–1072.

- Papakostas GI, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing milnacipran, a serotonin--norepinephrine reuptake inhibitor, with a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eu. Col. Neuropsychopharmacol.* 2007;17:32–36.
- Papakostas GI, Ionescu DF. Towards new mechanisms: an update on therapeutics for treatment-resistant major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2015;20:1142–1150.
- Papakostas GI, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res.* 2008;42:134–140.
- Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2008;33:88–109.
- Purgato M, et al. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4: CD006531.
- Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:278–281.
- Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29:259–266.
- Simon GE, Perlis RH. Personalized medicine for depression: can we match patients with treatments?. *Am J Psychiatry.* 2010;167:1445–1455.
- Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;121:180–189.
- Stewart DE. Clinical practice. Depression during pregnancy. *N Engl J Med.* 2011;365:1605–1611.
- Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs Aging.* 2012;29:639–658.
- Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ.* 2014;348: g1888.
- Valenstein M, et al. What happened to lithium? Antidepressant augmentation in clinical settings. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1219–1225.
- Vesga-López O, et al. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:805–815.
- Watanabe N, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;doi: 10.1002/14651858.CD006528.pub2: CD006528.
- Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:2331–2371.
- Zarate CAJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:856–864.

Farmacologia do Transtorno Bipolar

Adriane Ribeiro Rosa

Bruna Maria Ascoli

Luiza Paul Géa

O transtorno bipolar (TB) é doença mental incapacitante, complexa e multifatorial, que se caracteriza pela ocorrência de episódios maníacos e depressivos alternados por períodos de remissão. Os sintomas são graves e associados a baixo desempenho em tarefas no trabalho ou escola, dificuldade de relacionamentos e, em casos mais graves, suicídio. O TB é responsável por um quarto dos casos de suicídio, aumentando em 15 vezes esse risco em relação à população em geral. Além disso, pacientes com TB sofrem com comorbidades psiquiátricas e médicas.

Episódios depressivos e maníacos possuem diferentes períodos de duração. Episódios depressivos podem durar 14 dias ou mais, os maníacos 7 dias ou mais e os hipomaníacos 4 dias ou mais. Dessa forma, o TB pode ser classificado em tipo I (TB-I) ou tipo II (TB-II). O TB-I caracteriza-se por um ou mais episódios maníacos ou mistos, podendo ocorrer episódio depressivo – o que não definirá o diagnóstico. Já o TB-II caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos, associados ao menos por um episódio hipomaníaco.

O TB acomete mais frequentemente indivíduos no final da adolescência e no início da vida adulta, com idade entre 18 e 25 anos. Segundo dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o TB possui prevalência mundial aproximada de 1%-2%, sendo esta de 0,9% no Brasil. Quanto à proporção de gênero, o TB-I possui razão igual entre homens e mulheres, já o TB-II parece acometer mais o sexo feminino. Além disso, as mulheres são mais suscetíveis a estados de ciclagem rápida e mistos, bem como possuem maior probabilidade de apresentar sintomas depressivos.

Tratamento do transtorno bipolar

O tratamento do transtorno bipolar visa ao controle dos sintomas agudos da doença (mania e depressão) assim como à prevenção de novos episódios (tratamento de manutenção). Fármacos estabilizadores de humor, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos constituem a primeira linha de tratamento tanto para as fases agudas quanto de manutenção do TB. A [Tabela 36-1](#) mostra aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos dos principais fármacos utilizados no tratamento agudo e na manutenção do TB.

Tabela 36-1

Aspectos farmacológicos dos fármacos utilizados no transtorno bipolar

Fármaco	Mecanismo de ação	Aspectos farmacocinéticos			
		Via de administração	Dose	Meia-vida plasmática	Efeitos adversos
Estabilizadores de humor					
Lítio	Inibição de adenilato ciclase e inositol-1-fosfatase, reduzindo AMPc e IP3, com consequente redução na liberação de NA Inibição seletiva da atividade da glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3)	VO	300 a 1.800 mg/dia (nível sérico 0,6-1,2 mEq/L)	12 a 24 h	Náusea, vômitos, dor epigástrica, xerostomia, gosto metálico, diarreia, ganho de peso, tremor finos, cansaço, cefaleia, exacerbação da psoríase, acne, hipotireoidismo
Anticonvulsivantes					
Ácido valproico/valproato	Bloqueio de canais sódio-dependentes de voltagem Aumento da síntese e inibição do metabolismo do GABA Regulação de cascatas de transdução de sinais (como inibição de GSK3)	VO	250 a 2.000 mg/dia (nível sérico 50-125 mcg/mL)	12 a 15 h	Náusea, vômitos, cólicas abdominais, anorexia, diarreia, indigestão, aumento do apetite, ganho de peso, sedação, tremores, queda de cálcio, trombocitopenia, elevação das ALT e AST
Carbamazepina	Bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, ligando-se à conformação α do canal (canal aberto) Estabilização dos canais de sódio e	VO	200 a 1.000 mg/dia (nível sérico 8-12 mcg/mL)	12 a 18 h	Xerostomia, vômitos, anorexia, constipação, abdominal, tonturas, cefaleia, ataxia, sonolência, visão borrada e rash cutâneo

	potássio, reduzindo o fluxo de cálcio				
Lamotrigina	Bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, ligando-se à conformação α do canal (canal aberto) Inibição fraca de receptores 5-HT3 Redução da liberação pré-sináptica de glutamato	VO e comprimidos orodispersíveis	50 a 200 mg/dia	24 a 35 h	Xerostomia, náusea, vômito, diplopia, tonturas, ataxia, visão borrada, cefaleia, irritabilidade, sonolência, tremores, astenia, insônia, rash maculopapular, artralgia
Oxcarbazepina	Bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, ligando-se à conformação α do canal (canal aberto).	VO	600 a 1.200 mg/dia	9 h	Tontura, cefaleia, sonolência, agitação, tremor

Antipsicóticos atípicos

Aripiprazol	Antagonista de receptor 5-HT2A. Agonista parcial de receptor 5-HT1A Agonista parcial de receptor D2	VO e IM. (depot)	2 a 30 mg/dia	72 h	Cefaleia, sonolência, acatisia, fadiga, agitação, insônia, ansiedade, ganho de peso, náusea, aumento dos níveis séricos de glicose, LDL e triglicerídeos e redução de HDL
Asenapina	Alta afinidade antagonista pelos receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5-7, D1-4, H1 e α 1- e α 2-adrenérgicos afinidade moderada por receptor H2	Sublingual	10 a 20 mg/dia	24 h	Sonolência, sedação, ganho de peso e apetite e distonias
Clozapina	Antagonista de receptores: 5-HT2A, D2	VO	100 a 300 mg/dia	12 h	Agranulocitose, sialorreia, sonolência-sedação*, tontura, ganho de peso, taquicardia, constipação intestinal
Lurasidona	Antagonista de receptores: 5-HT2A e 5-HT7, D2	VO	20 a 120 mg/dia	18 h	Sonolência, acatisia, síndrome parkinsoniana, náusea, hiperglicemia, aumento dos níveis séricos de triglicerídeos e colesterol
Olanzapina	Antagonista de receptores: 5-HT2A, D2	VO e VIM comprimidos orodispersíveis	5 a 20 mg/dia	21 a 54 h	Aumento de peso**, síndrome hiperosmolar hiperglicêmica/cetoacidótica diabética súbita***, aumento transitório assintomático das ALT, AST, sedação* e sonolência.
Paliperidona	Forte antagonista de	VO e depot	3 a 12	Oral 2 h	Taquicardia, sonolência,

	receptores: 5-HT2C D2 Fraco antagonista de receptores: 5-HT1A 5-HT2A.		mg/dia	Injetável 25 a 49 dias	acatisia, síndrome parkinsoniana, cefaleia, distonia, êmese, alteração no HDL e no LDL, hipercinesia e tremor
Quetiapina	Antagonista de receptores 5-HT2A, 5-HT2C e D2 (com dissociação rápida) Agonista parcial 5-HT1A Inibição da recaptação de NA	VO	300 a 600 mg/dia	6 h	Tontura, sonolência*, xerostomia, elevação de níveis séricos de triglicéridos e do colesterol total, ganho de peso**, constipação e hipotensão
Risperidona	Antagonista de receptores: 5-HT2A D2	VO e VIM (<i>depot</i>)	2 a 6 mg/dia	Oral 20h Injetável 3 a 6 dias	Sonolência, aumento do apetite, fadiga, sialorreia, constipação, xerostomia, tremor, distonia, vertigem e efeitos extrapiramidais (acinesia, acatisia, discinesia, distonia, rigidez muscular, bradicinesia, tremor em repouso e instabilidade postural)
Ziprasidona	Antagonista de receptores 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT1D Antagonista de receptor D2 Potente agonista parcial de 5-HT1A	VO e VIM	80 a 160 mg/dia	6,6 h	Acatisia, tontura, síndrome extrapiramidal, dor de cabeça, sonolência, náusea, constipação e diplopia

VO: via oral; IM: via intramuscular

* A sedação e a sonolência observadas em pacientes, como efeitos adversos, têm relação com a ação do fármaco em anti-histamínica H1, antimuscarínico M1 e/ou adrenérgico α 1.

** O ganho de peso está relacionado ao efeito bloqueador de receptores histamínicos H1 dos fármacos e/ou antagonista 5-HT2C.

*** A ocorrência de síndrome hiperosmolar hiperglicêmica/cetoacidose diabética súbita está relacionada com a ação antagonista colinérgica M3.

O tratamento da mania consiste no rápido controle de sintomas como agitação, agressividade e impulsividade, a fim de garantir maior segurança dos pacientes e de pessoas do seu entorno. A [Tabela 36-2](#) mostra fármacos recomendados para o tratamento da mania segundo diretrizes de tratamento atuais. Apesar de os episódios de hipo/mania serem condição *sine qua non* para o diagnóstico do TB, o curso natural da doença tem sido dominado pela presença de sintomas depressivos. Em estudo clássico publicado por [Judd et al. \(2002\)](#), pacientes com TB-I permaneciam a maior parte do tempo com sintomas depressivos em comparação com os sintomas de mania. A persistência de sintomas depressivos, ainda que subsindrômicos, tem impacto importante sobre o prognóstico da doença e tem sido fortemente associada a maior prejuízo cognitivo e psicossocial, assim como recorrência de novos episódios. Isto

ênfatisa a necessidade de erradicação desses sintomas, com o intuito de obter plena recuperação sintomática bem como aumentar a funcionalidade desses indivíduos.

Tabela 36-2

Recomendação de tratamento do transtorno bipolar

	Depressão		Mania		Manutenção	
	Monoterapia	Terapia combinada	Monoterapia	Terapia combinada	Monoterapia	Terapia combinada
1 ^a linha	Li LTG QUE QUE-ER	Li + VPA Li ou VPA + ISRS Li ou VPA + bupropiona OLZ + ISRS	Li VPA VPA-ER Antipsicótico at�pico	Li ou VPA + Antipsicótico at�pico*	Li VPA LTG Antipsicótico at�pico**	Li ou VPA + Antipsicótico at�pico***
2 ^a linha	VPA Lurasidona	Li ou VPA+ LTG/lurasidona QUE + ISRS Associaç�o de modafinil	CBZ CBZ-ER	Li + VPA HAL	CBZ Paliperidona	Li + VPA Li + LTG Li + CBZ Li ou VPA + O OLZ + fluoxetina
3 ^a linha	CBZ OLZ	Li + CBZ Li + pramipexol Li + LTG + ISRS Li + IMAO VPA + LTG + ISRS Li ou VPA + ADT/venlafaxina LTG + QUE LTG + CBZ + ISRS Antipsicótico at�pico + ADT	Clorpromazina Clozapina Oxcarbapina Tamoxifeno Cariprazina	Li + CBZ Li ou VPA + HAL	Asenapina	Fenito�ina Clozapina Topiramato Oxcarbapina Gabapentina

Li: l t io; VPA:  cido valproico; LTG: lamotrigina; CBZ: carbamazepina; QUE: quetiapina; OLZ: olanzapina; RISP: risperidona; HAL: haloperidol; ER: *extended release*; ISRS: inibidor seletivo de recaptação de serotonina; IMAO: inibidor da monoaminoxidase; ADT: antidepressivo tricíclico.

* Exceto para ziprasidona e paliperidona

** Exceto para asenapina, paliperidona, ziprasidona

*** Exceto para asenapina, paliperidona e olanzapina

Embora o tratamento da depressão bipolar represente um desafio, a maioria dos estudos envolvendo o TB tem sido conduzida na fase man ica, o que limita o número de fármacos disponíveis para esta fase da doenç . Além disso, a depressão bipolar é frequentemente confundida com a unipolar, levando a tratamentos inadequados e piora do prognóstico.

O objetivo principal deste capítulo é revisar o tratamento da depressão bipolar, descrevendo os fármacos recomendados como primeira linha de tratamento na maioria das diretrizes internacionais, assim como nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o TB, recentemente aprovados no Brasil (Figura 36-1).

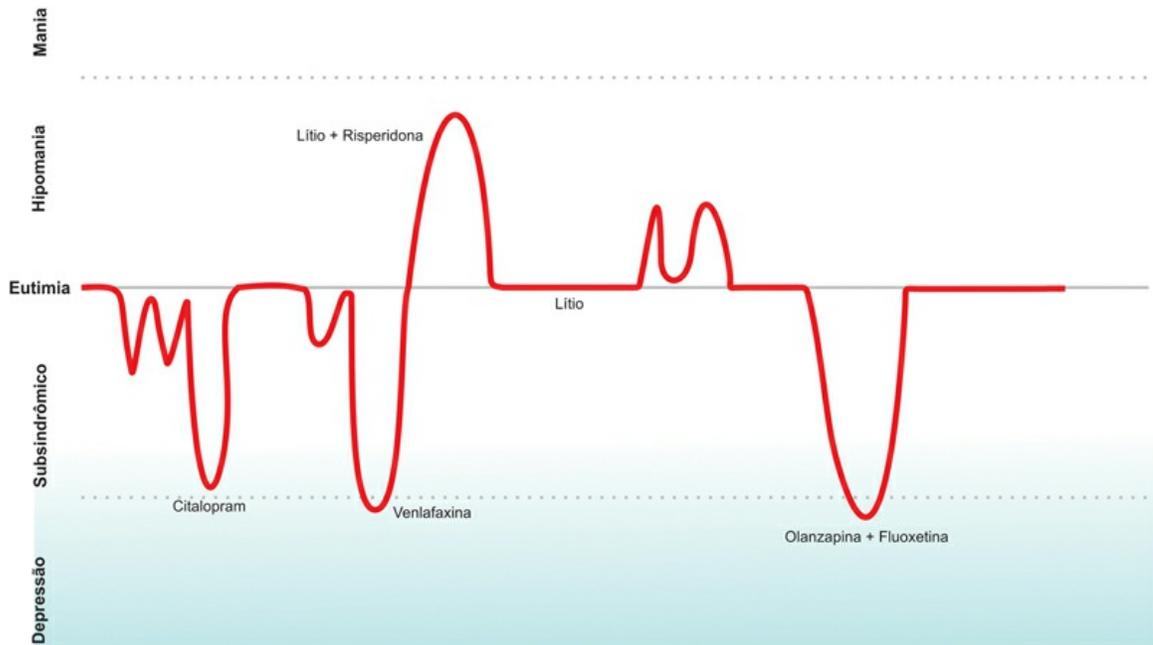


FIGURA 36-1 Curso do transtorno bipolar da paciente apresentado no caso clínico.

Estabilizadores de humor

O conceito de “estabilizador de humor” é usado para fármacos capazes de tratar os episódios agudos de mania e depressão bem como prevenir novos episódios. O lítio, descoberto em 1949, foi o primeiro estabilizador de humor aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do TB. Em 1970, Bastrup et al. observaram que o tratamento com lítio prevenia a recorrência de episódios depressivos. Da mesma forma, os resultados de [Dunner et al. \(1976\)](#) revelaram que a utilização de carbonato de lítio, por 16 meses, diminuiu a frequência de episódios hipomaniacos em pacientes com TB-II, em comparação com placebo. O efeito terapêutico do lítio está diretamente correlacionado a sua concentração plasmática. Concentrações plasmáticas altas e médias (1,2-0,80 mmol/L) oferecem melhora dos sintomas agudos, já concentrações mais baixas (0,60 mmol/L) têm sido recomendadas para a fase de manutenção do transtorno.

O lítio também diminui a frequência de suicídios de 3,2 para 0,37/100 pacientes/ano. Apesar de eficácia comprovada, o uso de lítio requer alguns cuidados, já que, por exemplo, possui efeito antimaniaco limitado, não está disponível em formulações parenterais, além das múltiplas interações farmacológicas e dos efeitos adversos (EA). Os EA são principalmente relacionados ao sistema endócrino e renal e podem limitar seu uso. Também é importante ressaltar que possui janela terapêutica estreita (0,6-1,2 mmol/L) e isso exige monitorização terapêutica dos níveis plasmáticos. No entanto, apesar de reconhecida eficácia, um número importante de pacientes não responde adequadamente ao lítio, fato que impulsionou a descoberta de novos agentes.

Anticonvulsivantes

Embora originalmente aprovado para o tratamento da epilepsia, o ácido valproico/valproato tem ganhado grande notoriedade no tratamento do TB. Nos EUA é mais frequentemente recomendado para o tratamento do TB do que o lítio. Para a depressão bipolar, sua eficácia foi demonstrada em três importantes ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais pacientes tratados com valproato apresentaram melhora significativa dos sintomas depressivos e ansiosos ao longo de 6-8 semanas, em comparação com o placebo. Mais recentemente, duas metanálises confirmaram estes achados, mostrando que a taxa de resposta do grupo valproato foi 2 vezes superior ao grupo placebo, ao passo que aproximadamente 70% dos indivíduos tratados preenchiem critérios para remissão clínica. Além do tratamento da depressão bipolar, o valproato tem eficácia comprovada na fase maníaca do TB.

Assim como o valproato, outros anticonvulsivantes têm sido usados para tratamento do TB. A lamotrigina é especialmente eficaz para o tratamento da depressão bipolar e para a prevenção de novos episódios depressivos. Em revisão de cinco ECR publicada por [Calabrese et al. \(2008\)](#), os autores mostraram os benefícios da lamotrigina como monoterapia em pacientes com depressão bipolar. Embora os efeitos da lamotrigina sobre a medida de eficácia primária não tenham sido satisfatórios, a maior parte dos pacientes apresentou importante melhora nos sintomas depressivos e melhora clínica global em outras medidas de avaliação de sintomas. Estes dados foram corroborados pelos estudos de Geddes e et al. (2009), que evidenciaram altas taxas de resposta e de remissão em pacientes tratados com lamotrigina. Utilizando análises de regressão meta-analíticas, os autores identificaram número necessário para tratar (NNT) entre 11 e 13 (95% IC 7-33) para resposta terapêutica entre aqueles que recebiam o fármaco. Van der Loos et al. (2011) observaram que a utilização da lamotrigina (200 mg/dia) associada à terapia prévia com lítio foi segura e mais eficaz no tratamento da depressão bipolar em comparação com o grupo placebo após 68 semanas de tratamento. Além disso, um ensaio clínico de 18 meses de duração realizado com pacientes bipolares tipo I maníacos ou deprimidos ($n = 1.315$) comparou o efeito profilático do lítio, da lamotrigina e do placebo. Resultados deste estudo mostraram que os tratamentos com lítio e lamotrigina foram superiores ao placebo e equivalentes entre si na prevenção de novos episódios.

Outros anticonvulsivantes, tais como: carbamazepina, oxcarbazepina, levetiracetam, topiramato, gabapentina e tiagabina, carecem de ECR de boa qualidade que avaliem seus efeitos na depressão bipolar. Portanto, eles não são considerados como primeira linha de tratamento para o TB nas principais diretrizes terapêuticas nacionais ou internacionais.

Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos têm revolucionado o tratamento do TB, além de promoverem maior interesse e investimentos em pesquisa nessa área. A eficácia comprovada e o número crescente de evidências científicas sobre o potencial terapêutico destes fármacos vêm mudando os protocolos de tratamento para pacientes com TB. Numerosos estudos demonstram que a associação de antipsicótico atípico com estabilizador de humor

constitui o principal tratamento para mania. Além disso, alguns antipsicóticos atípicos têm recebido destaque no tratamento da depressão bipolar. A quetiapina é um bom exemplo disso e sua indicação advém de importantes ECR sobre os quais salientaremos alguns resultados a seguir. [Calabrese et al. \(2005\)](#) mostraram que pacientes com depressão bipolar ($n= 542$) tratados com quetiapina (300 ou 600 mg) tiveram melhora significativa dos sintomas depressivos em comparação com o grupo placebo. A taxa de resposta ao tratamento foi de aproximadamente 60% no grupo quetiapina, comparado com 36% do grupo placebo. Resultados semelhantes aos citados foram encontrados por [Thase et al. \(2006\)](#). Ambos os estudos observaram melhora dos sintomas depressivos desde a primeira semana no grupo tratado com quetiapina, o que é fato interessante. [Young et al. \(2010\)](#) avaliaram efeitos da quetiapina *versus* lítio ou placebo em amostra de 268 pacientes bipolares em episódio depressivo. Os resultados desse estudo mostraram maior redução dos sintomas depressivos no grupo que recebeu quetiapina comparado ao lítio ou placebo.

Ainda, um estudo conduzido por [McElroy et al. \(2010\)](#), incluindo 740 pacientes bipolares em episódio depressivo, avaliou a eficácia da quetiapina (300 ou 600 mg) *versus* paroxetina (20 mg) ou placebo durante 8 semanas. Pacientes tratados com quetiapina diminuíram em média 16 pontos na escala de avaliação de sintomas depressivos *versus* 13 pontos no grupo paroxetina e 12 pontos para o placebo. O grupo quetiapina também obteve melhor resultado em outros desfechos quando comparados com o grupo placebo. Diretrizes de tratamento nacionais e internacionais recomendam quetiapina em monoterapia ou em associação com lítio/valproato como primeira linha de tratamento para depressão bipolar.

A combinação de olanzapina-fluoxetina para depressão bipolar também tem sido suportada por estudos com nível 1 de evidência. Em ECR, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 8 semanas, 833 pacientes com TB-I em episódio depressivo foram randomizados para receber placebo ($n = 377$), olanzapina 5 a 20 mg/dia ($n = 370$), ou a combinação olanzapina-fluoxetina ($n = 86$). Durante as 8 semanas do estudo, tanto o grupo tratado com olanzapina quanto o grupo tratado com associação olanzapina-fluoxetina mostraram melhora significativa dos sintomas depressivos quando comparados ao placebo ($p = 0,001$). Além disso, o grupo tratado com olanzapina-fluoxetina foi superior ao grupo olanzapina em monoterapia. O critério de remissão foi atingido por 24,5% dos pacientes no grupo placebo, 32,8% dos pacientes no grupo olanzapina e 48,8% dos pacientes no grupo olanzapina-fluoxetina.

Mais recentemente, a eficácia da lurasidona no tratamento da depressão bipolar foi testada em dois ECR. [Loebel et al. \(2014\)](#) avaliaram os benefícios da lurasidona como tratamento coadjuvante ao lítio/valproato em pacientes com depressão bipolar. A lurasidona reduziu a pontuação média da escala de avaliação de sintomas depressivos ao final das 6 semanas de tratamento em comparação com o grupo placebo (-17,1 *versus* -13,5; $p = 0,005$). Adicionalmente, pacientes tratados com lurasidona apresentaram melhora clínica global (CGI-BP) quando comparados com o grupo placebo ($p < 0,001$). Em outro estudo semelhante, os mesmos autores testaram a eficácia da lurasidona como monoterapia para depressão bipolar. Ela reduziu significativamente sintomas depressivos na sexta semana, tanto na dose de 20-60 mg/dia quanto na dose de 60-80 mg/dia, em comparação com o placebo. Da mesma forma, a lurasidona reduziu escores

da CGI-BP quando comparada com o grupo que recebeu o placebo. Sintomas de ansiedade e melhora na medida de qualidade de vida foram observados no grupo lurasidona.

Uso de antidepressivos na depressão bipolar

Um artigo recentemente publicado no *Jornal Americano de Psiquiatria* mostrou o resultado de consenso internacional sobre o uso ou não de antidepressivos para o tratamento da depressão bipolar. Tal consenso foi enfático em recomendar que o uso de antidepressivos em monoterapia para depressão bipolar deve ser evitado, e isso é baseado em série de ECR que observou risco maior de viradas hipo/maníacas em pacientes bipolares tratados com antidepressivos em monoterapia. No entanto, o uso de antidepressivos como terapia combinada com os estabilizadores de humor (lítio, valproato ou lamotrigina) parece diminuir consideravelmente as chances de virada hipo/maníaca. A falta de recomendação do uso de antidepressivos também se deve à escassez de evidências suportando a “real” eficácia dos mesmos na depressão bipolar. De fato, assim como mencionado, a melhor evidência disponível são os resultados de estudo que demonstrou a superioridade da formulação combinada de olanzapina e fluoxetina sobre o placebo em pacientes com depressão bipolar.

Outra forte recomendação do consenso internacional citado é que os inibidores de recaptção de 5-HT e NA são os agentes antidepressivos que deveriam ser especialmente evitados. Tal recomendação é baseada no estudo conduzido por [Post et al. \(2006\)](#), o qual comparou a eficácia do tratamento com venlafaxina, bupropiona ou sertralina, durante 10 semanas, em pacientes com depressão bipolar e com ciclagem rápida. Embora os autores não tenham encontrado diferença entre as taxas de remissão nos diferentes grupos de tratamento agudo do estudo, aquele que recebeu venlafaxina como terapia adjuvante apresentou maiores chances de virada hipo/maníaca. Os resultados desse estudo, assim como outras evidências, suportam o fato de que pacientes com ciclagem rápida ou episódios mistos ou com história prévia de virada ou ainda com predominância de episódios de mania são fortes candidatos à não utilização de antidepressivos.

Por fim, cabe ressaltar que a escassez de ECR e a falta de interesse da indústria farmacêutica em realizar ensaios que visem avaliar a eficácia dos antidepressivos em pacientes com depressão bipolar corroboram a baixa disponibilidade de tratamentos para esta condição em específico, assim como a prescrição irracional de antidepressivos em monoterapia no TB.

Caso clínico

B. D., 42 anos, feminina, comerciante, divorciada, dois filhos, diagnosticada com transtorno bipolar tipo II há aproximadamente 15 anos e em tratamento com lítio 900 mg/dia. A paciente buscou o sistema de saúde com queixa de humor deprimido, sentimentos de desesperança, anedonia, falta de apetite e dificuldades para dormir. Relatou que estes sintomas pioraram nos últimos dias e que isto coincide com a chegada do novo chefe do setor onde trabalha. Também afirmou que seu rendimento laboral diminuiu, pois se sente muita cansada e com dificuldade para concentrar-se. Usando escala para avaliação da funcionalidade, foi confirmado que B. D.

apresenta moderada dificuldade para o desempenho das atividades diárias.

A paciente relatou que o último episódio de hipomania aconteceu há aproximadamente 8 meses e caracterizou-se por aumento de energia com diminuição da necessidade de dormir, maior interesse em atividade sexual, pensamento acelerado, aumento da produtividade e irritabilidade. Durante este episódio, ela recebeu tratamento com lítio 1.200 mg/dia (litemia de 1,2 mEq/L) e risperidona 6 mg/dia, apresentando melhora do quadro em poucas semanas. No histórico da paciente constam vários episódios de depressão e algumas hipomanias, caracterizando transtorno bipolar com polaridade predominantemente depressiva. Negou uso de álcool ou drogas. Quanto ao histórico familiar de doenças psiquiátricas, seu avô materno cometeu suicídio e seu irmão sofre de depressão maior.

Ao exame físico, a paciente apresentou sinais vitais normais (T. 36,2°C, PA 120/80 mmHg e FC 74 bat/min). No entanto, seu IMC é de 32,8 kg/m² e exames laboratoriais apontaram hipercolesterolemia (colesterol total = 270 mg/dL, colesterol LDL = 149 mg/dL e colesterol HDL = 44 mg/dL) e triglicerídeos aumentados (192 mg/dL), além de glicemia de jejum limítrofe (119 mg/dL).

Em relação aos tratamentos prévios, relatou ter usado vários tipos de antidepressivos (p. ex., citalopram, sertralina), com melhora parcial dos sintomas depressivos. Venlafaxina foi também usada; no entanto, tal fármaco precisou ser descontinuado em razão do aparecimento de episódio de hipomania. O último episódio depressivo foi tratado com a combinação de olanzapina com fluoxetina, com significativa melhora do quadro depressivo. No entanto, a paciente ganhou peso e preferiu evitar o uso desse fármaco.

Para tratamento do episódio depressivo atual, o médico ofereceu duas possibilidades de tratamento. A primeira opção seria manter o tratamento com lítio e adicionar quetiapina; e a segunda, lítio associado à lamotrigina. Ele explicou que ambos os tratamentos são eficazes para o tratamento da depressão bipolar e bem tolerados. Após discussão com a paciente, ficou acordado tratamento com lítio 1.200 mg/dia e lamotrigina iniciando com dose de 25 mg, que seria gradualmente aumentada até atingir 200 mg/dia.

Por fim, o médico solicitou a realização de litemia após 1 semana de tratamento para a monitorização dos níveis plasmáticos do lítio e ajuste de dose, em caso de necessidade.

O tratamento da depressão bipolar é um dos grandes desafios do tratamento do TB. Enquanto inúmeros estudos mostram a eficácia da maioria dos fármacos antipsicóticos e estabilizadores do humor para tratar a mania, o tratamento da depressão bipolar carece de estudos de boa qualidade. O uso de antidepressivos em monoterapia é controverso, pois alguns ensaios clínicos têm associado o uso destes na depressão bipolar com o aumento do risco de virada hipo/maníaca, episódios mistos e ciclagem rápida. Exceção a isso é a combinação terapêutica de olanzapina-fluoxetina. Conforme discutido na seção de tratamento, a eficácia de tal terapia combinada tem sido documentada por estudos de nível 1 de evidência. No entanto, um dos principais limitantes do tratamento com olanzapina é o ganho de peso e, conseqüentemente, as complicações metabólicas que decorrem disso, como, por

exemplo, aumento do risco de diabetes melito e dislipidemias. Considerando que a paciente do caso clínico apresenta sobrepeso e alterações metabólicas e que prefere usar outro fármaco que não interfira no peso, a terapia com olanzapina para esta situação não parece ser a escolha mais recomendável.

Em relação à quetiapina, existem quatro importantes ECR que suportam sua eficácia para a depressão bipolar tanto em monoterapia quanto associada a estabilizador de humor. A associação da quetiapina ao lítio poderia ser boa opção terapêutica para o caso descrito, assim como tal associação está indicada como primeira escolha para o tratamento da depressão bipolar. Em geral, a quetiapina é um fármaco bem tolerado e apresenta baixo risco de efeitos extrapiramidais e alterações de prolactina. No entanto, em razão da alta afinidade da quetiapina e seu metabólito ativo (norquetiapina) pelos receptores histamínicos H1, antagonizando-os, sedação/sonolência é efeito adverso mais comumente apresentado pelos pacientes.

A lamotrigina, em monoterapia ou em combinação com estabilizador de humor, tem sido recomendada para o tratamento da depressão bipolar pela maioria das diretrizes de tratamento. Existe um bom número de ECRs e metanálises mostrando os benefícios da lamotrigina para a prevenção de recaídas depressivas. Portanto, o uso desse fármaco parece ser especialmente útil para pacientes que apresentem predomínio de episódios depressivos sobre os episódios maníacos. Diante das características da paciente apresentada no caso clínico, com histórico de mais depressões que manias assim como presença de alterações metabólicas (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), pensamos que a associação de lamotrigina ao lítio poderia ser a melhor estratégia terapêutica.

Uma das particularidades é a forma de administração do fármaco, que deve ser feita de modo gradual. Embora doses entre 25-200 mg/dia sejam recomendadas, preconiza-se o incremento de 25 mg/dia a cada 2 semanas nas primeiras 4 semanas, aumentando para 100 mg/dia na quinta semana. A partir daí, a dose pode ser aumentada no máximo 100 mg/semana até ser atingida a dose-alvo (100-200 mg/dia). Isso deve evitar o aparecimento de reações de hipersensibilidade que são frequentes com o uso de lamotrigina.

Situações especiais

Pré-gestação

Fornecer educação apropriada e orientação às pacientes que estejam considerando a gravidez ou que podem ter recentemente engravidado é um componente importante da manutenção do TB. O aconselhamento preconcepção deve incluir cuidadosa avaliação de riscos e benefícios além de plano de tratamento e monitorização.

Gestação

O risco de teratogenicidade associado ao uso de substâncias psicotrópicas durante o primeiro trimestre deve ser cuidadosamente ponderado em relação aos riscos de

episódio de humor não tratado para a mãe e para o feto. Essas substâncias podem ser utilizadas a partir do segundo trimestre de gravidez, quando necessário. No caso do uso de lítio, os níveis séricos desse fármaco devem ser acompanhados de perto, uma vez que ocorrem alterações de volemia durante a gravidez, e a dose deve ser ajustada para manter os níveis dentro do intervalo terapêutico. Diversos estudos de coorte confirmaram o risco teratogênico associado ao divalproato e à carbamazepina. O uso de antidepressivos durante a gestação ainda é tema controverso. Alguns estudos têm mostrado que, durante a gravidez, os antidepressivos não conferem aumento do risco de anomalias congênitas em comparação com controles não expostos. Entretanto, alguns inibidores seletivos de recaptção de serotonina (fluoxetina e paroxetina) têm sido associados a anomalias cardíacas e defeitos no tubo neural (citalopram). A utilização de antidepressivos também foi associada a complicações na gravidez, como indução do parto, nascimento pré-termo e hipertensão pulmonar persistente neonatal.

Em relação aos antipsicóticos, revisão retrospectiva incluindo 30.092 nascimentos identificou má-formação grave entre recém-nascidos de 16 das mães que fizeram uso de antipsicóticos atípicos durante a gravidez. A partir deste achado, a FDA emitiu alerta de segurança em relação aos riscos da exposição pré-natal a antipsicóticos típicos e atípicos para recém-nascidos. As novas bulas destes fármacos agora contêm informações sobre o risco potencial para movimentos musculares anormais e sintomas de abstinência, incluindo agitação, tônus muscular alterado, sonolência e dificuldades de alimentação e respiração em neonatos.

Crianças e adolescentes

Os estudos envolvendo crianças e adolescentes com TB são escassos quando comparados com aqueles que avaliam os tratamentos na fase adulta. A FDA aprovou a quetiapina como tratamento de primeira linha para o episódio maníaco/misto em pacientes pediátricos, já a olanzapina e a ziprasidona têm sido recomendadas como segunda linha.

Idosos

Assim como para crianças e adolescentes, o tratamento inicial requer o uso de doses mais baixas, em razão do metabolismo e da excreção reduzidos – consequência do processo de envelhecimento – e da alta propensão aos efeitos adversos. O tratamento com lítio, por exemplo, é tolerado apenas com litemia entre 0,4-0,6 mEq/L. O uso de antipsicóticos tem sido frequentemente associado à presença de efeitos extrapiramidais. Tais dificuldades no tratamento associadas ao alto índice de mortalidade mencionada podem explicar a escassez de estudos que avaliem qual o melhor tratamento para esta parcela da população.

Referências

American Psychiatric Association Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002 Apr;159(4 Suppl):1–50.

- American Psychiatric Association *Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5a ed.:* DSM-5. Artmed Editora; 2014: 992 p.
- Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet Lond Engl.* 1970 Aug 15;2(7668):326–330.
- Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010 Aug;124(3):228–234.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Apr;60(4):392–400.
- Bowden C, Göğüş A, Grunze H, Häggström L, Rybakowski J, Vieta E. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008 Sep;23(5):254–262.
- Brown E, Dunner DL, McElroy SL, Keck PE, Adams DH, Degenhardt E, et al. Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP.* 2009 Jul;12(6):773–782.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry.* 1999 Feb;60(2):79–88.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen O-P, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 Sep;64(9):1013–1024.
- Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry.* 2005 Jul;162(7):1351–1360.
- Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* 2008 Mar;10(2):323–333.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346: f3646.
- Cookson J. Use of antipsychotic drugs and lithium in mania. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2001 Jun;178(Suppl 41):S148–S156.
- Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2005 Apr;85(3):259–266.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs.* 2008;22(4):325–334.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Nov;66(5):695–705.
- Dunner DL, Stallone F, Fieve RR. Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry.* 1976 Jan;33(1):117–120.
- Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2009 Apr;54(4):242–246.
- Fagiolini A, Forgione R, Maccari M, Cuomo A, Morana B, Dell’Osso MC, et al. Prevalence, chronicity, burden and borders of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013 Jun;148(2–3):161–169.
- FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Antipsychotic drugs: Class Labeling Change - Treatment During Pregnancy and Potential Risk to Newborns [Internet]. 2011 [cited 2015 Jul 27].

Available from:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts>

- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2009 Jan;194(1):4–9.
- Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Dec;68(12):1840–1844.
- Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2185–2193.
- Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341: c6581.
- Jesus Mari J, Kieling C. *Psiquiatria na prática clínica*. 1a ed Barueri, SP: Manole; 2013: 695 p.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun;59(6):530–537.
- Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):169–177.
- Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):160–168.
- Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*. 2011 Jul;118(1):111–120.
- McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):163–174.
- McVeary KM, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ. A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy. *Epilepsy Behav EB*. 2009 Dec;16(4):609–616.
- Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241–251.
- Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, Khalife S, Ganocy SJ, Chan PK, et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naive bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jun;72(6):813–819.
- Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013 Nov;170(11):1249–1262.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2006 Aug;189:124–131.
- Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010 Oct;40(10):1723–1733.
- Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés-Seisdedos R, et al. Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I?. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1–3):71–76.
- Rosa AR, Fountoulakis K, Siamouli M, Gonda X, Vieta E. Is anticonvulsant treatment of mania a

- class effect? Data from randomized clinical trials. *CNS Neurosci Ther.* 2011 Jun;17(3):167–177.
- Rosa AR, Magalhães PVS, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry.* 2014 May;75(5):e450–e456.
- Schou M. Perspectives on lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior. *Bipolar Disord.* 1999 Sep;1(1):5–10.
- Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1954 Nov;17(4):250–260.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007 Jun;9(4):394–412.
- Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2010 Apr;122(1–2):1–9.
- Sproule B. Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect?. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(9):639–660.
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Dec;26(6):600–609.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Nov;60(11):1079–1088.
- van der Loos MLM, Mulder P, Hartong EGTM, Blom MBJ, Vergouwen AC, van Noorden MS, et al. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord.* 2011 Feb;13(1):111–117.
- Van Gerpen MW, Johnson JE, Winstead DK. Mania in the geriatric patient population: a review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 1999;7(3):188–202.
- Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: never as monotherapy. *Am J Psychiatry.* 2014 Oct;171(10):1023–1026.
- Vieta E, Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs.* 2013 Jul;27(7):515–529.
- Vieta E, Herraiz M, Parramon G, Goikolea JM, Fernández A, Benabarre A. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicentre, open study in Spain. *J Affect Disord.* 2002 Oct;72(1):15–19.
- Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Solé B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2013 Jan;28(1):21–29.
- Wichman CL. Atypical antipsychotic use in pregnancy: a retrospective review. *Arch Womens Ment Health.* 2009 Feb;12(1):53–57.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013 Feb;15(1):1–44.
- Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2011 Jan;36(2):375–389.
- Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry.* 2010 Feb;71(2):150–162.

Farmacologia da Esquizofrenia

Artur Francisco Schumacher Schuh

Maurício Kunz

Fabiano Gomes

Thiago Targino

A esquizofrenia é um transtorno mental caracterizado por psicose (crônica ou em episódios recorrentes) e que provoca impacto no desempenho de atividades da vida diária, especialmente no que se refere à perda de funcionalidade social e ocupacional. Os pacientes apresentam também maior frequência de transtornos de humor, como depressão e ansiedade, abuso de substâncias e tentativas de suicídio. Acomete cerca de 1% da população mundial e tem seu início, usualmente, no adulto jovem. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a esquizofrenia como uma das 10 principais condições responsáveis pela carga global de doença.

As manifestações clínicas da doença podem ser classificadas em quatro grandes grupos: sintomas positivos, sintomas negativos, déficit cognitivo e transtornos de humor. Os sintomas positivos consistem em delírios (convicções não condizentes com a realidade, usualmente de cunho paranoide, místico ou fantástico) e alucinações, especialmente auditivas. Desagregação do pensamento, falta de lógica, comportamento bizarro e agitação psicomotora também podem estar presentes. Os sintomas negativos caracterizam-se por pobreza do conteúdo de pensamento e de linguagem, afeto embotado ou hipomodulado, isolamento social, diminuição da iniciativa e apatia. O declínio cognitivo pode se manifestar por déficits em diversos domínios, como velocidade de processamento, atenção, memória verbal e cognição social – muitas vezes precedendo o início dos sintomas positivos. Em relação aos transtornos do humor, há

maior prevalência tanto de depressão quanto de ansiedade entre esses pacientes.

Os antipsicóticos são a primeira escolha de tratamento da esquizofrenia, sendo efetivos na exacerbação aguda e diminuindo o risco de recorrências. São particularmente úteis no manejo dos sintomas positivos. Os sintomas negativos, transtornos do humor e déficit cognitivo tendem a ser menos responsivos aos antipsicóticos. Ainda assim, este tipo de terapia está associado a menor mortalidade geral em relação a pacientes não tratados ou com terapia inadequada. Como grupo farmacológico, os antipsicóticos também podem ser utilizados no tratamento da agitação psicomotora aguda de pacientes sem esquizofrenia, em episódio maníaco do transtorno bipolar e em outros transtornos neuropsiquiátricos.

Tratamento farmacológico

A grande revolução do tratamento farmacológico da esquizofrenia ocorreu na década de 1950 com a descoberta da clorpromazina, inicialmente utilizada como pré-anestésico. Seu uso psiquiátrico foi descrito pelo cirurgião Henri Laborit, que, ao testá-la em pacientes psicóticos, descreveu remissão de sintomas como alucinações e delírios, em período de dias a semanas, além de sedação. Já nos primeiros ensaios clínicos, observou-se que, em associação com o efeito antipsicótico, os pacientes apresentavam quadro descrito como “neurolepsia”, caracterizada por fenômenos motores (p. ex., rigidez e bradicinesia) e psíquicos (p. ex., lentificação do pensamento e indiferença afetiva). Logo após, foi formulada a hipótese de que o mecanismo de ação da clorpromazina teria relação com o bloqueio de receptores dopaminérgicos do tipo D₂.

Classicamente, considerando o perfil clínico e farmacológico, os antipsicóticos são divididos em dois grupos: típicos ou de primeira geração (p. ex., clorpromazina, haloperidol, tioridazina) e atípicos ou de segunda geração (p. ex., clozapina, risperidona, quetiapina). No entanto, os antipsicóticos constituem grupo heterogêneo de fármacos, com diferentes mecanismos de ação e perfis de tolerabilidade, tornando a classificação dicotômica apenas um recurso didático. Neste capítulo abordaremos inicialmente as características gerais de cada subclasse e, em seguida, as características específicas dos principais fármacos utilizados na prática clínica.

Antipsicóticos típicos

A fisiopatologia da esquizofrenia ainda é desconhecida, mas algumas teorias são utilizadas para explicar parte dos sintomas e embasam o tratamento farmacológico. A principal teoria para explicar os sintomas positivos continua sendo a teoria dopaminérgica. Segundo esse conceito, há hiperatividade dopaminérgica na via mesolímbica de pacientes com esquizofrenia, o que explicaria, pelo menos em parte, alucinações e delírios. O antagonismo do receptor dopaminérgico D₂ é o principal mecanismo de ação de todos os antipsicóticos atuais, especialmente efetivo sobre sintomas positivos. Entretanto, esse mesmo antagonismo D₂ na via mesolímbica pode promover piora dos sintomas negativos.

Os antipsicóticos não apresentam seletividade para via mesolímbica e acabam por

bloquear outras vias que dependem da dopamina e do receptor D_2 , resultando em alguns efeitos adversos significativos. Essas vias são: mesocortical; tuberoinfundibular; e nigroestriatal. O efeito sobre a via mesocortical pode induzir piora do déficit cognitivo e dos sintomas negativos. Já o bloqueio da via tuberoinfundibular pode suprimir a inibição fisiológica exercida pela dopamina sobre a liberação de prolactina da hipófise, promovendo hiperprolactinemia, que cursa com amenorreia, disfunção sexual, ginecomastia em homens, ganho de peso e desmineralização óssea. O bloqueio exercido sobre a via nigroestriatal pode provocar efeitos adversos motores, conhecidos como extrapiramidais, como inquietação motora, rigidez muscular, contrações musculares involuntárias e lentificação dos movimentos.

Os antipsicóticos típicos, além de seu principal mecanismo de bloqueio sobre receptores D_2 de dopamina, apresentam efeitos variados sobre os receptores $5HT_{2A}$ de serotonina, receptores α_1 de noradrenalina, receptores muscarínicos de acetilcolina e H_1 de histamina. O conhecimento desse perfil diferencial auxilia na previsão de efeitos adversos potenciais e na seleção do fármaco (Tabela 37-1).

Tabela 37-1

Características dos principais antipsicóticos utilizados no tratamento da esquizofrenia

Fármaco	Farmacodinâmica	Apresentação/via de administração	Posologia	Meia-vida (h)	Principais efeitos adversos
Típicos					
Clorpromazina	Antagonismo: D_1 ++; D_2 +++; $5HT_2$ ++; α_1 +++; M_1 +++; H_1 ++	25 e 100 mg, VO, IM, IV	150 a 800 mg/dia Crise: 300 a 1.500 mg/dia	8 a 35	Sedação (++++), síndrome extrapiramidal (+++), constipação, xerostomia (++), hipotensão (++++), ganho de peso (++), galactorreia (+++)
Fluperazina	Antagonismo: D_1 ++; D_2 ++++; $5HT_2$ +; α_1 +	VO	2 a 20 mg/dia Crise: 5 a 80 mg/dia	14 a 24	Sedação (++), síndrome extrapiramidal (++++), constipação, xerostomia (++), hipotensão (++), ganho de peso (++), galactorreia (+++)
Tioridazina	Antagonismo: D_1 ++; D_2 ++++; $5HT_2$ +; α_1 +; M_1 +++	10, 25, 50, 100 e 200 mg, VO	300 a 600 mg/dia	9 a 30	Sedação (++++), síndrome extrapiramidal (++), constipação, xerostomia (++++), hipotensão (++++), ganho de peso (+++), galactorreia (+++)
Haloperidol	Antagonismo: D_1 ++; D_2 +++; $5HT_2$ +; α_1 +	1 e 5 mg, VO, IM, IV	2 a 20 mg/dia Crise: 5 a 100 mg/dia	12 a 36	Sedação (+), síndrome extrapiramidal (++++), constipação, xerostomia (+), hipotensão (++), ganho de peso (++), galactorreia (+++)
Atípicos					
Clozapina	D_1 : +++; D_2 : ++; $5HT_2$: +++;	25 e 100 mg, VO	150 a 600 mg/dia	10 a 17	Sedação (++++), síndrome extrapiramidal (+),

	α_1 : +++; M_1 : +++; H_1 : +; Agonista $5HT_{1A}$: +		Crise: 150 a 900 mg/dia		constipação, xerostomia (++++), hipotensão (++++), ganho de peso (++++), sialorreia, agranulocitose, convulsão, miocardite
Risperidona	Antagonismo D_1 : ++; D_2 : +++; $5HT_2$: +++; α_1 : +++; H_1 : +	1, 2 e 3 mg, VO, IM	2 a 8 mg/dia Crise: 2 a 16 mg/dia	24	Sedação (++), síndrome extrapiramidal (+/0), constipação, xerostomia (+), hipotensão (++), ganho de peso (+), galactorreia (0/+++), dose-dependente)
Paliperidona	Antagonismo D_2 : +++; $5HT_2$: +++; α_1 : +++; H_1 : +	3, 6, 9 e 12 mg VO, IM	6 a 12 mg/dia	23	Sedação (++), síndrome extrapiramidal (+/0), constipação, xerostomia (+), hipotensão (++), ganho de peso (+), galactorreia (0/+++), cefaleia, náuseas, taquicardia, amenorreia, diabetes
Ziprasidona	Antagonismo D_1 : +; D_2 : ++; $5HT_2$: +++; α_1 : ++; H_1 : +	40 e 80 mg, VO, IM	80 a 160 mg/dia Crise: 80 a 200 mg/dia	4-5	Sedação (+), síndrome extrapiramidal (+), constipação, xerostomia (+), hipotensão (+), ganho de peso (+), galactorreia (0), dislipidemia
Quetiapina	Antagonismo D_1 : +; D_2 : +; $5HT_2$: ++; α_1 : +++; M_1 : +; H_1 : +; Agonista parcial $5HT_{1A}$: ++	25, 50, 100, 200 e 300 mg, VO	400 a 800 mg/dia	7 a 12	Sedação (++), síndrome extrapiramidal (+), constipação, xerostomia (+), hipotensão (+), ganho de peso (+), galactorreia (0), dislipidemia
Aripiprazol	Antagonismo D_2 : +++; $5HT_2$: ++; α_1 : ++; M_1 : +; H_1 : ++; agonista $5HT_{1A}$: ++; agonista parcial D_2 : ++	10, 15, 20 e 30 mg, VO, IM	10 a 30 mg/dia Crise: 10 e 30 mg/dia	75 a 94	Sedação (+), síndrome extrapiramidal (+), constipação, xerostomia (+), hipotensão (+), ganho de peso (+), galactorreia (0), fadiga, tremores
Olanzapina	Antagonismo D_1 : ++; D_2 : ++; $5HT_2$: +++; α_1 : ++; M_1 : +++; H_1 : ++	2,5; 5 e 10 mg, VO, IM	7,5 a 20 mg/dia	30	Sedação (++), síndrome extrapiramidal (+), constipação, xerostomia (++++), hipotensão (++), ganho de peso (++++), galactorreia (+), dislipidemia

VO: via oral; IM: via intramuscular; IV: via endovenosa; +++++: muito alta afinidade ou risco; ++++: alta afinidade ou risco; +++: moderada afinidade ou risco; ++: baixa afinidade ou risco; +: muito baixa afinidade ou risco; 0: sem risco.

Os antipsicóticos típicos podem ainda ser subclassificados como de alta e de baixa potência:

Alta potência: possuem alta afinidade pelo receptor D_2 , com pouca atividade anti-histaminérgica e anticolinérgica. Como consequência, provocam menos sedação, ganho de peso e efeitos antimuscarínicos. Entretanto, estão associados a maior risco de sintomas extrapiramidais. Por exemplo, haloperidol, flufenazina e pimozida.

Baixa potência: possuem maior afinidade sobre receptores de histamina e acetilcolina, proporcionando maior sedação e efeitos adversos anticolinérgicos, com menor risco de sintomas extrapiramidais. Por exemplo, clorpromazina e tioridazina.

Os antipsicóticos são rapidamente absorvidos quando administrados por via oral, porém podem apresentar absorção errática, especialmente em função do intenso metabolismo de primeira passagem. São fármacos altamente lipossolúveis e com grandes volumes de distribuição, além de alta afinidade por proteínas plasmáticas e teciduais. Usualmente apresentam tempos de meia-vida longos, entre 20 e 40 horas, com diversos metabólitos com atividade farmacológica. Por conta dessas características, o efeito clínico desses fármacos pode persistir por mais tempo do que seria previsto apenas pelo seu tempo de meia-vida. São metabolizados no fígado pela via do citocromo P450, especialmente pelas enzimas CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4. Em razão desse perfil, podem interagir com fármacos que também sejam extensamente metabolizados por essas enzimas. Polimorfismos no gene que codifica CYP2D6 já foram descritos como responsáveis pela resposta farmacológica diferencial entre indivíduos.

Antipsicóticos atípicos ou de segunda geração

A descoberta de que algumas substâncias alucinógenas, como mescalina e ácido lisérgico, atuavam como agonistas de serotonina, levou à hipótese de que a esquizofrenia estaria associada à disfunção dessa via. Em condições basais, a ativação de receptores de serotonina, em especial $5HT_{2A}$, modula a liberação de dopamina, glutamato e outros neurotransmissores no tronco encefálico, córtex, estriado e áreas límbicas. Os antipsicóticos do grupo dos atípicos atuam por meio de bloqueio direto sobre receptores D_2 e de controle indireto da liberação de dopamina pela ação sobre receptores de serotonina, especialmente $5HT_{2A}$.

Os antipsicóticos atípicos são fármacos que possuem efeito semelhante aos típicos no que se refere ao controle dos sintomas positivos da esquizofrenia; porém, provocam menos efeitos adversos, como sintomas extrapiramidais, discinesia tardia e hiperprolactinemia. São fármacos com efeito comparável entre si, excetuando-se a clozapina, que apresenta melhor controle da esquizofrenia resistente. Apesar de agrupados em classe única, esses fármacos atuam por mecanismos diversos e apresentam farmacocinética variável. Tanto os típicos quanto os atípicos promovem bloqueio do receptor D_2 , porém os últimos apresentam ainda significativo bloqueio sobre receptor $5HT_{2A}$. Esse antagonismo simultâneo sobre D_2 e $5HT_{2A}$ é o que mais se destaca nesse grupo. A exceção é o aripiprazol, que apresenta efeito de agonista parcial D_2 . Esses fármacos parecem ainda regular indiretamente a atividade glutamatérgica, também envolvida na etiologia da esquizofrenia. Alguns fármacos deste grupo apresentam efeito sobre receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos e histaminérgicos, usualmente em menor extensão do que os típicos.

A farmacocinética desse grupo é variada e cada fármaco apresenta suas particularidades. Por exemplo, recomenda-se que a administração da ziprasidona seja feita com alimentos, uma vez que a sua biodisponibilidade aumenta em cerca de 2 a 3 vezes. À semelhança dos antipsicóticos típicos, o metabolismo é hepático, via citocromo

Efeitos adversos dos antipsicóticos

Efeitos extrapiramidais

Os principais transtornos do movimento que podem ser induzidos pelos antipsicóticos são acatisia, parkinsonismo, distonias e discinesia tardia. Estes são associados mais frequentemente aos antipsicóticos típicos de alta potência, que exibem maior bloqueio D_2 . Os antipsicóticos de baixa potência, além de exibirem menor bloqueio dopaminérgico, apresentam maior efeito antimuscarínico, contribuindo para menor incidência de efeitos extrapiramidais. Os atípicos, por apresentarem menor bloqueio relativo D_2 , apresentam menos transtornos do movimento; porém, pacientes usuários devem ser avaliados rotineiramente. Entre os atípicos, a risperidona é o que mais apresenta risco de efeitos motores, sendo a clozapina e a quetiapina os de menor risco.

A acatisia é caracterizada por inquietação motora, com necessidade imperiosa de manter-se em movimento e dificuldade em permanecer imóvel. Casos muito leves podem se manifestar apenas como sensação subjetiva de inquietação. Como manejo dessa situação, são consideradas: a redução de dose, a suspensão do fármaco, quando possível, ou a troca por outro de menor potência de bloqueio D_2 , como clozapina. Se há persistência dos sintomas ou falta de outras opções terapêuticas, o uso de benzodiazepínicos (p. ex., lorazepam) ou betabloqueadores (p. ex., propranolol) pode ser indicado (Tabela 37-2). Agonistas α_2 , como clonidina, também podem ser considerados. A utilização de anticolinérgicos nessa situação é menos estabelecida.

Tabela 37-2

Manejo dos efeitos adversos extrapiramidais pelo uso de antipsicóticos

Sintoma	Medidas para redução dos efeitos adversos
Acatisia	Diminuir a dose do fármaco utilizado Trocar por antipsicóticos de menor potência Prescrever: propranolol 20 a 40 mg, 3×/dia, <i>ou</i> lorazepam 1 mg, 3×/dia <i>ou</i> clonazepam 0,5 mg, 2×/dia <i>ou</i> clonidina 0,1 mg, 3×/dia
Distonia aguda	Suspender temporariamente o fármaco Prescrever antiparkinsonianos como biperideno (IM ou VO) Ao reiniciar o uso de antipsicótico, preferir fármaco de menor potência, como a clozapina
Crises oculogíricas	Reduzir ou suspender temporariamente o fármaco Prescrever fármaco antiparkinsoniano como biperideno (IM ou VO) ou prometazina (VO)
Discinesia tardia	Prescrever: Clozapina Benzodiazepínicos, betabloqueadores, clonidina

VO: via oral; IM: via intramuscular.

O parkinsonismo secundário ao uso de antipsicóticos consiste no desenvolvimento de quadro de lentificação dos movimentos (bradicinesia), rigidez muscular, tremor de

repouso e dificuldade na marcha. Como manejo desses sintomas, também está indicada redução da dose ou troca, sempre que possível, por fármaco de menor potência sobre D₂. Na persistência dos mesmos, anticolinérgicos como biperideno e triexifenidil ou amantadina podem ser utilizados. O uso de levodopa não produz benefício nessas situações. É importante salientar que o uso profilático de anticolinérgicos em pacientes em uso de antipsicóticos não está indicado, uma vez que não diminui a incidência desses sintomas, aumenta o risco de desenvolvimento de discinesia tardia e aparecimento de outros efeitos adversos.

As reações distônicas caracterizam-se por contrações musculares involuntárias e sustentadas que levam a posturas anormais e movimentos de torção, por vezes dolorosos. Desenvolvem-se rapidamente após o uso de antipsicóticos e provocam grave transtorno aos pacientes. Entre as formas de distonias induzidas por antipsicóticos, as mais comuns são torcicolo, *retrocollis* (extensão de pescoço), crises oculogiras e opistótono (curvatura do corpo em arco). O risco é maior em pacientes mais jovens, do sexo masculino e entre usuários de cocaína ou com história prévia de reação distônica. Por ser condição de início agudo e que provoca grave desconforto ao paciente, o tratamento deve iniciar pela administração de anticolinérgico por via parenteral. Deve-se ainda rever o uso do antipsicótico e considerar a redução da dose ou a substituição por outro fármaco de menor potência de bloqueio D₂.

Discinesia tardia

Discinesia tardia é a síndrome induzida pelo uso crônico de antipsicóticos e caracteriza-se por movimentos involuntários e imprevisíveis, usualmente com padrão coreoatetósico, que acometem preferencialmente face, boca e língua; podendo também acometer tronco e membros. Pacientes com maior risco de desenvolver essa síndrome são os que fazem uso crônico do fármaco, os que já apresentaram algum efeito extrapiramidal, uso concomitante de anticolinérgico e idosos. A incidência anual de discinesia tardia em pacientes que usam antipsicóticos típicos oscila entre 3% e 8%, podendo chegar a 20% em pacientes com mais de 55 anos. A síndrome tem como substrato fisiopatológico a reorganização plástica da via nigroestriatal e costuma não melhorar consideravelmente mesmo com a suspensão do agente causador. Embora os dados sejam escassos, os antipsicóticos atípicos apresentam menor risco de induzir discinesia tardia. Dentre eles risperidona e aripiprazol são os mais frequentemente associados a esse efeito e quetiapina o menos. A exceção é a clozapina, que não induz discinesia tardia.

A melhor conduta no manejo desta situação é trocar o fármaco causador da discinesia por antipsicótico atípico, como quetiapina ou clozapina. O uso de benzodiazepínicos, betabloqueadores e clonidina pode ser indicado em algumas situações. Para movimentos mais localizados e de natureza mais distônica, uma opção é utilizar a toxina botulínica. Para casos refratários, pode ser usado o depletor de monoaminas tetrabenazina, ainda não disponível no Brasil. O uso de anticolinérgicos não está indicado.

Síndrome metabólica

Os efeitos metabólicos são mais pronunciados com antipsicóticos atípicos, mas também ocorrem com típicos. Algumas evidências sugerem que haja aumento de apetite e alterações no controle metabólico, que levam a ganho de peso, diabetes, dislipidemia e doença cardiovascular. Deve-se ter mais cautela com o uso desses fármacos em pacientes previamente obesos, diabéticos ou pré-diabéticos. Entre os antipsicóticos típicos, a clorpromazina está mais frequentemente associada a ganho de peso, já o haloperidol, a flufenazina e a pimozida estão menos associados. Entre os atípicos, a clozapina e a olanzapina são os mais implicados nesse efeito adverso, já o aripiprazol e a ziprasidona são menos frequentemente associados.

O bloqueio da via dopaminérgica tuberoinfundibular pelos antipsicóticos pode aumentar a prolactina, especialmente com típicos e o atípico risperidona. Como consequência, podem ocorrer galactorreia, ginecomastia e disfunção sexual em homens. Pacientes com esse efeito adverso devem ser manejados com a substituição por outro antipsicótico. A quetiapina é o fármaco com menor potencial de induzir aumento da prolactina, já o aripiprazol, por outro lado, pode diminuir esse hormônio.

Efeitos anticolinérgicos

Especialmente os antipsicóticos típicos de baixa potência e alguns atípicos, como clozapina e quetiapina, apresentam maior bloqueio de receptores muscarínicos. Os efeitos adversos muscarínicos mais comuns são boca seca, constipação, visão borrada e retenção urinária e confusão mental.

Efeitos cardiovasculares

A tioridazina, a pimozida e o haloperidol, este último especialmente por via intravenosa, estão associados a aumento do intervalo QT, arritmias cardíacas e morte súbita. Previamente ao uso desses fármacos, recomenda-se realização de eletrocardiograma. Pacientes com intervalo QT maior que 450 ms não devem ser tratados com esses fármacos. O uso de haloperidol por via oral ou intramuscular reduz esse risco. Entre os atípicos, a quetiapina, a olanzapina e a risperidona devem ser utilizadas com cautela em paciente com aumento do intervalo QT. Especialmente em pacientes com risco aumentado, deve-se solicitar eletrocardiograma no início do tratamento, após atingir dose-alvo e quando houver qualquer sintoma cardiovascular.

Por apresentarem efeito de bloqueio de receptores α_1 -adrenérgicos, os antipsicóticos podem estar associados ao risco de hipotensão postural. Devem ser utilizados com cautela, especialmente entre pacientes idosos e diabéticos. A clorpromazina, a tioridazina, a clozapina e a quetiapina estão mais associadas a esse efeito adverso.

Mortalidade cardiovascular

Diversos estudos observacionais e longitudinais relataram aumento do risco de morte por doença cardiovascular entre pacientes idosos com demência em uso de antipsicóticos para controle de sintomas comportamentais. Esse efeito se mantém tanto entre os típicos como entre os atípicos. Especialmente para idosos e pacientes com demência sobreposta, deve-se evitar o uso de antipsicóticos e, quando estritamente necessário, optar pelas menores doses, por curtos períodos de tempo.

Síndrome neuroléptica maligna

É síndrome rara, mas potencialmente fatal, que cursa com febre alta, rigidez muscular generalizada, alteração do estado mental, alterações autonômicas e elevação das enzimas musculares (CK). É emergência médica que requer baixa suspeição, pronto reconhecimento e manejo adequado, uma vez que a mortalidade pode chegar a 20%. Frequentemente ocorre em até 2 semanas do início do antipsicótico ou em qualquer momento do tratamento desses pacientes. É considerada reação idiossincrática, mais associada aos antipsicóticos típicos de alta potência, porém mesmo atípicos podem induzi-la. O manejo principal deve incluir a suspensão do agente antipsicótico, suporte básico de vida, hidratação vigorosa, controle de sinais vitais e de parâmetros laboratoriais, usualmente em ambiente de terapia intensiva. Os pacientes que não apresentam melhora da hipertermia e da rigidez muscular em até 2 dias podem se beneficiar do uso de relaxante muscular (p. ex., dantrolene), agonistas dopaminérgicos (p. ex., bromocriptina) ou antiparkinsonianos (p. ex., amantadina). Após o controle da síndrome, se houver necessidade do uso de antipsicóticos, recomenda-se os seguintes cuidados: intervalo mínimo de 2 semanas entre resolução dos sintomas e reinício do tratamento; uso de fármacos atípicos ou de baixa potência; aumento gradual de dose; e evitar associação com lítio.

Diminuição do limiar epileptogênico

A maioria dos antipsicóticos diminui o limiar para convulsões. Esse efeito requer maior atenção entre pacientes com história prévia de crises epiléticas. Na presença de crises devidas a tratamento com antipsicóticos, deve ser feito ajuste na dose dos anticonvulsivantes e antipsicóticos. Entretanto, em pacientes sem história prévia de epilepsia, é pouco provável que o antipsicótico seja a causa do surgimento de crises epiléticas.

Agranulocitose

A clozapina é um antipsicótico atípico reservado para controle de casos refratários e/ou pacientes que apresentaram efeitos extrapiramidais significativos ou discinesia tardia. Existe risco bem documentado de agranulocitose com o uso de clozapina, que pode ser fatal, com prevalência de 1% entre os usuários crônicos. Pacientes nos primeiros meses de tratamento, com baixas contagens basais de leucócitos e com história de discrasias sanguíneas induzidas por fármacos apresentam maior risco de agranulocitose. Por ser evento adverso potencialmente fatal, os pacientes devem seguir protocolo de monitorização da contagem de neutrófilos, com hemograma semanal nos primeiros 6 meses, seguidos por hemograma a cada 2 semanas por mais 6 meses e, após, hemograma mensal enquanto durar o tratamento. Se a contagem de neutrófilos chegar a menos de 1.000/uL, o tratamento deve ser suspenso.

A [Tabela 37-3](#) apresenta os principais efeitos adversos de fármacos antipsicóticos e relaciona aqueles com menor e maior risco de ocorrência.

Tabela 37-3

Efeitos adversos e principais fármacos relacionados com menor perfil favorável ou

maior perfil desfavorável de risco de ocorrência

Efeitos adversos	Perfil favorável	Perfil desfavorável
Sintomas extrapiramidais	Clozapina e quetiapina Atípicos em geral	Típicos de alta potência (haloperidol e flufenazina)
Discinesia tardia	Atípicos Quetiapina e especialmente clozapina	Todos os antipsicóticos
Síndrome metabólica	Haloperidol Aripiprazol Ziprasidona	Risperidona Olanzapina Quetiapina
Elevação da prolactina	Quetiapina Aripiprazol	Típicos Risperidona
Hipotensão ortostática	Haloperidol Flufenazina Ziprasidona	Clorpromazina Tioridazina Clozapina Quetiapina
Sedação	Aripiprazol Risperidona	Típicos de baixa potência Clozapina, quetiapina e olanzapina
Aumento do intervalo QT		Tioridazina, haloperidol e pimozida Quetiapina, olanzapina, risperidona e ziprasidona
Efeito anticolinérgico	Haloperidol e flufenazina Aripiprazol e ziprasidona	Típicos de baixa potência Clozapina e quetiapina

Tratamento da esquizofrenia

Tendo em vista que todos os antipsicóticos, com exceção da clozapina, apresentam eficácia similar, qualquer fármaco pode ser utilizado no tratamento inicial. Entretanto, a clozapina deve ser reservada para casos refratários. A escolha do fármaco a ser iniciado deve ser baseada no perfil de segurança e na tolerabilidade individual, no custo do tratamento e na história prévia favorável de resposta ao fármaco. Antes de iniciar o tratamento e a cada visita, alguns parâmetros devem ser monitorados com atenção, tendo em vista o padrão de efeitos adversos dos antipsicóticos:

- Sinais de síndrome extrapiramidal ou discinesia tardia.
- Sinais de síndrome metabólica, como aumento de peso e índice de massa corporal, circunferência abdominal, glicose, perfil lipídico e pressão arterial.
- Eletrocardiograma em pacientes com história de doença cardíaca ou que irão iniciar fármaco que potencialmente aumente intervalo QT.
- Hemograma periódico em pacientes em uso de clozapina.

De modo geral, a terapia farmacológica no tratamento da esquizofrenia pode seguir os seguintes critérios:

1. Após diagnóstico, iniciar monoterapia com antipsicóticos.
 - Ajustar dose de acordo com resposta e tolerância do paciente
2. Em caso de falha ou intolerância, trocar por segundo antipsicótico com diferente perfil farmacológico. A associação de dois antipsicóticos não é recomendada.
 - Ajustar dose de acordo com resposta e tolerância do paciente
3. Em caso de falha do segundo antipsicótico, utilizado por tempo e dose comprovadamente adequados, prescrever clozapina.

A [Tabela 37-1](#) apresenta as principais classes de fármacos típicos e atípicos, indicando sua afinidade por receptores específicos, sabidamente envolvidos com efeitos antipsicótico e adversos.

Também vale lembrar que antipsicóticos típicos variam quanto a potência e perfil de efeitos adversos. A clorpromazina, considerada de baixa potência, deve ser administrada em doses elevadas para controle de sintomas positivos, já o haloperidol, de alta potência, apresenta esse efeito em doses mais baixas. Também, entre os típicos, alguns como tioridazina apresentam menor risco de síndrome extrapiramidal, sendo este efeito importante para seleção do fármaco de acordo com o paciente ([Tabela 37-1](#)).

Também há diferenças relevantes que direcionam a escolha de fármacos atípicos. A risperidona, por exemplo, apresenta menor risco de síndrome extrapiramidal em doses usuais em comparação com típicos. No entanto, o uso crônico de risperidona está associado a dislipidemia e ganho de peso, devendo estes serem considerados de acordo com as comorbidades dos pacientes. A paliperidona, um metabólito da risperidona, não sofre metabolismo hepático, sendo segura para hepatopatas, além de apresentar menor risco de sedação que a risperidona, embora apresente igual chance de ganho de peso e risco adicional de resistência à insulina. Entre os atípicos, quetiapina e aripiprazol apresentam ação como agonista parcial de receptores 5HT_{1A}, sendo o aripiprazol também agonista parcial de receptores D₂, diferenciando-os de outros antipsicóticos.

Embora a clozapina, protótipo da classe dos atípicos, apresente risco de agranulocitose (1%), sedação, convulsão, ganho de peso e miocardite, é eficaz em casos refratários e é o único fármaco associado à redução do risco de suicídio e ao aumento da sobrevida entre esquizofrênicos. Estudos avaliando sua eficácia também indicam melhora cognitiva e na qualidade de vida dos pacientes, além de melhor adesão.

Apesar de predileção pelos antipsicóticos atípicos, em função de seu perfil de segurança relativo a menores efeitos adversos e menor risco de discinesia tardia, não há indicação formal de escolha de determinado antipsicótico como padrão-ouro para início do tratamento. Essa escolha deve ser individualizada, levando em conta padrão de efeitos esperados e adversos, comorbidades clínicas, posologia e acesso financeiro do paciente ao fármaco. Vale lembrar que se trata de condição crônica na qual o paciente usará o fármaco por toda a vida.

Caso clínico

A. S., feminina, foi encaminhada para atendimento psiquiátrico pela primeira vez aos 14 anos, após período de psicoterapia para sintomas de ansiedade. Apresentava histórico de desenvolvimento psicomotor adequado, porém com dificuldades de interação social a partir de ingresso na escola aos 6 anos. Era bastante tímida e retraída, com tendência a isolar-se durante os intervalos de aula, com períodos de recusa de ir à escola. Nesta época iniciou acompanhamento psicológico com diagnóstico de transtorno de ansiedade e houve melhora parcial dos sintomas após início do tratamento. Durante a puberdade, aproximadamente aos 12 anos, houve piora dos sintomas de isolamento social, bem como alguns períodos de alterações de humor, incluindo irritabilidade e crises de agitação. O encaminhamento para psiquiatria aconteceu no momento em que passou a apresentar humor depressivo, bem como relatar que “ouvira vozes” de conteúdo depreciativo. Naquele momento, foi diagnosticado

episódio depressivo com sintomas psicóticos e iniciado tratamento com antidepressivo inibidor da recaptção de serotonina (fluoxetina 20 mg) e antipsicótico (haloperidol 2 mg), havendo melhora dos sintomas depressivos e das alucinações. Após um ano de tratamento foram suspensas as medicações. Apesar da melhora dos sintomas de humor, a paciente passou a apresentar gradativamente mais isolamento social, bem como dificuldades de aprendizado, particularmente em disciplinas como matemática e física. Queixava-se de dificuldades de concentração e passou a ter queda significativa no rendimento acadêmico, ficando reprovada no primeiro ano do ensino médio. Após episódio de desilusão amorosa começou a apresentar quadro de agitação psicomotora, insônia, alucinações auditivas e delírios persecutórios. Exame toxicológico para drogas de abuso foi negativo. Nova avaliação psiquiátrica identificou episódio psicótico agudo e foi instituído novamente tratamento com haloperidol. Após aumento gradual da dose para 5 mg, A. S. apresentou sintomas extrapiramidais significativos, incluindo rigidez muscular e tremores de extremidades. Como o biperideno não melhorou o parkinsonismo, o haloperidol foi trocado por risperidona. Após 8 semanas de tratamento houve melhora dos sintomas psicóticos e a paciente pôde retornar a algumas atividades escolares. Não houve melhora significativa dos sintomas de isolamento social e das dificuldades cognitivas no período. Após um ano de tratamento com risperidona, 3 mg, A. S. apresentou novo episódio de reagudização da psicose, tornando-se novamente paranoide e desorganizada, tendo sido firmado diagnóstico de esquizofrenia. Houve ajuste da dose de risperidona para 6 mg, o que levou a aumento significativo da prolactina (associado à galactorreia e à irregularidade menstrual), porém sem melhora clínica após 6 semanas na dose máxima tolerada. Apesar do risco de agranulocitose, optou-se pela troca da risperidona pela clozapina, iniciada gradualmente ao longo de 8 semanas, até a dose de 300 mg ao dia. Foi realizado acompanhamento hematológico semanal por 18 semanas e, após este período, mensalmente, sem alteração dos leucócitos. Houve remissão completa dos delírios e alucinações, bem como melhora do isolamento social. A. S. conseguiu retornar às atividades escolares e no momento prepara-se para o vestibular.

Trata-se de paciente que apresentou inicialmente quadro de depressão maior com sintomas psicóticos, tendo sido tratada com fluoxetina e haloperidol. Estes fármacos são utilizados como primeira escolha em crianças e adolescentes, tanto pela sua disponibilidade pelo Sistema Único de Saúde (SUS) quanto pela eficácia no tratamento dos sintomas depressivos e psicóticos, de acordo com as diretrizes da Academia Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência. Os antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) são a primeira escolha no tratamento da depressão maior na adolescência, sendo que a fluoxetina recebeu aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para essa faixa etária. O tratamento dos sintomas psicóticos na adolescência pode ser realizado tanto por meio de antipsicóticos típicos quanto atípicos. Apesar do potencial de efeitos extrapiramidais, o haloperidol é muito utilizado para tratamento da psicose em crianças e adolescentes, uma vez que não apresenta potenciais efeitos metabólicos negativos dos atípicos (p. ex., dislipidemia e diabetes), prejudicando mais ainda estes pacientes.

Após período inicial, em que houve predomínio de sintomas de alterações de humor, a paciente do caso clínico evoluiu com síndrome psicótica franca, sendo finalmente diagnosticada com esquizofrenia. Quando há necessidade de uso de

antipsicóticos atípicos, a risperidona é o fármaco mais utilizado, principalmente pela boa relação custo-benefício. Quando há necessidade de troca de antipsicótico por falta de eficácia, após duas a três tentativas, após tempo e dose adequados com outros fármacos, a clozapina passa a ser a melhor escolha, uma vez que tende a apresentar superioridade no controle dos sintomas da esquizofrenia.

Tratamento da esquizofrenia em situações especiais

É recomendável cautela na administração de antipsicóticos para mulheres grávidas em função de risco gestacional ou malformação congênita. Durante a gestação, os fármacos mais frequentemente prescritos são olanzapina, risperidona e quetiapina, sem relatos de dano ou teratogenicidade após uso crônico. No entanto, há algumas evidências sugerindo associação entre uso de antipsicóticos durante gestação e desenvolvimento de diabetes gestacional. Também parece haver relação entre uso de antipsicóticos e síndrome de desconforto respiratório e sinais de abstinência no recém-nascido. A clozapina, pelo risco de agranulocitose, está contraindicada na gestação.

Referências

- Aquino C, Lang A. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20(Suppl 1):S113–S117.
- Brasil M da S. Portaria SAS/MS 1.319, de 25 de novembro de 2013.
- Burkhard P. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat D*. 2014;20:S108–S112.
- Ferrari AJ, et al. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS ONE*. 2014;9:e91936.
- Kulkarni J, et al. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1335–1345.
- Leucht S, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2009;166:152–163.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67–76.
- Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs?. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:53–57.
- Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002;47:278.
- Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*. 1987;1:133–152.
- Tenback DE, van Harten PN, van Os J. Non-therapeutic risk factors for onset of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Mov. Disord.* 2009;24:2309–2315.
- Tiihonen J, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374:620–627.
- Zhou S-FF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:761–804.

Farmacologia da Doença de Parkinson

Yukio Moriguchi

Sheila Trentin

Bruno Samuel Fraiman de Oliveira

No Brasil, a doença de Parkinson (DP) acomete cerca de 3% da população acima de 65 anos, prevalência um pouco mais elevada do que a de 1% a 2% descrita mundialmente para essa faixa etária. A incidência aumenta com a idade, chegando a 304,8 para cada 100 mil habitantes na população entre 80 e 99 anos, sendo que a proporção entre homens e mulheres é de aproximadamente 2:1.

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, depois da doença de Alzheimer. Seu diagnóstico é essencialmente clínico e baseia-se na presença de bradicinesia associada a um outro sinal cardinal: tremor de repouso e/ou rigidez e/ou instabilidade postural, segundo os critérios do Banco de Cérebros de Londres. Esses sintomas costumam ser essencialmente assimétricos na DP, afetando inicialmente um lado do corpo e evoluindo para comprometimento bilateral posteriormente.

Contudo, a DP está longe de ser patologia exclusivamente motora. As alterações patológicas que levam ao seu desenvolvimento precedem, em vários anos, o aparecimento dos sintomas motores. Sabe-se, atualmente, que existe a fase pré-motora da doença, caracterizada pelo aparecimento de sinais e sintomas como redução ou extinção do olfato (hiposmia/anosmia), constipação intestinal, depressão e alteração do sono REM (do inglês *rapid eye movement*), caracterizada por perda da atonia muscular, levando a gritos e movimentos bruscos durante o sono. Estes achados podem ocorrer até cerca de 20 anos antes da fase motora quando, finalmente, é feito o diagnóstico.

Muitas vezes, quando da época do diagnóstico, o paciente apresenta também outros sinais como: expressão facial “em máscara” (hipomimia), diminuição do volume da voz (hipofonia), perda da modulação emocional da voz (aprosódia) e diminuição da escrita

(micrografia). Com a evolução da doença, a marcha torna-se mais comprometida, com diminuição da amplitude dos passos, postura em semiflexão do tronco, diminuição do balanço dos braços, virada em bloco e congelamento (*freezing*), especialmente quando o paciente inicia a marcha ou ao passar por obstáculos, e festinação, que se caracteriza por aceleração involuntária da marcha, com pequenos passos a fim de evitar a queda para a frente. A perda dos reflexos posturais também vai ficando cada vez mais evidente, aumentando o risco de queda. Alterações na deglutição e sintomas autonômicos (hipotensão postural, incontinência urinária e piora da constipação intestinal) também ocorrem numa fase mais tardia da doença.

Além disso, a cognição pode ser afetada, o que causa desde comprometimento cognitivo leve até quadro demencial franco, em que as alucinações – especialmente as visuais – não são incomuns. Sintomas neuropsiquiátricos costumam se manifestar nessa fase, entre eles apatia, ansiedade, depressão e psicose. Sintomas não motores são os que mais impactam na qualidade de vida dos pacientes.

O principal marcador patológico da DP é o depósito de corpúsculos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas formadas pelo acúmulo de várias proteínas, sobretudo, a alfa-sinucleína. Dessa forma, a DP é considerada uma sinucleinopatia. A degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, *pars compacta*, é seu principal substrato fisiopatológico. A interrupção da transmissão dopaminérgica no circuito dos núcleos da base (circuito nigroestriatal) é a responsável pela gênese dos sintomas motores. O sistema dopaminérgico, entretanto, não é o único a ser afetado na DP, ocorrendo também a perda de neurônios colinérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos. Esse acometimento de outros sistemas de neurotransmissores explica, de forma mais ampla, a gama de sinais e sintomas da doença.

Pela teoria de Braak, o processo neurodegenerativo faz-se de maneira ascendente, sendo bulbo olfatório e núcleo dorsal do vago as primeiras áreas a serem acometidas. Esse fato talvez justifique, em parte, a hiposmia e constipação intestinal como sintomas precoces da doença.

A causa da DP continua desconhecida, embora alterações genéticas sejam identificadas em cerca de 15% dos casos. Acredita-se que se trate de doença multifatorial, em que há interação entre a predisposição genética e a exposição a fatores ambientais.

É importante notar que nem todo parkinsonismo é DP. O diagnóstico diferencial é amplo e, mesmo em centros especializados em distúrbios do movimento, há alto índice de erro quando se compara diagnóstico clínico patológico *post-mortem*. Existem alguns sinais de alerta (*red flags*) que indicam quadro de parkinsonismo atípico como os apresentados na [Tabela 38-1](#). Além disso, é importante lembrar que várias classes de medicamentos podem levar a parkinsonismo, como, por exemplo, os antivertiginosos e antipsicóticos, especialmente os típicos ([Tabela 38-2](#)). Nestes casos, na maioria das vezes, a suspensão da medicação reverte o quadro. Outras causas de parkinsonismo estão relacionadas a doenças infecciosas, vasculares, pós-traumáticas ou intoxicações.

Tabela 38-1

Evidências de parkinsonismo atípico (*Red Flags* – sinais de alerta)

1. Início precoce; história familiar positiva; instalação bilateral e simétrica ou aguda; evolução por patamares; assimetria acentuada e persistente
2. Ausência de tremor de repouso; presença de tremor atípico
3. Instabilidade postural, demência ou distúrbios autonômicos graves em fase inicial da doença
4. Presença de déficit de olhar vertical para baixo, sinais piramidais, sinais cerebelares, mioclonias, acometimento de neurônio motor inferior, sinais parietais ou síndrome da mão alienígena em qualquer fase da evolução da doença
5. Parkinsonismo afetando exclusivamente a marcha
6. Resposta precária à levodopa

Tabela 38-2

Principais fármacos associados a parkinsonismo medicamentoso

Grupo farmacológico	Fármacos
1. Antagonistas de receptores dopaminérgicos	neurolépticos, metoclopramida
2. Antagonistas de canais de cálcio	flunarizina, cinarizina, diltiazem, nifedipina, verapamil
3. Antiarrítmicos	amiodarona, procaína
4. Ansiolíticos da classe das azopironas	buspirona
5. Anticonvulsivantes	ácido valproico, fenitoína
6. Imunossupressores	ciclosporina, vincristina, adriamicina
7. Estabilizantes do humor	carbonato de lítio
8. Anti-hipertensivos	alfametildopa
9. Antimaláricos	cloroquina

A progressão da DP é extremamente variável entre os pacientes. Aqueles que manifestam tremor como sintoma inicial costumam apresentar prognóstico mais favorável, com sobrevida após o diagnóstico de 20 anos ou mais. Contudo, o tremor pode ser muito incapacitante, por vezes com baixa resposta ao tratamento farmacológico. Já na forma clínica da doença, em que predominam a rigidez e a bradicinesia, a sobrevida tende a ser mais curta e há maior predisposição ao aparecimento de sintomas cognitivos.

Apesar dos avanços terapêuticos, o tratamento da doença permanece apenas sintomático, posto que não há ainda nenhuma terapia neuroprotetora que modifique a história natural da doença, ou seja, que retarde ou, até mesmo, impeça o processo

neurodegenerativo. Esse fato, entretanto, não diminui a importância da instituição de tratamento adequado, uma vez que a qualidade de vida do paciente pode melhorar muito, aumentando seu tempo de independência, reduzindo complicações como quedas e pneumonias aspirativas e diminuindo a sobrecarga do cuidador.

Foge do escopo deste capítulo, mas não menos importante, é a terapia cirúrgica da DP, que tem se mostrado cada vez mais promissora. Não são todos os pacientes que podem ser indicados para a cirurgia de estimulação cerebral profunda ([DBS], do inglês *deep brain stimulation*) em razão de alguns efeitos colaterais das técnicas atuais, e dos poucos benefícios vistos em fases mais avançadas da doença.

Caso clínico

D. E., masculino, 60 anos, previamente hígido, procurou médico com história de tremor na mão esquerda, iniciado há aproximadamente 1 ano. Referiu que esse sinal iniciou insidiosamente, mais perceptível quando ficava nervoso e com o braço parado. Com o tempo, o tremor foi aumentando a ponto de prejudicá-lo em sua profissão de marceneiro. Além disso, começou a ter problemas bancários em função da devolução de cheques, já que sua assinatura estava diferente (micrografia). Até o momento, não havia procurado tratamento. Na revisão de sistemas, informava constipação intestinal de longa data, “sono agitado” e dificuldade de sentir odores há um tempo que não sabia precisar. Ao exame físico, percebia-se que o paciente apresentava diminuição da mímica facial, hipofonia, tremor de repouso em mão esquerda, rigidez e bradicinesia em hemicorpo esquerdo. História e exame físico são sugestivos de doença de Parkinson.

Tratamento da doença de parkinson

Um dos objetivos do tratamento da DP é a restauração da função do sistema dopaminérgico, seja pela administração de sua precursora (levodopa), seja pelo uso de agonistas dopaminérgicos ou de inibidores das enzimas que metabolizam a dopamina. Também são utilizadas outras classes medicamentosas como anticolinérgicos e fármacos com atividade antiglutamatérgica para controle de sinais motores (Tabela 38-3).

Tabela 38-3

Fármacos utilizados no tratamento da doença de Parkinson

Grupo farmacológico	Fármaco	Sítio de ação	Pico plasmático (horas)	Meia-vida (horas)	Metabolização	Excreção
---------------------	---------	---------------	-------------------------	-------------------	---------------	----------

	Amantadina	Antagonista de receptores NMDA	2 a 4	15 a 30	não é metabolizada	Urina
Precusores da dopamina	Levodopa/benserazida	Agonista de receptores da dopamina	1	1,5	Conversão em dopamina	Urina e fezes (benser)
	Levodopa/benserazida dispersível		<1 (variável)	1,5	Conversão em dopamina	Urina e fezes (benser)
	Levodopa/benserazida liberação lenta		3	>1,5	Conversão em dopamina	Urina e fezes (benser)
	Levodopa/carbidopa		0,5	1,5	Conversão em dopamina	Urina (carbidopa)
	Levodopa/benserazida de liberação dupla		1	>1,5	Conversão em dopamina	Urina e fezes (benser)
Agonistas de receptores dopaminérgicos	Pramipexol	D ₂ e D ₃	2	6 a 8	Mínima metabolização	Urina
	Pramipexol ER	D ₂ e D ₃	6	12	Mínima metabolização	Urina
	Rotigotina	D ₂ , D ₃ e D ₁	24 a 48	5 a 7	Grande metabolização	71% urina e fezes
Inibidores da COMT	Entacapone	COMT periférica	1	1 a 2	Fígado	Urina e bile
	Tolcapone	COMT periférica e central	2	2 a 3	Fígado	Urina e bile
Inibidores da MAO	Selegilina	MAO-B (nas doses habitualmente prescritas)	0,5 a 2	10	Fígado	Urina (90% bile)
	Rasagilina	Inibidor seletivo da MAO-B	0,5	0,6 a 2	Quase completa no fígado	Urina (63% Fezes(2))
Anticolinérgicos	Biperideno	Antagonismo muscarínico	~2	21	Quase completa (hidroxilação)	Via renal e fezes
	Triexifenidil	Antagonismo muscarínico	~2	33	Hidroxilação dos grupos alicíclicos	Via renal e fezes

COMT: catecol-O-metil transferase; MAO: inibidores da monoaminoxidase.

Levodopa

A levodopa, precursora da dopamina, vem sendo utilizada para o tratamento da DP desde o final da década de 1960, e permanece como o fármaco mais eficaz no controle dos sintomas dessa doença. A conversão de levodopa em dopamina no sistema nervoso central (SNC) é capaz de reconstituir, em parte, a deficiência estriatal deste neurotransmissor. Virtualmente, todos os pacientes com DP irão se beneficiar com o uso da levodopa, independentemente da fase clínica em que se encontram. Este fato faz com que a resposta à levodopa seja considerada fator que corrobora o diagnóstico da DP, sendo necessário reconsiderá-lo nos pacientes que não respondem a doses de até 1.000 a 1.200 mg/dia. A introdução deste fármaco no tratamento da DP levou a uma melhora

nas taxas de morbimortalidade. Uma vez ingerida, a levodopa é absorvida na porção proximal do jejuno por um sistema de transporte de aminoácidos, competindo com as proteínas da dieta. Daí vem a recomendação de que este medicamento seja administrado 30 minutos antes ou 1 hora após as refeições que contenham proteína. Medicamentos que contêm levodopa são comercializados em associação com inibidores da dopa-descarboxilase (benserazida ou carbidopa). A conversão periférica da levodopa em dopamina é indesejada, pois leva a efeitos adversos como náuseas, vômitos e hipotensão ortostática. Além disso, a dopamina não cruza a barreira hematoencefálica, como faz a levodopa. Então, a inibição da dopa-descarboxilase aumenta a biodisponibilidade da levodopa no SNC. Se ainda assim os efeitos periféricos da dopamina estiverem impossibilitando o uso da levodopa, é possível adicionar um procinético/antiemético como domperidona, um antagonista dos receptores D₂ da dopamina, que atua na *zona postrema*, centro da náusea e do vômito, desprovida de barreira hematoencefálica. Por não atravessar a barreira, a domperidona evita os efeitos adversos da levodopa sem piorar o parkinsonismo, pois não bloqueará os receptores dopaminérgicos no SNC. Outros efeitos adversos da levodopa são sonolência e psicose, apesar de esses sintomas serem muito mais frequentes com o uso dos agonistas dopaminérgicos.

O uso em longo prazo da levodopa está associado a risco aumentado de complicações motoras e não motoras. Complicações motoras compreendem flutuações motoras e discinesias. Flutuações motoras nada mais são do que variações entre períodos em que há melhora (“on”) ou piora (“off”) desses sintomas, sendo classificadas conforme a [Tabela 38-4](#). Discinesias são movimentos involuntários do tipo coreia ou distônicos, associados a mudanças na concentração plasmática de levodopa, podendo acometer qualquer segmento corporal. Geralmente esses movimentos são leves e trazem mais desconforto ao acompanhante do que propriamente ao paciente, que, por vezes, nem os percebe. Entretanto, podem causar fadiga e apresentar-se como movimentos de grande amplitude e frequência, trazendo prejuízo para o desempenho motor com desequilíbrio e quedas, ou ainda, levar a distonias extremamente dolorosas. Discinesias também são classificadas conforme a [Tabela 38-4](#). É importante lembrar que os anticolinérgicos também podem precipitar discinesias. Contudo, estas costumam ser orolinguais, lembrando as discinesias tardias causadas pelos antipsicóticos.

Tabela 38-4

Complicações motoras em longo prazo pelo uso da levodopa

Classificação	Sinais e sintomas
Flutuações motoras	
Efeito <i>wearing off</i>	Encurtamento do efeito da levodopa, levando ao reaparecimento ou piora dos sintomas da DP
Fenômeno <i>on-off</i>	Mudança brusca e imprevisível entre melhora e piora dos sintomas
Efeito <i>delayed on</i>	Aumento do tempo para início de ação da levodopa

Efeito <i>no-on</i>	Inexistência de resposta ao tratamento com levodopa
Discinesias	
Discinesia de pico	Movimentos coreiformes no pico plasmático da levodopa
Discinesia bifásica	Movimentos, geralmente, coreiformes durante o aumento da concentração plasmática da levodopa e movimentos distônicos durante a sua redução
Discinesia de <i>off</i>	Distonia dolorosa do tipo câibra no pé do lado do corpo mais afetado pela DP

A meia-vida da levodopa é inferior a 2 horas; porém, nos pacientes em estágios iniciais da DP, seu efeito dura de 8 a 12 horas, o que sugere não haver superposição entre a curva de concentração plasmática de levodopa e seu efeito clínico. Assim, pode-se inferir, que, inicialmente, há capacidade de armazenar dopamina, que diminuiria com a perda progressiva dos neurônios dopaminérgicos. Outra teoria considerada é que a administração de levodopa levaria a uma estimulação pulsátil de dopamina com consequentes alterações pós-sinápticas na via nigroestriatal induzindo flutuações motoras. No que concerne às discinesias e flutuações imprevisíveis, ambas teriam mesma fisiopatogenia, a qual envolve modificações de endorfinas nos núcleos da base, também decorrentes do uso intermitente de levodopa.

Doses baixas como 50 mg, três vezes ao dia, com aumento gradual de 150 mg a cada semana, diminuem a náusea causada pelo tratamento com levodopa, reduzindo o desconforto e aumentando adesão ao tratamento. Nas fases iniciais da DP, doses de manutenção de 300 a 600 mg/dia de levodopa são eficazes no controle dos sintomas. Com a evolução da doença, são necessárias doses cada vez maiores, podendo chegar a 3.000 mg/dia. Todavia, não há estudos que delimitem a forma ideal de uso da levodopa. A formulação dispersível de levodopa é útil quando há a necessidade de dissolver o comprimido por disfagia ou quando há retardo no início de ação da levodopa por aumento do tempo de esvaziamento gástrico, nos estágios mais avançados da doença. A formulação de liberação lenta reduziria queixas de sintomas noturnos, embora estudos clínicos não confirmem esse efeito. Contudo, é importante ressaltar que essas formulações podem apresentar absorção errática e menor biodisponibilidade, devendo ser usadas com cautela em pacientes com muitas flutuações motoras. Recentemente, foi lançado, no mercado brasileiro, uma formulação que reúne a forma de liberação padrão e a de liberação lenta de levodopa.

Apesar de ser excelente fármaco antiparkinsoniano, há sintomas que não melhoram com a levodopa, pois sua gênese remonta a outros sistemas neurotransmissores, como “congelamento” (*freezing*), instabilidade postural com quedas, disfunção autonômica, transtorno de humor, dor, outras alterações sensitivas e demência. A forma farmacêutica em gel (DuoDopa®), para administração entérica, ainda não disponível no Brasil, permite a infusão contínua da levodopa nos pacientes em estágio avançado da DP. Esta forma de administração acelera o início de ação para pacientes com retardo do esvaziamento gástrico, comum na DP, além de garantir níveis mais constantes de dopamina no SNC, diminuindo complicações motoras.

O regime que mais se aproxima da liberação fisiológica de dopamina é o que preconiza administrações de doses menores várias vezes ao dia, no intuito de retardar o desenvolvimento de complicações motoras. Contudo, esse regime posológico pode

diminuir a adesão do paciente ao tratamento. Nestes casos, embora sem evidências clínicas, a levodopa de liberação lenta seria uma alternativa na prevenção das flutuações motoras. Já a estratégia de infusão de levodopa de forma contínua por gastrostomia (DuoDopa®) é técnica invasiva e também associada a algumas complicações como bezoar (agregado de alimentos não digeridos, retidos no trato gastrointestinal), oclusão intestinal, erosão/úlceras no local do implante, hemorragia, isquemia, obstrução e perfuração intestinais, pancreatite, peritonite, pneumoperitônio (presença de ar na cavidade abdominal) e infecção na ferida operatória.

Não há dados sobre a farmacocinética da levodopa no contexto de pacientes com insuficiência hepática ou renal. De forma geral, não se recomenda seu uso em casos de doença renal ou hepática descompensadas. Os detalhes da farmacocinética da levodopa estão apresentados na [Tabela 38-3](#). Este fármaco cruza a barreira placentária, sendo metabolizado pelo feto. Apresenta nível C de segurança, pois não há estudos controlados em gestantes. Todavia, relatos de casos disponíveis não evidenciaram malformações graves. Pode ser excretada no leite.

Agonistas dopaminérgicos

Agonistas dopaminérgicos formam classe heterogênea de medicamentos que estimula diretamente os receptores dopaminérgicos, e, diferentemente da levodopa, não necessitam de conversão metabólica e nem competem na absorção com aminoácidos da dieta. Além disso, podem estimular receptores dopaminérgicos específicos (D₂ e D₃). Por apresentarem meia-vida maior em relação à levodopa, garantem estimulação dopaminérgica continuada, teoricamente reduzindo o risco do aparecimento das flutuações motoras. Podem ser usados como monoterapia ou como adjuvantes da levodopa, visando reduzir o tempo em *off*. Os primeiros agonistas dopaminérgicos usados no tratamento da DP foram os derivados do ergot (bromocriptina, pergolida, cabergolina, lisurida), não mais utilizados em função dos efeitos adversos como disfunção cardíaca por espessamento valvar e fibrose. Foram substituídos por agonistas dopaminérgicos mais seguros, como pramipexol (comprimido), rotigotina (adesivo), ropinirol (comprimido) e apomorfina (injetável), os dois primeiros disponíveis no Brasil. Teoricamente, não há vantagem de um sobre o outro no que diz respeito ao controle de sintomas parkinsonianos. Não há estudos que os comparem diretamente, ou com inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou amantadina. A levodopa apresenta eficácia superior no controle dos sintomas da DP e é, em geral, mais bem tolerada que os agonistas dopaminérgicos. A grande vantagem desses fármacos seria o atraso do início do tratamento com a levodopa, postergando o aparecimento das complicações induzidas por esta, especialmente em pacientes com DP precoce. Entretanto, o tema continua controverso, pois o atraso no início do tratamento com levodopa envolveria menor controle dos sintomas em pacientes mais graves. Além disso, independentemente do tratamento prévio com agonistas dopaminérgicos, o tempo para aparecimento das discinesias induzidas pela levodopa será o mesmo. No entanto, as discinesias são geralmente leves e não chegam a causar prejuízo ao paciente. Os agonistas dopaminérgicos apresentam um perfil de efeitos colaterais pior que o da levodopa, o que decorre da estimulação dopaminérgica periférica e central,

especialmente dos receptores D₂. Os efeitos da estimulação periférica são náuseas, vômitos, hipotensão postural e bradicardia, assim como edema de membros inferiores. Os efeitos da estimulação central incluem confusão, alucinações, psicose, impulsividade (hiperssexualidade, hiperfagia, compulsão por compras, jogos ou atividade repetitiva [*punding*]), além de hipersonolência diurna e episódios súbitos de sono. Por outro lado, o pramipexol apresenta efeito antidepressivo, o que é relevante, uma vez que a depressão é sintoma não motor bastante prevalente na DP. A dose inicial do pramipexol é de 0,25 mg, 3 vezes ao dia, podendo ser duplicada a cada 3 ou 4 dias até o máximo de 4,5 mg/dia. Doses maiores não envolvem ganho no controle de sintomas e agregam mais efeitos colaterais. Nos pacientes com insuficiência renal, a dose deve ser ajustada conforme a depuração da creatinina. Para valores de creatinina acima de 50mL/min não é necessário ajuste: entre 30-50mL/min a dose inicial deve ser de 0,125 mg duas vezes ao dia, com o máximo de 0,75 mg, três vezes ao dia; entre 15-29mL/min inicia-se com 0,125 mg uma vez ao dia, atingindo o máximo de 1,5 mg/dia; para depuração abaixo de 15mL/min não há doses seguras determinadas por ensaios clínicos. No que se refere ao comprometimento hepático, não há estudos nessa população de pacientes, mas não se espera a necessidade de ajustes, já que o pramipexol sofre mínima metabolização hepática. Não há dados sobre sua segurança em mulheres grávidas ou lactantes, portanto seu uso nesta população deve ser restrito (nível C de segurança). Todavia, os relatos de casos disponíveis não evidenciaram malformações graves.

Inibidores da COMT

A catecol-O-metil transferase (COMT) é enzima metabolizadora da levodopa, bem como da dopamina, e está presente tanto no sistema nervoso periférico quanto no central. Periféricamente, quando a DOPA-descarboxilase está bloqueada pela carbidopa ou benserazida, ela torna-se especialmente importante no processo de degradação da levodopa, transformando-a em 3-orto-metildopa (3-OMD), que é forma inativa da levodopa. Portanto, inibidores da COMT (iCOMT), como entacapona e tolcapona, atuam potencializando o efeito clínico da levodopa, aumentando a sua duração em 30 a 40 minutos/dose em pacientes que apresentam deterioração de fim de dose. É importante lembrar que essa classe de medicamentos não produz efeito antiparkinsoniano quando utilizada sem o uso concomitante de levodopa. A entacapona e a tolcapona não precisam ser tituladas e podem ser suspensas abruptamente. A entacapona, por não ser lipofílica e não atravessar a barreira hematoencefálica, só atua em nível periférico, devendo ser administrada com levodopa, até a dose máxima de 200 mg, oito vezes ao dia. A tolcapona, por outro lado, atravessa a barreira hematoencefálica inibindo também a COMT central, produzindo maior e mais duradouro efeito do que a entacapona e sendo prescrita, em geral, três vezes ao dia. No entanto, a tolcapona tem maior potencial de hepatotoxicidade, por isso seu uso é restrito e exige monitoramento das enzimas hepáticas a cada 2 a 4 semanas nos primeiros 6 meses. Níveis maiores do que duas vezes o limite máximo da normalidade indicam suspensão do fármaco. Respostas clínicas variáveis aos iCOMT podem dever-se a polimorfismos do gene da COMT. Efeitos adversos podem ser secundários à potencialização do efeito da levodopa, como, por exemplo, a piora das discinesias.

Outros efeitos adversos dos iCOMT são: diarreia, dor abdominal e náuseas. Os pacientes devem ser avisados de que haverá mudança na coloração da urina. Não há necessidade de ajustes de dose no caso de insuficiência renal. A tolcapona não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática. Já a entacapona não necessita de ajuste de dose, apesar de sua concentração plasmática máxima dobrar na insuficiência hepática. Não há estudos sobre a segurança dos iCOMT em mulheres grávidas ou lactantes (nível C de segurança).

Inibidores da MAO-B

A monoaminoxidase (MAO) é a principal enzima de degradação das monoaminas ([Figura 38-1](#)). Há duas isoenzimas no organismo: MAO-A, envolvida na metabolização de serotonina, noradrenalina e adrenalina; e MAO-B, na metabolização da dopamina. A MAO-B é responsável por 80% do metabolismo da dopamina central, sendo a mais predominante nos núcleos da base e, portanto, a mais relevante no tratamento da DP.

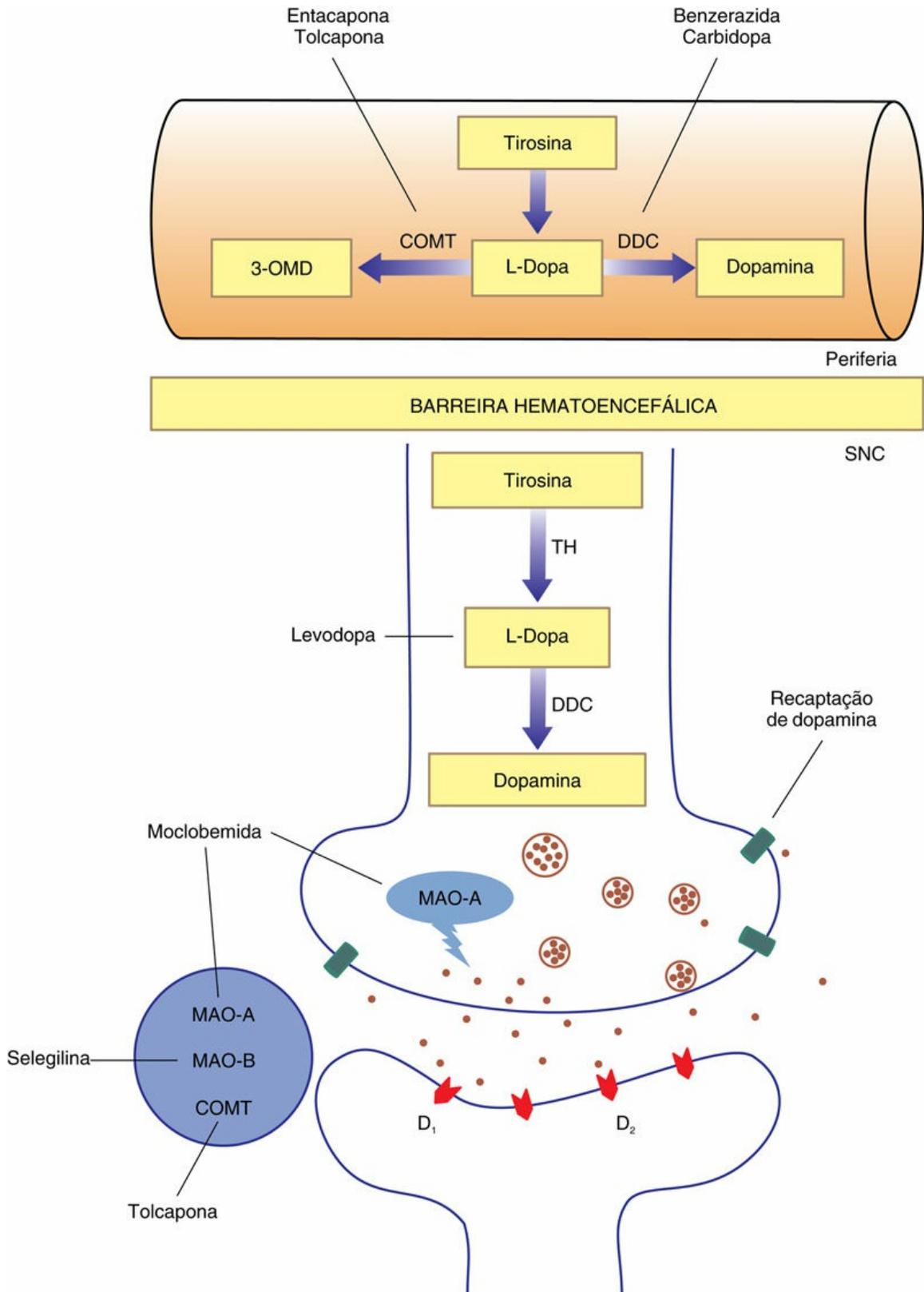


FIGURA 38-1 Síntese e metabolização da dopamina (DA) nos tecidos periféricos e no sistema nervoso central (SNC) e principais locais de ação de fármacos antiparkinsonianos. L-Dopa: levodopa; COMT:

catecol-orto-metiltransferase; MAO: enzima monoaminoxidase; 3-OMD: 3 orto-metildopa; TH: enzima tirosina hidroxilase; DDC: dopa-descarboxilase.

Os dois fármacos desta classe, selegilina e rasagilina, estão disponíveis no mercado brasileiro. Ambas inibem, nas doses usuais, seletivamente a MAO-B de modo irreversível. A selegilina é usada na dose de 5 mg, 2 vezes ao dia, ou 10 mg, 1 vez ao dia, geralmente pela manhã ou início da tarde em função de efeitos adversos como insônia, uma vez que um de seus metabólitos é a anfetamina. A rasagilina tem apenas a apresentação de 1 mg, não necessitando de titulação, sendo administrada uma vez ao dia e não tendo metabólitos amfetamínicos. Podem ser prescritas como monoterapia, embora seu efeito terapêutico seja modesto, ou em combinação com levodopa. Embora não conclusivos, estudos sugerem efeito neuroprotetor da rasagilina, lentificando a progressão da DP. Nas doses usuais prescritas no tratamento da DP, não há inibição da MAO-A, reduzindo o risco do aparecimento de reação ao queijo (*cheese reaction*). Este efeito, potencialmente grave, caracteriza-se por resposta cardiovascular intensa, com aumento dos níveis pressóricos, em razão da excessiva liberação de noradrenalina, induzida pela ingestão de alimentos ricos em tiramina (vinhos, queijos e carnes envelhecidas), que também é metabolizada pela MAO intestinal e hepática. Outra interação medicamentosa importante, que está mais associada à selegilina, é o uso concomitante de antidepressivos das classes dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e tricíclicos, pelo risco do desenvolvimento de síndrome serotoninérgica. Todavia, esse risco é baixo e tal associação medicamentosa é vista com frequência na prática clínica sem aparecimento de complicações.

Problemas neuropsiquiátricos são os efeitos colaterais mais frequentes dos inibidores de MAO-B e, quando em combinação com levodopa, pioram os efeitos dopaminérgicos, como náusea, hipotensão ortostática, aumento das discinesias, confusão e alucinações. Não estão disponíveis dados sobre a farmacocinética da selegilina em pacientes com insuficiência renal ou hepática e seu uso deve ser evitado em gestantes e lactantes. O uso de rasagilina é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave e deve ser evitado em pacientes com insuficiência hepática moderada. Naqueles com insuficiência hepática leve deve ser usada com cautela. Não há recomendações específicas para o uso de rasagilina em gestantes e lactantes.

Amantadina

A amantadina foi utilizada inicialmente como antiviral no tratamento da gripe, todavia evidenciou-se que, em pacientes com DP, ela melhorava os sintomas parkinsonianos. Seu mecanismo de ação não está bem estabelecido, mas considera-se que a amantadina aumenta a liberação, bloqueia a recaptação e estimula os receptores de dopamina, além de, possivelmente, ter efeito anticolinérgico. Também é reconhecido que a amantadina age como antagonista de receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Seu efeito terapêutico se reflete na melhora de acinesia, rigidez e tremor, podendo ser utilizada como monoterapia. Além disso, deve-se ao seu efeito anti-glutamatérgico seu benefício em diminuir discinesias, o que se tornou sua principal indicação no tratamento atual da DP. Embora observações iniciais sugerissem que seu efeito redutor das discinesias fosse

por tempo limitado, estudos revelaram que esse efeito é duradouro. Geralmente, inicia-se o tratamento com a dose de 50 mg, 3 vezes ao dia, duplicando-a em uma semana até o máximo de 500 mg/dia. Entretanto, doses altas, além de não promoverem benefícios adicionais, estão associadas a aumento de efeitos adversos, sobretudo confusão mental, alucinações, insônia e pesadelos. Esses efeitos adversos são mais comuns em idosos e atribuídos também a sua possível ação anticolinérgica, responsável ainda por sintomas como boca seca, constipação, retenção urinária e visão borrada. É o fármaco mais associado ao aparecimento de edema de tornozelos, além de *livedo reticularis* (linhas azuladas ou avermelhadas na pele). Sua retirada deve ser gradual, pois alguns pacientes pioram drasticamente quando a retirada é abrupta, mesmo quando aparentemente não houve efeito benéfico com o seu uso. A dose da amantadina deve ser ajustada conforme a taxa de depuração renal de creatinina. Para depuração entre 30-50 mL/min, administrar 200 mg no primeiro dia e 100 mg/dia nos dias subsequentes. Para depuração entre 15 e 29 mL/min, administrar 200 mg no primeiro dia e 100 mg em dias alternados. Abaixo de 15 mL/min, bem como em pacientes submetidos à hemodiálise, administrar 200 mg a cada 7 dias. Não há ajustes no caso de insuficiência hepática. Sua ação teratogênica já foi demonstrada em estudos animais, bem como em relatos de casos em humanos, não sendo indicada durante a gestação. É excretada no leite materno e não deve ser utilizada durante a amamentação.

Anticolinérgicos

Este é o grupo de fármacos mais antigo em uso para tratamento da DP, apresentando efeito terapêutico limitado e muitos efeitos colaterais. Seu mecanismo de ação na DP ainda é desconhecido, possivelmente relacionado com o balanço entre transmissão dopaminérgica e colinérgica nos núcleos da base. Considerando que a perda dos neurônios dopaminérgicos pela DP induz aumento relativo da atividade colinérgica, seu bloqueio pelos anticolinérgicos restauraria esse equilíbrio, explicando a melhora dos sintomas parkinsonianos. O principal efeito terapêutico observado é alívio do tremor, embora rigidez e bradicinesia também possam melhorar de forma menos importante. Efeitos adversos como déficit cognitivo, confusão mental e alucinações limitam seu uso, especialmente em pacientes mais idosos. Entretanto, mesmo pacientes jovens, sem déficit cognitivo aparente, podem apresentar disfunções neuropsiquiátricas durante o tratamento. Curiosamente, o tratamento com anticolinérgicos foi associado a aumento de 2,5 vezes na densidade de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro de pacientes, quando em comparação com controles de mesma idade. Outros efeitos adversos comuns são boca seca, visão borrada, retenção urinária e constipação. Os anticolinérgicos mais utilizados são triexifenidil e biperideno. As doses diárias recomendadas são de 2 a 10 mg/dia para biperideno e 1,5 a 12 mg/dia para o triexifenidil, devendo ser tituladas em função do perfil de efeitos adversos. A retirada também deve ser gradual para evitar a piora do parkinsonismo, mesmo para aqueles pacientes em que aparentemente não houve benefício clínico. Não há recomendações especiais nos casos de insuficiência hepática ou renal. Estudos em gestantes ou lactantes são escassos, porém não há relatos de teratogenicidade associada ao uso de triexifenidil.

Quando iniciar o tratamento: fatores que influenciam na tomada de decisão

Não há consenso quanto à terapia de escolha no tratamento da DP, devendo esta ser individualizada. As terapias não farmacológicas são importantes. Por exemplo, a atividade física deve ser iniciada precocemente naqueles que ainda não a praticam, uma vez que melhora aspectos como equilíbrio e cognição, que não costumam ter boa resposta à terapia farmacológica. O momento do início da terapia farmacológica é discutível, uma vez que não há evidência de neuroproteção com os fármacos utilizados no tratamento da DP. O tratamento farmacológico precoce oferece ao paciente os efeitos benéficos da terapia já no início da doença. Por outro lado, seu atraso tem sido relacionado com o retardo no desenvolvimento de complicações motoras em longo prazo. Contudo, atualmente, com maior arsenal terapêutico disponível, aumento da eficácia e menor risco de desenvolvimento de complicações motoras, o tratamento precoce parece ser uma estratégia recomendada. Apesar dos possíveis efeitos adversos, o início precoce do tratamento de pacientes em idade produtiva melhora a qualidade de vida, não justificando o seu retardo. Os fatores que mais influenciam na tomada de decisão sobre como iniciar o tratamento medicamentoso da DP são idade do paciente e o quanto os sintomas atrapalham sua qualidade de vida. Outros fatores que também devem ser levados em consideração são: eficácia individual do fármaco, perfil de efeitos adversos agudos (náusea, vômito, hipotensão) e tardios (complicações motoras, impulsividade, sonolência), bem como conveniência (frequência e comodidade de administração, custo do tratamento).

Os idosos são mais sensíveis a alguns fármacos em decorrência de alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, que comprometem a farmacocinética, aumentando sua concentração no SNC, potencializando efeitos adversos. Portanto, deve-se evitar qualquer outra classe farmacológica que não a levodopa em pacientes com mais de 75 anos. Quanto aos mais jovens, a decisão sobre o início do tratamento com levodopa é controversa, pois alguns defendem postergá-lo, com o intuito de atrasar complicações motoras e evitar um possível efeito tóxico por hiperativação do sistema dopaminérgico, demonstrado *in vitro*, mas não *in vivo*. Para esses pacientes, a terapia inicial recairia sobre agonistas dopaminérgicos ou iMAO, baseando-se em estudos que sugerem tendência de efeito neuroprotetor, ainda não confirmado, desta classe. Contudo, o efeito sobre a qualidade de vida ainda é melhor quando o tratamento é iniciado com levodopa.

Qualidade de vida é conceito amplo, em que estão envolvidas atividades de vida diária e de trabalho, garantindo a independência do paciente. Diferentes profissões trazem diferentes graus de exigência, tanto do ponto de vista motor quanto intelectual, devendo ser levadas em consideração quando da escolha do fármaco. Profissões que exigem alto grau de precisão motora requerem o melhor controle sintomático possível, o que geralmente é atingido com levodopa.

Mesmo que a levodopa não seja a terapia inicial, com a evolução da doença deverá ser inserida no tratamento para melhor controle dos sintomas. O objetivo do tratamento deve ser a melhora na qualidade de vida, mesmo que isso não implique a supressão completa dos sintomas. Contudo, com o tempo, a fase inicial de estabilidade vai passar

e irão aparecer as complicações motoras, além de sintomas como quedas e alterações cognitivas.

Considerando o caso clínico descrito anteriormente, após o diagnóstico o médico optou pelo tratamento com levodopa/benserazida, 100/25 mg, 1/2 comprimido, 3 vezes ao dia e em momentos distantes das refeições. O paciente foi orientado para que, em caso de náuseas, faça uso de domperidona, 10 mg, 1 comprimido, 2 vezes ao dia. Após uma semana, a dose de levodopa foi aumentada para 1 comprimido, 3 vezes ao dia, até retorno, em um mês, para revisão.

Na segunda consulta, o paciente referiu melhora importante dos sintomas e mostrou-se bastante satisfeito, relatando que estava trabalhando normalmente, sem intercorrências. Na consulta subsequente, sua esposa queixou-se que já não conseguia dormir na mesma cama que o marido, pois o mesmo, durante o sono, frequentemente a golpeava ou gritava.

O médico suspeitou tratar-se de transtorno comportamental do Sono REM (do inglês *rapid eye movement*) e prescreveu clonazepam, 0,25 mg, ao deitar, tendo em vista que o paciente não apresentava sintomas sugestivos de apneia do sono, que poderiam piorar pelo uso desse benzodiazepínico.

Nas consultas seguintes, o paciente mantinha-se relativamente bem, necessitando apenas de pequenos ajustes na dose de levodopa. Após 5 anos de tratamento, o paciente percebeu que o efeito de uma dose não durava até a dose subsequente (*wearing-off*). Neste momento, usava levodopa/benserazida, 200/50 mg, 1 comprimido, 4 vezes ao dia.

Alternativas possíveis seriam aumentar o número de administrações de levodopa por dia ou associar outra classe farmacológica. O paciente optou pela segunda sugestão, preferindo associação de levodopa com pramipexol, 0,25 mg, 1 comprimido, 3 vezes ao dia, ingerido juntamente com 3 das 4 administrações de levodopa diárias. O paciente e sua esposa foram orientados sobre os possíveis efeitos adversos.

Esta medida resolveu o problema por alguns meses, mas como o paciente voltava a queixar-se de deterioração de fim de dose, optou-se por aumentar a dose do pramipexol até a dose máxima de 1,5 mg, 3 vezes ao dia. O paciente parecia bem, mas a esposa relatou que se sentia incomodada com movimentos repetitivos que o paciente passou a apresentar, os quais lembravam uma dança. Ela disse que isso ocorria aproximadamente 1 hora após seu marido ingerir levodopa e perdurava por mais de 1 hora. Inicialmente o paciente não se sentia incomodado; pelo contrário, nestes momentos ele percebia melhora importante dos sintomas parkinsonianos. No entanto, com o passar do tempo e o aumento da terapia dopaminérgica, esses movimentos foram aumentando de amplitude, gerando uma dificuldade de o paciente permanecer sentado, pois deslizava da cadeira, com risco de cair.

Optou-se por associar amantadina, 100 mg, 1/2 comprimido, 3 vezes ao dia, com plano de aumentar para 1 comprimido, 3 vezes ao dia em 1 semana. Num primeiro momento, esta medida melhorou as discinesias e houve, até mesmo, discreta melhora dos sintomas parkinsonianos.

Todavia, com o passar dos meses, o paciente passou a ver vultos. Como era

sintoma eventual, não relatou à esposa, nem ao médico, pois temia estar enlouquecendo. Entretanto, um tempo depois, passou a ver bichos peçonhentos na sua cama e pessoas que já haviam morrido, o que tornou impossível a manutenção do segredo.

A amantadina foi gradualmente suspensa, melhorando os sintomas psicóticos, mas voltando as discinesias. Foi prescrita clozapina, um dos poucos antipsicóticos permitidos na DP. Além de seu efeito antipsicótico, esta medicação ajuda a controlar as discinesias. Foi orientado que o paciente coletasse hemogramas semanais em função do risco de agranulocitose com este fármaco. O paciente ficou bem novamente.

Após 10 anos de doença, o paciente queixou-se de que passou a precisar de ajuda para lembrar a hora de tomar as medicações, bem como para lembrar de compromissos. Durante a consulta, o médico identificou também que o paciente estava deprimido, apesar do uso do pramipexol.

Aventando-se quadro de pseudodemência causado pela depressão, foi iniciado tratamento para este sintoma. Embora os ISRS possam piorar discretamente os sintomas parkinsonianos, optou-se por sertralina, 25 mg, com aumento semanal gradual até 75 mg/dia. São preferíveis aos tricíclicos, pois esses últimos apresentam maior risco de piora da constipação e da cognição, embora possam melhorar a incontinência urinária e a insônia.

O tratamento promoveu remissão dos sintomas depressivos; contudo, as queixas cognitivas pioravam. Como ficou evidente o quadro demencial, o médico iniciou rivastigmina, 1,5 mg, 1 comprimido, 2 vezes ao dia, com aumentos quinzenais até 6 mg, 2 vezes ao dia. Com os anos, o paciente passou a apresentar disfagia progressiva acompanhada por fonoaudióloga. O mesmo já vinha em acompanhamento também com nutricionista para redistribuição das proteínas da dieta e mudança da consistência dos alimentos. Passou a precisar de fisioterapia, pois não conseguia desempenhar atividades físicas sem auxílio. Após 20 anos de doença, o paciente estava limitado à cadeira de rodas, com pouca resposta à terapia dopaminérgica, alimentando-se por gastrostomia e fazendo aplicações de toxina botulínica em glândulas parótidas para reduzir a sialorreia, na tentativa de evitar complicações pulmonares por aspiração de saliva.

Referências

- Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology*. 2000;55:1358–1363.
- Barbosa MT, Caramelli P, Maia DP, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease in the elderly: a community-based survey in Brazil (the Bambuí study). *Mov Disord*. 2006;21(6):800–808.
- Baumann CR, Held U, Valko PO, et al. Body side and predominant motor features at the onset of Parkinson's disease are linked to motor and nonmotor progression. *Mov. Disord.*. 2014;29(2):207–213.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*. 1999;52:1214–1220.

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 4th ed Baltimore MD: Williams and Wilkins; 1994.
- Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, et al. Survival of Parkinson's disease patients in a large prospective cohort of male health professionals. *Mov Disord*. 2006;21:1002–1007.
- Chung TH, Deane KHO, Ghazi-Noori S, et al. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10:59–65.
- Corvol JC, Bonnet C, Charbonnier-Beaupel F, et al. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol*. 2011;69:111–118.
- Dostal M, Weber-Schoendorfer C, Sobesky J, et al. Pregnancy outcome following use of levodopa, pramipexole, ropinirole, and rotigotine for restless legs syndrome during pregnancy: a case series. *Euro J Neurol*. 2013;20(9):1241–1246.
- Durif F, Debilly B, Galitzky M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2004;62:381–388.
- Duvoisin RC. Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. *Arch Neurol*. 1967;17:124–136.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2509–2518.
- Gatto NM, Cockburn M, Bronstein J, et al. Well-water consumption and Parkinson's disease in rural California. *Environ Health Perspect*. 2009;117(12):1912–1918.
- Gordin A, Kaakkola S, Teräväinen H. Clinical advantages of COMT inhibition with entacapone – a review. *J Neural Transm*. 2004;111:1343–1363.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427–442.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinic-pathological study of 100 cases. *JNNP*. 1992;55:181–184.
- Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3,525 patients. *BMJ*. 2004;329:593.
- Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Neurology*. 1999;53:1012–1019.
- Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, et al. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebocontrolled study. *Mov Disord*. 2006;21:704–707.
- Lemke MR, Brecht HM, Koester J, et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248:266–270.
- Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, et al. Short- and Long- duration responses to Levodopa during the first year of Levodopa Therapy. *Ann Neurol*. 1977;42:349–355.
- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, et al. Optimizing Levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharm*. 2003;26:156–163.
- Olanow CW, Obeso JA. Preventing levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol*. 2000;47:167–178.
- Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*. 2009 May 26;72(21 Suppl 4):S1–136.
- Ory-Magne F, Corvol JC, Azulay JP, et al. NS-Park CIC Network. Withdrawing amantadine in dyskinesic patients with Parkinson disease: the AMANDYSK trial. *Neurology*. 2014;82:300–307.
- Parkinson Study Group Pramipexole VS Levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1931–1938.
- Payami H, Larsen K, Bernard S, et al. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol*. 1994;36:659–661.
- Perry EK, Kilford L, Lees AJ, et al. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol*. 2003;54:235–238.
- Rascol O, Brooks DJ, Kerczyn AD, et al. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients

with early parkinson's disease who were treated with Ropinirol or Levodopa. *N Eng J Med.* 2000;342:1484–1491.

Robottom BJ, Reich SG. Exposure to high dosage trihexyphenidyl during pregnancy for treatment of generalized dystonia: case report and literature review. *Neurologist.* 2011;17(6):340–341.

Schapira AH. Monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: a review of symptomatic and potential disease-modifying effects. *CNS Drugs.* 2011;25:1061–1071.

Schenck CH, Mahowald MW. Motor dyscontrol in narcolepsy: rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM sleep behavior disorder. *Ann Neurol.* 1992;32:3–10.

Schwab RS, Poskanzer DC, England Jr AC, et al. Amantadine in Parkinson's disease. Review of more than two years experience. *JAMA.* 1972;222:792–795.

Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's Disease. *Neurol. Clin.* 1996;14:317–335.

U.K. Madopar CR Study Group A comparison of madopar CR and standard madopar in the treatment of nocturnal and early-morning disability in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1989;12:498–505.

Verhagen Metman LV, Del Dotto P, Lepoole K, et al. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol.* 1999;56:1383–1386.

Farmacologia da Epilepsia

Rosane Bernardi

Helena Maria Tannhauser Barros

Felipe Vione

Epilepsia é a doença neurológica crônica grave mais comum e contabiliza cerca de 65 milhões de pessoas afetadas no mundo inteiro. Há importante impacto negativo da doença sobre a vida das pessoas afetadas, pois as mesmas sofrem com a discriminação, o estigma social e a insegurança determinada pela imprevisibilidade das crises epiléticas. A incidência é maior nos países subdesenvolvidos, onde também o tratamento medicamentoso é inacessível ou muito dispendioso, e nos extremos de idade, com picos no primeiro ano de vida e após os 60 anos. Estes últimos dados refletem provavelmente as diferenças nos fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia, como infecções e cuidados pré e perinatais.

De acordo com a Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE, do inglês International League against Epilepsy), a epilepsia se caracteriza de um ponto de vista operacional quando qualquer das condições a seguir é atendida: (a) pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ocorrendo em intervalo superior a 24 horas; (b) uma crise não provocada e a probabilidade de futuras crises similar ao risco geral de recorrência (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; (c) diagnóstico de síndrome epilética.

Crises epiléticas resultam da sincronização anormal transitória dos neurônios cerebrais rompendo padrões normais de comunicação neural, o que resulta em descargas elétricas detectáveis no eletroencefalograma. A diversidade das manifestações epiléticas obedece à complexidade de funções cerebrais e depende da localização do foco epilético e de suas conexões e projeções. A interconectividade entre redes neurais coordenando miríade de comportamentos e funções determina também ampla gama de comorbidades que acompanham a epilepsia, como depressão, ansiedade, comprometimento do aprendizado e manifestações autistas. Essa diversidade também tem dificultado a organização e a classificação das crises

epilépticas e epilepsias. De forma geral, podemos classificar crises epilépticas quanto à topografia em focais e generalizadas. Recentemente, em 2016, a ILAE propôs uma nova classificação para as crises epilépticas levando em conta o fator “consciência”. Assim, conforme esta nova classificação, crises epilépticas anteriormente reconhecidas como parciais simples são agora denominadas focais conscientes e as parciais complexas como focais com comprometimento da consciência (Quadro 39-1). Nas epilepsias focais, as crises epilépticas iniciam-se em área cerebral específica que pode corresponder à lesão cerebral ou à alteração genética, estando as manifestações clínicas relacionadas às funções da área acometida e suas projeções. Nas epilepsias generalizadas, as crises epilépticas resultam de envolvimento imediato e simultâneo cortical ou corticossubcortical determinando manifestações clínicas bilaterais e comprometimento da consciência. Em 2010, a comissão de classificação e terminologia da ILAE propôs modificações na classificação etiológica das crises previamente classificadas como idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas, substituindo-as pelas seguintes categorias: (a) genética: que compreende epilepsias nas quais os fatores genéticos são preponderantes e os genes responsáveis são herdados, ou que resultam de mutações herdadas ou não; (b) estrutural ou metabólica: por exemplo, as epilepsias secundárias a acidente vascular cerebral, trauma craniano, tumores cerebrais, malformações corticais e c) desconhecidas.

Quadro 39-1

Terminologia e organização das crises epilépticas proposta pela ILAE (2010)

Crises generalizadas	Crises focais	Desconhecidas ou inclassificáveis
Tônico-clônicas	Sensoriais-aura	Espasmos epilépticos
Ausências: típicas atípicas com características especiais: (ausência mioclônica, mioclonia palpebral)	Motoras	Outras
	Autônômicas	
	Consciência	
Clônicas		
Tônicas		
Atônicas		
Mioclônicas: mioclônica mioclônica-atônica mioclônica-tônica		

Crises epilépticas generalizadas, em geral, determinam comprometimento da consciência de imediato no início da crise, com exceção da crise mioclônica, sendo as manifestações motoras sempre bilaterais. A crise do tipo tônico-clônica se caracteriza por espasmo tônico inicial da musculatura dos membros acompanhado de apneia e cianose, se a crise for prolongada, seguido de movimentos clônicos dos membros, podendo ocorrer relaxamento esfinteriano. O período pós-ictal cursa com cefaleia, sonolência e confusão mental. As crises de ausência, por outro lado, determinam modificação breve e discreta da consciência em geral, com manifestações motoras mínimas e sem comprometimento autonômico ou sonolência pós-ictal.

As crises epilépticas focais determinam manifestações clínicas dependentes do seu sítio de origem. Assim, crises originadas no lobo têmporo-occipital produzem alucinações visuais complexas, já as de origem no lobo occipital determinam o surgimento de alucinações visuais simples. Crises originadas no lobo temporal anterior podem se manifestar como comportamentos automáticos complexos ou movimentos labiais e mastigatórios. Focos localizados no lobo frontal manifestam-se como posturas tônicas ou abalos clônicos da musculatura. Crises originadas no lobo parietal produzem sintomas sensoriais.

O diagnóstico da natureza epiléptica de crise baseia-se, inicialmente, na descrição precisa do episódio pelo paciente e/ou acompanhantes. Quando se trata de síndrome epiléptica há necessidade do uso de diferentes ferramentas de investigação relacionadas à suspeita clínica, incluindo estudo eletroencefalográfico e de imagem como a ressonância magnética. Outros exames podem ser necessários na suspeita de epilepsia estrutural ou metabólica.

Fármacos antiepilépticos

Os antiepilépticos atuam basicamente inibindo a despolarização neuronal anormal ou a sua propagação. Não têm ação sobre os mecanismos de epileptogênese, embora o tratamento em longo prazo reduza a chance de recorrência.

A Figura 39-1 ilustra os locais de ação propostos atualmente para os fármacos antiepilépticos tradicionais e os mais recentes. A seguir estão resumidos os principais mecanismos de ação dos mesmos:

- a) Potencialização da ação do ácido gama-aminobutírico (GABA) – neurotransmissor inibitório.

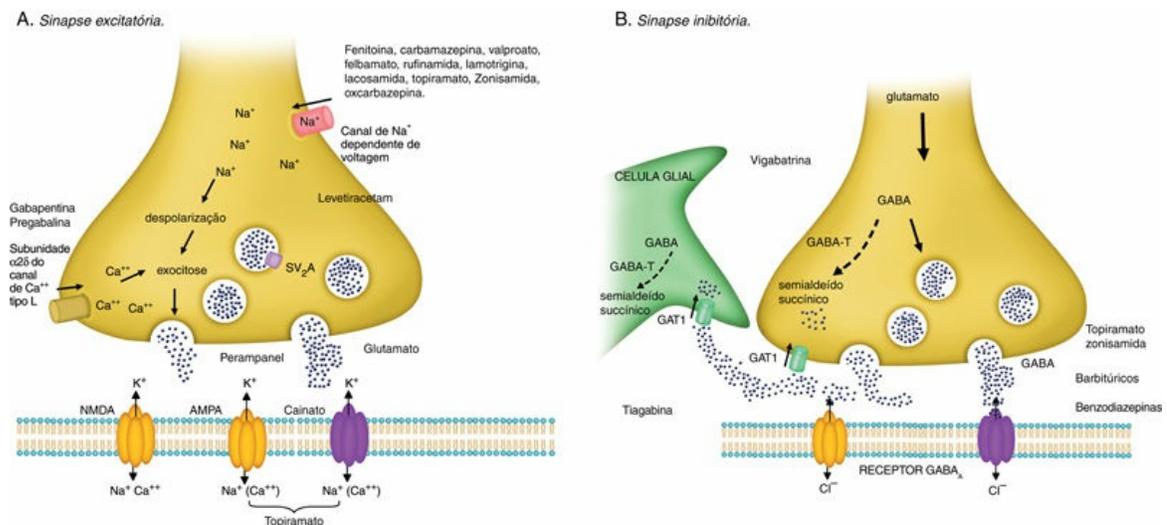


FIGURA 39-1 Mecanismos de ação dos antiepilépticos. **A**, Na sinapse excitatória: bloqueio dos canais de sódio (Na^+) dependentes de voltagem resultando em redução do influxo de cálcio (Ca^{++}) induzido por despolarização e da exocitose de neurotransmissores; ligação à

glicoproteína da vesícula sináptica 2ª (SV2A) resultando em interferência na liberação do neurotransmissor; modulação de canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem através de ação sobre a subunidade $\alpha 2\delta$ determinando redução da liberação de neurotransmissores; antagonismo sobre receptores de glutamato do tipo cainato, AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato) e NMDA (N-metil-D-aspartato). **B**, Na sinapse inibitória: bloqueio do transportador de ácido gama-aminobutírico (GABA) – GAT1, que é inibido pela tiagabina levando à redução da receptação para os terminais pré-sinápticos e tecido glial circundante; inibição irreversível da GABA-transaminase pela vigabatrina; barbitúricos, benzodiazepinas e topiramato potencializam alostericamente o receptor GABAA e a neurotransmissão excitatória.

- b) Bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem.
- c) Bloqueio dos canais de cálcio do tipo T.
- d) Interferência na atividade da proteína vesicular sináptica SV2A
- e) Mecanismos múltiplos.

O **Quadro 39-2**, mostrado a seguir, apresenta resumo de indicações, aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e efeitos adversos dos principais fármacos antiepilépticos de primeira e de segunda geração. É importante ressaltar que, embora fármacos de uso recente já estejam categorizados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso gestacional, o nível de categorização baseia-se mais em relatos de caso e em estudos em animais de laboratório do que em estudos em humanos, dada a escassez de gestantes em tratamento. Assim, reforça-se a ideia de que o manejo mais seguro da epilepsia na gestação seja o uso de fármacos mais amplamente estudados, nas menores doses terapêuticas e preferencialmente em monoterapia.

Quadro 39-2

Indicações clínicas, aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e efeitos adversos relevantes dos antiepilépticos de segunda geração

Antiepiléptico	Indicações	Aspectos farmacocinéticos	Aspectos farmacodinâmicos	Efeitos adversos
Fenobarbital (1912)	Eficaz para crises focais e generalizadas, exceto ausências Útil no EME	BD oral 95%; 20%-50% ligação pp; Vd = 0,5-1 L/kg; T _{1/2} até 5 anos: 40-70 h; adultos: 50-140 h até 7 dias; Metabolismo hepático: oxidação (CYP2C9 e CYP2E1) e N-glucosidação; indutor enzimático; 25% eliminação renal pH dependente; Hemodialisável e hemoperfundível	Efeito GABAérgico prolongando o tempo de abertura dos canais de cloro dos receptores GABA _A	Comuns: seda humor (pr depressão), distúrbio deterioraçã e efeito pa agitação e Categoria D p gestação. Excretado no lactente
Fenitoína (1936)	Eficaz para crises focais e generalizadas, exceto crises de	BD oral 86%; 90% ligação pp; Vd = adultos 0,7 L/kg, crianças 1,0 L/kg;	Bloqueio dos canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Comuns e pro concentraç até 100 µm

	ausência e mioclônicas Útil no EME	$T_{1/2}$ = 8-60h (função de [plasmática]); Metabolismo hepático saturável - cinética de ordem zero), oxidação (CYP2C9 e CYP2C19 também CYP2C18, CYP3A4) - indutor enzimático 1%-5% eliminação renal droga inalterada. Não hemodialisável; hemoperfundível		ataxia, cefaleia >150 µmol das crises e neurológicas Hipersensibilidade Idiossincrasias raras. Uso crônico: hemicranial, e megalocefalia Pode agravar crises e mioclônicas Categoria D p gravidez. Compatível com lactação
Valproato de sódio/ ácido valproico (1970)	Aprovado em monoterapia para crises focais e generalizadas incluindo ausências e síndromes epiléticas com múltiplas crises. Divalproato de sódio (ácido valproico + valproato de sódio) é aprovado para profilaxia da enxaqueca e como modulador do humor na doença bipolar	BD oral 90%-100%; 90% ligação pp; Vd = 0,15-0,40 L/kg; $T_{1/2}$: 4-16 h; Metabolismo hepático - oxidação-CYP2C9, glicuronidação (ácido 2-propil-2-pentenoico e ácido 2-propil-3-oxopentenoico têm atividade anticonvulsivante); 5% eliminação renal droga inalterada. Cautela especialmente nos hepatopatas. Hemodialisável e hemoperfundível	Ações múltiplas: potencialização da transmissão GABAérgica, bloqueio dos canais de Na^+ dependentes de voltagem, modulação de vias do glutamato, serotonina, dopamina e somatostatina e de sistemas intracelulares de mensageiros secundários	Comuns: náuseas, dispepsia, transitória hepáticas, trombocitopenia Raros e idiossincrasias: alopecia, tonturas, do apetite insuficiência pancreática Categoria X p gravidez (defeitos do tubo neural como espina bífida incluindo mal de Arnold-Chiari) Excretado no leite materno
Carbamazepina (1974)	Aprovada para tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária Aprovada como modulador do humor na doença bipolar e para tratamento da neuralgia do V e IX nervos cranianos	BD oral 80% (absorção lenta e errática); 75% ligação pp; Vd = 0,82-1,4 L/kg; $T_{1/2}$: 5-26 h (variável no início do tratamento pela autoindução metabólica); Metabolismo hepático - oxidação (CYP3A4), oxidação e conjugação (CYP2C8, CYP1A2, UGT2B7) metabólito ativo - 10,11-epóxido; indutor enzimático. Hemodialisável (dialisadores de alta eficiência e alto fluxo) e hemoperfundível.	Inativação dos canais de Na^+ tipo 2 inibindo a descarga neuronal rápida e a liberação de aminoácidos excitatórios como o glutamato	Dose-dependente: cefaleia, tonturas, nistagmo, hemicranial, vômitos, hemicranial e tardio) Raros e idiossincrasias: 15% de mialgia cutâneas induzidas pela droga; agranulocitose hepatotóxica Pode precipitar crises de ausência Categoria D p gravidez. Excretada no leite materno
Benzodiazepinas	Diazepam, lorazepam e midazolam: aprovados para tratamento do EME Clonazepam: aprovado como adjuvante para tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut e de crises mioclônicas Clobazam aprovado como adjuvante	BD oral 80%-100%; BD via IM para <i>midazolam</i> 90%; 99%, 85%, 80%-90%, 97% ligação pp para <i>diazepam</i> , <i>clonazepam</i> e <i>lorazepam</i> , <i>clobazam</i> e <i>midazolam</i> respectivamente; Vd = 1,34-1,87 L/kg (<i>diazepam</i>); 1,5-4,4 L/kg (<i>clonazepam</i>); 0,85-1,5 L/kg (<i>lorazepam</i>); 0,87-1,83 L/kg (<i>clobazam</i>); 1-3,1 L/kg (<i>midazolam</i>). $T_{1/2}$ adultos: 24-48 h e 60 h (<i>diazepam</i> e <i>N-</i>	Efeito GABAérgico aumentando a frequência de abertura dos canais de cloro dos receptores $GABA_A$	Comuns: sedação, fadiga, hipotensão, comportamento da secreção brônquica, anterógrada O uso IV pode causar depressão respiratória Tolerância ao antiepilético crônico Categoria D p gravidez

	para tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut	<i>desmetildiazepam</i> , respectivamente). 17-56 h (<i>clonazepam</i>); 7-26 h (<i>lorazepam</i>); 16,6-48,6 h (<i>clobazam</i>); 1,36-4 h (<i>midazolam</i>); Metabolismo: <i>diazepam</i> – hepático com metabólitos ativos (N-desmetildiazepam e oxazepam); <i>clonazepam</i> – oxidação (CYP3A4) hepática; <i>lorazepam</i> : hepático por glicuronidação; <i>clobazam</i> : hepático (CYP3A4 e em menor grau que CYP2C19 e CYP2B6) metabólito ativo (N-desmetilclobazam); <i>Midazolam</i> : hepático (CYP3A4) metabólito ativo (1-hidroxi-midazolam)		Diazepam é contra-indicada em amamentação. clonazepam no leite. O sono e efeitos do desconhecidos. midazolam afeta a amamentação
Etossuximida (1960)	Aprovada para tratamento da epilepsia com crises de ausência	BD oral 90%-100%; Não se liga significativamente a pp; Vd = 0,7 L/kg; T _{1/2} adultos: 40-50 h; criança: 30 h; Metabolismo hepático oxidação CYP3A4 e menor grau CYP2E1, 25% eliminação renal droga inalterado	Bloqueio dos canais de cálcio tipo-T voltagem dependente localizados nos neurônios talâmicos	Dose-dependente náuseas, perda de peso, fotofobia e Raros e idiossincrasias: erupções cutâneas, hematológicas Categoria D (risco pela FDA) 50% a 60% da excretada e monitorizada
Lamotrigina (1995)	Aprovada como monoterapia ou adjuvante para tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária e de crises generalizadas incluindo ausências e síndrome de Lennox-Gastaut Aprovada para tratamento de manutenção da doença bipolar	BD oral 98%; 55% ligação pp; Vd = 1,1 L/kg; T _{1/2} : 22 h; Metabolismo hepático glicuronidação (UGT1A4)	Ações múltiplas: bloqueio dos canais de Na ⁺ voltagem sensíveis, modulação da liberação de aminoácidos excitatórios como o glutamato e o aspartato, antagonismo serotoninérgico nos receptores 5-HT ₃ e inibição modesta da receptação de noradrenalina, serotonina e dopamina	Comuns: vômitos, incoordenação, dispepsia, ansiedade, peso 1% dos pacientes, 0,3% dos a semanas de tratamento apresentar graves incluído Stevens-Johnson iniciais e concomitantes com valproato de erupção Pode precipitar mioclonias Categoria C pp. Contraindicada em amamentação
Oxcarbazepina (2000)	Aprovada para uso em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos para tratamento de crises focais em adultos e crianças com idade superior a 4 anos	BD oral 95%; Ligação pp 40%; Vd: 0,8 L/kg; T _{1/2} : 8-10 h; Metabolismo hepático (>50%): pró-droga convertido a metabólito ativo 10,11-diidro-10-hidroxicarbazepina (MHD).	Similar ao da carbamazepina	Dose-dependente cefaleia, tosse, náuseas, fadiga Maior risco de comparado Raros e idiossincrasias: de hipersepsis hematológicas

		Excreção renal (30%) Hemodialisável		medicame: Categoria C p Cautela na ar excretada i desconhec
Gabapentina (1994)	Adjuvante para crises focais com ou sem generalização em adultos e parciais em crianças >3 anos Dor neuropática (neuralgia pós-herpética) Fobia social e desordem do pânico	BD oral saturável (diminui com o aumento da dose); Não se liga pp; Vd = 1 L/kg; T _{1/2} : 6 h; Não é metabolizada; Eliminada na urina; Hemodialisável; Cautela nos nefropatas	Ações múltiplas: modulação de canais de Ca ²⁺ (subunidade α2δ) ativados por voltagem; redução da liberação de monoaminas e glutamato; Efeitos GABAérgicos indiretos	Comuns: sonc ataxia, nist Crianças: infe náusea ou sonolência labilidade Categoria C p Cautela na excretada i desconhec
Levetiracetam (1999)	Adjuvante para crises focais em adultos e crianças >4 anos; epilepsia mioclônica juvenil; epilepsia idiopática generalizada com crises TCG em adultos e criança >6 anos	BD oral 95% independente de alimento; 10% ligação a pp; Vd = 6 L/kg; T _{1/2} = : 8 h; 66% excreção renal; 24% hidrolisado (no sangue) a metabólito inativo; Cautela nos nefropatas	Ações múltiplas: efeito GABAérgico e <i>antikindling</i> ; redução de correntes de K ⁺ dependentes de voltagem; ligação com a proteína sináptica SV2A	Comuns: sonc problemas motora, hu comportar ansiedade; 0,7% de sintor Crianças: 37,6 comportar Categoria C p Cautela na excretada i desconhec
Pregabalina (2005)	Adjuvante para crises focais em adultos Dor neuropática (neuralgia pós-herpética e diabética) Fibromialgia Ansiedade social e generalizada	BD oral 90%; Não se liga a pp; Vd = 0,5 L/kg; T _{1/2} : 6 h; Não é metabolizada; Eliminada na urina; Cautela nos nefropatas	Ações múltiplas: modulação de canais de Ca ²⁺ (subunidade α2δ) ativados por voltagem; redução da liberação de monoaminas e glutamato; Efeitos GABAérgicos indiretos	Comuns: tont edema per astenia, ga ataxia, visi Potencial de a dependênc Categoria C p Contraind: amamenta sobre excre efeitos no l
Tiagabina (1997)	Adjuvante para crises focais em adolescentes >12 anos e adultos	BD oral 90%; 96% ligação a pp; Vd = ND T _{1/2} : 8 h; Metabolismo hepático (CYP3A) e metabólitos inativos excretados nas fezes e na urina Cautela nos hepatopatas	Bloqueia o transportador de GABA (GAT-1) e a sua recaptação nos neurônios e na glia	Comuns: tont tremor Risco de crise pacientes r Categoria C p Contraind: amamenta sobre excre efeitos no l
Topiramato (1997)	Adjuvante para crises focais ou primariamente generalizadas tônico-clônicas e síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes >2 anos e adultos Monoterapia inicial para crises parciais ou primariamente generalizadas tônico-clônicas em	BD oral 80%; 15% ligação a pp; Vd = 0,8 L/kg T _{1/2} = : 24 h; Eliminação renal predominante (70%) Cautela em nefropatas e hepatopatas	Ações múltiplas: bloqueio dos canais de Na ⁺ , ações GABAérgicas e antigitlumatérgicas	Comuns: pare peso, sono tontura, pr memória, c Inibe anidrase de acidoose nefrolitíase fadiga, anc Categoria D p gestação E monitorar

	pacientes >10 anos			
Zonisamida (2000)	Adjuvante para crises focais em adultos	Absorção oral 100%; 40%-60% ligação a pp e extensa ligação aos eritrócitos; Vd = 1,5 L/kg; T _{1/2} : 60 h; Metabolismo hepático - oxidação (CYP4A), redução e N-acetilação (> 50%) 30% eliminada na urina de forma inalterada Cautela nos nefropatas (contraindicada se DCE <50 mL/min)	Ações múltiplas: bloqueio dos canais de Na ⁺ e redução das correntes de cálcio tipo T, facilitação da transmissão dopaminérgica e serotoninérgica, inibição da anidrase carbônica	Comuns: sonolências, cefaleia, agitação ou depressão Nefrolitíase (4%) Raras e graves: Síndrome de Stevens-Johnson e toxicidade hepática fulminante Categoria C p. Contraindicada em amamentação sobre excreção de efeitos no lactante
Lacosamida (2008)	Adjuvante para crises focais refratárias em pacientes com idade >17 anos	Absorção oral 100%; Vd = 0,6 L/kg; T _{1/2} : 13 h 95% excreção renal como metabólito e na forma inalterada; Metabolismo hepático: demetilação (CY3A4, CYP2C9, CYP2C19) 40% excreção renal	Inativação lenta de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Comuns e dosagens: 400 mg/dia vertigem, tontura, coordenação prejudicada, náuseas, vômitos transtorno de ansiedade mg/dia - terapeuticamente desequilibrado diplopia, fadiga, náuseas, vômitos Categoria C p. Contraindicada em amamentação sobre excreção de efeitos no lactante
Rufinamida (2008)	Adjuvante para síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes >4 anos	Absorção oral facilitada pelos alimentos; 26%-34,8%; ligação a pp; T _{1/2} : 6-10 h. Vd = 0,8 L/kg Metabolismo por hidroxilação – carboxilesterases e glicuronidação – metabólito inativo	Inativação lenta de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem	Comuns: sonolência, fadiga, cefaleia Categoria C p. Contraindicada em amamentação de leite e os efeitos são desconhecidos
Vigabatrina (2009)	Adjuvante para crises focais refratárias em adultos e espasmos infantis	Absorção oral 50%-65%; não ligada a pp; Vd 1,1 L/kg; T _{1/2} : 5,7-7,5 h Não é metabolizada Excreção renal como droga inalterada	Inibição irreversível da enzima de degradação do GABA (GABA-transaminase)	Constricção da retina retinopatia (30%) – perdas de visão Categoria C p. Contraindicada
Acetato de eslicarbazepina (2013)	Adjuvante para crises focais refratárias em adultos	Absorção oral. T _{1/2} : 20-24 h; Vd = 46 ±; Metabolismo hepático: glicuronidação (UGT1A4, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B17) de 1ª passagem para metabólito ativo. Excreção renal 92% sendo 2/3 como eslicarbazepina e 1/3 como metabólito glicuronídico	Bloqueia canais de sódio dependentes de voltagem	Comuns e dosagens: tontura, sonolência, diplopia, cefaleia, náuseas, fadiga Contraindicada em cardiopatia Categoria C p. Cautela na amamentação desconhecido
Perampanel (2012)	Adjuvante para crises focais e generalizadas em adultos e crianças >12 anos	Absorção oral – 100% 95% ligação pp; Vd ~1.1 L/kg; T _{1/2} : 105 h. Metabolismo hepático extenso - CYP3A4/5; 22% excreção renal e 48% fecal –	Antagonismo não competitivo sobre os receptores glutamatérgicos pós-sinápticos AMPA.	Comuns: tontura, cefaleia Ganho de peso psiquiátrico irritabilidade suicida (0,1%)

		metabólitos inativos. Cautela nos nefropatas		Categoria C p Contraindicac amamenta sobre excre efeitos no l
Ezogabina/Retigabina (2011)	Adjuvante para crises parciais em adultos refratárias a outros antiepilépticos e com benefícios superando o risco de efeitos adversos oftalmológicos	Absorção oral – 60% 80% ligação pp; Vd 2-3 L/kg; T _{1/2} : 7-11 h Metabolismo hepático – glicuronidação (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9) com formação do metabólito N-acetil de retigabina/ezogabina (NAMR) e N-glicuronidação de retigabina/ezogabina e NAMR 36% excreção renal como droga original	Reduz a excitabilidade neuronal potencializando a atividade dos canais de potássio KCNQ (KV7)	Comuns: lenti visão dupl fala (até 38 de peso (3; Sintomas urin cutânea, d lábios e sir Categoria C p Contraindicac amamenta sobre excre efeitos no l
Estiripentol (2007)	Adjuvante para crises focais e generalizadas refratárias incluindo ausências atípicas intratáveis, síndrome de Dravet	Absorção oral – 25% 99% ligação pp; T _{1/2} : 13 h Metabolismo hepático extenso – oxidação (CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4) Excreção renal de metabólitos inativos	Modulador alostérico direto do receptor GABA _A em sítio distinto dos benzodiazepínicos Efeito sinérgico com outros antiepilépticos por inibição do CYP-P450	Náuseas, vômito epigástrica Insônia dose-c irritabilida letargia, sc labilidade Diplopia even Não categoriz gestação, r animais nã efeito terat

CYP450: citocromo P450; DCE: depuração da creatinina endógena; EME: estado epilético; IM: intramuscular; ND: informação não disponível; pp: proteína plasmática; T_{1/2}: meia-vida; UGT: uridina-difosfato-glicuronosil-transferase; Vd: volume de distribuição.

Interações medicamentosas

As interações entre fármacos antiepilépticos e com outros grupos farmacológicos são relativamente frequentes, considerando que até 25% dos pacientes epiléticos utilizam mais de um fármaco antiepiléptico. Além disso, entre os idosos, as comorbidades são mais frequentes, o que exige o uso de múltiplos fármacos. Interações tanto de natureza farmacocinética quanto farmacodinâmica podem levar ao abandono do tratamento pelos efeitos adversos secundários ou insucesso terapêutico. Interações farmacocinéticas podem ser objetivamente documentadas e por isso são mais frequentemente detectadas. Envolvem principalmente o metabolismo de fármacos e estão associadas a modificações na concentração sérica do fármaco afetado. Interações farmacodinâmicas acontecem no sítio de ação e não envolvem modificações nas concentrações plasmáticas dos fármacos.

Carbamazepina, fenitoína e fenobarbital são indutores enzimáticos de amplo espectro e estimulam a atividade de enzimas do citocromo P450 (CYP), bem como as uridino-glicuronil transferases (UGT) e epóxido hidrolases. A indução enzimática determina a redução da concentração sérica e do efeito terapêutico do fármaco afetado. O valproato é inibidor enzimático de amplo espectro, inibe a atividade das UGT (UGT1A4 e UGT2B7) bem como da CYP2C9 e fracamente da CYP2C19 e da CYP3A4. A inibição enzimática resulta em redução do metabolismo e aumento das concentrações séricas

dos fármacos afetados. O efeito é em geral imediato, contrariamente àquele da indução enzimática, porém o tempo necessário para a reversão dos efeitos após a retirada do inibidor dependerá da meia-vida do fármaco inibidor e do fármaco afetado pela inibição.

Os efeitos da indução e da inibição enzimática poderão ser previstos conhecendo-se as isoenzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos envolvidos e o efeito de outros fármacos sobre estes sistemas enzimáticos. As principais interações farmacocinéticas entre os antiepilépticos são resumidas no [Quadro 39-3](#).

Quadro 39-3

Interações farmacocinéticas relevantes entre os antiepilépticos

AE adicionado	CBZ	ESM	FNB	FNT	VPA	ESL	LEV	LTG	LCM	PER	OXC	RTG	RFN	STP	TGB	TPM	VGB
CBZ		↓↓↓↓	-	↑	↓↓↓↓	↓	↓	↓↓↓↓	↓	↓↓↓↓	↓	↓	↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	-
ETS	-		-	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FNB	↓↓↓↓	↓↓↓↓		↑	↓↓↓↓	↓	↓	↓↓↓↓	↓	-	↓	-	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	-
FNT	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↑↑↑↑		↓↓↓↓	↓	↓	↓↓↓↓	↓	-	↓	-	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	-
VPA	↑	↑	↑↑↑↑	↑		?	-	↑↑↑↑	-	-	-	-	↑↑	?	-	↓	-
ESL	-	-	-	↑↑	?		-	-	-	-	-	?	?	?	?	↓	-
LEV	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LTG	-	-	-	-	↓	-	-		-	-	-	↑↑	-	-	-	-	-
LCM	-	-	-	-	-	-	-	-		-	↑↑	-	-	-	-	-	-
PER	-	-	-	-	-	-	-	-	-		↑↑	-	-	-	-	-	-
OXC	↓	-	-	↑↑	↑↑	-	-	↓	-	↓		?	?	?	?	↓	-
RTG	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	?		-	-	-	-	-
RFN	↓	-	-	↑↑	↑↑	?	-	↓	?	-	?	?		?	?	-	-
STP	↑↑↑↑	-	↑↑	↑↑↑↑	↑↑	?	-	?	?	?	?	?	?		?	?	-
TGB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TPM	-	-	-	↑↑	-	?	-	-	-	↓	?	-	?	?	?		-
VGB	-	-	-	↓	-	-	-	-	-	-	-	?	↓	-	-	-	-
ZNS	-	-	?	-	-	?	-	-	?	-	?	?	?	?	?	?	-

? = efeito desconhecido; - = sem efeito na concentração plasmática; ↓↑ = interação complexa; ↓↓ = redução leve a moderada na concentração plasmática; ↓↓↓↓ = redução importante na concentração plasmática; ↑↑ = aumento leve a moderado na concentração plasmática; ↑↑↑↑ = aumento importante na concentração plasmática.

CBZ: carbamazepina; ESM: etossuximida; FNB: fenobarbital; FNT: fenitoína; VPA: valproato; ESL: eslicarbazepina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; LCM: lacosamida; PER: perampanel; OXC: oxcarbazepina; RTG: retigabina; RFN: rufinamida; STP: estiripentol; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; ZNS: zonisamida.

Escolha do Fármaco

A resposta ao tratamento farmacológico varia de acordo com tipo de crise, síndrome

epiléptica, causa subjacente, entre outros fatores. De forma geral, o tratamento farmacológico determina o controle adequado das crises epilépticas em 70% dos pacientes. A resposta positiva ao tratamento inicial prevê melhor prognóstico no controle das crises.

Atualmente, considera-se que não há fármaco antiepiléptico único ideal para o tratamento de primeira linha em todos os pacientes. As escolhas terapêuticas devem levar em conta, além da síndrome epiléptica, a idade, o sexo e as comorbidades.

Vários estudos têm comparado a eficácia dos antiepilépticos no tratamento da epilepsia focal de início recente. O ILAE publicou revisão atualizada das evidências sobre eficácia e efetividade dos fármacos antiepilépticos como monoterapia inicial de crises e síndromes epilépticas. A revisão engloba seis tipos de crises epilépticas conforme a faixa etária e duas síndromes epilépticas. As conclusões foram construídas utilizando 11 metanálises e 64 estudos randomizados controlados. Para evidenciar a eficácia do tratamento de pacientes adultos com epilepsia parcial recente, os autores acrescentaram, às análises prévias, dois estudos recentes de não inferioridade (classe I) que compararam levetiracetam e zonisamida com carbamazepina de liberação controlada em monoterapia; quatro estudos de classe III que compararam carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, fenitoína, topiramato e gabapentina em pacientes de diferentes faixas etárias e diferentes intervalos de tratamento; e quatro metanálises, predominantemente de estudos classe III, que examinaram a eficácia da lamotrigina em comparação com a carbamazepina e da oxcarbazepina com fenitoína ou carbamazepina. Estudo aberto de grande escala comparou carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato em 1.721 pacientes com epilepsia parcial (SANAD *trial*). A análise inicial favoreceu a lamotrigina em comparação com carbamazepina, gabapentina e topiramato. Entretanto, o caráter aberto do estudo e o uso de preparação de carbamazepina de liberação imediata em proporção de pacientes podem ter afetado os resultados. Uma análise *per-protocol* dos dados sugeriu não inferioridade da lamotrigina comparada com carbamazepina para 12 meses de remissão. Os autores concluíram que carbamazepina, levetiracetam, fenitoína ou zonisamida são antiepilépticos eficazes para tratamento inicial de adultos com epilepsia parcial recente e sua indicação está embasada em grau de recomendação A. Estudos de classe III compararam a eficácia e a efetividade de carbamazepina, vigabatrina e zonisamida para tratamento da epilepsia parcial de início recente em crianças. Metanálises comparam oxcarbazepina com fenitoína e lamotrigina com carbamazepina para a mesma indicação. Revisão dos estudos permitiu concluir que somente a oxcarbazepina obteve grau de recomendação A para tratamento da epilepsia parcial de início recente em crianças. O uso de gabapentina ou lamotrigina para tratamento inicial de idosos com epilepsia parcial de início recente está embasado em grau de recomendação A. Para avaliação dos estudos sobre monoterapia inicial de adultos com crises tônico-clônicas generalizadas, os autores examinaram quatro estudos randomizados recentes de classe III e três metanálises na sua maioria de estudos de classe III. Os achados permitiram concluir que o tratamento inicial de pacientes para essa indicação com carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato ou ácido valproico está embasado em grau de recomendação C. Grau de recomendação C também embasam uso de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital

topiramato ou ácido valproico para tratamento inicial de crianças com crises tônico-clônicas generalizadas. Evidências recentes, com grau de recomendação A, embasam o uso de etossuximida e ácido valproico para tratamento de crianças com crises de ausência.

A decisão de iniciar o tratamento com fármaco antiepiléptico dependerá de cuidadosa avaliação da relação risco-benefício para cada paciente e da preferência do mesmo ou dos responsáveis. Em geral, pacientes epilépticos necessitam usar fármacos continuamente por pelo menos 2 anos e, em alguns casos, durante toda a vida. Assim, é fundamental que o tratamento seja otimizado para cada paciente de forma a permitir o melhor controle das crises com o mínimo de efeitos adversos. Conforme definição de epilepsia, a presença de duas crises epilépticas separadas por intervalo de pelo menos 24 horas na ausência de fatores provocativos justifica início da terapêutica. Entretanto, o tratamento poderá ser indicado após crise única se existirem fatores de risco de recorrência.

Os principais fatores a se considerar na escolha de fármaco antiepiléptico são: (a) idade: modifica parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, bem como o tipo de síndrome epiléptica; (b) sexo: a epilepsia no sexo feminino deve levar em conta fatores hormonais, contracepção, gestação e saúde óssea; (c) espectro de atividade dos fármacos antiepilépticos de acordo com o tipo de crise; (d) potencial e perfil de efeitos adversos e contraindicações; (e) interações medicamentosas particularmente no idoso; (f) presença de comorbidades neuropsiquiátricas e efeito dos antiepilépticos nestas situações; (g) custo e disponibilidade dos fármacos.

A monoterapia é sempre recomendada porque reduz chance de efeitos adversos e evita interações farmacológicas. Para a maioria dos fármacos antiepilépticos inicia-se o tratamento com doses baixas, realizando-se incrementos de doses (25%, 50% ou 100% da dose inicial) semanais até o controle das crises, a dose máxima permitida ou o surgimento de efeitos adversos. Quando é necessária a associação de fármacos, recomenda-se que as modificações (doses, suspensão ou acréscimo) sejam feitas com um fármaco de cada vez e, se necessário, com monitorização dos níveis plasmáticos deste. As doses e os intervalos das mesmas em adultos e crianças, os níveis plasmáticos terapêuticos e as formas farmacêuticas dos principais antiepilépticos são apresentados no [Quadro 39-4](#).

Quadro 39-4

Doses e intervalos de dose para adultos e população pediátrica, níveis plasmáticos e formas farmacêuticas dos antiepilépticos

Fármaco	Dose adultos (mg/dia)	Dose pediátrica (mg/kg/dia)	Dose inicial recomendada (mg/dia)	Ajustes (mg)	Intervalo de dose (h)	Nível terapêutico (mcg/mL)	For
Carbamazepina	600 a 1.200	10 a 30	200	100 a 200 a cada 3 dias	8 a 12	4 a 12	Cp Su
Eslicarbazepina	800 a 1.600	NL	400	400 semanalmente	24	ND	Cp
Estiripentol	-	50	20 mg/kg/dia	5 a 10 mg/kg/dia semanalmente	8 a 12		Ca

							sac
Etossuximida	-	15 a 40	250-500	250 semanalmente	24	40 a 100	Xp
Ezogabina/retigabina	600 a 1.200	NL	300	150 semanalmente	8	ND	Cp
Fenitoína	200 a 400	4 a 8	3 a 5 mg/kg/dia	25 semanalmente	8 a 24	10 a 20	Cp Su Ar
Fenobarbital	100 a 200	2 a 6	25	25 a cada 10 a 15 dias	12 a 24	15 a 40	Cp Sol Ar
Gabapentina	900 a 2.400	30 a 50	300	300 a 600 semanalmente	8	4 a 20	Ca Cp
Lacosamida	300 a 400	NL	100	100 semanalmente	12	ND	Cp
Lamotrigina	100 a 500*	1 a 15*	25	25 a cada 15 dias	12 a 24	3 a 20	Cp
Levetiracetam	1.000 a 3.000	14 a 60	250 a 500	250 a 500 semanalmente	12	5 a 50	Sol Cp
Oxcarbazepina	600 a 2.400	15 a 45	300 a 600	300 a 600 semanalmente	12	ND	Cp Su
Perampanel	4 a 12**	NL	2	2 semanalmente	24	ND	Cp
Pregabalina	150 a 600	NL	75 a 150	75 a 150 semanalmente	8	ND	Ca Sol
Rufinamida	3.200	10 a 45	400 a 800 mg ou 10 mg/kg/dia	400-800 ou 10 mg/kg/dia a cada 2 dias	12	ND	Cp Su
Tiagabina	4 a 56	NL	4	4 semanalmente	6 a 12	5 a 70	Cp
Topiramato	400#	5 a 9+	25 a 50	25 a 50 semanalmente	12	3 a 25	Cp
Valproato/ácido valproico/divalproato de sódio	750 a 2.000	20 a 60	250 a 500 ou 10 mg/kg/dia	250 a 500 ou 10 mg/kg/dia semanalmente	8 a 12	50 a 100	Xp Ca
Vigabatrina	3.000	40 a 150	500	500 semanalmente	12	ND	Cp Sac
Zonisamida	100 a 400	-	100	100 a cada 2 semanas	12 a 24	10 a 30	Ca Cp

NL: não aprovado ou liberado para uso na população com idade inferior ou igual a 12 anos; ND: informação não disponível na bibliografia consultada; Cp: comprimido; Cap: cápsula; Xpe: xarope; Sol: solução oral; Susp: suspensão; amp: ampola.

* Doses menores se associação com ácido valproico e maiores se associação com indutores do metabolismo hepático.

** Considerar reajuste de doses se associação com indutores do metabolismo hepático.

Em monoterapia; + como adjuvante.

Estado de mal epiléptico (*status epilepticus*)

Do ponto de vista de definição operacional, estado de mal epiléptico (EME) é uma situação clínica caracterizada por crises convulsivas com duração de cinco minutos ou mais ou episódios recorrentes de convulsões sem retorno ao estado neurológico pré-convulsivo.

O EME é emergência médica que requer pronto diagnóstico e tratamento. Pode ser classificado em convulsivo e não convulsivo de acordo com a presença ou não de abalos de extremidades. Pode ser refratário quando não há resposta ao tratamento com anticonvulsivantes de primeira e segunda linha. Representa 1% de todas as consultas aos serviços de emergência, atingindo taxas de mortalidade entre 9% e 27% na fase aguda, e de 19% a 27% após 30 dias, mesmo com tratamento adequado.

O EME pode acometer indivíduos com ou sem história prévia de epilepsia. A interrupção abrupta do uso de fármacos antiepilépticos é a causa mais comum entre os primeiros. Outras causas incluem: acidente vascular encefálico, traumatismo craniano, tumores, alterações metabólicas (glicose, cálcio, sódio, magnésio etc.), intoxicações, infecções sistêmicas e do sistema nervoso central (SNC).

O EME afeta múltiplos órgãos e requer tratamento em unidade de cuidados intensivos (UCI). As complicações incluem possibilidade de lesão cerebral irreversível (necrose laminar cortical) após crises com duração superior a 30 minutos, arritmias cardíacas, hipóxia, edema pulmonar, pneumonias secundárias relacionadas à aspiração, insuficiência renal por rabdomiólise e mioglobínúria, acidose e outras alterações hidreletrolíticas.

O resumo do manejo farmacológico agudo do EME é apresentado na [Figura 39-2](#). Uma vez estabelecido o diagnóstico de EME, causas metabólicas como hipoglicemia devem ser prontamente manejadas e o paciente deve ser medicado inicialmente com benzodiazepínicos (BZP): lorazepam, diazepam ou midazolam. Uma revisão recente demonstrou que o lorazepam é superior ao diazepam e à fenitoína na cessação de crises epilépticas, apresentando menor risco de permanência de EME grave. Para tratamento pré-hospitalar, o midazolam, por via intramuscular, mostrou-se tão ou mais efetivo do que lorazepam endovenoso quanto à cessação das crises, à frequência de hospitalizações e a admissões na UCI. A via de administração preferencial é a intravenosa, com exceção de situações nas quais essa via está indisponível ou é de difícil acesso, como no atendimento pré-hospitalar. O paciente deve ser mantido preferencialmente em UCI e a recomendação de especialistas é manter o tratamento antiepiléptico endovenoso por 24 a 48 horas mesmo que o EME esteja controlado com o tratamento farmacológico inicial, e após, retirado lentamente.

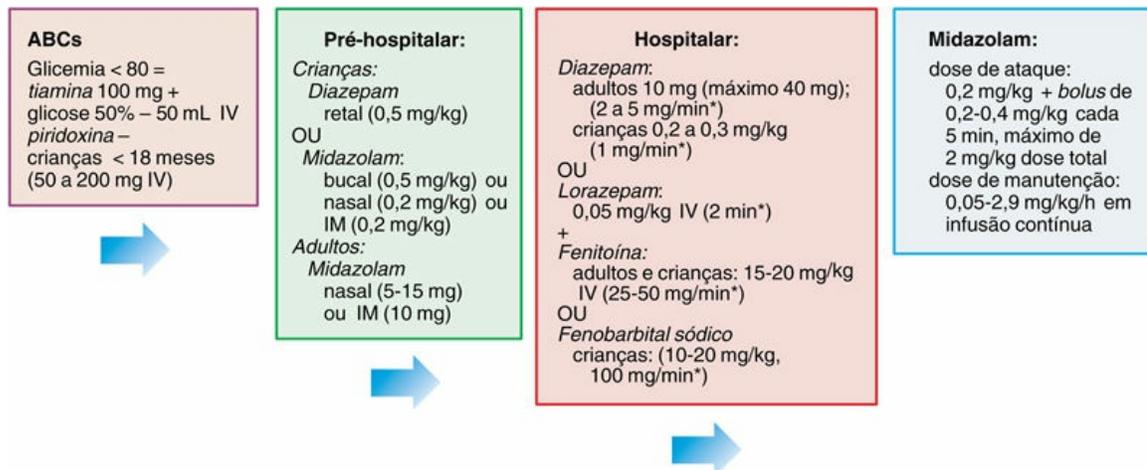


FIGURA 39-2 Resumo do manejo farmacológico agudo do estado de mal epilético (EME).

Embora o tratamento inicial com BZP possa interromper as crises, com latência de 1 a 10 minutos para diazepam, os seus efeitos não se mantêm em longo prazo, com exceção do lorazepam, que tem meia-vida mais longa. Assim, todos os pacientes devem receber antiepiléptico adicional, simultaneamente, para evitar recorrência do EME. Em geral, o fármaco mais utilizado é a fenitoína, ou a fosfenitoína (não disponível no Brasil), exclusivamente por via endovenosa. O controle das crises pode ser obtido após 10 a 30 minutos de infusão. Os efeitos adversos do diazepam são sedação e depressão respiratória. As complicações secundárias ao uso de fenitoína por via endovenosa incluem hipotensão (27%-58%); depressão respiratória (8%-10%) e arritmia cardíaca (7%). O extravasamento da solução de fenitoína para tecidos circundantes pode ocasionar necrose e/ou isquemia distal (síndrome da luva púrpura).

O fenobarbital em solução aquosa pode ser utilizado em crianças em substituição à fenitoína, ou em adultos, como fármaco de segunda escolha, na dose de 10 a 20 mg/kg, por via endovenosa, com velocidade de infusão de 100 mg/minuto. Em altas doses, os efeitos adversos esperados são: hipotensão arterial, depressão respiratória e depressão da consciência, potencializados pela coadministração de BZP.

O ácido valproico (VPA), embora não aprovado pela FDA para esta indicação, mostra-se tão eficaz quanto a fenitoína como fármaco inicial ou nas crises refratárias ao uso de diazepam com poucas complicações cardiovasculares ou depressão da consciência, sugerindo que este fármaco possa ser particularmente útil nos pacientes idosos. Pode ser utilizado na dose de 40 mg/kg IV em 10 minutos.

O levetiracetam e a lacosamida têm sido estudados para tratamento do EME e, embora não aprovados pela FDA para esta indicação, demonstraram perfil favorável de efeitos adversos, sobretudo cardiovasculares e respiratórios, e eficácia variável especialmente nos pacientes com EME não convulsivo.

Se o EME permanecer refratário ou recorrente, deve-se iniciar com administração endovenosa contínua de midazolam. Este fármaco é um BZP de ação rápida cujos principais efeitos adversos são hipotensão, frequentemente exigindo vasopressores, e depressão respiratória. Além disso, a taquifilaxia pode acontecer com relato de

dessensibilização (*downregulation*) dos receptores GABA_A com o uso prolongado. Caso a administração de midazolam não seja eficaz para deter as crises, recorre-se, então ao coma barbitúrico induzido pelo tiopental sódico ou pelo pentobarbital sódico ou a agentes anestésicos como propofol.

Caso clínico

L.F., feminina, 4 anos de idade, hospitalizada por queixa de dor epigástrica aguda e vômitos há 24 horas. Está em uso de valproato (VPA) de sódio há 40 dias em razão de crises de ausência típica acompanhadas de traçado eletroencefalográfico caracterizado por complexos de espícula-onda ritmados a 3 ciclos por segundo de projeção difusa, bilateral e síncrona. Na hospitalização, foram instituídas medidas gerais e fármacos para controle sintomático e a administração de anticonvulsivante foi suspensa. Realizou-se estudo ultrassonográfico do abdome, que revelou aumento difuso do pâncreas e discreto aumento do lobo hepático direito. Exames bioquímicos que demonstraram alterações foram: amilase sérica 3.410 UI/L (normal 140-390 UI/L); lipase 507 U/L (Normal até 190 U/L), transaminase glutâmico-oxalacética 24 UI/L (normal até 15 UI/L). Leucograma revelou aumento do número de neutrófilos e bastonados. Dosagem sérica de valproato revelou níveis de 8ng/mL (níveis terapêuticos de 60-130 ng/mL). Após 24 horas de tratamento, nova dosagem sérica de amilase revelou queda de 50% do valor anterior. Houve melhora clínica progressiva e paciente recebeu alta após 8 dias da hospitalização.

O quadro clínico de L. F. é compatível com pancreatite e hepatotoxicidade induzidas pelo uso de VPA e comprovadas por meio dos exames complementares. Os fármacos são responsáveis por 0,1%-2% de todos os casos de pancreatite aguda em geral de severidade leve a moderada e mortalidade inferior a 1%. Os primeiros casos de pancreatite aguda e de hepatotoxicidade associadas ao uso de VPA em crianças foram descritos, respectivamente, na década de 1970 e 1980 e subsequentemente em várias revisões e séries de casos. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hepatotoxicidade, pancreatite e outras reações adversas sérias induzidas pelo VPA incluem politerapia, idade inferior a 6 anos e doenças metabólicas.

O mecanismo proposto envolvido na fisiopatogenia da pancreatite induzida por VPA envolve a depleção de mecanismos antioxidantes como as enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase e o efeito tóxico direto de radicais livres no tecido pancreático.

Não há critério clínico específico e sensível que permita determinar objetivamente a gravidade do quadro e o prognóstico em crianças. A determinação inicial e seriada da lipase sérica permite confirmar o diagnóstico de pancreatite e acompanhar a evolução do quadro. Além do exame ultrassonográfico, recomenda-se a realização de tomografia abdominal em todos os pacientes com quadro grave, de forma a avaliar a extensão do processo inflamatório e a presença de necrose tecidual e pseudocistos.

O manejo da pancreatite e da hepatotoxicidade induzida por VPA assemelha-se ao de outras formas de pancreatite e hepatite induzidas por fármacos e requer a suspensão do fármaco e medidas de suporte. Para o caso de pancreatite induzida por VPA, a suspensão do fármaco permite o desaparecimento da sintomatologia e a normalização dos níveis enzimáticos já durante a primeira semana de tratamento,

como demonstrado na paciente descrita.

A epilepsia de ausência da infância (EAI) é forma comum de epilepsia idiopática generalizada, representando 10% a 17% dos casos de epilepsia diagnosticados em crianças em idade escolar. Caracteriza-se por múltiplas crises de ausência típica, correspondendo a pausas no comportamento com olhar fixo e tremores palpebrais, acompanhadas de descargas bilaterais, simétricas e sincrônicas de espículas e ondas lentas no eletroencefalograma. As crises tipicamente não são precedidas por aura ou outros pródromos e não se acompanham de confusão pós-ictal. Duram entre 10 e 20 segundos e se repetem várias vezes ao dia. Há predomínio no sexo feminino em proporção de 11,4%:2,5% e, em geral, inicia entre 4 e 7 anos de idade, com pico aos 5 anos.

O prognóstico da EAI em geral é bom, com apenas 7% das crianças permanecendo com crises até os 17 anos. Uma percentagem muito variável (8% a 69%) dos pacientes poderá desenvolver crises epiléticas tônico-clônicas generalizadas mais frequentemente 5-10 anos após o início das crises de ausência. Apesar das características de benignidade, algumas crianças com EAI poderão apresentar problemas de adaptação social, aprendizado e comportamento.

O uso de anticonvulsivante profilático é recomendado porque as crises podem se repetir em grande número ao longo do dia, comprometendo a qualidade de vida e interferindo no funcionamento cognitivo normal.

Os antiepiléticos clássicos, como etossuximida (ESM) e VPA, compõem o tratamento preconizado como primeira escolha. Entretanto, evidências mais recentes têm demonstrado que ESM em monoterapia promove controle completo das crises de ausência em 70% dos pacientes, com perfil de efeitos adversos em geral mais favorável do que o VPA. Um estudo randomizado controlado recente comparando lamotrigina (LTG), ESM e VPA em monoterapia para tratamento de crianças com diagnóstico recente de EAI demonstrou superioridade da ESM em termos de eficácia e tolerabilidade. Assim, a idade de L. F., que a coloca no grupo de risco para efeitos adversos graves pelo VPA, e as evidências de eficácia da ESM apontam para este fármaco como primeira escolha para o tratamento desta paciente. A dose diária preconizada varia entre 750 e 1.500 mg, iniciando-se em geral com uma dose de 250 mg ao dia a intervalos de 24 h e realizando-se incrementos de 250 mg a cada semana até a dose ideal. Os efeitos adversos mais comuns com o uso deste fármaco são alterações gastrintestinais (náuseas, vômitos e dor abdominal), anorexia, soluços, perda de peso, tonturas, cefaleia, sedação e fotofobia. Em geral, esses efeitos são reversíveis e podem ser manejados com a redução da dose, a suspensão do tratamento ou a troca por outro fármaco. Neste último caso, o fármaco de escolha seria VPA ou lamotrigina. O sucesso terapêutico é definido como ausência de crises clinicamente observáveis e, acima de tudo, ausência de crises eletroclínicas durante avaliação eletroencefalográfica. Revisões médicas iniciais semanais ou quinzenais deverão ser realizadas até o completo ajuste de doses, com determinação de níveis séricos por ocasião do ajuste final ou, se necessário, a cada ajuste de dose levando-se em consideração tempo necessário para estabelecimento de concentrações plasmáticas de equilíbrio. Embora sejam raras, reações idiossincrásicas afetando componentes do sangue e funções renal e hepática podem ocorrer, sendo importante

a obtenção do perfil hematológico e das funções renal e hepática previamente ao tratamento e periodicamente após. O eletroencefalograma é importante na monitorização da resposta ao tratamento em razão da boa correlação entre desaparecimento das descargas e controle das crises. A periodicidade de realização do exame deverá ser individualizada para cada paciente.

Situações especiais

Antiepilépticos e epilepsia no gênero feminino

Peculiaridades como equilíbrio hormonal, gestação, aleitamento e menopausa impõem desafios ao tratamento farmacológico da epilepsia no sexo feminino. Vários fármacos antiepilépticos, especialmente os mais antigos, são comprovadamente teratogênicos quando utilizados durante a gestação, já os mais recentes carecem de estudos adequados quanto ao potencial teratogênico. Outros aspectos a considerar são as interações desses fármacos com contraceptivos orais, ciclo menstrual, aleitamento e menopausa.

Antiepilépticos e hormônios femininos

Há evidências de que a oxcarbazepina reduz 50% do estrógeno, 58% da progesterona e 25% da testosterona, enquanto eleva em 30% a desidroepiandrosterona e em 20% a androstenediona. Como a oxcarbazepina aumenta os níveis da globulina carreadora de hormônios sexuais, propõe-se que este seja um dos mecanismos que contribua para os baixos níveis de estradiol e progesterona encontrados durante o tratamento com este fármaco.

Antiepilépticos e anticoncepcionais orais (ACO)

Antiepilépticos tradicionais como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina podem reduzir o efeito dos ACO pela indução metabólica das enzimas hepáticas do CYP450. Antiepilépticos da nova geração, como levetiracetam, gabapentina, zonisamida, lacosamida e retigabina, não alteram as concentrações séricas de etinilestradiol ou de progestógenos exógenos como levonorgestrel. Embora a lamotrigina e o perampanel não alterem as concentrações de estrógenos, o seu efeito sobre progestógenos exógenos pode comprometer a eficácia dos ACO. A oxcarbazepina e a eslicarbazepina reduzem de forma significativa os níveis séricos de etinilestradiol e progestógenos, comprometendo a eficácia dos ACO. O topiramato reduz as concentrações de estrógenos exógenos somente em doses iguais ou acima de 400 mg/dia.

Concentrações séricas de LTG podem ser diminuídas em até 50% com o uso de ACO contendo etinilestradiol, com potencial redução da eficácia anticonvulsivante e necessidade de reajuste de doses. Por outro lado, os ACO contendo somente progestógenos não parecem afetar as concentrações séricas de LTG.

Antiepilépticos, gestação e lactação

As modificações fisiológicas que ocorrem na gestação, iniciando já nas primeiras semanas, favorecem a redução das concentrações séricas dos fármacos antiepilépticos tradicionais. Em relação aos novos antiepilépticos, dados da literatura revelam que níveis séricos de LTG, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina e zonisamida podem sofrer redução de até 60%, particularmente em função do aumento da eliminação renal e da aceleração do metabolismo hepático. Como estas alterações fisiológicas são usualmente revertidas dentro de 1-2 semanas após o parto, as concentrações séricas dos fármacos voltam a subir e as doses devem ser rapidamente revistas para prevenir intoxicações. É importante ressaltar também que o controle das crises epiléticas pode estar comprometido em razão de que vários estudos têm demonstrado até 60% de não adesão aos tratamentos farmacológicos pelas gestantes. Conclui-se que a gestação e o período de pós-parto recente são situações nas quais a realização de dosagens séricas dos fármacos antiepilépticos está formalmente indicada.

Fármacos antiepilépticos são transferidos para o leite materno na proporção inversa de sua ligação à proteína plasmática, lipossolubilidade e peso molecular. A fenitoína, o valproato e a tiagabina têm fração acima de 90% ligada à albumina e atingem baixas concentrações no leite materno. A carbamazepina, o fenobarbital, a oxcarbazepina, a lamotrigina, o topiramato e a zonisamida atingem concentrações baixas a moderadas. A etossuximida, a vigabatrina, a gabapentina, a pregabalina e o levetiracetam não se ligam à proteína plasmática, e espera-se, então, que as concentrações no leite se assemelhem às do plasma. Entretanto, os níveis plasmáticos baixos no recém-nascido indicam eliminação eficiente desses fármacos. Estudos recentes não demonstraram efeitos adversos do levetiracetam, com exceção de relato de caso único de hipotonia e sucção débil em criança cuja mãe estava recentemente sendo tratada com este fármaco. Os recém-nascidos, principalmente os prematuros, apresentam maior risco de intoxicação pelos barbitúricos, manifestada por exemplo com a sedação, e por outros antiepilépticos eliminados por glicuronidação, como lamotrigina e oxcarbazepina, em razão da imaturidade das vias de metabolização. Além disso, particularmente para lamotrigina, a fração livre parece estar mais elevada no plasma do recém-nascido do que no da mãe. Entretanto, pelo menos para topiramato, oxcarbazepina, gabapentina e zonisamida, nenhum estudo tem demonstrado efeitos adversos clinicamente relevantes nas crianças expostas a fármaco através da amamentação. Entre os diversos estudos sobre os efeitos da lamotrigina na lactação, apenas um descreve caso de apneia em recém-nascido cuja mãe estava usando dose elevada do fármaco.

Antiepilépticos e teratogênese

As crianças cujas mães são epiléticas têm maior risco de desenvolvimento de malformações, cuja causa provavelmente seja multifatorial, embora os fármacos antiepilépticos tenham papel maior. Apesar desses riscos, o uso de antiepilépticos é necessário porque as crises epiléticas, principalmente as tônico-clônicas generalizadas, trazem riscos fetais que variam desde comprometimento cognitivo até acidose, hipóxia e morte fetal.

Embora existam inúmeros estudos prospectivos acerca dos efeitos teratogênicos de antiepiléticos tradicionais, como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, valproato, e mais recentemente da lamotrigina, as grandes diferenças entre os mesmos não permitem metanálise. Achado consistente é o de que a carbamazepina e a lamotrigina em monoterapia apresentam taxas de malformações fetais significativamente inferiores às do valproato e possivelmente também do fenobarbital. A inclusão do valproato ao esquema antiepilético politerápico está associada ao aumento significativo do risco comparativamente com os esquemas sem este fármaco. A exposição *in utero* ao valproato também está associada com comprometimento do desenvolvimento cognitivo. Efeitos adversos estruturais e funcionais da exposição *in utero* aos antiepiléticos parece ser dose-dependente, o que reforça a importância de se tentar o uso da menor dose efetiva antes da concepção, independentemente de qual antiepilético esteja sendo empregado.

As informações sobre o potencial teratogênico dos novos antiepiléticos, com exceção da lamotrigina, são insuficientes para comparações com outros fármacos. O [Quadro 39-5](#) sumariza as recomendações para o tratamento da epilepsia nas mulheres em idade fértil. Embora os resultados dos estudos que avaliaram o efeito do uso de ácido fólico na gestação sobre a incidência de malformações, principalmente relacionadas ao fechamento do tubo neural, não permitam estabelecer evidências claras de benefício, recomenda-se iniciar a suplementação de ácido fólico antes da concepção.

Quadro 39-5

Recomendações para uso de antiepiléticos nas mulheres em idade fértil

1. Otimização do tratamento antes da concepção:
 - Esclarecer os riscos de manter o tratamento ou de suspendê-lo
 - Tentar a redução gradual dos antiepiléticos em caso de remissão, baixo risco de recorrência de crises e concordância em assumir os riscos
 - Buscar sempre a monoterapia na menor dose efetiva e mais apropriada ao tipo de epilepsia, evitando o uso de valproato sempre que possível
 - Determinar a concentração plasmática da droga após a otimização das doses
2. Otimização do tratamento durante a gestação:
 - Evitar alterações no esquema terapêutico, principalmente acréscimo ou suspensão de drogas
 - Monitorar níveis plasmáticos

Estado de mal epiléptico na gestação

Cerca de 15% a 30% das mulheres epiléticas apresentam aumento da frequência das crises durante a gestação. Das situações clínicas gestacionais que aumentam o risco de crises, a eclâmpsia é a mais comum e pode ocorrer até 3 semanas após o parto.

Estudo recente evidenciou incidência de 1,8% de EME entre mulheres com epilepsia. Os benzodiazepínicos, como diazepam ou lorazepam, são os fármacos de escolha para o manejo inicial e, na sequência, o magnésio deve ser utilizado na dose de 2 a 4 g/dia, via IV. Caso as crises não sejam interrompidas, o tratamento deve seguir o algoritmo recomendado para adultos em geral, procurando-se evitar o uso de valproato e fenobarbital.

Metabolismo e saúde óssea

A redução da densidade mineral óssea, com risco aumentado de fraturas, é efeito adverso relatado nas mulheres em uso crônico de antiepiléticos. O efeito indutor da fenitoína, do fenobarbital e da carbamazepina sobre enzimas do sistema CYP450 hepático determina o aumento do catabolismo da vitamina D₃ e, secundariamente, a redução nos níveis séricos de cálcio, com elevação dos níveis de hormônio da paratireoide (PTH), levando à reabsorção e à perda progressiva de massa óssea. Os dados são menos consistentes para novos fármacos antiepiléticos, embora a gabapentina tenha sido responsabilizada pelo aumento do risco de fraturas em estudo de coorte retrospectivo.

Antiepiléticos e crianças

A incidência de epilepsia é mais elevada nos extremos de vida. Dados americanos e europeus registram 90-212 casos por 100 mil pessoas durante o primeiro ano de vida. Algumas considerações sobre as recomendações mais recentes para o tratamento das crises epiléticas na infância foram feitas no início deste capítulo. Em geral, os antiepiléticos de primeira geração são aprovados para uso na infância, embora com restrições em relação à idade ou à cronicidade de tratamento, como no caso do valproato e do fenobarbital.

Classicamente, os fármacos antiepiléticos são inicialmente liberados para adultos e após para crianças. Entretanto, um número crescente de fármacos tem sido licenciado para crianças e adultos ao mesmo tempo. Isso é possível em razão de que tem sido reconhecido que a extrapolação de dados de eficácia para a população infantil pode ser possível quando a condição é similar àquela do adulto, por exemplo, no caso das crises focais. Estudos de eficácia baseados em síndromes específicas da infância (e não no tipo de crise) também têm sido altamente positivos, como é o caso do estudo da eficácia do estiripentol e da rufinamida no tratamento da síndrome de Dravet e de Lennox-Gastaut, respectivamente.

Antiepiléticos e idosos

Cerca de 25% dos novos casos de epilepsia ocorrem em indivíduos com idade igual ou

superior aos 65 anos. Assim, a determinação da eficácia e da segurança de fármacos antiepilépticos para esta faixa etária tem sido constante objeto de pesquisa.

Antiepilépticos tradicionais como fenitoína, embora tenham baixo custo e facilidade de administração, apresentam cinética não linear, o que facilita neurotoxicidade e interações com outros fármacos. A carbamazepina apresenta efeito sedativo que pode ser significativo na população idosa e é indutor enzimático hepático, da mesma forma que a fenitoína, podendo acarretar retenção líquida pelo seu efeito antidiurético. A oxcarbazepina, embora seja menos suscetível a interações medicamentosas, induz comprometimento cognitivo que pode exigir a sua suspensão. A lamotrigina apresenta boa tolerabilidade neste grupo etário. Não induz o metabolismo de outros fármacos, não sofre autoindução metabólica e não compromete a cognição. Os efeitos adversos potenciais com a lamotrigina são as reações cutâneas idiossincrásicas e, no idoso, a insônia e o tremor. A gabapentina e, mais recentemente, o levetiracetam têm sido propostos para tratamento da epilepsia parcial em idosos em razão do potencial reduzido para interações medicamentosas e do perfil tolerável para efeitos adversos. Como já citado anteriormente, o uso de gabapentina ou lamotrigina em monoterapia para o tratamento inicial de idosos com epilepsia parcial de início recente está embasado em evidências de nível A.

Referências

- Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical care: status epilepticus review. *Crit Care Clin.* 2014;30(4):751–764.
- Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;30(10): CD010236.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed New York: McGraw-Hill; 2011.
- Foreman B, Hirsch LJ. Epilepsy emergencies: diagnosis and management. *Neurol Clin.* 2012;30(1):11–41.
- Fuchs FD, Wannmacher L, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010-2014.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T. ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54(3):551–563.
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, Clark PO, Capparelli EV, Adamson PC. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;362(9):790–799: 4.
- Matricardi S, Verrotti A, Chiarelli F, Cerminara C, Curatolo P. Current advances in childhood absence epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2014;50(3):205–212.
- Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Seizure.* 2014;23(8):585–591.
- Star K, Edwards IR, Choonara I. Valproic acid and fatalities in children: a review of individual case safety reports in Vigibase. *PLoS One.* 2014;9(10):e108970: 10.
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11(9):803–813.
- Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and

other drugs. *Epileptic Disord.* 2014;16(4):409–431.

Infecções do Sistema Nervoso Central

Rosane Bernardi

Helena Maria Tannhauser Barros

Felipe Vione

A meningite bacteriana pode ser definida como infecção purulenta das meninges e do espaço subaracnóideo, associada à reação inflamatória intensa no sistema nervoso central (SNC), que se manifesta de diferentes formas. Febre, rigidez de nuca e alteração da consciência são os sintomas mais prevalentes, porém não são determinantes para o diagnóstico, com sensibilidade considerada baixa, em torno de 44%. Atualmente, considera-se diagnóstico positivo de infecção do sistema nervoso a presença de pelo menos dois de quatro sintomas: cefaleia, febre, rigidez de nuca ou alteração do estado de consciência.

A população mais afetada pela meningite são crianças entre 1 mês e 5 anos de idade, compreendendo 90% dos casos, seguida pela população de idosos, principalmente aqueles com alguma comorbidade ou estado de imunossupressão. A partir dos anos 1990, com a introdução da vacina conjugada para *Haemophilus influenzae* tipo B, os casos de meningite bacteriana reduziram cerca de 55% nos Estados Unidos. Estudos mais recentes também demonstraram que a incidência de casos de meningite reduziu drasticamente entre a população de infantes, refletindo então na idade média, que passou de 30 anos, em 1998-99, para 42 anos, em 2006-07.

A meningite bacteriana adquirida na comunidade é causada por grande número de patógenos, mas, na maioria dos casos, cinco se destacam como os mais prevalentes, sendo eles: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* do Grupo B (GBS) e *Listeria monocytogenes*. Podemos afirmar que cada faixa etária possui predisposição para determinado patógeno. Na infância, entre neonatos e menores de dois meses, a prevalência da infecção pelo estreptococo do Grupo B é

relativamente maior que nas demais faixas etárias. No adulto, indiscutivelmente, a prevalência é de infecção por *Streptococcus pneumoniae*.

Na suspeita diagnóstica de infecção do SNC, uma das condutas mandatórias é a punção lombar (PL) com análise bioquímica e citológica do líquido cefalorraquidiano. A análise desses parâmetros permite a distinção entre meningite viral, bacteriana ou tuberculosa (Tabela 40-1). Preconiza-se a investigação com o estudo de imagem do SNC, seja a tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética (RNM), antes do procedimento de PL, com o objetivo de prevenir complicações como herniação cerebral. Entretanto, para não retardar o diagnóstico e o tratamento de doença potencialmente fatal, exames de neuroimagem são imprescindíveis somente para aqueles pacientes que apresentam déficit neurológico focal, como paresia de nervo craniano, hemiparesia ou convulsões sinalizando, assim, provável hipertensão intracraniana. Contudo, os exames de imagem auxiliam na prevenção de complicações secundárias à PL, além de contribuírem para a definição do diagnóstico sindrômico e etiológico da lesão no SNC. Áreas de aumento da intensidade do sinal em T2-*Flair* na RNM, principalmente nos lobos frontotemporal, no giro do cíngulo ou no lobo da ínsula, ou ainda áreas que sugerem efeito de massa e aumento da absorção do contraste na tomografia de crânio podem sugerir diagnóstico de infecção do SNC, como encefalites ou abscessos cerebrais/cerebrites.

Tabela 40-1

Principais características bioquímicas e citológicas do líquido cefalorraquidiano (LCR) de acordo com o agente infeccioso

Parâmetros	Normal	Meningite bacteriana	Meningite viral	Meningite tuberculosa
Celularidade (cels/mm ³)	0 a 4	>500	<500	<500
Polimorfonucleares	0	66% a 70%	<34%	<34%
Linfomononucleares	100%	<34%	>66%	>66%
Proteínas (mg%)	40	>40	20 a 80	>100
Glicose (mg%)	>40	<40	>40	<40
Bacterioscopia	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa ou positiva
Cultura	Negativa	Positiva	Negativa	Negativa ou positiva

Tratamento das infecções do SNC

Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico do grupo dos glicopeptídeos produzido pelo *Streptococcus orientalis*. Sua ação antimicrobiana se dá por inibição da síntese da parede bacteriana, inibindo a polimerização ou a reação da transglicosilase. Pela ação direta na síntese da parede celular, a vancomicina tem amplo espectro de ação contra bactérias Gram-positivas. Entretanto, praticamente todas as bactérias Gram-negativas são resistentes aos glicopeptídeos em razão do grande tamanho da molécula, dificultando a

penetração na membrana celular externa destas bactérias.

A mensuração do espectro de ação contra as bactérias Gram-positivas se dá por meio da concentração inibitória mínima (MIC, do inglês *minimal inhibitory concentration*). Considerando os patógenos Gram-positivos que mais frequentemente se relacionam com as infecções no SNC, cepas de *Staphylococcus aureus*, consideradas sensíveis, possuem MIC menor ou igual a 2 µg/mL, e de *Streptococcus pneumoniae*, MIC de 0,01 a 1 µg/mL.

A vancomicina é pouco absorvida por via oral, sendo esta via reservada para casos de colite pseudomembranosa causada pelo *Clostridium difficile*. Assim, nas infecções do SNC, é administrada por via parenteral ou intratecal. Em adultos, a dose intravenosa de 1 g de vancomicina atinge concentrações plasmáticas de 157 a 30 µg/mL 1 hora após sua infusão. A vancomicina distribui-se em vários líquidos corporais, inclusive no líquido cefalorraquidiano (LCR), quando há inflamação das meninges, uma vez que a barreira hematoencefálica, não inflamada, dificulta a penetração de fármacos no SNC.

A ampola de vancomicina para uso parenteral deve ser diluída e administrada por infusão ao longo de pelo menos 1 hora para evitar alguns efeitos adversos considerados graves como nefro e ototoxicidade. A posologia recomendada para uso adulto é de 30 a 45 mg/kg, fracionada em 2 a 3 doses. É importante salientar que, no tratamento da meningite, doses mais elevadas de vancomicina se justificam pela baixa absorção deste fármaco no SNC, sendo necessária monitorização da sua concentração sérica para obtenção de faixa terapêutica adequada de 15 a 20 µg/mL. Doses para pacientes que possuem comprometimento renal devem ser ajustadas conforme depuração da creatinina endógena (DCE).

A hipersensibilidade à vancomicina produz exantema cutâneo disseminado e até anafilaxia, sendo importante efeito adverso. A infusão rápida está associada ao aparecimento de rubor, taquicardia e exantema cutâneo, principalmente facial, descrito como “síndrome do pescoço vermelho” ou, do inglês, *red neck syndrome*. Essa reação adversa não é efeito tóxico direto do fármaco, mas resulta da estimulação da liberação de histamina pelos mastócitos. A ototoxicidade está associada a concentrações séricas muito elevadas (acima de 60 µg/mL), e a nefrotoxicidade, a concentrações séricas acima de 25 µg/mL, causando necrose tubular aguda.

Betalactâmicos

Para abordagem do tratamento das infecções do SNC, os antibióticos betalactâmicos são a classe mais importante de fármacos. São os antimicrobianos mais antigos, introduzidos no mercado a partir da década de 1940, com a descoberta da penicilina. Atuam inibindo a síntese da parede bacteriana e ativando as autolisinas, além de outros mecanismos que lhe conferem efeito bactericida. Esta classe de fármacos se subdivide em quatro subgrupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos, dos quais abordaremos as penicilinas e as cefalosporinas comumente utilizadas no tratamento da meningite bacteriana.

Ampicilina

A ampicilina é uma aminopenicilina bactericida ativa sobre microrganismos Gram-

positivos e Gram-negativos, sendo sua principal indicação o combate de infecção causada pela *Listeria monocytogenes*. É estável em meio ácido, sendo bem absorvida via oral. Para o tratamento das infecções mais graves, incluindo meningite bacteriana, o uso parenteral de ampicilina é a regra. Sua concentração sérica deve estar acima da concentração inibitória mínima para o patógeno em questão, e a posologia deve ser de 2.000 mg a cada 6 horas. Para pacientes que possuem alguma injúria e comprometimento da função renal, o ajuste de dose se faz necessário conforme a DCE.

Reações adversas das aminopenicilinas são inúmeras, sendo hipersensibilidades, como angioedema e anafilaxia, as mais graves (Tabela 40-2). São descritas mesmo em pacientes não expostos previamente a essa classe de fármacos e há risco de reação cruzada de anticorpos para outros betalactâmicos.

Tabela 40-2

Farmacocinética dos antimicrobianos e seus efeitos adversos

Antimicrobiano	Meia-vida (horas)	Eliminação	Efeitos adversos comuns	Efeitos adversos raros
Penicilina G cristalina	0,5	Renal	Diarreia, náuseas e vômitos Erupções morbiliformes	Flebite e tromboflebite Anafilaxia
Ampicilina	1 a 2	Renal	Broncospamo Urticária Angioedema	Hipotensão ou choque
Ceftriaxona	8	Renal	Diarreia, náuseas e vômitos Hemorragia Nefrotoxicidade Hepatotoxicidade	Flebite e tromboflebite Pseudolitíase biliar Reação tipo dissulfiram
Vancomicina	5 a 11	Renal	Febre, calafrios e flebite no sítio de administração Síndrome do Homem Vermelho (infusão rápida)	Dor e espasmos musculares Ototoxicidade Nefrotoxicidade Alterações hematológicas (uso prolongado)
Cloranfenicol	1,6 a 3,3	Hepática	Náuseas e vômitos, diarreia, gosto desagradável na boca, supressão medular dose-dependente	Aplasia de medula óssea Síndrome do “bebê cinzento” Neurite óptica

Ceftriaxona

A ceftriaxona é uma cefalosporina de terceira geração que possui amplo espectro contra bactérias aeróbicas Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo bactérias betalactamase resistentes. É usada no tratamento da meningite bacteriana de adultos e crianças não imunossuprimidos, associada à vancomicina e à ampicilina na terapêutica empírica. Seu espectro de ação inclui meningite por *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* sensível e bactérias entéricas Gram-negativas. Apresenta meia-vida plasmática de aproximadamente 1 hora, sendo necessária administração a cada 4 a 8h para infecções graves. Possui amplo volume de distribuição e boa penetração na barreira hematoencefálica inflamada, atingindo concentrações ótimas no LCR. A excreção das

cefalosporinas se dá principalmente por via renal, sendo necessário ajuste de dose para pacientes com alguma perda de função renal.

Cloranfenicol

O cloranfenicol foi sintetizado na década de 1940 a partir do fungo *Streptomyces venezuelae*. Sua ação antimicrobiana se dá pela ligação à subunidade ribossômica 50S bacteriana, inibindo a síntese proteica. Tem amplo espectro contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, anaeróbios, *Mycoplasma* spp. e *Rickettsia* spp. Embora tenha ação bacteriostática contra a maioria das bactérias, atua como bactericida contra os principais patógenos relacionados à infecção do SNC, entre eles: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*. É altamente lipossolúvel, tendo ótima penetração no SNC, tornando seu uso indicado em meningites. Além de ser um antibiótico muito acessível (e barato), apresenta suspensão oleosa de ação prolongada, podendo ser usado pela via intramuscular. É alternativa válida em surtos de meningite, principalmente nos países em desenvolvimento, tendo indicação pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 1995. O uso do cloranfenicol no tratamento das epidemias de meningite não se mostrou inferior ao uso de cefalosporinas de terceira geração, como ceftriaxona.

O uso parenteral do cloranfenicol é de escolha para o tratamento das infecções do SNC, sendo o succinato de cloranfenicol o pró-fármaco empregado. A posologia deve ser de 50 mg/kg/dia para crianças, fracionada a cada 6 horas. Concentrações plasmáticas semelhantes são obtidas após administração intramuscular ou intravenosa. O succinato sódico de cloranfenicol é hidrolisado por esterases, dando origem ao fármaco livre no plasma, no fígado, nos pulmões e nos rins. Até 30% do fármaco pode ser eliminado por depuração renal antes de sofrer hidrólise, reduzindo sua biodisponibilidade total. O restante sofre metabolismo hepático por conjugação a glicuronídeo inativo que é eliminado na urina por filtração e secreção. Em neonatos, as funções renal e hepática imaturas e a atividade reduzida das esterases podem aumentar os níveis plasmáticos e causar toxicidade. Pacientes com comprometimento da função hepática, como na cirrose hepática, têm redução da depuração do cloranfenicol e necessitam de reajuste das doses. Sua concentração no LCR atinge, em média, 60% da concentração plasmática (variação de 45 a 99%) na presença ou não de meninges inflamadas. Distribui-se amplamente e está presente na bile, no leite e na placenta.

O uso do cloranfenicol está limitado aos países em desenvolvimento ou pacientes com alergia aos betalactâmicos. Na meningite pneumocócica, o cloranfenicol pode não eliminar completamente a infecção, principalmente de cepas que são penicilina-resistentes. Nesses casos, é indicado realizar punção lombar a cada 2 a 3 dias com controle bioquímico e citológico do líquido.

O cloranfenicol não é primeira escolha para tratamento de meningites bacterianas em razão dos seus efeitos adversos hematológicos importantes. Em doses superiores a 4 g/dia ou níveis séricos acima de 25 µg/mL podem-se observar leucopenia, trombocitopenia, anemia ou até mesmo pancitopenia. Os efeitos desaparecem com a suspensão da medicação. Mais raramente, 1 a cada 40.000 casos pode apresentar aplasia de medula óssea – efeito idiossincrático, geralmente de início tardio e relacionado ao

uso oral deste fármaco. Efeitos adversos hematológicos parecem estar relacionados à metabolização do cloranfenicol em di-hidrocloranfenicol, um composto tóxico, por bactérias do intestino. Assim, indivíduos predispostos e mais suscetíveis aos efeitos tóxicos desses metabólitos desenvolvem aplasia. A síndrome do “bebê cinzento” ocorre geralmente pelo uso de cloranfenicol em pacientes neonatos prematuros, embora possa acometer também pessoas de mais idade. É causada por acúmulo de cloranfenicol não metabolizado, resultante da deficiência da glicuronil transferase hepática e caracterizada por distensão abdominal, vômitos, taquidispneia, hipotermia, hipotonia e choque. O tratamento é difícil e cerca de 50% dos pacientes que desenvolvem a síndrome evoluem a óbito. A neurite óptica pode ocorrer em pacientes que fazem uso prolongado deste antimicrobiano.

A [Tabela 40-3](#) sumariza o tratamento antimicrobiano das meningites bacterianas conforme o agente infeccioso.

Tabela 40-3

Tratamento antimicrobiano da meningite bacteriana conforme o agente infeccioso

Etiologia	Esquema terapêutico	Dose	Intervalo/Tempo
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G cristalina Ampicilina	20 a 24 milhões UI/kg/dia 12 g/dia	4 h/7 a 10 dias 4 h/7 a 10 dias
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina	12 g/dia	4 h/7 a 10 dias
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (resistente à penicilina)	Ceftriaxona + Vancomicina	4 g/dia + 2 g/dia	12 h/10 a 14 dias 6 h/10 a 14 dias
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona	4 g/dia	12 h/7 a 10 dias
Streptococo grupo B (GBS)	Ampicilina	12 g/dia	4 h/7 a 10 dias

Caso clínico

P.R., masculino, 49 anos, é trazido por familiares à emergência de hospital terciário de Porto Alegre, RS, em razão de sonolência progressiva há 4 dias, com dificuldade de realizar atividades diárias como higiene e alimentação e surgimento de quadro confusional acompanhado de febre há 2 dias. História prévia revela: diabetes tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica em tratamentos regulares; nefropatia crônica em diálise 3 vezes por semana. Exame físico realizado no momento da chegada do paciente à emergência revela mucosas hipocoradas e ressecadas, temperatura axilar de 37,9°C, pressão arterial sistólica de 160 mmHg e diastólica de 108 mmHg, eupneia, taquicardia leve, ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações. Ao exame neurológico, paciente revela-se alerta, sem interação com examinador, com tremores de extremidades e agitação psicomotora que não permite exame fundoscópico adequado. As pupilas são isofotorreagentes. Não há assimetrias faciais e a força muscular é grau IV simetricamente. Há sinais francos de irritação meníngea com rigidez de nuca presente.

É realizada PL que revela pressão de abertura de 250 mmHg e líquido de aspecto levemente turvo e xantocrômico. Os principais resultados dos exames laboratoriais e da análise líquórica são apresentados na Tabela 40-4.

Tabela 40-4**Principais resultados de exames laboratoriais do paciente**

Exames complementares	Resultado	Valores de referência
Glicemia	201 mg/dL	70 a 99 mg/dL
Ureia	115 mg/dL	15 a 45 mg/dL
Creatinina	7,8 mg/dL	0,3 a 1,3 mg/dL
Sódio	127 mEq/L	135 a 145 mEq/L
Potássio	7,9 mEq/L	3,5 a 5,4 mEq/L
Cálcio iônico	4,9 mg/dL	4,0 a 4,8 mg/dL
Fósforo inorgânico	4,7 mg/dL	2,5 a 5,0 mg/dL
CO ₂ total	18,8 mEq/L	21 a 32 mEq/L
Hb	8,7 g/dL	12,8 a 17,8 g/dL
Htc	24%	69 a 53%
Leucócitos	13.450 u/L	3.600 a 11.000
Basófilos	0,1%	0 a 220
Neutrófilos	91%	1.500 a 7.000
Linfócitos	3%	1.000 a 4.500
Plaquetas	174.000	150.000 a 440.000
Líquor	Antes da centrifugação: Aspecto: ligeiramente turvo Cor: levemente xantocrômico Após centrifugação: Aspecto: límpido Cor: incolor Glicose 10 mg/dL Proteínas 1.732,1 mg/dL Eritrócitos 240/μL Células totais 3.2800/μL Eosinófilos 0% Basófilos 0% Neutrófilos 83% Linfócitos 15% Monócitos 2% Macrófagos 0% Lactato 15 mmol/L	60% a 70% da glicemia 12 a 45 mg/dL 0 a 5/ μL 0 a 5/ μL Neutrófilos: 0 a 2% Linfócitos: 63% a 99% Monócitos: 3 a 37% Macrófagos: raros

Hb: hemoglobina; Htc: hematócrito.

O paciente evolui com deterioração do quadro neurológico e sinais de hipertensão intracraniana. É realizada RNM que revela sinais de cerebrite com abscesso na região têmporo-occipital à esquerda, inclusive com presença de componente inflamatório (pus) junto aos cornos occipitais dos ventrículos laterais (Figura 40-1). Há ectasia do sistema ventricular supratentorial e áreas hiperintensas comprometendo os sulcos entre os giros corticais indicando patologia meníngea. Com base principalmente nos achados da RNM, o diagnóstico sugerido para o referido paciente foi de cerebrite e abscesso cerebral. Achados liquóricos de hipoglicorraquia, hiperproteiorraquia, aumento da celularidade às custas de neutrófilos e aumento do lactato sugerem fortemente infecção bacteriana do SNC e podem ser encontrados nos casos de cerebrite e abscesso cerebrais, muito embora não exista quadro liquórico característico ou patognomônico nestas situações. Tratamento empírico com vancomicina e ceftriaxona é iniciado.

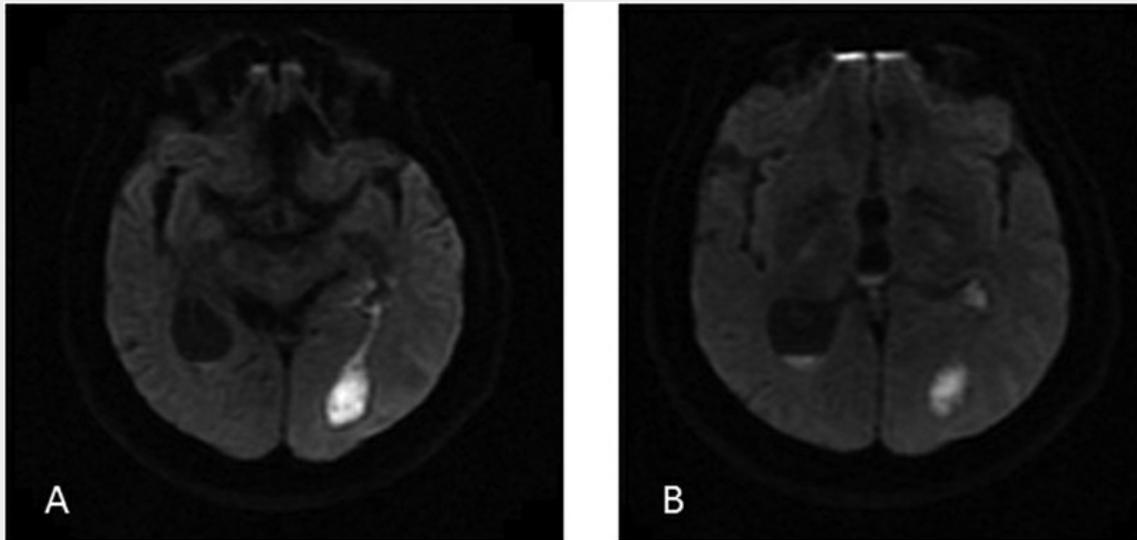


FIGURA 40-1 Estudo de ressonância magnética mostra sinais de cerebrite com abscesso na região têmporo-occipital (**A**) à esquerda inclusive com presença de componente inflamatório (pus) junto aos cornos occipitais dos ventrículos laterais (**B**). Ectasia do sistema ventricular supratentorial. Áreas hiperintensas na sequênci ponderada em T2 e *flair* comprometendo os sulcos entre os giros corticais indicando patologia meníngea associada.

Cerebrites e abscessos cerebrais desenvolvem-se a partir de três fontes principais: disseminação a partir de foco pericraniano contíguo (seios paranasais, mastoides, ouvido médio ou foco dentário), disseminação hematogênica (abscessos pulmonares, endocardites, infecções cutâneas, infecções intra-abdominais) e inoculação direta (traumatismo craniano ou neurocirurgia). Resultam de fatores predisponentes, destacando-se imunossupressão de qualquer etiologia, sendo insuficiência renal crônica e procedimento de hemodiálise os fatores de risco associados ao desenvolvimento de cerebrite e abscesso cerebral no paciente citado, cuja via de disseminação mais provável foi a hematogênica. Há controvérsias principalmente com respeito ao tratamento neurocirúrgico das cerebrites e dos abscessos cerebrais. Entretanto, é consenso que, uma vez estabelecido o diagnóstico, antibióticos de amplo espectro com boa penetração líquórica e que ofereçam ampla cobertura para germes aeróbicos e anaeróbicos devem ser iniciados imediatamente. A sepse bacteriana é complicação grave dos procedimentos crônicos de hemodiálise, em geral secundária à infecção no local do acesso vascular. Na maioria dos casos, o agente infeccioso é o *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA) seguido por bacilos Gram-negativos. Considerando-se que este agente tem sido descrito em associação com quadros de cerebrite e hemodiálise, a vancomicina é o agente de escolha no tratamento empírico do paciente em questão, em associação com ceftriaxona, já que o espectro de ação da vancomicina é limitado a Gram-positivos. A Tabela 40-5 resume alguns dos principais agentes associados com cerebrite e/ou abscesso cerebral por ocasião de condições clínicas predisponentes.

Tabela 40-5**Flora bacteriana associada com cerebrite e/ou abscessos cerebrais conforme o cenário clínico**

Tecido de origem	Agente infectante
Infecções intra-abdominais/pélvicas	bacteroides, <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Fusobacterium sp</i> , actinomicetos, <i>Prevotella melaninogenica</i>
Infecções urinárias	Enterobactérias e pseudômonas
Infecções pulmonares piogênicas	Estreptococos, actinomicetos, <i>Fusobacterium sp</i>
Endocardites	<i>Streptococcus aureus e viridans</i>
Trauma craniano penetrante e neurocirurgia	Estafilococo (<i>aureus</i>)
Sinusites, otite média	Estreptococos, <i>haemophilus</i> , bacteroides e <i>Fusobacterium sp</i>
Otites	Bacteroides, estreptococos, pseudômonas
Infecções dentárias	Estreptococos e bacilos Gram-negativos
Imunossupressão	Toxoplasma, nocárdia, listéria, micobactérias, fungos

É necessário ajuste de dose da vancomicina para pacientes com comprometimento da função renal. Nesses casos, o ajuste adequado se dá pela concentração sérica do fármaco, objetivando mantê-la sempre acima da MIC para o patógeno. Para pacientes em diálise, o uso de dose de 1 g pode manter concentrações séricas adequadas até 5 dias após a administração. A frequência de administração, porém, dependerá do fluxo de membranas utilizado na diálise. Por exemplo, em diálise de alto fluxo são necessárias doses de manutenção do fármaco, uma vez que cada seção de diálise pode depurar eficientemente a vancomicina. É consenso na literatura a necessidade de monitorização da vancomicina sérica para ajuste de doses em tais pacientes.

Até o fechamento desta edição da obra não havia diretrizes disponibilizadas ou consenso brasileiro pelas respectivas sociedades ou associações acerca do tratamento das infecções no sistema nervoso central. A literatura disponível nos remete ao tratamento empírico da meningite bacteriana, como a associação de vancomicina e ceftriaxona. Apesar de alguns serviços no Brasil contestarem o uso empírico dos glicopeptídeos em razão de que as bactérias que causam estas infecções se mostraram sensíveis aos betalactâmicos, não encontramos nenhum estudo publicado que embasasse estes dados no que tange ao tratamento de infecções no SNC. Cada vez mais, o uso da vancomicina como terapêutica empírica no tratamento das infecções do sistema nervoso tem sido empregado satisfatoriamente e principalmente associado a casos graves ou pacientes que mantêm algum contato direto com instituições de saúde.

Visto que a resposta clínica é melhor preditora, punções lombares para controle evolutivo não estão indicadas, a não ser que haja piora clínica ou ausência de resposta após 48 horas de antibioticoterapia apropriada. Esta recomendação é fundamental nos casos de meningites por Gram-negativos, pneumococo ou uso de corticoide em associação com o esquema de antimicrobianos. A duração do tratamento dependerá do agente infeccioso identificado ou suspeito, bem como da

resposta clínica, sendo que em geral preconiza-se o seguinte: sete dias de tratamento para meningites por *Haemophilus influenzae*, 14 dias para pneumococo e 21 dias para *Listeria monocytogenes*.

Profilaxia

Na prevenção primária para contactantes próximos de pacientes que foram diagnosticados com meningite meningocócica, a quimioprofilaxia está indicada. Contactantes próximos são definidos como aqueles que mantiveram contato com secreções da orofaringe, mesmo apenas com beijo, brinquedos levados à boca, bebidas ou cigarros. Nesses casos, rifampicina (600 mg a cada 12 horas, por 2 dias, em adultos, e 10 mg/kg, a cada 12 horas, por 2 dias, em crianças maiores de 1 ano), azitromicina (500 mg) ou dose única de ceftriaxona (250 mg) estão indicadas como tratamento quimioprofilático.

Outras medidas

Na farmacoterapia das doenças infecciosas, apesar de paradoxal, o uso de glicocorticoides também possui papel especial. Nas crianças com infecções meníngeas por *Haemophilus influenzae* tipo B, seu uso está associado à redução das sequelas neurológicas e à perda auditiva. Deve ser utilizada na dose de 0,4 mg/kg/dose antes da administração da primeira dose do antibiótico. Nos adultos, o uso de dexametasona na dose de 10 mg por via intravenosa 20 minutos antes da primeira dose do antimicrobiano demonstrou, em estudos prospectivos, diminuir as sequelas neurológicas em infecção meníngea por pneumococo. O mesmo não foi comprovado quando a primeira dose de dexametasona foi administrada após 6 horas do início do antibiótico. Há necessidade de atenção especial no uso da dexametasona nos pacientes que utilizam terapia empírica com vancomicina, pois o emprego do glicocorticoide pode diminuir a penetração da vancomicina pela barreira hematoencefálica e retardar a sua ação.

Além disso, os glicocorticoides também estão indicados no choque séptico como terapia adjuvante. Apesar de os estudos não comprovarem benefício da hidrocortisona isolada na terapia da bacteremia por Gram-negativos, as diretrizes atuais sugerem introdução dos glicocorticoides em doses fisiológicas (hidrocortisona 100 mg a cada 8 horas) nos pacientes cuja pressão arterial não é mantida com medidas como desafio hídrico e fármacos vasopressores.

Situações especiais

Pediatria

A meningite em crianças até 30 dias de vida, em razão da imaturidade do SNC, manifesta-se clinicamente com início abrupto de febre, redução da atividade e da alimentação, irritabilidade ou sonolência. Podem ocorrer ainda crises convulsivas e abaulamento da fontanela. Além disso, o líquido apresenta modificações peculiares a

esta faixa etária que devem ser levadas em consideração. Nas crianças pequenas, o não desenvolvimento da linguagem falada e a compreensão imatura impedem o relato de sintomas, dificultando o diagnóstico de quaisquer doenças.

Se o diagnóstico de meningite bacteriana é suspeitado ou estabelecido, o tratamento empírico com antimicrobianos deve ser iniciado imediatamente. A escolha do antimicrobiano deverá levar em conta os agentes infecciosos mais comuns para a faixa etária (Tabela 40-6). É importante considerar que a ceftriaxona deve ser evitada no recém-nascido em razão da imaturidade hepática e da capacidade deste fármaco de deslocar a bilirrubina da albumina plasmática e aumentar o risco de desenvolvimento de encefalopatia bilirrubínica.

Tabela 40-6

Tratamento antimicrobiano conforme faixa etária e agente infeccioso mais comum

Faixa etária	Agentes mais comuns	* Antimicrobiano de escolha
0-28 dias	Estreptococos grupo B; <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , Gram-negativos	Cefotaxima 50 mg/kg/dose a cada 12 h (1ª semana) 50 mg/kg/dose a cada 8 h (2ª a 4ª semana) + Ampicilina 150 mg/kg a cada 6 ou 8 h
>1 mês até 3 meses	Estreptococos grupo B, Gram-negativos, pneumococo, meningococo	** Ceftriaxona 100 mg/kg, 1 ou 2 vezes ao dia
>3 meses até 3 anos	Pneumococo, meningococo, estreptococos grupo B, Gram-negativos	** Ceftriaxona 100 mg/kg, 1 ou 2 vezes ao dia
>3 anos	Pneumococo, meningococo	** Ceftriaxona 100 mg/kg, 1 ou 2 vezes ao dia

* Via intravenosa.

** Associar vancomicina na suspeita de pneumococo resistente à cefalosporina: 15 mg/kg/dose a cada 8h; máximo de 2g/dose; fazer a monitorização sérica da vancomicina antes da 4ª ou 5ª dose (concentração sérica-alvo = 15-20 µg/mL).

Idosos

Clinicamente, as meningites nos idosos podem se manifestar de forma diversa dos adultos e crianças maiores. Conforme estudos recentes, a febre estava ausente em 30% dos pacientes e a rigidez de nuca e a cefaleia em até 50%. Vômitos ocorreram em 37% e alteração do nível de consciência em 73% dos pacientes examinados. Conseqüentemente, a ocorrência irregular destes sintomas clássicos pode retardar o diagnóstico. Nesta faixa etária deve ser sempre levado em consideração o risco de infecção por *Listeria monocytogenes*. Assim, a inclusão de ampicilina ao regime antimicrobiano deverá ser considerada. Se o esquema incluir vancomicina (na suspeita de MRSA e/ou pneumococo resistente), é importante lembrar que o envelhecimento determina perda importante da função renal, que poderá não se expressar adequadamente pela determinação da creatinina sérica. Por isso, recomenda-se a

utilização de método mais preciso, como a determinação da depuração da creatinina endógena.

Referências

- Brouwer, Matthijs C. Tunkel, Allan R. McKhannII, Guy M. Van de Beek, Diederik. Brain Abscess. *N Engl J Med* 371.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
- De Gans J, Van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347:1549.
- Fuchs FD, Wannmacher L, eds. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010-2014.
- Goldman L, Schaefer AI. *Goldman's Cecil medicine*. 24th. ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
- Longo DL, ed. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- Thigpen MC, et al. eds. Bacterial Meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364:2016.
- Van de Beek D, et al. eds. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med*. 2006;354:44.

Farmacologia da Úlcera Péptica

Pedro Mateus Ferrarin

Rosane Gomez

Angelo Zambam de Mattos

A incidência anual de doença ulcerosa péptica é de 0,14% a 0,19% em países desenvolvidos. Suas principais causas são a infecção pela *Helicobacter pylori*, bactéria presente no trato digestório em mais de 50% da população mundial, e o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), ambos fatores de risco independentes para o desenvolvimento de úlceras pépticas.

Desde sua identificação em 1983, o *H. pylori* tem sido associado à patogênese da úlcera péptica, entre outras complicações. É uma bactéria Gram-negativa encontrada na superfície da mucosa gástrica, onde produz inflamação crônica. A contaminação costuma ocorrer nos primeiros anos de vida, e 85% dos indivíduos infectados não desenvolverão complicações relacionadas à bactéria. Fármacos que inibem a síntese de prostaglandinas, como AINE ou corticoides, aumentam a chance de evento adverso gastrointestinal em cerca de 2,7 vezes, especialmente em pacientes de alto risco, como aqueles com mais de 60 anos de idade ou com história prévia de comprometimento gastrointestinal.

Os AINE podem causar úlceras gástricas ou intestinais, que ocorrem em cerca de 15%-30% dos pacientes em uso regular. Podem ocorrer úlceras únicas ou múltiplas e as mesmas podem ser acompanhadas por perda sanguínea gradual, levando a anemias, ou por hemorragias volumosas, com risco de morte. O risco é aumentado pela contaminação concomitante por *H. pylori*, pelo consumo excessivo de bebidas alcoólicas ou pelo uso de corticoides. Embora os inibidores seletivos da cicloxigenase 2 (COX-2 – coxibs) possam apresentar menor risco de induzir úlceras gástricas do que doses efetivas equivalentes de AINE não seletivos, o uso em longo prazo não elimina o risco

de complicações digestórias e aumenta riscos cardiovasculares, não parecendo a melhor alternativa em substituição aos AINE não seletivos. De forma semelhante, o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) com revestimento entérico ou em formulações tamponadas pode não reduzir substancialmente o risco de doenças gastrintestinais. Além disso, o uso de inibidores de bombas de prótons (IBP) parece reduzir mais o risco de recorrência de úlceras em usuários de AINE do que a erradicação do *H. pylori*, o que seria útil principalmente em uso profilático para pacientes em início de tratamento com AINE.

Pelo menos dois mecanismos explicam a lesão gástrica por AINE. A inibição da cicloxigenase 1 (COX-1) nas células epiteliais gástricas reduz a síntese de prostaglandinas, que, atuando como agonistas em receptores PGI₂ e PGE₂ gástrico, aumentam a produção de muco e liberação de bicarbonato de sódio por células especializadas, próximas às parietais. A produção e a manutenção de barreira mucosa, associadas ao aumento do pH (6 a 7) próximo à superfície epitelial, garantem o efeito citoprotetor das prostaglandinas endógenas ou de seus agonistas, como o misoprostol. Outro mecanismo decorre da irritação local sobre a mucosa causada pelo fármaco administrado via oral, levando à difusão retrógrada do ácido na mucosa e à lesão tecidual. O AAS, por exemplo, apresenta efeito revulsivo e queratolítico em contato direto com qualquer superfície mucosa.

As lesões ulcerosas comumente afetam o estômago e o duodeno. O principal sintoma é a epigastralgia, tipicamente em queimação, ocorrendo mais à noite, após jejum prolongado, podendo ser aliviada pela ingestão de alimento ou pelo uso de antiácidos. A dor pode ser acompanhada de sensação de plenitude gástrica. Início recente de epigastralgia em paciente com mais de 55 anos de idade, história familiar de câncer do trato digestório superior, sangramento digestivo, anemia ou ferropenia, icterícia, presença de adenomegalia supraclavicular esquerda (linfonodo de Virchow), existência de massa abdominal palpável, vômitos persistentes, disfagia e perda de peso são sinais de alarme, que denotam maior risco de neoplasia e indicam mais fortemente a realização de endoscopia digestiva alta. Suas principais complicações são hemorragia digestiva e perfuração de víscera oca. Em casos de úlcera gástrica é obrigatório o diagnóstico diferencial de adenocarcinoma gástrico, pela realização de biópsias da lesão ulcerada e pelo controle endoscópico em cerca de 8 semanas. O tratamento da úlcera péptica visa à eliminação dos sintomas, à cicatrização da lesão e à prevenção das complicações.

Fármacos utilizados no tratamento da doença ulcerosa péptica

Os grupos farmacológicos utilizados no tratamento da doença ulcerosa péptica são os IBP, alguns antibióticos e citoprotetores.

Inibidores de bomba de prótons (IBP)

Os IBP são os mais potentes supressores da acidez gástrica, o que fazem ao inibirem a enzima H⁺/K⁺-ATPase gástrica (bomba de prótons). Em doses usuais, suprimem 80% a

95% da secreção ácida. Os IBP atualmente disponíveis incluem omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, esomeprazol (isômero-S do omeprazol), dexlansoprazol (enantiômero-R do lansoprazol) e pantoprazol di-hidratado associado a magnésio. Embora alguns IBP tenham meia-vida mais longa, todos eles têm eficácia equivalente se usados em doses comparáveis (Tabela 41-1).

Tabela 41-1

Características farmacocinéticas dos principais inibidores de bomba de prótons

	Omeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol
Via de administração	VO ou EV; se por sonda nasogástrica, administrar com suco ácido	VO	VO	VO e EV	VO e EV Pode ser administrado por sonda nasogástrica
Apresentação	Cápsulas: 10, 20 e 40 mg Ampola: 40 mg	Cápsulas 15 e 30 mg	Comprimidos revestidos: 10 e 20 mg	Comprimidos revestidos: 20, 40 mg Ampola: 40 mg	Comprimidos revestidos: 20 e 40 mg Ampola: 40 mg
Doses equipotentes (mg)	20	30	20	40	40
Dose média administrada	20 a 30 mg, 1×/dia	15 a 30 mg, 1×/dia	20 mg, 1×/dia	40 mg, 1×/dia	20 a 40 mg, 1×/dia
Tempo médio com pH gástrico >4 (dose usual)*	11,8	11,5	12,1	10,1	14
Biodisponibilidade (%)	30 a 40 (uso crônico: 65)	80-90 (se jejum)	50 (se dose única)	77	65 (dose única) 90 (doses múltiplas)
Ligação à proteína plasmática %	95	97	96	97	97
Pico plasmático (h)	2	2	2,5	2,5	1-2
Meia-vida (h)	0,5-2	2	1-2	1	1-1,5
Metabolismo	hepático	hepático	hepático	hepático	hepático
Excreção (%)	Renal (80) e fecal	Fecal (70) e renal	Renal (90) e fecal	Renal (71) e fecal	Renal (80) e fecal
Gestação	Risco C	Risco B	Risco B	Risco B	Risco B

VO: via oral; EV: endovenosa; * pH >4: atividade péptica abolida.

Os IBP são pró-fármacos ativados em pH ácido, de modo que são formulados como grânulos de liberação entérica em cápsulas de gelatina ou comprimidos de liberação entérica, protegendo-os da ativação já no estômago. Uma maior biodisponibilidade também é observada após uso crônico, uma vez que a inibição da secreção ácida protege contra sua ativação gástrica. Após rápida absorção, o pró-fármaco acumula-se nos canalículos de secreção ácida da célula parietal, onde é ativado pela formação de sulfenamida tetracíclica catalisada por prótons, que impede que o mesmo se difunda pela membrana canalicular. A forma ativada, então, liga-se covalentemente com grupos de sulfidril de cisteínas, inativando irreversivelmente a bomba de prótons. Apesar da

meia-vida curta (0,5 a 2 horas), os IBP promovem supressão prolongada da secreção ácida, de 24 a 48 horas, tempo necessário para que se sintetizem novas moléculas da enzima H^+/K^+ -ATPase anteriormente inibida. Por bloquearem a etapa final da produção ácida, sua ação não é influenciada por outros fatores estimulantes da secreção como histamina, acetilcolina ou gastrina (Figura 41-1).

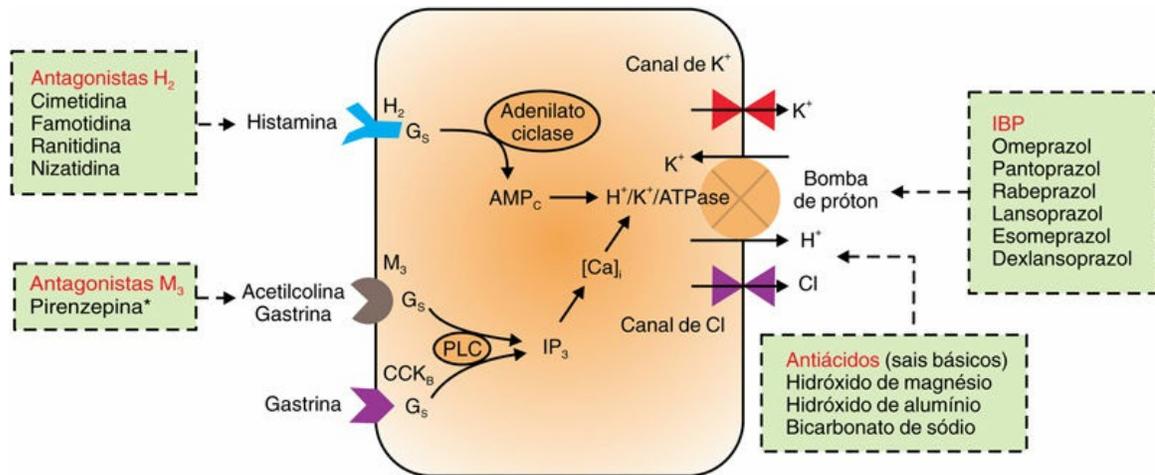


FIGURA 41-1 Mecanismos envolvidos na secreção do ácido clorídrico pelas células parietais para o lúmen gástrico e principais fármacos antiulcerosos e antiácidos. Nota: H_2 , M_3 , CCK_B : receptores ligados à proteína G envolvidos na secreção ácida; G_s : proteína G estimuladora; PLC: fosfolipase C; AMP_c : adenosina monofosfato cíclico; $[Ca]_i$: cálcio intracelular. *Não mais comercializados.

O pH baixo dos canalículos da célula parietal é necessário para a ativação do fármaco, justificando sua maior eficácia se administrado em jejum ou 30 minutos antes das refeições. A administração de IBP junto às refeições pode diminuir discretamente sua biodisponibilidade.

Como as células parietais não são todas inibidas ao mesmo tempo, a supressão ácida máxima é observada em 2 a 5 dias após o início do tratamento com doses únicas diárias, sendo possível antecipar esse efeito pela administração de 2 doses diárias. Administrações do dobro da dose, dividida em duas administrações diárias também estão associadas à maior taxa de erradicação do *H. pylori* (8% maior). Após absorção, os IBP são metabolizados no fígado pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4 e, então, excretados por via renal. O polimorfismo da CYP2C19, observado em até 15% a 23% da população asiática, em aproximadamente 1% da população afrodescendente e em 2% a 6% da caucasiana (metabolizadores rápidos), pode acelerar a metabolização dos IBP, reduzindo sua concentração plasmática e sua resposta terapêutica. Porém, não há estudos avaliando se esse polimorfismo altera a resposta clínica esperada ou aumenta o risco de efeitos adversos. A hepatopatia reduz a metabolização de alguns IBP, sendo necessário ajuste de dose em pacientes com doença hepática grave. Contudo, a insuficiência renal crônica não promove acúmulo quando a administração é feita em

doses usuais. Não é relatada tolerância farmacológica com o uso em longo prazo desses fármacos.

De modo geral, os IBP inibem o metabolismo de diazepam, carbamazepina, fenitoína e varfarina, necessitando de monitorização sérica desses fármacos para controle dos efeitos adversos graves. Também, por alteração do pH gastrintestinal, aumentam a absorção de digoxina, nifedipina e cetamina. Especificamente o omeprazol, pela sua maior metabolização pela enzima CYP2C19, reduz a excreção de imipramina, fenitoína, teofilina e metotrexato. O lansoprazol, o pantoprazol e o rabeprazol parecem ter menor interação com outros fármacos metabolizados pelo sistema CYP; os últimos dois, particularmente, não sofrem metabolismo enzimático. Além disso, alguns IBP diminuem a efetividade do clopidogrel (mais provável com o omeprazol e menos com o pantoprazol, p. ex.), apesar de os achados na literatura serem inconsistentes.

Os IBP são fármacos geralmente bem tolerados e com poucos efeitos adversos, sendo os mais comuns: náusea, cefaleia, dor abdominal, constipação, flatulência e diarreia. Menos frequentemente, o uso de IBP como o omeprazol está associado a miopatias agudas, artralguas, exantemas cutâneos, osteoporose e fratura óssea, hipomagnesemia, pólipos gástricos, infecções entéricas, nefrite intersticial e pneumonia. Também se observa hipergastrinemia, que pode levar a aumento da produção ácida após a interrupção do uso de IBP (hipersecreção de rebote).

Em função do aumento do pH gástrico e da redução da liberação do fator intrínseco, necessário para a absorção intestinal da vitamina B₁₂, há evidências de que o tratamento crônico com IBP reduza a biodisponibilidade da vitamina B₁₂. Essa deficiência pode ser revertida por suplementação vitamínica. Estudo de coorte em pacientes idosos tratados com IBP identificou aumento de risco para qualquer tipo de demência (razão de risco de 1,38, intervalo de confiança de 95% de 1,04-1,83), além de risco de Alzheimer (razão de risco de 1,44, intervalo de confiança de 95% de 1,01-2,06), em associação com a deficiência de vitamina B₁₂. Estudos em camundongos tratados com lansoprazol mostram que a deficiência de vitamina B₁₂ está relacionada com o acúmulo de peptídeo beta-amiloide, justificando em parte o risco aumentado de demência ou Alzheimer.

Também tem sido estudada a associação entre o uso de IBP e o aumento de risco de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio. Estudo realizado em Taiwan encontrou risco aumentado de infarto do miocárdio (razão de risco ajustada de 1,58, intervalo de confiança de 95% de 1,11-2,25) entre usuários de IBP. Porém, também nesses casos deve-se considerar o benefício do uso de IBP, uma vez que o número necessário para dano (NND) naquele estudo foi de 4.357 pacientes. Estudo realizado nos Estados Unidos corroborou a possível associação entre o uso de IBP e o infarto do miocárdio, com razão de chances ajustada de 1,16 (intervalo de confiança de 95% de 1,09-1,24).

No entanto, esses resultados são preliminares e devem ser considerados com cautela, individualizando-se as necessidades de cada paciente e avaliando-se a relação risco × benefício. Os pacientes devem receber as informações pertinentes, monitorando-se os níveis séricos de vitamina B₁₂ e os fatores de risco reconhecidamente associados às demências e às doenças cardiovasculares. É papel do médico, fundamentalmente, evitar a prescrição de IBP sem indicação precisa.

Além de sua indicação para tratamento da úlcera péptica, os IBP são utilizados no tratamento de doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), síndrome de Zollinger-Ellison, sangramento gastrointestinal alto, dispepsia funcional, esofagite eosinofílica, insuficiência pancreática exócrina, além de uso profilático em usuários crônicos de fármacos com potencial lesivo sobre a mucosa gastrointestinal, como AINE, antineoplásicos e outros.

Metronidazol

Antibióticos

O metronidazol (1-β-hidroxietil-2-metil-5-nitroimidazol) é um nitroimidazol que despertou interesse inicialmente por ter atividade *in vitro* contra *Trichomonas vaginalis*. Apresenta atividade antibacteriana contra anaeróbios Gram-negativos e Gram-positivos, bem como contra o protozoário *Giardia lamblia*. É clinicamente efetivo em tricomoníase, amebíase, giardíase e em diversas infecções causadas por bactérias anaeróbias e microaerofílicas, como as dos gêneros *Helicobacter* e *Campylobacter*. É pró-fármaco e necessita da ativação por redução de grupo “nitro” por organismos suscetíveis. Esses organismos, em seu metabolismo energético anaeróbico, possuem componentes de transporte de elétrons, como as ferredoxinas, pequenas proteínas Fe-S com potencial de doar elétrons para o metronidazol. A transferência de um único elétron gera radical “nitro” aniônico altamente reativo, eliminando organismos suscetíveis por ação sobre o DNA e outras biomoléculas vitais da bactéria. Níveis intracelulares aumentados de O₂ inibem sua efetividade por meio da competição com o metronidazol pelos elétrons produzidos pelo metabolismo energético.

A resistência clínica foi bem documentada para *T. vaginalis*, *G. lamblia* e outras bactérias anaeróbias e microaerofílicas, provavelmente em função de maiores concentrações locais de O₂ e pela redução da ferredoxina oxirredutase e da ferredoxina. No caso dos bacteroides, a resistência ao metronidazol tem sido relacionada com a família de genes de resistência a nitroimidazólicos, *nim A*, -B, -C, -D, -E e -F, que impedem a formação do radical nitroso com ação antimicrobiana. O *H. pylori* desenvolve resistência ao metronidazol rapidamente, o que provavelmente está relacionado com mutações que levam à perda de função de nitrorredutase de NADPH independente de O₂.

O metronidazol está disponível para administração oral, intravenosa, intravaginal e tópica. O fármaco é totalmente absorvido por via oral, atingindo concentrações de 8-13 µg/mL em 0,25-4 horas, considerando a dose de 500 mg. Doses efetivas para a maioria dos agentes ficam em torno de 8 µg/mL e existe relação linear entre dose e concentração plasmáticas para doses entre 200 mg e 2.000 mg. Doses a cada 6-8 horas levam a certo acúmulo do fármaco, e sua depuração é dose-dependente. Sua meia-vida é de aproximadamente 8 horas, e menos de 20% do fármaco liga-se a proteínas plasmáticas, tendo boa penetração na maioria dos tecidos e fluidos corporais. Mais de 75% da dose oral é eliminada na urina. O fígado é responsável por mais de 50% de sua depuração e seu metabolismo pode ser induzido por fenobarbital, prednisona, rifampicina e etanol, acelerando sua excreção. A cimetidina, por outro lado, parece

inibir sua metabolização hepática.

Efeitos adversos raramente levam à descontinuação do fármaco e os mais comuns são cefaleia, náuseas, xerostomia e sensação de gosto metálico na boca. Vômitos, diarreia e desconforto abdominal são relatados eventualmente. No entanto, tontura, vertigem e, raramente, encefalopatia, convulsões e ataxia são efeitos neurotóxicos que alertam para suspensão do tratamento. Urticária e prurido são alertas de sensibilidade ao fármaco e também indicam sua suspensão. É causa rara de síndrome de Stevens-Johnson, principalmente associada ao mebendazol.

Já foram relatadas disúria, cistite e sensação de pressão na pelve. O metronidazol tem bem documentado o efeito dissulfiram-*like*, e, por isso, pacientes devem evitar bebidas alcoólicas durante o tratamento e por até três dias após sua suspensão. Deve ser usado com cuidado em pacientes com doenças do sistema nervoso central em razão do seu potencial neurotóxico. Pode levar a acúmulo de lítio em pacientes usuários desse fármaco e prolongar o tempo de protrombina em pacientes usuários de anticoagulantes cumarínicos. Sua dose deve ser reduzida em pacientes com doença hepática severa. O metronidazol mostrou ter efeito carcinogênico em roedores, mas esse efeito não foi comprovado em humanos. Não é aconselhável utilizar o metronidazol no primeiro trimestre da gestação, apesar de o fármaco já ter sido usado em todos os estágios da gestação, aparentemente sem complicações.

Amoxicilina

É penicilina semissintética sensível à penicilinase (betalactamase), semelhante à ampicilina, tanto no seu aspecto químico quanto farmacológico. É estável em meio ácido e foi desenvolvida para uso por via oral. É absorvida mais rapidamente e completamente do que a ampicilina pelo trato gastrintestinal. Seu espectro atinge bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, sendo que muitas já desenvolveram resistência a esse grupo de penicilinas, situação em que pode ser útil a adição de inibidor de betalactamase em sua formulação (clavulanato) para ampliar seu espectro. O pico de concentração plasmática após dose oral é atingido em 2 horas, em média de 4 µg/mL para doses de 250 mg. Cerca de 20% do fármaco liga-se a proteínas plasmáticas, sendo excretado na urina em sua maior parte na forma ativa. Alimentos não interferem em sua absorção. Reações de hipersensibilidade são o maior risco do uso de penicilinas, estando associado à angioedema e à anafilaxia, que necessitam de rápido reconhecimento e terapêutica agressiva para sua reversão. Tem mínima toxicidade direta, mas já foram descritos casos de comprometimento de medula óssea, granulocitopenias e hepatite com algumas penicilinas específicas.

Clarithromicina

É antibiótico da classe dos macrolídeos semissintéticos, derivado da eritromicina, que contém anel com 14 membros, diferenciando-se da eritromicina pela presença de metilação do grupo hidroxila na posição 6. Tem ação bacteriostática, mas pode ser bactericida em altas concentrações. É pouco mais potente que a eritromicina contra cepas sensíveis de *Streptococcus* e *Staphylococcus* e tem atividade modesta contra

Haemophilus influenzae e *Neisseria gonorrhoeae*. Tem boa atividade contra *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* e *H. pylori*. Sua ação bacteriostática deve-se à inibição de síntese proteica por ligar-se reversivelmente a subunidades ribossomais 50S de microrganismos sensíveis, no mesmo sítio ou muito próximo do sítio de ligação do cloranfenicol. Expressões genéticas do *ermA*, *ermB* e *ermC* podem levar à resistência à eritromicina e, conseqüentemente, à claritromicina.

Após uso oral, a claritromicina é absorvida pelo trato gastrointestinal de maneira rápida, mas o metabolismo de primeira passagem reduz sua biodisponibilidade para 50 a 55%. O pico de concentração ocorre 2 horas após administração, não sofrendo influência da presença de alimentos. A forma de liberação prolongada deve ser administrada com alimento para aumento de sua biodisponibilidade. Doses maiores que 1 g/dia são indicadas para tratamento de contaminações por organismos mais resistentes ou de infecções mais graves, como a pneumonia. A claritromicina e seu metabólito ativo, 14-hidroxiclaritromicina, atingem altas concentrações intracelulares, sendo metabolizados por vários mecanismos, e, conseqüentemente, eliminados por vias renais e não renais. A claritromicina liga-se a proteínas plasmáticas em 40%-70%, e essa ligação é dependente da concentração do fármaco.

A eliminação do metabólito 14-hidroxiclaritromicina ocorre em 5 a 9 horas e a da claritromicina em 3 a 7 horas. Altas doses resultam em meia-vida mais longa. Dependendo da formulação e da dose administrada, a quantidade de claritromicina excretada de forma inalterada na urina alcança 20% a 40%.

O uso de claritromicina, principalmente em altas doses, frequentemente é acompanhado de desconforto abdominal. Ela inibe a CYP3A4 e está associada a interações medicamentosas relevantes. Potencializa o efeito de carbamazepina, corticosteroides, ciclosporina, digoxina, alcaloides do *ergot*, teofilina, triazolam, valproato e varfarina.

Levofloxacina

A primeira quinolona, o ácido nalidíxico, foi isolada como composto secundário da produção da cloroquina. A adição de uma molécula de flúor ao anel 6 da sua estrutura química deu origem às fluoroquinolonas, ampliando o espectro de ação desses fármacos. A levofloxacina, uma fluoroquinolona, é ativa contra Gram-negativos, mas também possui atividade maior do que a de quinolonas mais antigas contra cocos Gram-positivos, sendo também eficaz contra pneumococos resistentes à penicilina e útil no tratamento de infecções do trato respiratório. No entanto, em função do seu uso indiscriminado, a resistência a esse fármaco tem aumentando. Age por inibição de DNA-girase bacteriana, enzima vital para o processo de replicação do DNA bacteriano. Por outro lado, na maioria dos Gram-positivos, sua ação é sobre a topoisomerase IV. Seu efeito bactericida é observado com concentrações que correspondem a 1 a 4 vezes a concentração inibitória mínima de bactérias sensíveis. Sua atividade é reduzida em presença de pH ácido, íons magnésio e inóculo muito grande.

A levofloxacina é bem absorvida após uso oral e sua absorção não é afetada por alimentos, embora eles possam retardar o tempo para atingir seu pico plasmático. Sua

biodisponibilidade é variável e, uma vez na corrente sanguínea, tem baixa ligação com proteínas plasmáticas, distribuindo-se amplamente e atingindo concentrações na urina, nos pulmões e na bile maiores que as plasmáticas. Sofre pouca metabolização, sendo a maior parte excretada na forma inalterada pela urina. Sua meia-vida é de 8 horas, o que permite administrações a cada 24 horas.

Geralmente é bem tolerada. Os efeitos adversos mais comuns são reações gastrintestinais, como náuseas, diarreia e dor abdominal. Os efeitos adversos sobre o sistema nervoso central, como inquietação, tontura, sonolência, depressão e convulsões, são menos frequentes. Não deve ser administrada com antiácidos que contenham alumínio e magnésio pois diminuem sua absorção por quelação. Deve ser usada com cuidado junto a alguns antiarrítmicos e deve-se evitar sua prescrição a pacientes pediátricos em razão do risco de dano à cartilagem.

Citoprotetores

Os citoprotetores são fármacos adjuvantes no tratamento da úlcera péptica, sendo constituídos por agentes de revestimento (sucralfato e bismuto coloidal) ou agonistas da prostaglandina (misoprostol). Não interferem sobre o pH gástrico, mas aliviam sintomas por formação de barreira física, protegendo a área ulcerada da degradação pelo ácido ou pela pepsina. O sucralfato é um complexo de sulfato de sacarose e hidróxido de alumínio que, no pH ácido, forma gel viscoso, aderindo-se à superfície mucosa (proteínas com carga positiva). O bismuto, por sua vez, combina-se com glicoproteínas do muco, também formando barreira física, além de estimular a secreção de bicarbonato e prostaglandinas por células da mucosa. Há evidências de que o bismuto coloidal também interfere negativamente para o crescimento da *H. pylori*, sendo indicado como adjuvante na terapia de erradicação da úlcera péptica. O misoprostol, um análogo da prostaglandina PGE₂, é adjuvante na profilaxia de úlcera induzida por AINE. A diarreia, seu principal efeito adverso, reduz a adesão ao tratamento em muitos pacientes. Além disso, não deve ser indicado para gestantes, pois induz aborto relacionado ao papel das prostaglandinas na contração do útero gravídico.

Antagonistas de receptores H₂ de histamina

Outros antiulcerosos

Os antagonistas de receptores H₂ de histamina (AH₂H) revolucionaram o tratamento da úlcera péptica na década de 1970 quando foram disponibilizados no mercado. Como o nome da classe indica, sua ação se dá por bloqueio competitivo e reversível de receptores H₂ da histamina, o principal sinalizador para secreção de ácido clorídrico pelas células parietais. Por bloquearem apenas uma das três vias responsáveis pela secreção ácida, apresentam menor eficácia que os IBP que inibem irreversivelmente a via comum a esses estímulos (Figura 41-1). Reduzem a secreção ácida em mais de 70% em 24 horas, sendo mais efetivos que os IBP sobre a secreção basal noturna (Jones et al., 1987). A administração de AH₂H antes do jantar ou antes de dormir reduz a secreção basal ácida noturna de modo mais efetivo do que a secreção diurna, estimulada pelas refeições.

A cimetidina foi o primeiro AH2H comercializado, seguido de famotidina, ranitidina, e nizatidina, todos disponíveis em formulações para uso oral, sendo que os três primeiros também estão disponíveis em solução para administração parenteral. São rapidamente absorvidos, com pico plasmático entre 1 e 3 horas, metabolizados por enzimas hepáticas do sistema P450 (enzimas CYP 1A2, 2C19, 3A4 e 2E1) e excretados principalmente por via renal. Efeitos adversos ocasionais como dor muscular, cefaleia, diarreia, constipação e fadiga são comuns a todos os AH2H. A cimetidina, em particular, apresenta efeito antiandrogênico, estando seu uso crônico associado à ginecomastia em homens e galactorreia em mulheres. Confusão e alucinação podem ocorrer pela administração intravenosa em pacientes idosos ou predispostos. As interações com outros fármacos decorrem do efeito inibidor da síntese de enzimas hepáticas, reduzindo o metabolismo de fármacos como teofilina, fenitoína, diazepam, cafeína e outros. Cimetidina também altera a biodisponibilidade de bases fracas como cetoconazol, cefpodoxima, enoxacina e indinavir, mais bem absorvidos em pH ácido, e de outros fármacos que são mais bem solubilizados ou degradados pelo pH gástrico, como digoxina, nifedipina e AAS, sendo necessária a monitorização dos efeitos terapêuticos ou tóxicos desses fármacos.

Efeitos de tolerância têm sido observados pelo uso crônico de AH2H, especialmente quando administrados em doses elevadas. Estudo mostra que a eficácia antissecretória da ranitidina diminui em 50% após 5 dias de administração oral de 150 mg, 4 vezes ao dia. Além do efeito de tolerância, a interrupção abrupta da administração crônica de cimetidina, ranitidina e nizatidina, mas não famotidina, tem sido associada à hipersecreção ácida (efeito rebote), aumentando o risco de recidiva de úlcera péptica.

O uso de AH2H no tratamento da úlcera péptica é colocado em segundo plano, visto a eficácia e a segurança dos IBP. Metanálise mostrou que 20 mg de omeprazol, administrado pela manhã, suprime em 90% a secreção ácida em 24 horas, em comparação com 68% pela administração de 300 mg de ranitidina ao deitar. A redução da secreção ácida diurna foi maior no grupo omeprazol (92%) do que no grupo ranitidina (50%). No entanto, a secreção ácida noturna não apresentou diferença de eficácia (omeprazol: ↓88% e ranitidina: ↓90%), indicando que não há diferença entre eles para a secreção ácida basal. Outros estudos também confirmaram a superioridade dos IBP na profilaxia de úlcera ou erosão gástrica pelo uso crônico de AINE, ou no controle de sangramento gástrico superior clinicamente relevante induzido por estresse (grau de recomendação A).

Antiácidos

Os mais antigos fármacos utilizados no tratamento de desconforto gastrointestinal são antiácidos de uso popular, muitas vezes adquiridos sem prescrição médica. São constituídos de sais básicos, em formulações contendo sal único (p. ex., bicarbonato de sódio) ou em associação (p. ex., hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). Na presença de ácidos como o ácido clorídrico, complexam-se, tamponando o ambiente (p. ex., $\text{HCl} + \text{NaHCO}_3 \rightleftharpoons \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$). São pouco eficazes, pois essa reação estequiométrica promove neutralização local momentânea, aliviando parcialmente alguns sintomas como queimação e desconforto gástrico. Estudo randomizado mostrou

que, embora a administração desses sais básicos, em indivíduos saudáveis e em jejum, aumente significativamente o pH após 30 minutos, quando em comparação com o placebo, não há persistência desse efeito ao longo do tempo. No entanto, no estado alimentado, esse efeito persiste por cerca de 60 minutos, mantendo o pH >5,0 e prolongando o efeito antiácido desses fármacos. Combinações de hidróxido de alumínio e de magnésio são pouco absorvidas em comparação com o bicarbonato, por exemplo, e apresentam efeito antiácido mais prolongado, sendo preferidas para alívio de sintomas de desconforto gástrico.

Estudo brasileiro revelou que 83% de usuários de antiácidos os utilizam por automedicação, para alívio de sintomas gastrintestinais. Esses usuários devem ser alertados quanto ao uso crônico e indiscriminado, pois, embora raros, os efeitos adversos compreendem, por exemplo, aumento do pH sanguíneo por sobredose de bicarbonato, o que resulta em alcalose, caracterizada por alterações do padrão respiratório (hiperventilação), náusea, vômito, tremores e confusão. Além disso, o uso crônico ou a ingestão de doses elevadas de bicarbonato, concomitantemente à ingestão de leite ou de suplementos contendo cálcio, resultam em síndrome do leite alcalino, com aparecimento de sintomas como natriurese (micção frequente), dor muscular, fadiga e insuficiência renal. Esta última, como resultado de hipercalemia, redução da secreção do hormônio paratireóideo, retenção de fosfato e precipitação de sais de cálcio no rim. O alumínio contido em alguns antiácidos complexa-se com o fosfato, o que resulta em fraqueza, mal-estar e anorexia, em associação com quadro de hipofosfatemia.

Caso clínico

*Paciente masculino, 68 anos, consulta gastroenterologista com queixa de epigastralgia em queimação, de moderada intensidade, sem irradiação, com evolução de cerca de 10 dias. Refere despertar noturno, mas nega perda de peso, vômitos com sangue, sangue nas fezes ou fezes enegrecidas e fétidas. Informa ter iniciado uso de AAS há 20 dias, prescrito por seu cardiologista em função de cardiopatia isquêmica. À endoscopia digestiva, verifica-se úlcera gástrica antral de cerca de 1 cm, com bordos pouco elevados e regulares, com fundo com fibrina branca e fina, além de convergência de pregas gástricas, classificada como Sakita H1. As biópsias da úlcera não demonstraram neoplasia e a pesquisa de *H. pylori* nas biópsias gástricas foi positiva. O gastroenterologista prescreveu tratamento de 7 dias com amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg, via oral, 2 vezes ao dia, além de lansoprazol 30 mg, via oral, cerca de 30 minutos antes do café da manhã e do jantar. O médico sugeriu que, se o paciente necessitasse utilizar o antiagregante plaquetário, mantivesse dose de, pelo menos, 15 mg de lansoprazol antes do café da manhã após o final do tratamento antibiótico. Na endoscopia de controle, 2 meses mais tarde, a úlcera apresentava-se como cicatriz esbranquiçada (Sakita S2). As biópsias da cicatriz da úlcera novamente descartaram neoplasia, e as do estômago demonstraram a erradicação do *H. pylori*. O paciente ficou assintomático poucos dias após o início do tratamento.*

Via de regra, o tratamento da úlcera péptica inclui o uso de IBP, fármacos mais eficazes e seguros que os antagonistas dos receptores H2 de histamina ou antiácidos, utilizados predominantemente no passado. Os IBP aumentam os níveis de fator de crescimento transformante alfa (TGF-alfa) e de receptores de fator de crescimento epidérmico (EGF-r), promovendo a renovação da mucosa. Além disso, deve-se

buscar a eliminação do fator causal, quando possível. Assim, deve-se tratar o *H. pylori* quando presente e avaliar os riscos e os benefícios da manutenção ou da suspensão dos AINE.

Nas situações em que os AINEs não podem ser suspensos, há evidências de que a manutenção de IBP em dose simples reduz a recorrência de úlcera péptica. Ensaio clínico randomizado (ECR), multicêntrico, controlado por placebo, avaliou 343 pacientes japoneses com história de úlcera péptica resolvida e que necessitavam utilizar AINEs. Os resultados revelaram que 96% dos usuários de esomeprazol 20 mg estavam livres de úlceras pépticas em 24 semanas, contra apenas 64,4% dos pacientes do grupo placebo ($p < 0,001$). A frequência de efeitos adversos foi semelhante em ambos os grupos. Estudos comparativos, mostram que uma única dose de lansoprazol, 30 mg, tem melhor efeito que omeprazol na redução da secreção gástrica em função de algumas diferenças farmacocinéticas. Após a primeira dose, por exemplo, a biodisponibilidade do lansoprazol é de 85%, e permanece constante; já a do omeprazol é de somente 35%, aumentando para 60% pelo uso repetido. Além disso, uma única dose de lansoprazol, 15 mg, no primeiro dia de administração, reduz a secreção estimulada por alimentos em 34,6%; já o omeprazol, 20 mg, reduz em 15,6%. Isto evidencia que o lansoprazol promove efeito antissecretório máximo após a primeira administração. A meia-vida plasmática do lansoprazol também é mais longa, reduzindo secreção basal e associada às refeições.

Estudo comparando o efeito de lansoprazol e gefarnate, um mucoprotetor, para prevenção secundária de úlcera péptica em usuários de AINE foi interrompido, em razão dos maus resultados do grupo controle (recorrência cumulativa de úlcera péptica de 8,2% para usuários de lansoprazol e de 25,4% para usuários de gefarnate, com razão de risco de 0,251, $p < 0,0001$).

Uma revisão sistemática com metanálise avaliou o papel da erradicação do *H. pylori* na incidência de úlceras pépticas em usuários de AINE. O estudo demonstrou que a prevalência de úlcera péptica foi de 31,2% em usuários de AINE infectados pelo *H. pylori* e de apenas 17,9% em usuários de AINE não infectados (razão de chances de 3,08; $p = 0,01$). Também verificou-se que 6,4% dos pacientes tratados para *H. pylori* e 11,8% dos não tratados desenvolveram úlcera péptica (razão de chances de 0,5; $p < 0,001$), sugerindo necessidade de tratamento da infecção por *H. pylori* em usuários de AINE. No entanto, em análises de subgrupos, o benefício do tratamento da infecção só foi confirmado para pacientes que tinham iniciado o uso de AINE recentemente (não para usuários crônicos) e para pacientes de origem asiática.

Também é importante considerar os casos de pacientes que necessitam utilizar o AAS em dose baixa, como antiagregante plaquetário, na prevenção de doenças cardiovasculares, como ocorreu no caso clínico descrito anteriormente. Tais pacientes também apresentam risco de desenvolver úlcera péptica, uma vez que o AAS inibe irreversivelmente a função da COX-1 e a síntese de tromboxano. Ensaio clínico randomizado comparou a cicatrização de úlceras em associação com o uso de AAS em dose baixa quando os pacientes eram tratados com rabeprazol associado ao AAS ou quando este AINE era substituído por clopidogrel. O clopidogrel inibe a agregação plaquetária induzida por adenosina difosfato (ADP) por bloqueio seletivo e irreversível do receptor P2Y de ADP na superfície plaquetária, sem inibir a enzima

COX e a síntese de prostaglandinas. Nesse estudo, todos os 218 pacientes receberam rabeprazol 20 mg por dia. Não houve diferença significativa quanto à taxa de cura das úlceras entre o grupo que permaneceu utilizando AAS (86,2%) e aquele que o trocou por clopidogrel (90%). Assim, é possível manter o AAS em pacientes que desenvolvem úlcera péptica, contanto que seja associado um IBP.

Já no que tange à profilaxia do desenvolvimento de úlcera péptica em usuários de AAS, em baixa dose com alto risco para doença péptica, alguns ensaios clínicos randomizados demonstraram que os IBP são significativamente superiores ao placebo e ao gefarnate (não comercializado no Brasil).

Em relação ao tratamento da *H. pylori*, o IV Consenso de Maastricht, publicado em 2012, reforça que a bactéria é causa comum e potencialmente curável de úlcera péptica. Essa diretriz também menciona que o patógeno aumenta o risco de desenvolvimento de úlcera em pacientes usuários de AINE e, inclusive, de AAS em baixas doses, risco que pode ser reduzido com sua erradicação. Além disso, indica o tratamento da *H. pylori* em pacientes em que se pretende iniciar o uso de AINE, mas ratifica que isso não é suficiente em pacientes que já são usuários prévios de AINE e apresentam alto risco para úlcera péptica, situação em que a erradicação da bactéria deve ser acompanhada do uso continuado de IBP. Igualmente reforça a indicação de erradicação da bactéria em pacientes com histórico de úlcera.

O Consenso de Maastricht ainda recomenda a terapia tríplice, incluindo IBP, para erradicação de *H. pylori*. A claritromicina e a amoxicilina (ou metronidazol) são primeira escolha (nível de evidência 1a, grau de recomendação A), exceto em regiões de alta resistência à claritromicina (superior a 15%-20%). No entanto, salienta que a efetividade de tal regime vem reduzindo gradualmente, estando abaixo dos 80% preconizados, especialmente em função do aumento da resistência bacteriana. A terapia quádrupla com IBP, bismuto, tetraciclina e metronidazol pode ser alternativa (nível de evidência 1a, grau de recomendação A). Para aumentar a efetividade de tais regimes, o Consenso sugere o uso de IBP 2 vezes ao dia e até mesmo o uso de dose dobrada de IBP mais modernos, 2 vezes ao dia (p. ex., esomeprazol 40 mg antes do café da manhã e antes do jantar) (nível de evidência 1b, grau de recomendação A). Além disso, a extensão da terapia tríplice de 7 dias para 10 a 14 dias também pode aumentar sua efetividade (nível de evidência 1a, grau de recomendação A). Como segunda escolha, o Consenso preconiza tratamento tríplice incluindo levofloxacina (IBP, amoxicilina 1 g/2 vezes ao dia e levofloxacina 500 mg/dia) ou terapia quádrupla com bismuto (nível de evidência 1a, grau de recomendação A). A terapia quádrupla com bismuto é menos disponível em determinados locais e, portanto, sua indicação pode ser mais difícil. Em pacientes alérgicos à penicilina, a substituição da amoxicilina por metronidazol ou a terapia quádrupla com bismuto são alternativas. Outros regimes estudados para o tratamento do *H. pylori* e que podem ser boas opções de tratamento são a terapia sequencial (5 dias de IBP e amoxicilina, seguidos de 5 dias de IBP, claritromicina e metronidazol [ou tinidazol]) e a terapia quádrupla sem bismuto (uso concomitante de IBP, amoxicilina, claritromicina e metronidazol). Em relação à terapia sequencial, acredita-se que a resistência à claritromicina não traga tanto impacto em sua efetividade quanto ocorre na terapia tríplice convencional. Isso se justifica pelo fato de que o uso prévio de amoxicilina provoca

ruptura na parede celular do *H. pylori*, o que permite a entrada da claritromicina (e também do metronidazol), reduzindo o mecanismo de resistência associado ao efluxo da claritromicina. Assim, a terapia sequencial parece ser efetiva mesmo em pacientes com *H. pylori* resistente à claritromicina e/ou ao metronidazol.

Para aqueles pacientes que não erradicaram o *H. pylori* após duas tentativas de tratamento, recomenda-se análise de suscetibilidade a antibióticos (antibiograma) antes de serem tratados pela terceira vez. Em regiões de alta resistência à claritromicina, sugere-se que o antibiograma seja realizado ainda antes do segundo tratamento ou, até mesmo, antes do primeiro tratamento. Também se deve atentar para risco de resistência cruzada com antibióticos dentro de uma mesma classe.

O Consenso de Maastricht sugere que o tratamento do *H. pylori* seja suficiente para pacientes com úlcera duodenal não complicada (nível de evidência 1a, grau de recomendação A), mas reforça a necessidade de manter o IBP após o tratamento da bactéria em pacientes com úlcera duodenal complicada (até que a erradicação bacteriana seja confirmada) ou com úlcera gástrica (até a completa cicatrização da lesão) (nível de evidência 1b, grau de recomendação A). A verificação da erradicação do *H. pylori* deve ser feita, pelo menos, 4 semanas após o final do tratamento.

O Terceiro Consenso Brasileiro de *H. pylori*, publicado em 2013, recomenda terapia tríptica por meio de associação de IBP, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg, todos utilizados 2 vezes ao dia, por 7 dias, como primeira escolha no tratamento do *H. pylori* (nível de evidência 1a, grau de recomendação A). Os autores justificam a recomendação com a informação de que os estudos brasileiros evidenciaram menos de 20% de resistência à claritromicina no país. O Consenso sugere ainda que, em pacientes alérgicos à penicilina, a mesma deve ser substituída por furazolidona 200 mg, 2 vezes ao dia. Alternativamente a esta, estão o metronidazol ou a levofloxacina, bem como a adoção de esquema quádruplo por 7 a 10 dias com: IBP, 2 vezes ao dia; subcitrate de bismuto coloidal 120 mg, 4 vezes ao dia; tetraciclina 500 mg, 4 vezes ao dia; e metronidazol 250 mg, 4 vezes ao dia. Como terapias de segunda ou terceira escolha, recomenda-se o tratamento tríptico com IBP, amoxicilina e levofloxacina por 10 dias (nível de evidência 1a, grau de recomendação A), ou com IBP, furazolidona e levofloxacina por 7 a 10 dias (nível de evidência 2c, grau de recomendação B), ou ainda esquema quádruplo com IBP, bismuto, tetraciclina e furazolidona por 10 a 14 dias (nível de evidência 2c, grau de recomendação B). É importante ressaltar que a furazolidona não está disponível na América do Norte e na Europa em função de possível efeito carcinogênico em animais.

Ensaio clínico randomizado comparando a terapia sequencial de 10 dias e a terapia tríptica convencional de 7 dias identificou taxas de erradicação de 77,8% para o tratamento sequencial e de 62,2% para a terapia tríptica na análise por intenção de tratamento ($p = 0,002$). Por outro lado, outro estudo que comparou o tratamento sequencial de 10 dias à terapia tríptica de 7, 10 ou 14 dias identificou taxas semelhantes de erradicação na análise por intenção de tratamento dos quatro grupos (75,6%, 70,4%, 74,7%, 80%, respectivamente, $p = 0,416$).

A comparação entre terapia sequencial e terapia quádrupla sem bismuto (“terapia concomitante”), avaliada em ensaio clínico randomizado, demonstrou taxas de

erradicação semelhantes entre os grupos na análise por intenção de tratamento (81,2% e 86,9%, respectivamente, $p = 0,15$), bem como taxas de adesão semelhantes em ambos os tratamentos (82,4% e 82,7%, respectivamente, $p = 0,93$). Estudo publicado recentemente comparou a terapia tripla com claritromicina por 7 dias, a terapia tripla com metronidazol por 7 dias, a terapia sequencial por 10 dias e o esquema quádruplo sem bismuto (“terapia concomitante”) por 7 dias. As taxas de erradicação por intenção de tratamento foram, respectivamente, 64,1%, 68,8%, 70,7% e 79,4% ($p = 0,001$). A taxa de efeitos adversos foi de 56,7%, 52,2%, 43,8% e 43,7%, respectivamente.

Referências

- Aguilera Castro L, Martín de Argila de Prados C, Albillos Martínez A. Practical considerations in the management of proton-pump inhibitors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Dec 15;doi: 10.17235/reed.2015.3812/2015.
- Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013 Mar;41(3):693–705. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182758734.
- Chan FKL, Lan JYW. Peptic ulcer disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fortran’s Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:884–900.
- Choi HS, Chun HJ, Park SH, et al. Comparison of sequential and 7-, 10-, 14-d triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2377–2382.
- Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, et al. 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol.* 2013;50:81–96.
- Freitas ELK, Ribeiro AQ, Magalhaes SMS, Moura CS. Perfil de utilização de antiácidos por usuários da farmácia universitária da UFMG, Belo Horizonte (MG). *Infarma.* 2006;18(9/10):37–40.
- Fullarton GM, Macdonald AM, McColl KE. Rebound hypersecretion after H₂-antagonist withdrawal ± a comparative study with nizatidine, ranitidine and famotidine. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 1991;5(4):391–398.
- Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;265:419–428.
- Huang JQ, Hunt RH. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H(2)-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practicing physician. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001 Jun;15(3):355–370.
- Jones DB, Howden CW, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut.* 1987;28:1120–1127.
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310:2435–2442.
- Lee HJ, Kim JI, Lee JS, et al. Concomitant therapy achieved the best eradication rate for *Helicobacter pylori* among various treatment strategies. *World J Gastroenterol.* 2015;21:351–359.
- Luo JC, Huang KW, Leu HB, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole plus aspirin is not inferior to rabeprazole plus clopidogrel for the healing of aspirin-related peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:519–525.
- Ma L, Del Soldato P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenases inhibitors on gastric ulcer healing: shifting the angiogenic balance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:12243–12347.
- Malfurtherner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the

- Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–664.
- McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut*. 2014;63:244–249.
- Mo C, Sun G, Wang YZ, Lu ML, Yang YS. PPI versus Histamine H2 Receptor Antagonists for Prevention of Upper Gastrointestinal Injury Associated with Low-Dose Aspirin: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7):e0131558. doi: 10.1371/journal.pone.0131558.
- Neumann I, Letelier LM, Rada G, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 12;6: CD007999.
- Park HG, Jung MK, Jung JT, et al. Randomised clinical trial: a comparative study of 10-day sequential therapy with 7-day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:56–65.
- Santos AA, Carvalho AA. Pharmacological therapy used in the elimination of *Helicobacter pylori* infection: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21:139–154.
- Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011;97:797–802.
- Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One*. 2015 Jun 10;10(6): e0124653.
- Shih CJ, Chen YT, Ou SM, et al. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014;177:292–297.
- Sugano K, Choi MG, Lin JT, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut*. 2014;63:1061–1068.
- Sugano K, Kontani T, Katsuo S, et al. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2012;47:540–552.
- Szabo S. Gastric cytoprotection" is still relevant. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Dec;29(Suppl 4):124–132. doi: 10.1111/jgh.12735.
- Tang CL, Ye F, Liu W, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17:286–296.
- Wilder-Smith CH, Merki HS. Tolerance during dosing with H2-receptor antagonists: an overview. *Scand J Gastroenterol*. 1992;(Suppl 193):14–19.

Farmacologia de Náuseas e Vômitos

Mônica Vinhas Souza

Alana Witt Hansen

Rosane Gomez

Por definição, náusea é a sensação desagradável da necessidade de vomitar, a qual pode ser acompanhada de sintomas autonômicos. Já vômito, ou êmese, é definido como o ato de eliminação abrupta do conteúdo gástrico pela boca, envolvendo a contração do diafragma e da musculatura abdominal, com aumento da pressão abdominal e redução da pressão intratorácica. Durante o vômito pode haver ainda refluxo de conteúdo intestinal para o estômago. Em geral, náusea e vômito ocorrem associadamente e em sequência. A eliminação de toxinas ou venenos é a função original do vômito.

Náuseas e vômitos estão entre os sintomas mais frequentes na prática médica. O ato de vomitar, além de causar desconforto, pode ter consequências relevantes (em especial se a êmese for volumosa ou repetida) como desidratação, alterações metabólicas, sangramento digestivo secundário a síndrome de Mallory-Weiss (laceração gastresofágica, com sangramento, induzida por ataques de tosse e vômito) ou ainda pneumonias aspirativas.

São inúmeras as causas conhecidas de êmese ([Tabela 42-1](#)), desde intoxicações alimentares – a causa mais frequente em serviços de pronto-atendimento e emergências – ao uso de medicamentos como quimioterápicos, anestésicos e radioterapia. Também estão associados ao aumento da frequência de êmese: dores intensas ou processos patológicos como vestibulopatias, hiperêmese gravídica e hipertensão intracraniana.

Tabela 42-1

Fatores desencadeadores de náusea e vômito, principal aferência envolvida e alguns possíveis deflagrações da resposta emética

Fatores	Exemplos	Aferências	Deflagradores da resposta emética
Fármacos ou drogas de abuso	Opioides, quimioterápicos (p. ex., cisplatina, etoposido, vimblastina), analgésicos (p. ex., AINE), betabloqueadores, glicosídeos cardíacos, antidiabéticos (p. ex., metformina), antimicrobianos (p. ex., eritromicina, tetraciclina), tuberculostáticos, sulfato ferroso	ZGQ, NTS	NK, DA, 5-HT, H, mACh
Doenças do trato digestório	Suboclusão intestinal, gastroparesia, DIP, colecistite, pancreatite, apendicite, isquemia mesentérica	Nervo aferente vagal	5-HT, DA
Infecções	Gastreenterite, hepatite viral, meningite, leptospirose	Nervo aferente vagal, ZGQ	5-HT, DA, NK
Radioterapia	De abdome superior (pode ocorrer após irradiação de diferentes sítios, incluindo sistema nervoso central)	ZGQ, NTS	5-HT, DA, H, ACh
Gestação	Frequente no primeiro trimestre	NTS	H
Patologias metabólicas e endocrinológicas	Diabetes, cetoacidose diabética, porfiria aguda intermitente, hiper ou hipoparatiroidismo, uremia	Nervo aferente vagal	5-HT
Vestibulopatias	Labirintite, doença de Ménière	Núcleos vestibulares	ACh, H
Doenças psiquiátricas	Anorexia, bulimia, ansiedade	Córtex cerebral	GABA, 5-HT
Doenças neurológicas	AVE, hidrocefalia, pseudotumor encefálico, epilepsia, enxaqueca	Receptores de pressão	NK, 5-HT
Doenças cardíacas	IAM, ICC	Nervo aferente vagal	NK, 5-HT

AINE: anti-inflamatórios não esteroides; DIP: doença inflamatória intestinal; GABA: ácido gama-aminobutírico; DA: dopamina; 5-HT: serotonina; H: histamina; ACh: acetilcolina; NK: neurocinina; ZGQ: zona de gatilho quimiorreceptora; NTS: núcleo do trato solitário (centro do vômito); AVE: acidente vascular encefálico; IAM: infarto agudo do miocárdio; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Fisiopatologia

O centro do vômito localiza-se na formação reticular lateral encefálica e envolve um complexo sistema de conexões que controlam o reflexo do vômito ([Figura 42-1](#)). Este recebe estímulos por diversas vias, sendo duas as mais importantes: a primeira é constituída pela “zona do gatilho quimiorreceptora”, e a segunda, por fibras vagais oriundas das vísceras do trato gastrintestinal que também se conectam com o centro do vômito. A zona do gatilho é situada na área ventral do quarto ventrículo, fora da barreira hematoencefálica, e é sensível a neurotransmissores (dopamina, serotonina, histamina, acetilcolina), peptídeos endógenos (substância P, vasopressina, endocanabinoides, entre outros), toxinas (p. ex., botulínica) e alguns fármacos (p. ex., morfina) ([Tabela 42-1](#)).

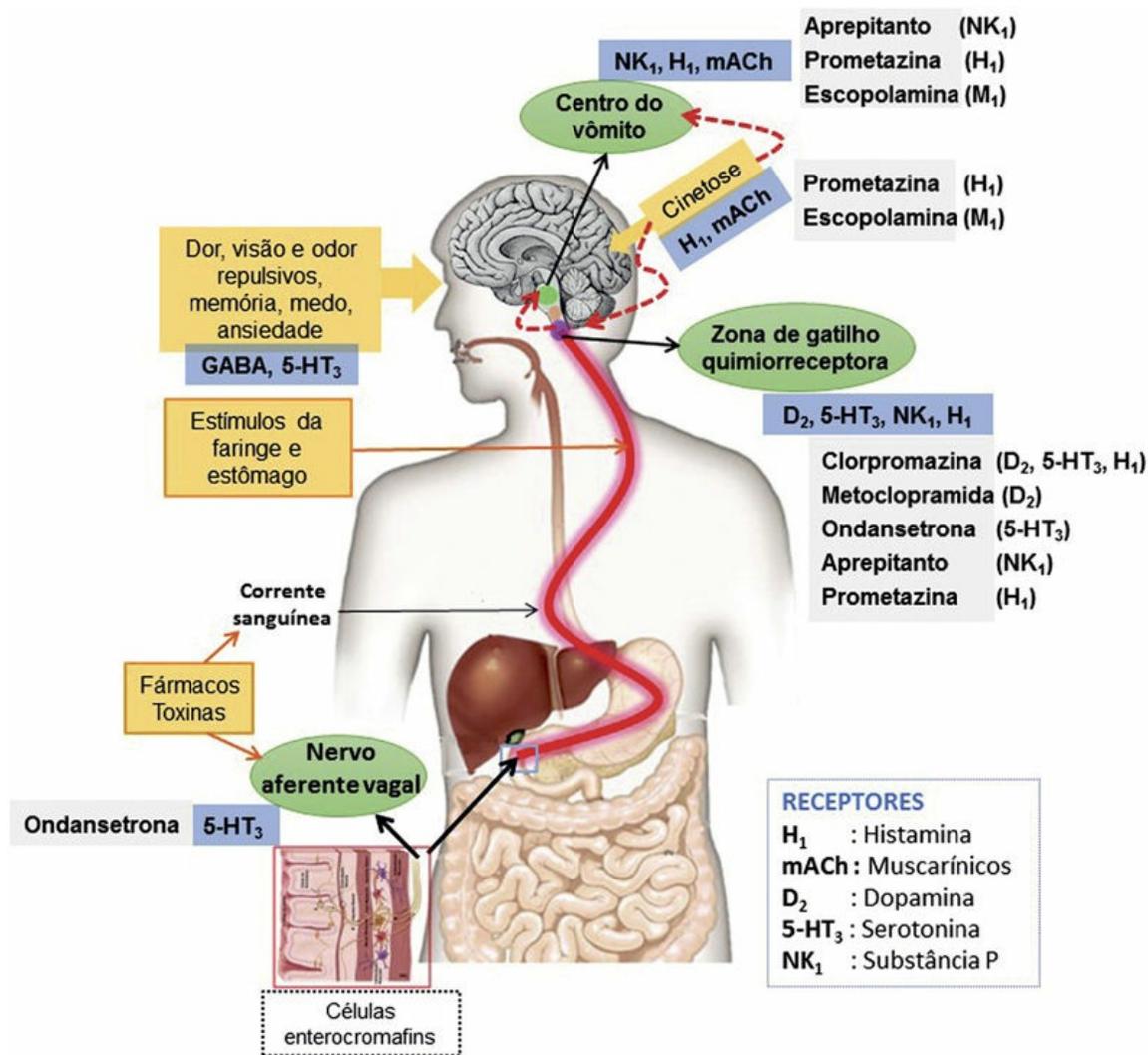


FIGURA 42-1 Estímulos para náusea e vômito e sítio de ação de alguns antieméticos.

Vômitos causados por movimentos e por disfunções vestibulares envolvem participação primária do sistema vestibular. Já o córtex cerebral parece ser área importante na chamada êmese antecipatória observada entre indivíduos experientes, que previamente à exposição a situação emetogênica, como tratamento quimioterápico, apresentam náusea e vômito mesmo antes do início do tratamento.

Antieméticos

A complexidade das vias e dos mediadores envolvidos no processo de êmese se reflete na grande variedade de antieméticos e diversos mecanismos de ação existentes. Dependendo do estímulo, diferentes receptores estarão envolvidos nas vias neuronais que levam ao vômito: receptores muscarínicos (M₁), dopaminérgicos (D₂), serotoninérgicos (5-HT₃), histamínicos (H₁), canabinoides (CB₁) e de neurocinina do tipo 1

(NK₁) (Figura 42-1).

Não há evidências de que um fármaco seja mais eficaz que outro para controle do vômito, sendo o critério de seleção empírico ou baseado no mecanismo de ação farmacológica. A escolha baseada no critério empírico recai sobre a experiência do prescritor, que, usualmente, considera idade do paciente, tolerância aos efeitos adversos, resposta individual e custo do tratamento. A seleção baseada no mecanismo de ação do antiemético considera a etiologia do vômito. Embora possa parecer mais racional, essa escolha é limitada nos casos em que a origem do vômito é de difícil identificação ou multifatorial. Para ambas as terapias, se um paciente não responde à monoterapia, é recomendável a combinação de fármacos com diferentes mecanismos de ação (Figura 42-1).

Os objetivos da terapia antiemética são alívio de sintomas agudos e tardios e redução de risco de complicações. Deve-se sempre buscar a causa primária do quadro e abordá-la de forma adequada, instituindo terapêutica específica sempre que necessário e possível. Situação especial é a êmese relacionada à quimioterapia. Neste caso é sempre importante saber quais quimioterápicos serão utilizados, pois o potencial emetogênico destes é variável, mas bem conhecido (Tabela 42-2). É de acordo com este potencial que se faz a escolha para controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterápicos.

Tabela 42-2

Quimioterápicos e potencial emetogênico

Potencial emetogênico	Quimioterápicos
Alto (Risco de êmese >90%)	carmustina, ciclofosfamida ($\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$), cisplatina, citarabina, dacarbazina, lomustina
Moderado (Risco de êmese 30%-90%)	carboplatina, ciclofosfamida ($< 1.500 \text{ mg/m}^2$), doxorubicina, epirrubicina, ifosfamida, irinotecano, lomustina, oxaliplatina, temozolomida
Baixo (Risco de êmese de 10%-30%)	asparaginase, bortezomib docetaxel, etoposide, fluorouracil gencitabina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, paclitaxel, topotecano, transtuzumabe
Mínimo (Risco de êmese <10%)	bleomicina, bevacizumabe, bussulfano, capecitabina, cetuximabe, cladribina, clorambucil, erlotinib, fludarabina, melfalano, mercaptopurina, rituximabe, vinblastina, vincristina e vinorelbina

Antagonistas de receptores D₂ de dopamina

Os fármacos pertencentes a este grupo apresentam eficácia antiemética por atuarem como antagonistas de receptores D₂ de dopamina na zona do gatilho quimiorreceptora, sendo eficazes no tratamento de náuseas e vômitos em geral. Também têm eficácia no

controle de vômitos induzidos por quimioterápicos com efeito emetogênico leve a moderado (Tabela 42-2). Fármacos antipsicóticos derivados das fenotiazinas, como clorpromazina, são considerados antieméticos de amplo espectro, pois, além de antagonizarem receptores D_2 de dopamina, antagonizam receptores H_1 de histamina, mACh de acetilcolina e $5-HT_3$ de serotonina, todos envolvidos na deflagração do estímulo do vômito. Vale salientar que apresentam efeito adverso de hipotensão, decorrente de antagonismo de receptores α_2 de noradrenalina. Outro antipsicótico útil no controle do vômito é o haloperidol, um derivado das butirofenonas, que apresenta maior seletividade e potência sobre receptores D_2 , produzindo menos efeitos adversos de sedação e hipotensão (Tabela 42-3). Uma alternativa de antiemético seletivo para receptor D_2 é a domperidona, que apresenta vantagem adicional, pois não atravessa a barreira hematoencefálica, produzindo menos efeitos adversos como confusão mental e síndrome extrapiramidal, comuns entre os antipsicóticos atípicos. Outro fármaco muito frequentemente utilizado é a metoclopramida, um derivado da benzamida que, além de sua ação antagonista D_2 , apresenta ação agonista de receptores serotoninérgicos $5-HT_4$, presentes no estômago e no intestino delgado proximal. A ativação dos receptores $5-HT_4$ promove, indiretamente, aumento da liberação de acetilcolina pelo sistema entérico, ativação de receptores de motilina e inibição de receptores $5-HT_3$, aumentando a peristalse e reduzindo o estímulo vagal. Portanto, além de antiemético, metoclopramida apresenta efeito pró-cinético que acelera o esvaziamento gástrico, contribuindo para a eliminação de toxinas alimentares presentes no trato digestório. Os efeitos adversos de antagonistas D_2 são dependentes de sua seletividade e incluem sedação, hipotensão, confusão mental, agitação, xerostomia, distonias, depressão respiratória e síndrome extrapiramidal (parkinsonismo). Alguns também prolongam o intervalo QT_c, provocam leucopenia e redução do limiar convulsivante, não sendo indicados para pacientes idosos. Por apresentarem menos efeitos adversos, a domperidona e a metoclopramida podem ser utilizadas no controle de vômitos em gestantes (Tabela 42-3).

Tabela 42-3

Antagonistas dos receptores D_2 de dopamina

Fármaco	Vias de administração	Dose usual (adultos)	Biodisponibilidade	Pico de ação	Meia-vida plasmática	Metabolismo	Ligação à proteína plasmática
Clorpromazina	VO	10 a 25 mg, 4-6x/dia ou 25 a 50 mg 6-8x/dia	10% a 69%	2 a 4 h	8 a 35 h	Hepático	90% a 99%
	IM	25 mg 6-8x/dia					
Domperidona	VO	10 mg, VO, até 3x/dia antes das refeições	~15%	30 a 60 min	7 a 9 h	Hepático CIP3A4	91% a 93%
	IM		90%	15 a			

	Retal	(máx. 30 mg/dia, 7 dias)	12%	30 min 60 min			
Haloperidol	VO	1,5 a 5 mg, 2-3×/dia	60% a 65%	1,7 a 6 h	14 a 36 h	Hepático CIP3A4	92%
	IM	0,5 a 2 mg, 3×/dia		18 a 30 min			
Metoclopramida	VO	10 a 15 mg, 4×/dia	80%	1 a 2 h	5 a 6 h	Hepático CIP450 (mínimo)	30%
	IM, IV	10 a 20 mg, 4-6×/dia	100%	15 min			

VO: via oral; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa.

Antagonistas de receptores 5-HT₃ de serotonina

Os antagonistas 5-HT₃ apresentam ação periférica e central, sendo eficazes no controle de náuseas e vômitos em geral, principalmente aqueles induzidos por radioterapia ou quimioterápicos. Após exposição à radiação ou à fármacos citotóxicos, a serotonina é liberada das células enterocromafins da mucosa do intestino delgado, ativando receptores 5-HT₃ expressos nos neurônios aferentes vagais que se projetam para os núcleos do trato solitário e na zona do gatilho quimiorreceptora, desempenhando um papel muito importante na indução do vômito (Figura 42-1). Ondansetrona, granisetrona, tropisetrona, dolasetrona e palonosetrona são metabolizadas de forma diferenciada por enzimas do citocromo P450, conferindo-lhes diversidade farmacocinética (Tabela 42-4). Os efeitos adversos são geralmente leves e transitórios, sendo mais comuns cefaleia, constipação, diarreia e astenia. Todos os antagonistas 5-HT₃ podem prolongar o intervalo de QT_c de modo reversível, alterando parâmetros eletrocardiográficos, além de reduzirem a eficácia do tramadol.

Tabela 42-4

Antagonistas dos receptores 5-HT₃ de serotonina

Fármaco	Vias de administração	Dose usual (adultos)	Biodisponibilidade	Pico de ação	Meia-vida plasmática	Metabolismo	Li
Granisetrona	VO	1 mg 2×/dia	60%	2 h	10 a 12 h	Hepático P450 CIP3A	6
	IV	10 mcg/kg 30 min antes da QMT		imediate			
Ondansetrona	VO	4 a 8 mg, 1-2×/dia	60% a 70%	30 a 120 min	2,5 a 5,4 h	Hepático	7
	IV	Profilática: 0,15 mg/kg 30 min antes da QMT, Manutenção: 4 e 8 h após		6 min			

		1ª dose					
Palonosetrona	IV	0,25 mg	100%	imediate	40 h	Hepático CIP2D6 CIP3A CIP1A2	6
Tropisetrona	VO	5 mg, 2-4×/dia por 2 dias, ou 1×/dia por 7 dias na QMT	60% a 100%	2 a 3 h	8 a 40 h	Hepático P450 CIP2D6	7
	IV	5 mg		ao final da administração			

VO: via oral; IV: via intravenosa; QMT: quimioterapia.

Antagonistas do receptor NK₁ da substância P

A substância P, uma neurocinina, é produzida e liberada no ribossomo de células distribuídas em diferentes tecidos, estando envolvida com inúmeras respostas fisiológicas, entre elas dor, inflamação e vômitos. Liberada de modo mais lento e em menor quantidade que os neurotransmissores, apresenta maior potência de ação, sendo responsável pelos estímulos agudo e tardio do vômito. Os fármacos antagonistas de seus receptores de neurocinina 1 (NK₁) (Tabela 42-5), altamente expressos no nervo vago aferente do trato gastrointestinal, bem como na zona do gatilho e no centro do vômito, inibem vômitos produzidos por quimioterapia com potencial altamente emetogênico, tanto na fase aguda quanto na fase tardia. Além de seu efeito antiemético na quimioterapia, os antagonistas seletivos de receptores NK₁ como aprepitanto, fosaprepitanto, casopitanto e rolapitanto, são efetivos na profilaxia de náuseas e vômitos no pós-operatório. O aprepitanto, o protótipo do grupo, é metabolizado principalmente pela enzima hepática CIP3A4. Embora iniba essa enzima quando utilizado nas doses clinicamente recomendadas, o aprepitanto não afeta a farmacocinética de quimioterápicos intravenosos metabolizados pela CIP3A4. No entanto, o aprepitanto e o fosaprepitanto podem reduzir a concentração de noretisterona e sua eficácia contraceptiva, sendo recomendado método contraceptivo alternativo durante e no primeiro mês após o tratamento com esses antieméticos. Os efeitos adversos observados pelo uso de aprepitanto e comuns aos demais do grupo incluem cefaleia, dor abdominal, tonturas, anorexia, soluços e pequena elevação de aminotransferases hepáticas, sem indícios de hepatotoxicidade.

Tabela 42-5

Antagonistas dos receptores NK₁

Fármaco	Vias de administração	Dose usual (adultos)	Biodisponibilidade	Pico de ação	Meia-vida plasmática	Metabolismo
Aprepitanto	VO	Profilática: 125 mg 1 h antes da	60% a 65%	3 a 4 h	9 a 13 h	Hepático CIP3A4 (minoritariamente CIP1A2 e

		QMT + 12 mg DEXA + antagonista 5-HT ₃ Manutenção: 2° e 3° dias 80 mg/dia + 8 mg/dia DEXA				CIP2C19)
Fosaprepitanto	IV	Profilática: 150 mg, 30 min antes da QMT (infusão lenta por 20 min) + 12 mg DEXA + antagonista 5-HT ₃ Manutenção: 2° ao 4°, 8 mg DEXA 2×/dia	100%	30 min ao final da infusão	9 a 13 h	Hepático e extra- hepático (rins, pulmões, íleo)

VO: via oral; IV: via intravenosa; DEXA: dexametasona; QMT: quimioterapia.

Antagonistas dos receptores H₁ de histamina

Os antagonistas dos receptores H₁ de primeira geração, como os derivados da piperazina, etanolamina e fenotiazina, atuam nos núcleos vestibulares, zona de gatilho e centro do vômito, sendo eficazes contra náuseas e vômitos resultantes de hiperemese e labirintopatias. A ação antagonista sobre os receptores H₁ também lhes confere propriedade antialérgica e sedativa. Muitos desses fármacos apresentam efeito antagonista sobre receptores colinérgicos, contribuindo para seus efeitos antiemético e adversos. Prometazina, hidroxizina, ciclizina, dimenidrinato e difenidramina são exemplos desses fármacos. Embora úteis no tratamento de vômitos de origem local ou labiríntica, não são efetivos quando o quadro emético já está instalado. A prometazina, assim como o dimenidrinato (Tabela 42-6), são comumente prescritos para náuseas causadas por movimento (cinetose) e disfunções vestibulares, sendo úteis também na êmese relacionada ao aumento da pressão intracraniana. Embora com menor atividade anticolinérgica, a prometazina apresenta efeito sedativo intenso, comum e muito frequente a todos os representantes do grupo, especialmente no início do tratamento. O maleato de prometazina apresenta mais efeito sedativo do que o teocato de prometazina. Outros efeitos adversos comuns ao grupo são tonturas, sintomas extrapiramidais, xerostomia, visão borrada, cefaleia, constipação, retenção urinária e redução do limiar de convulsão. É recomendado limitar o uso de prometazina em idosos em função dos efeitos adversos anticolinérgicos, pois estes podem causar ou agravar quadros de confusão, especialmente naqueles pacientes que já apresentam sinais de demência. Os antagonistas H₁ devem ser usados com cuidado em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, hiperplasia prostática, doenças cardiovasculares, hipertensão severa, comprometimento respiratório, insuficiência hepática e epilepsia. Por efeito inibidor moderado de CIP2D6, a difenidramina pode reduzir o efeito

terapêutico da codeína, do tramadol e do tamoxifeno. São preferidos na profilaxia da cinetose em crianças e no vômito em gestantes por apresentarem menos efeitos adversos que os antagonistas muscarínicos.

Tabela 42-6

Antagonistas dos receptores H₁

Fármaco	Vias de administração	Dose usual (adultos)	Biodisponibilidade	Pico de ação	Meia-vida plasmática	Metabolismo	Ligação proteí plasm
Cinarizina	VO	75 mg 1-2×/dia	50% a 60%	2 a 4 h	4 h	Hepático	91%
Dimenidrinato	VO	Profilática: 50-100 mg, Manutenção: 50-100 mg, 4-6×/dia (máx. 400 mg/dia)	80%-100%, de acordo com a via de administração	5 a 30 min	3,5 h	Hepático	98%
	IM	50-100 mg, 4-6×/dia					
	IV	50 mg em 2 min					
Prometazina	VO	25 mg, 4-6×/dia (máx. 100 mg/dia)	25%	2 a 3 h	10 a 15 h	Hepático	75% a 8
	IV	12,5-25 mg, 4×/dia					

VO: via oral; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa.

Antagonistas de receptores de acetilcolina

Os antagonistas muscarínicos (anticolinérgicos) inibem o estímulo do vômito por ação sobre receptores de acetilcolina (mACh) expressos no centro do vômito e núcleos vestibulares. Na periferia, reduzem secreções gastrintestinais e relaxam a musculatura lisa, promovendo efeito antiespasmódico, reduzindo cólicas intestinais associadas, ou não, à presença de toxinas alimentares. O principal representante deste grupo é a escopolamina (hioscina) (Tabela 42-7), um antagonista M₁ disponível para administração via oral, endovenosa e transdérmica (adesivos). São efetivos no controle de náuseas e vômitos por intoxicações alimentares, cinetose ou no pós-operatório, e, assim como os antagonistas H₁, não são efetivos no quadro emético já instalado. Adesivos transdérmicos devem ser utilizados com cautela em idosos, hepato- e nefropatas e crianças. Efeitos anticolinérgicos centrais como confusão, ataxia, desorientação, inquietação, sedação e psicose aguda são mais frequentes entre idosos. Xerostomia e visão borrada são comuns, de acordo com a dose e a idade do paciente.

Tabela 42-7

Antagonista do receptor mACh de acetilcolina

Fármaco	Vias de administração	Dose usual (adultos)	Biodisponibilidade	Pico de ação	Meia-vida plasmática	Metabolismo	Ligação à proteína plasmática
Escopolamina	VO	10 a 20 mg, 3-5×/dia	11% a 48%	2 h	6,2 a 10,6 h	Hepático	4,4%
	IV, IM ou subcutânea	20 a 40 mg (máx. 100 mg/dia)					

VO: via oral; IM: via intramuscular; IV: via intravenosa.

Outros fármacos utilizados como antieméticos

Corticoides como a dexametasona são amplamente utilizados em associação com antieméticos nos vômitos induzidos por quimioterapia (Tabela 42-8), obstrução intestinal maligna e aumento da pressão intracraniana. Quando usados em combinação com outros antieméticos, os corticoides potencializam o efeito destes, aumentando o limiar da êmese. O mecanismo de ação antiemético dos corticoides não está bem elucidado, propondo-se redução da permeabilidade da barreira hematoencefálica a toxinas emetogênicas, inibição da liberação de encefalinas e prostaglandinas no sistema nervoso central (SNC), inibindo o estímulo cortical no centro do vômito, entre outros. Seu efeito anti-inflamatório periférico previne a liberação de serotonina no intestino, inibindo a ativação de receptores 5-HT₃ no nervo vago aferente no trato gastrintestinal (Figura 42-1). Em função dos efeitos adversos e da toxicidade comum aos corticoides, a dexametasona deve ser utilizada com cautela no pré-operatório, em pacientes diabéticos ou com histórico psiquiátrico. Está contraindicada para pacientes em quimioterapia paliativa pelo risco de sepse e de mascarar febre. O uso em associação com antieméticos é seguro e os efeitos colaterais dependem da dose e da duração do tratamento.

Tabela 42-8

Outros fármacos utilizados como antieméticos

Classe farmacológica	Fármaco	Vias de administração	Dose usual (adultos)	Biodisponibilidade	Pico de ação	Meia-vida plasmática	Metabolismo
Canabinoides	Nabilona	VO	1 a 2 mg 2×/dia Primeira dose 1-3 h antes QMT	95% a 100%	2 h	2 h	Hepático
	Dronabinol	VO	5 mg 4-6×/dia Primeira dose 1-3 h	10% a 20%	2 a 4 h	19 a 36 h	Hepático

			antes da QMT				
Corticoides	Dexametasona	IV	20 mg antes da QMT	61% a 86%	1 a 2 h	4 h	Hepático
		VO	8 mg 2x/dia por 3 dias após QMT				

VO: via oral; IV: via intravenosa; QMT: quimioterapia.

Evidências clínicas apontam a eficácia de derivados canabinoides como nabilona e dronabinol no alívio da dor, no aumento do apetite e na redução de náuseas induzidas por quimioterápicos, sendo estes liberados para tratamento de vômitos em pacientes com câncer (Tabela 42-8). Seu mecanismo antiemético não está bem elucidado, mas sugere-se que exerça efeito periférico e central como agonista de receptores CB₁, expresso principalmente em diferentes áreas encefálicas, e CB₂, expresso no sistema imune e no complexo dorso-vagal, modulando negativamente a função de outros sistemas neurotransmissores. Os efeitos adversos observados pelo uso de canabinoide incluem hipotensão ortostática, tonturas, prurido, distonia focal, xerostomia, alterações de humor, disforia, alucinação e paranoia, limitando seu uso em pacientes idosos ou por longo tempo. As interações com esses fármacos são incomuns, mas os efeitos depressores do SNC podem ser potencializados quando utilizados em associação com outros fármacos psicoativos, sedativos e/ou etanol. Revisão sistemática mostrou que o número necessário para tratar (NNT) de canabinoide é de 4:1 quando comparado com placebo ou antieméticos convencionais, considerando desfecho de remissão completa de vômitos induzidos por quimioterápicos. No entanto, o mesmo estudo revela que o número necessário para dano (NNH) é de 6:1, sugerindo janela terapêutica estreita. Em função disso, canabinoides são indicados apenas em casos refratários ao tratamento convencional com antagonistas 5-HT₃ e NK₁.

Caso clínico 1

B. C., masculino, 33 anos, chega ao pronto-atendimento da unidade básica de saúde (UBS) no final da manhã queixando-se de desconforto abdominal difuso, náuseas e vômitos intensos, todos estes iniciados durante a madrugada, após ter retornado de um show. Relata que comeu lanches vendidos nas proximidades do estádio, mas não se lembra ao certo tudo o que comeu, pois ingeriu cerca de 5 latas de cerveja. Nega outros sintomas, patologias sabidas ou alergias a fármacos. Ao exame físico apresenta: pressão arterial: 114/75 mmHg, frequência cardíaca: 110 bpm, frequência respiratória: 24 rpm, pressão de O₂: 98%, temperatura axilar: 36° C, mucosas pouco secas, ausculta cardíaca e pulmonar sem particularidades, abdome: ruídos hidroaéreos (RHA) +, pouco aumentados, depressíveis, sem peritonismo e sem visceromegalias à palpação.

Baseado na história e no exame físico foi estabelecida a hipótese diagnóstica de intoxicação alimentar, tendo sido solicitados exames bioquímicos e hematológicos complementares. O paciente recebeu hidratação por via parenteral e 10 mg de metoclopramida via intravenosa (1 ampola), administrada lentamente. Algum tempo

após ter recebido a medicação, o paciente levantou-se e passou a mover-se de um lado ao outro da sala. Indagado, relatou sensação de macroglossia (alargamento da língua) e sufocamento iminente, inquietude e uma desejo de se mover- que não conseguia controlar. O paciente foi tranquilizado e recebeu 0,5 mg de alprazolam, um benzodiazepínico. Progressivamente o paciente foi tranquilizando-se; porém, após 90 min, náuseas e vômitos não haviam cessado. Então o paciente recebeu ondansetrona, 8 mg, via intravenosa (1 ampola), administrada lentamente. Paciente B. C. evoluiu com melhora do quadro geral, as náuseas e os vômitos cederam e este recebeu alta algumas horas depois com orientações sobre hidratação, alimentação e uso de ondansetrona 8 mg, via oral, caso as náuseas reiniciassem.

A intoxicação alimentar é causa comum de náuseas e vômitos, comumente acompanhados de diarreia e dor abdominal. Quando há intoxicação severa ocorre febre e desidratação, sendo estes de maior risco em crianças e idosos e podendo evoluir para óbito. O tratamento depende da origem e da gravidade dos sintomas e em muitos casos a remissão é espontânea, especialmente em indivíduos imunocompetentes.

Em caso de suspeita de intoxicação alimentar e ocorrência de apenas um episódio de êmese, o uso de antieméticos é facultativo. Se mais de um episódio, deve-se considerar diagnóstico positivo para desidratação, avaliando comorbidades ou idade do paciente. Há diversas opções de antieméticos para pacientes sem histórico de alergia, com diagnóstico provável ou confirmado de intoxicação alimentar. Embora não se aplique a vômitos induzidos por quimioterapia, a maioria dos casos de vômito envolve gastroparesia ou mediação pela zona do gatilho, controladas de modo efetivo por antagonistas de receptores D_2 da dopamina, como a metoclopramida, indicada no caso clínico anterior. Adicionalmente ao efeito antiemético, a metoclopramida (p. ex., Plasil®) apresenta efeito pró-cinético relacionado à sua ação como agonista de receptores $5-HT_4$, modulando positivamente receptores de acetilcolina e motilina no trato digestório. A utilização concomitante de anticolinérgicos como escopolamina (p. ex., Buscopam®) ou outros antieméticos com efeito antagonista de receptores de acetilcolina reduz o efeito pró-cinético da metoclopramida, não sendo justificada sua associação. Também não se recomenda utilização de metoclopramida para pacientes com obstrução intestinal completa, hemorragia gastrintestinal, perfuração ou imediatamente após cirurgia, em função dos efeitos pró-cinéticos. Se utilizada pelas suas propriedades pró-cinéticas em pacientes com parestesia, por exemplo, a dose recomendada é de 10 mg, via oral, 3 a 4 vezes ao dia. No entanto, o efeito antiemético exige administrações mais frequentes, como 10 mg, via oral, a cada 4 ou 6 horas, com dose máxima diária de 100 mg, ou utilização de outras vias de administração (Caso clínico 1). Pacientes idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos, sendo recomendadas doses iniciais menores. Insuficiência renal também justifica ajuste de dose, sendo recomendada uma redução de 50% da dose em caso de taxa de depuração da creatinina entre 10 e 40 mL/min, e de 75% se 10 mL/min. Entre os efeitos adversos mais comuns da metoclopramida estão sonolência, fadiga e agitação, conforme apresentado no caso clínico anterior. Pelo seu efeito antagonista dopaminérgico, pode produzir efeitos extrapiramidais mesmo após dose única, especialmente em crianças e jovens,

particularmente em mulheres, que se caracterizam por movimentos involuntários dos membros, da face, protrusão rítmica da língua, fala do tipo bulbar ou trismo ou crises oculogíricas. Doses elevadas e longo tempo (>12 semanas) de tratamento estão associados ao aparecimento de tremores, discinesias tardias, hipertensão, insuficiência cardíaca, diabetes, alterações renais e hepáticas. Embora a sonolência possa ser percebida como efeito adverso, favorece aqueles pacientes mais ansiosos em relação à doença.

Em pacientes que não respondem aos antagonistas D_2 , há necessidade de associação ou substituição por outro fármaco com diferente mecanismo de ação. No caso do paciente anterior, foi indicada ondansetrona, um fármaco com propriedade antagonista seletiva para receptores 5-HT₃ periféricos e centrais. Efetiva nos vômitos induzidos por quimioterapia, pode ser utilizada como alternativa no tratamento de vômito não responsivo a outras terapias. A dose recomendada de ondansetrona é de 4 a 8 mg, 1 a 2 vezes ao dia. Porém, se houver insuficiência hepática, a dose máxima diária é de 8 mg. Os efeitos adversos são leves e transitórios, sendo o mais frequente a constipação, que ocorre em 5% a 10% dos usuários. Em pacientes idosos, na dependência da dose e na frequência de administrações, pode diminuir a frequência cardíaca e aumentar o intervalo QT/QT determinado por eletrocardiograma. Se ainda assim ocorrer falha terapêutica, deve-se optar por fármacos de amplo espectro, com atividade em múltiplos neurotransmissores, como clorpromazina (Tabela 42-3).

Ainda com relação ao caso clínico anterior, no manejo da inquietação produzida pela metoclopramida, foi selecionado o benzodiazepínico alprazolam. Este fármaco apresenta mecanismo de ação como agonista de receptores GABA_A do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Adjuvantes na terapia de náuseas e êmese de causa psicogênica (ansiedade), os benzodiazepínicos não apresentam efeito antiemético. No entanto, estudos mostram que, por seus efeitos sedativo, ansiolítico e amnésico, contribuem para o aumento da efetividade de antieméticos e previnem a êmese antecipatória, sendo recomendável a seleção de benzodiazepínicos de ação curta.

Caso clínico 2

R. V., feminina, 54 anos, 53 kg, recebeu há um mês o diagnóstico de carcinoma de canal anal e seu oncologista indicou-lhe quimioterapia com cisplatina e 5-fluoracil. No primeiro dia, 30 min antes do início da quimioterapia, foi administrada por via endovenosa a associação de dexametasona, 12 mg, e ondansetrona, 8 mg (equivalente a 0,15 mg/kg). Ao final do tratamento quimioterápico, relatava estar um pouco nauseada, mas se sentia bem. Recebeu alta com prescrição de ondansetrona e dexametasona, ambas na dose de 8 mg, de 8 em 8 h, por 48 h. Ao chegar a casa, a paciente passou a vomitar muito, mesmo após a utilização dos antieméticos prescritos. Utilizou, então, por automedicação, 53 gotas de metoclopramida (equivalente a 10 mg), sem sucesso. Permaneceu nauseada e com vômitos ao longo da tarde e da noite, sem ingerir nada além dos fármacos mencionados e chá de boldo. Às 4 h da manhã ela foi levada para a emergência do hospital, onde foi internada com vômitos incoercíveis, desidratação e desequilíbrio eletrolítico. No segundo ciclo de quimioterapia, ela recebeu novamente a dexametasona associada à ondansetrona, via endovenosa, porém foi adicionado à

terapia o antiemético aprepitanto, 125 mg, via oral. Na alta, foi prescrito aprepitanto, 80 mg, via oral, 1 vez ao dia, por 2 dias. O sucesso terapêutico foi confirmado pela redução significativa de náuseas e vômitos após a quimioterapia.

A quimioterapia é frequentemente associada, em maior ou menor grau, a náuseas e vômitos (Tabela 42-2). Além de desconforto e redução na qualidade de vida dos pacientes, os vômitos aumentam o risco de desidratação, desequilíbrio eletrolítico e depleção nutricional, sendo sua frequência e sua intensidade determinantes para manutenção de regime terapêutico preestabelecido ou adesão ao tratamento. Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia apresentam-se como de fase aguda, dentro de 24 horas do início da quimioterapia, e de fase tardia, persistindo após essas primeiras 24 horas. Náusea antecipatória também é comum nesses pacientes. Antagonistas 5-HT₃ da serotonina mostram-se eficazes no controle da fase aguda, mas apresentam eficácia reduzida no controle de vômitos na fase tardia.

Estudos explorando a fisiopatologia de vômitos induzidos por quimioterápicos esclarecem que células enterocromafins são estimuladas por esses fármacos, liberando serotonina, que, por sua vez, estimula receptores 5-HT₃ ativando o centro do vômito. Este estímulo inicial é acompanhado de aumento da liberação de substância P na periferia que se liga diretamente ao NK₁, altamente expressos na zona do gatilho e no centro do vômito, estimulando o processo do vômito (Figura 42-1). A partir desse conhecimento, protocolos no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia com alto potencial emetogênico (Tabela 42-2) têm adotado regime profilático triplice, combinando dexametasona, ondansetrona e aprepitanto. Quando utilizada em monoterapia, a ondansetrona não apresenta maior eficácia que a metoclopramida ou placebo no controle do vômito induzido por opioides em pacientes com câncer avançado. Já a tropisetrona, outro antagonista 5-HT₃, associada ou não a dexametasona, apresenta maior eficácia que metoclopramida e clorpromazina no controle de vômitos por qualquer causa em pacientes oncológicos. O aprepitanto tem demonstrado eficácia superior no controle das fases aguda e tardia de náuseas e vômitos, comparado com o tratamento padrão com antagonistas de 5-HT₃ ou com a combinação destes com corticoides.

Situações especiais

O tratamento de náuseas e vômitos em pacientes oncológicos foi abordado anteriormente, sendo igualmente utilizado em crianças com câncer, considerando segurança e maior número de estudos avaliando seus efeitos adversos.

Náuseas e vômitos na gestação afetam mais de 90% das mulheres, com gravidade variando de leve até extremamente severa (*hiperemesis gravidarum*). Essa condição é mais comum no início da gestação e perdura até o final do primeiro trimestre. Cerca de 2% a 5% das mulheres têm sintomas tão severos que requerem atendimento emergencial e hospitalização. A escolha do antiemético é baseada no conhecimento das vias fisiológicas que medeiam o vômito, além de eficácia e segurança de fármacos testados em pacientes não grávidas. O tratamento farmacológico deve ser instituído quando há

risco de desidratação ou desnutrição ou para alívio do desconforto associado aos sintomas. O risco de fármacos na gestação está apresentado nas Tabelas 42-3 a 42-8. Amplamente utilizada no primeiro trimestre de gestação, a metoclopramida tem se mostrado segura, sem risco de teratogenicidade. Embora os antieméticos da classe dos antagonistas de receptores H₁ (p. ex., dimenidrinato, difenidramina), muscarínicos (p. ex., escopolamina) e dopaminérgicos (p. ex., clorpromazina) também não apresentem efeito teratogênico, seus efeitos adversos podem limitar o uso na gestação. Deste grupo, antagonistas H₁ são preferidos, pois a sedação é mais bem tolerada do que a constipação, a xerostomia ou o risco de efeitos extrapiramidais e delírio, característicos de anticolinérgicos e antagonistas dopaminérgicos. Deste último grupo, a domperidona apresenta maior perfil de segurança por não atravessar a barreira hematoencefálica. A ondansetrona, sem efeito teratogênico ou efeitos adversos importantes na gestação, é de escolha no tratamento de *hiperemesis gravidarum*.

De modo geral, fármacos mais seletivos e com menor interferência sobre o sistema noradrenérgico e colinérgico são preferidos em idosos, pois apresentam menor risco de hipotensão e de agravamento de quadros de demência, respectivamente. O efeito adverso sedativo também contribui para maior risco de queda e fratura nessa população específica.

Referências

- Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29:4189–4198.
- Caritis S, Zhao Y, Chen HJ, Venkataramanan R. Pharmacodynamics of transdermal granisetron in women with nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1)doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.163: 93.e1-4.
- Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990;68:230–236.
- Fick DM, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003;163:2716–2724.
- Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging*. 2011;6:243–259. doi: 10.2147/CIA.S13109.
- Golembiewski J. Antiemetics: focus on pharmacology. *J Perianesth Nurs*. 2014;29:514–518.
- Hardy J, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2002;10:231–236.
- Hasler WL, Chey WD. Nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2003;125:1860–1867.
- Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61:162–175.
- Leslie RA, Shah Y, Thejomayen M, Murphy KM, Robertson HA. The neuropharmacology of emesis: the role of receptors in neuromodulation of nausea and vomiting. *Can J Physiol Pharmacol*. 1990;68:279–288.
- Liu M, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists in preventing postoperative nausea and vomiting. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(19):e762.
- Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:256–261.

- Mee MJ, Egerton-Warburton D, Meek R. Treatment and assessment of emergency department nausea and vomiting in Australasia: a survey of anti-emetic management. *Emerg Med Australas EMA*. 2011;23:162–168.
- Moffet HL. Common infections in ambulatory patients. *Ann Intern Med*. 1978;89:743–745.
- Mystakidou K, Befon S, Liossi C, Vlachos L. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer*. 1998;83:1214–1223.
- Navari RM. 5-HT₃ receptors as important mediators of nausea and vomiting due to chemotherapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1848:2738–2746.
- Parkman HP. New advances in the diagnosis and management of nausea and vomiting. *Case Manag*. 202;13:83-6.(quiz 87).
- Rojas C, Slusher BS. Mechanisms and latest clinical studies of new NK1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: Rolapitant and NEPA (netupitant/palonosetron). *Cancer Treat Rev*. 2015;41:904–913.
- Singh PM, et al. Aprepitant for postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2015;92(1084):87–98. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133515.
- Tafelski S, Häuser W, Schäfer M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review of systematic reviews. *Schmerz Berl Ger*. 2016;30:14–24.

Farmacologia das Infecções do Trato Gastrointestinal

Maria Helena Rigato

Infecções intestinais podem ter como agentes etiológicos grande variedade de patógenos (vírus, protozoários e bactérias). As infecções virais, especialmente por norovírus e rotavírus, são as mais frequentes e tendem à resolução espontânea. As infecções por protozoários tendem a curso crônico e, embora muitas vezes com importante morbidade associada, raramente são graves ou fulminantes. Neste capítulo enfocaremos as infecções bacterianas e as opções terapêuticas para manejo destes quadros específicos.

O trato gastrointestinal (TGI) abriga grande número de bactérias saprófitas. Bactérias anaeróbias representam 99,9% da microbiota intestinal normal, seguidas por bactérias aeróbias Gram-negativas. Importância crescente tem sido atribuída ao microbioma intestinal no equilíbrio imunológico fisiológico e no controle de doenças.

As infecções do TGI resultam em desequilíbrio da microbiota, manifestando-se usualmente com diarreia e febre, e podendo evoluir com complicações na cavidade abdominal ou quadros sistêmicos resultantes de translocação bacteriana ou ativação de resposta imune secundária.

A diarreia, manifestação clínica mais comum de infecções intestinais, é definida como três ou mais episódios de fezes não formadas em 24 horas, e geralmente está somada a outros sintomas envolvendo o TGI. De acordo com a sua duração, a diarreia pode ser classificada em aguda (< 14 dias), persistente (15 a 29 dias) ou crônica (≥ 30 dias). Estudos de prevalência estimam que de 3% a 7% da população apresentou pelo menos um episódio de diarreia no último mês. A gastroenterite aguda é responsável por 15% de mortes em crianças menores de 5 anos de idade no mundo, especialmente em países de média e baixa renda. Nos EUA, 83% de mortes por diarreia aguda ocorrem em adultos com mais de 65 anos, sendo a infecção por *Clostridium* a mais comumente implicada. A incidência estimada de infecções por 100.000 habitantes nos EUA é de 16,4 para *Salmonella*, 14,3 para *Campylobacter*, 14,3 para *E. coli* O157:H7, 1,1 para *Vibrio*, 0,3 para *Yersinia*. Na União Europeia, *Campylobacter* é o patógeno relacionado ao maior número de infecções desde 2005. Nos países em desenvolvimento, *Salmonella* e *Shigella*

são as mais prevalentes.

Tanto a apresentação clínica quanto os métodos complementares podem ajudar na escolha da terapia de acordo com o agente etiológico mais provável. A determinação da causa precisa de diarreia, no entanto, pode ser onerosa e desnecessária em casos não graves. Deve-se reservar a investigação da etiologia para diarreia aguda grave associada à febre ou à desidratação, pacientes com importantes comorbidades, hospitalizados ou imunossuprimidos e pacientes com diarreia persistente. A coleta de coprocultura e a pesquisa de toxinas (p. ex., toxina *Shiga* e toxina para *Clostridium*) podem ser de grande valia para estabelecer diagnóstico definitivo do agente patogênico.

Os principais patógenos envolvidos em infecções gastrintestinais e suas manifestações clínicas são descritos na [Tabela 43-1](#).

Tabela 43-1

Principais agentes etiológicos de infecções do trato gastrintestinal e suas manifestações clínicas

Patógenos	Fatores de risco e quadro clínico
<i>Salmonella</i>	Diarreia normalmente leve e autolimitada. Imunossuprimidos apresentam maior risco de bacteremia e infecção sistêmica.
<i>Campylobacter</i>	A maioria das infecções manifesta-se como diarreia aguda autolimitada. Em extremos da vida e imunossuprimidos pode manifestar-se como diarreia prolongada, recaídas ou complicações associadas (bacteremia e meningite). Síndromes pós-infecciosas como artrite reativa e síndrome de Guillain-Barré ocorrem raramente.
<i>E. coli</i> <i>O157:H7</i>	Diarreia sanguinolenta após 1 a 3 dias da apresentação. Dor abdominal com piora durante defecação. Pode ocorrer síndrome hemolítica urêmica, especialmente após uso de antibióticos, que, portanto, não são usualmente recomendados nestes quadros.
<i>Yersinia</i>	Associada ao consumo de água e alimentos contaminados, especialmente carne de porco. Causa enterocolite principalmente em crianças, nos meses de inverno. Pode causar adenite mesentérica, ileíte terminal, septicemia e artrite reativa.
<i>Shigella</i>	Contágio por água e alimentos ou contato direto com pessoas infectadas. Viagem a regiões endêmicas como África ou Ásia é o principal fator de risco. As manifestações clínicas variam desde quadros leves (<i>S. sonnei</i>) a graves, associados à diarreia sanguinolenta, complicados por bacteremia, síndromes neurológicas e síndrome hemolítica urêmica (<i>S. flexneri</i> e <i>S. dysenteriae</i>).
<i>Vibrio</i>	Contaminação por água e alimentos ou fecal-oral entre contatos domiciliares. Diarreia volumosa em múltiplos episódios e desidratação. Comum apresentação em surtos, especialmente em infecções por <i>V. cholerae</i> .
<i>Clostridium difficile</i>	Associado ao uso prévio de antibióticos, especialmente ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina e quinolonas. É 10 vezes mais comum acima de 65 anos. O quadro pode apresentar-se como: diarreia com leve desconforto abdominal ou colite pseudomembranosa, com diarreia volumosa associada à leucocitose, febre, hipoalbuminemia e insuficiência renal. Pode evoluir para megacólon tóxico.

Tratamento

O tratamento das infecções gastrintestinais deve priorizar a estabilização clínica do paciente, com hidratação adequada e correção das alterações hidroeletrólíticas. Os probióticos têm papel limitado no tratamento da diarreia bacteriana, embora possam prevenir a diarreia associada ao uso de antibióticos. A terapia antibiótica empírica está indicada em casos de disenteria febril, especialmente se associada a sintomas de

toxicidade sistêmica, bem como no tratamento da diarreia do viajante e da colite associada ao uso de antibióticos. Embora tais indicações representem um pequeno percentual dos casos de infecções gastrintestinais, o uso de antibióticos nestas situações pode reduzir o tempo de doença e transmissão, assim como evitar complicações e morte. A escolha do agente antimicrobiano deve levar em consideração a etiologia mais provável, assim como o padrão de resistência bacteriana da região geográfica onde reside o paciente e a história de viagens recentes. A [Tabela 43-2](#) descreve as principais classes farmacológicas para o tratamento das infecções gastrintestinais.

Tabela 43-2

Principais classes farmacológicas para o tratamento das infecções gastrintestinais

Grupo farmacológico	Droga/dose	Mecanismo de ação	Patógenos-alvo/período de tratamento	Considerações quanto à resistência
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino 500 mg, 2×/dia ou 750 mg, 1×/dia	Inibição de DNA-girase e topoisomerase IV	<i>Salmonella</i> (em pacientes de alto risco ou com complicações)/7 a 10 dias <i>Yersinia</i> /3 dias <i>Shigella</i> /3 dias <i>Vibrio não cholerae</i> /3 dias	<i>Salmonella</i> : o fe predominante apresenta sensibilização reduzida a ciprofloxacino Sorotipo Kentucky e expansão, com alta resistência <i>Yersinia</i> : apresenta sensibilização preservada maioria das cepas. <i>Shigella</i> : apresenta altas taxas de resistência fluoroquinolônica especialmente na África e na Índia, com taxa de resistência de 70%-85%
Macrolídeos	Azitromicina 500 mg, 1×/dia Eritromicina 500 mg, 4×/dia Fidaxomicina 200 mg, 2×/dia	Inibição da síntese proteica dependente de RNA, ligando-se à porção 50S do ribossoma	<i>Shigella</i> /3 dias (azitromicina) <i>Campylobacter</i> /3 dias (azitromicina) e por 5 dias (eritromicina) <i>Vibrio não cholerae</i> /3 dias <i>Clostridium difficile</i> /fidaxomicina por 10 dias (se recorrência após tratamento com vancomicina ou metronidazol)	<i>Shigella</i> : pode apresentar resistência macrolídeo embora em menores doses reportadas para fluoroquinolonas. Maior resistência entre homossexuais masculinos Índia observada de 34%-49% resistência. <i>Campylobacter</i> : altas taxas de resistência

				macrolídeo (1,4%-3,3% <i>C. jejuni</i>).
Betalactâmicos/cefalosporinas	Ceftriaxona 1 a 2 g/dia	Inibição da síntese da parede celular	<i>Samonella</i> /7-10 dias em pacientes de alto risco ou com complicações (em imunossuprimidos, prolongar por 14 dias) <i>Shigella</i> /3 dias <i>Yersinia</i> /3 dias	<i>Salmonella</i> : rara resistente à ceftriaxona das cepas e 2012 na Un Europeia). crescente d cepas prod de betalact de espectro estendido e carbapener <i>Shigella</i> : resiste cefalospori terceira ger em diverso países do n Globalmen taxas de resistência permanece baixas (1,1% União Eurc 1,9% na Ánc 2012) <i>Yersinia</i> : manté altos níveis susceptibili
Tetraciclina	Doxiciclina 300 mg	Ligação reversível com a porção 30S do ribossomo, inibindo síntese proteica	<i>Vibrio Cholerae</i> /dose única (DU)	Embora a resis do <i>Vibrio C.</i> à doxiciclin rara, há rel. até 4,2% de resistentes durante su Iran
Sulfonamidas	Sulfametoxazol/trimetoprima 800 + 160 mg, 2x/dia	Inibição da síntese do ácido fólico	<i>Salmonella</i> , <i>Shiglla</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>E. coli</i> /3 a 5 dias	Altos índices d resistência. no México mostrou sensibilida apenas 53,6 cepas testa Brasil, estu 32 amostra: <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> mo sensibilida 82% das ce
Glicopeptídeos	Vancomicina oral 125 a 500 mg 4x/dia	Inibição da síntese da parede celular	<i>Clostridium difficile</i> /10 a 14 dias de metronidazol ou vancomicina (de escolha em casos graves) Se recorrência, fidaxomicina/10 dias ou repetir curso de 14 dias de vancomicina	Embora a taxa recorrência infecções p <i>difficile</i> seja após o prin episódio e t após a prin recorrência uso de vancomicir metronidaz fenômeno e

				atribuído à resposta imune inefetiva à infecção do <i>Clostridium difficile</i> e não à resistência ao antibiótico
Nitroimidazol	Metronidazol oral 500 mg 3x/dia	Inibição da síntese do ácido nucleico por ruptura do DNA	<i>Clostridium difficile</i> /10 dias	Indicado em casos graves da infecção. A recorrência é atribuída à resposta imune inefetiva à infecção e não à resistência. Nos casos de recorrência, deve-se optar pelo uso de vancomicina.

Caso clínico

Paciente feminina, 45 anos, previamente hígida, consulta emergência por diarreia volumosa de início há 4 dias, quando retornou de um período de 2 semanas de férias na Índia. Refere que há 2 dias notou raias de sangue nas fezes. Há 24 horas com febre de até 39°C (inúmeros episódios). Iniciou uso de ciprofloxacino por automedicação, após o primeiro episódio febril, sem melhora. Admitiu que esse fármaco estava disponível em função de “sobra de outro tratamento”. Procurou emergência por piora progressiva do estado geral. Refere que o esposo iniciou com quadro diarreico, porém mais brando, há 2 dias. Ao exame, apresenta estado geral regular, sonolenta, temperatura axilar de 38,5°C, TA 70/50 mmHg, 110 bpm, abdome doloroso à palpação, sem defesa.

Trata-se de paciente com quadro diarreico agudo (< 14 dias de evolução), com presença de sangue nas fezes e febre, o que favorece hipótese diagnóstica de etiologia bacteriana. Em função de sinais graves associados como desidratação (hipotensão, taquicardia) e comprometimento sistêmico (sonolência, que pode indicar toxicidade sistêmica), faz-se necessária imediata intervenção, com hidratação endovenosa. Também se recomendam exames para avaliação de eletrólitos, função renal, hemocultura e coprocultura. Descartar causa secundária de imunossupressão com coleta de anti-HIV pode ajudar na avaliação do quadro.

A antibioticoterapia empírica está indicada pelos sinais de gravidade mencionados anteriormente. Como a paciente tem história de viagem recente para a Índia, onde os índices de resistência para fluoroquinolonas são altos, o tratamento com fármaco da classe dos macrolídeos, como azitromicina, 500 mg, 1 vez ao dia, por 3 dias, está indicado. O fato de o esposo também estar sintomático pode indicar exposição comum à fonte de infecção ou transmissão domiciliar, como pode ocorrer nas infecções por *Shigella*. Portanto, o esposo também deveria ser avaliado quanto à evolução da doença.

Embora a paciente tenha usado antibiótico previamente (ciprofloxacino), isso ocorreu após o quadro diarreico já estar estabelecido e por curto período de tempo. Considerando que a faixa etária da paciente não é a mais prevalente para quadro de colite associada ao tratamento prévio com antibiótico, parece pouco provável que a persistência do quadro de diarreia seja de colite por *Clostridium*.

A paciente do caso clínico foi adequadamente tratada na emergência, recebendo volume hídrico pertinente. Procedeu-se à coleta para exames laboratoriais gerais e de culturas e iniciou-se azitromicina empiricamente. Exame de anti-HIV e hemoculturas foram negativos. Exames laboratoriais normalizaram após hidratação e, em 48 horas, ela apresentava-se com melhora clínica importante e afebril, recebendo alta.

*No entanto, passada uma semana, retorna à emergência com queixa de fraqueza e presença de petéquias pelo corpo. O resultado da coprocultura realizada na internação anterior revelou crescimento de *Shigella* sp. O hemograma mostrou concentração de hemoglobina de 5,5 g/dL (valores de referência: 12 a 16 g/dL), VCM (volume corpuscular médio) de 85 fL (valores de referência: 87 a 10 fL), presença de fragmentação hemática, 6.000 leucócitos (valores de referência: 4.000 a 10.000/mm³), com contagem diferencial normal, 20.000 plaquetas (valores de referência: 150.000 a 400.000/mm³), creatinina de 2,5 mg/dL (normal) e ureia de 120 mg/dL. A paciente é admitida na unidade de tratamento intensivo para realização de plasmaférese e suporte clínico. Evolui bem após 2 semanas de internação e recebe alta hospitalar.*

A revolução do caso evidenciou quadro compatível com síndrome hemolítica urêmica (anemia hemolítica com fragmentação e plaquetopenia), que pode ocorrer após infecções intestinais por *Shigella*, sendo decorrente da liberação de verotoxina. Esta síndrome é caracterizada por insuficiência renal progressiva, anemia hemolítica e lesão endotelial de vasos sanguíneos. Neste momento, o uso de antibiótico não mais é indicado, uma vez que não há mais infecção e o tratamento deve ser direcionado à síndrome hemolítica urêmica. O tratamento será de acordo com a gravidade da doença, incluindo desde hidratação, transfusão de sangue, dieta reduzida em proteínas, corticoterapia, hemodiálise e plasmaférese.

Situações especiais

Gestação

Cuidado especial é necessário em pacientes gestantes pelo risco de complicações secundárias ao quadro infeccioso, como trabalho de parto prematuro. O uso de alguns agentes antimicrobianos no tratamento da infecção, como é o caso das fluoroquinolonas, é contraindicado (categoria C). No entanto, coorte prospectiva avaliou 949 gestantes expostas a fluoroquinolonas no primeiro trimestre da gestação e não encontrou risco aumentado de complicações congênitas ou aborto. Esses dados suportam a recomendação do uso seletivo desta classe em casos de resistência ou intolerância aos antibióticos de primeira linha.

Imunossuprimidos

Atenção especial deve ser dada aos pacientes imunossuprimidos pelo maior risco de complicações sistêmicas da infecção. Na avaliação de pacientes com diarreia grave ou persistente é indicado descartar causas secundárias de imunossupressão como infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Referências

- Barati H, Moradi G, Rasouli MA, Mohammadi P. Epidemiologic and Drug Resistance Pattern of *Vibrio cholerae* O1 Biotype El Tor, Serotype Ogawa, in the 2011 Cholera Outbreak, in Alborz Province, Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2015 Nov 14;8(11):e23477.
- Britton RA, Versalovic J. Probiotics and gastrointestinal infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:290769.
- De Lappe N, O'Connor J, Garvey P, McKeown P, Cormican M. Ciprofloxacin-resistant *shigella sonnei* associated with travel to India. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:894–896.
- DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med.* 2014;370:1532–1540.
- González-Torralba A, García-Esteban C, Alós JI. Enteropathogens and antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.015.
- Gupta PK, Pant ND, Bhandari R, Shrestha P. Cholera outbreak caused by drug resistant *Vibrio cholerae* serogroup O1 biotype ElTor serotype Ogawa in Nepal; a cross-sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016 Jun 4;5:23.
- Holtz LR, Neill MA, Tarr PI. Acute bloody diarrhea: a medical emergency for patients of all ages. *Gastroenterology.* 2009;136:1887–1898.
- Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med.* 2015;373:287–288.
- Rocha-Castro J, et al. Characteristics of bacterial acute diarrhea among women. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2016;132:302–304.

Quimioterapia Citotóxica

Rafael Roesler

Caroline Brunetto de Farias

André Tesainer Brunetto

Daniela Baumann Cornelio

Gilberto Schwartzmann

Câncer é o processo de alteração celular resultante do acúmulo de danos genéticos que decorrem de anormalidades em genes supressores, oncogenes e genes promotores, em razão de herança genética e exposição crônica a fatores de risco. Na carcinogênese, os mecanismos normais de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) da célula se tornam ineficientes e a apoptose é inibida, levando ao acúmulo de mutações e à imortalidade celular. Essa célula aumenta sua capacidade de proliferação e adquire uma série de características ao longo do tempo, como capacidade de autossuficiência, invasão, migração e angiogênese, o que leva à disseminação sistêmica da doença (metástases) e, invariavelmente, à morte do paciente. Uma única mutação pode ser suficiente para causar câncer, por exemplo, no caso de gene *gatekeeper*. A progressão tumoral também parece envolver sucessivos ciclos de mutação e seleção clonal.

A quimioterapia age no crescimento celular de diversas maneiras, podendo interromper esta série de transformações e direcionar a célula para a morte celular programada, processo denominado apoptose. Como causam danos celulares, estes fármacos são chamados de citotóxicos ou citostáticos. A quimioterapia não é seletiva, portanto afeta todas as células em divisão, produzindo efeitos colaterais, principalmente em tecidos saudáveis com alta taxa de renovação. Independentemente do agente quimioterápico, há um balanço entre o efeito desejado de morte das células cancerígenas e a toxicidade tolerável para nosso organismo. A janela terapêutica deste

tipo de fármaco é estreita e, conseqüentemente, os pacientes são expostos aos efeitos indesejados do tratamento para atingir uma melhor resposta antitumoral.

Embora os efeitos adversos possam ser previsíveis para determinadas classes de fármacos, a experiência de cada indivíduo com a quimioterapia é única, pois depende de seu perfil metabólico e da capacidade de reparo tecidual. Os efeitos adversos mais comuns da quimioterapia estão resumidos na [Tabela 44-1](#) e incluem: fadiga, feridas na boca e na garganta (mucosite), perda de apetite, diarreia, constipação, náuseas e vômitos, mielossupressão, efeitos no sistema nervoso como formigamentos, perda de equilíbrio, cefaleia, alterações visuais, alterações de memória, dano auditivo, toxicidade hepática e renal, problemas sexuais (como alteração na fertilidade, na libido e impotência) e alopecia. Existem outros potenciais efeitos adversos menos comuns, dependendo do fármaco e da dose utilizada. Alguns tipos de quimioterapia estão associados a danos permanentes em órgãos como coração, pulmão, fígado, rins e sistema reprodutivo. A maior parte dos efeitos adversos da quimioterapia desaparece com o término do tratamento. No entanto, alguns efeitos podem persistir ou ressurgir mais tarde. Alterações no sistema nervoso podem se desenvolver meses ou anos após o tratamento. Podem ocorrer efeitos secundários, especialmente em crianças que recebem quimioterapia, vários anos após o diagnóstico de câncer e, inclusive, com o surgimento de novas neoplasias resultantes do tratamento.

Tabela 44-1

Efeitos adversos e manifestações temporais mais comuns do tratamento quimioterápico

Precozes (de 0 a 3 dias)	Imediatos (de 7 a 21 dias)	Tardios (meses)	Tardios (meses ou anos)
Mal-estar Náuseas Vômitos Artralgias Agitação Exantemas Flebitis Febre	Granulocitopenia Plaquetopenia Anemia Mucosites Diarreia Constipação Cistite hemorrágica Imunossupressão Potencialização dos efeitos das radiações Alopecia	Miocardiopatia pelos antracíclicos Hiperpigmentação Esclerodermia Pneumonite Imunossupressão Neurotoxicidade Nefrotoxicidade	Infertilidade Carcinogênese Mutagênese Alterações de crescimento em crianças Sequelas no sistema nervoso central Fibrose/cirrose hepática

A diversidade genética de subclones dentro da maioria dos tumores pode promover crescimento rápido de células resistentes aos fármacos. A habilidade de células tumorais se tornarem resistentes após diversas exposições a um determinado agente, ou até mesmo aquelas que nunca tenham sido expostas, é caracterizada como fenômeno de múltipla resistência a fármacos (MDR, do inglês *multidrug resistance*). Vasta gama de mecanismos de resistência envolvendo mutações ou amplificação de enzimas-alvo, superexpressão de transportadores de fármacos ou mutações em vias de morte celular já está bem descrita. A combinação de diferentes quimioterápicos com ação em diferentes fases do ciclo celular aumenta a eficácia em diversos tipos de tumores, diminuindo ou revertendo clones resistentes. A quimioterapia pode ser combinada com

outras modalidades de tratamento, exibindo tanto efeitos aditivos quanto sinérgicos, como, por exemplo, radioterapia, terapias-alvo ou imunoterapia.

Nem sempre a combinação de agentes quimioterápicos é mais eficaz, e respostas clínicas não se traduzem, necessariamente, em melhora de sobrevida global. A quimioterapia pode ser utilizada em combinação quando se deseja rápido efeito antitumoral em pacientes com doença agressiva e com múltiplos sintomas. No câncer de mama metastático, por exemplo, a quimioterapia sequencial com agente único tem o mesmo impacto em mortalidade pela doença quando comparada à quimioterapia combinada, sendo esta última considerada padrão de tratamento por apresentar melhor tolerabilidade. A quimioterapia em altas doses, com ou sem transplante de medula, demonstrou ser eficaz em um grupo seletivo de tumores, mas exige maior cuidado em relação ao risco de toxicidade.

Existem doenças altamente sensíveis à quimioterapia sistêmica, mesmo quando em fase metastática, como leucemias, linfomas, tumores germinativos e uma gama de patologias pediátricas, que podem ser curadas com terapia citotóxica combinada. Contudo, na maioria dos tumores sólidos em adultos, o paciente com doença metastática não possui mais possibilidades de cura. Nestes casos, o tratamento torna-se paliativo e consiste em melhorar a qualidade e a expectativa de vida.

A quimioterapia pode ser administrada anteriormente ao tratamento local (neoadjuvante), com o objetivo de facilitar a ressecção cirúrgica e evitar recidivas, ou posteriormente (adjuvante). A quimioterapia neoadjuvante foi inicialmente utilizada no tratamento sistêmico do câncer de mama, localmente avançado e inoperável, com o objetivo de facilitar cirurgia mais conservadora de mama e evitar recorrências. Com a base adquirida nessa proposta terapêutica, passou-se a realizar o tratamento neoadjuvante em pacientes com tumores operáveis em outras neoplasias. Os potenciais benefícios da quimioterapia neoadjuvante incluem diminuir o volume de tumor para facilitar o tratamento local, conservar órgãos do ponto de vista estético e funcional, tratar doença micrometastática de forma precoce, avaliar resposta e biologia tumoral prospectivamente, obter parâmetros prognósticos, como resposta tumoral completa e índice de necrose, e avaliar biomarcadores de resposta molecular em estudos clínicos.

História da descoberta da quimioterapia

A era da quimioterapia começou na década de 1940 com o uso de mostardas nitrogenadas e de fármacos antimetabólicos. O desenvolvimento de fármacos anticâncer dependeu do esforço combinado de instituições governamentais e da iniciativa privada, por meio da indústria farmacêutica. Antes de 1950, o tratamento de tumores malignos tinha, em grande parte, uma abordagem cirúrgica. A terapia de radiação tornou-se uma ferramenta valiosa para o controle da doença locorregional depois da década de 1960, com a descoberta do acelerador linear, mas, assim como a cirurgia, não foi capaz de erradicar a doença metastática.

O início da quimioterapia pode ser atribuído diretamente à descoberta da mostarda nitrogenada. Em 1942, Goodman e Gilman, farmacologistas, convenceram seu colaborador, Gustav Lindskog, um cirurgião torácico, a tratar uma paciente com

linfoma não Hodgkin com mostarda nitrogenada. Com base em resultados da autópsia de soldados com profunda hipoplasia linfóide e mielossupressão, que morreram de exposição ao gás mostarda de enxofre durante a Primeira Guerra Mundial, iniciaram os primeiros experimentos em ratos. Com o sucesso dos estudos pré-clínicos, Lindskog foi convencido a injetar o composto nitrogênio mostarda na corrente sanguínea de um paciente com linfoma não Hodgkin avançado. A massa do mediastino regrediu e foi estabelecido, neste momento, o princípio de que fármacos poderiam ser administrados por via sistêmica para induzir a regressão de tumores em seres humanos. Estudos posteriores demonstraram que o mecanismo de ação destes fármacos envolve a alquilação de bases de purina e a indução de apoptose nas células. Outros agentes alquilantes desenvolvidos nos 20 anos seguintes foram quimicamente estabilizados, podendo ser administrados por via oral, e tornaram-se componentes convencionais de esquemas utilizados para tratar pacientes com linfomas, leucemias e tumores sólidos.

Um segundo importante avanço no desenvolvimento de fármacos contra o câncer teve início logo após a Segunda Guerra Mundial, quando Sydney Farber, um patologista da Harvard Medical School, investigou os efeitos do ácido fólico em pacientes com leucemia. Esta vitamina, que havia sido identificada por Lucy Wills em 1937 como um fator deficiente em pacientes com anemia megaloblástica, parecia estimular a proliferação de células de leucemia linfoblástica aguda (ALL). A colaboração de Farber com Harriet Kille levou à síntese de análogos de folato, sendo o metotrexato o fármaco modelo. Como agente único, o metotrexato provou ter atividade em tumores de mama, ovário, bexiga, cabeça e pescoço, entre outros. No entanto, os seus efeitos mais notáveis foram reconhecidos em dois tumores raros. Em 1958, Roy Hertz e Min Chiu Li, no Instituto Nacional do Câncer (NCI), Estados Unidos, descobriram que o tratamento com metotrexato poderia curar coriocarcinoma um tumor maligno de células germinativas que se origina nas células trofoblásticas da placenta. Este foi o primeiro tumor sólido a ser curado por terapia farmacológica em humanos. Além disso, a utilidade do metotrexato foi comprovada 16 anos depois, em 1974, quando Emil Frei et al. demonstraram que altas doses de metotrexato, seguidas de resgate com o seu antídoto, a leucovorina (ácido folínico), diminuía a recorrência de osteossarcoma após a remoção cirúrgica do tumor primário, e estabeleceram o princípio da terapia adjuvante.

George Hitchings e Gertrude Elion estudaram, no início da década de 1950, os análogos da purina, tal como 6-mercaptopurina (6-MP). Posteriormente, descobriu-se que os alcaloides da vinca, inicialmente estudados como agentes antidiabéticos, bloqueavam a proliferação de células tumorais. Mais tarde demonstrou-se que o efeito antitumoral dos alcaloides da vinca era devido à sua capacidade de inibir a polimerização de microtúbulos e, por conseguinte, a divisão celular.

Na década de 1960, as experiências de Frank Schabel e Howard Skipper, analisando a cinética do crescimento de tumores, bem como quantificando a citotoxicidade de fármacos antineoplásicos em ensaios *in vivo*, deram os primeiros passos para a compreensão dos efeitos da quimioterapia. Foi demonstrado que a morte celular era dose-dependente e que, de acordo com o fármaco, poderia ocorrer em uma fase específica do ciclo celular. Eles concluíram que os inibidores da síntese de DNA, tais como o citosina-arabinosídeo e o metotrexato, eram mais eficazes contra as células que

se dividiam rapidamente, ao passo que fármacos que danificavam diretamente o DNA, tais como os agentes alquilantes, matavam células em todas as fases do ciclo.

Em 1956, Charles Gordon Zubrod, que tinha anteriormente liderado o desenvolvimento de agentes antimaláricos, assumiu a coordenação do departamento de terapia do câncer do NCI e guiou o desenvolvimento de produtos naturais. Zubrod estabeleceu amplo programa para coleta e análise de fontes vegetais e marinhas de fármacos que levou à descoberta dos taxanos (em 1964) e das camptotecinas (em 1966). A cisplatina, um agente alquilante descoberto por um pesquisador da Michigan State University, Barnett Rosenberg, foi fundamental para a cura do câncer testicular e é base hoje para o tratamento de múltiplas neoplasias. Posteriormente, Eve Wiltshaw, Hillary Calvert et al., no Instituto de Pesquisa do Câncer, nos Estados Unidos, contribuíram para o desenvolvimento da carboplatina, um derivado de cisplatina com ampla atividade antitumoral, menos efeitos adversos e maior facilidade de administração.

John Montgomery, no Southern Research Institute, liderou os primeiros estudos para a síntese de nitrosureias, comprovadamente ativas no tratamento de gliomas malignos. Montgomery também desenvolveu a fludarabina, um análogo da purina, que se tornou um dos pilares no tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica. Outras moléculas eficazes vieram da indústria durante o período de 1970 a 1990, incluindo antraciclinas, taxanos e outros quimioterápicos que serão posteriormente abordados.

As tentativas de aumentar o ritmo da descoberta de agentes citotóxicos continuaram até o final de 1980. Contudo, foram perdendo espaço para as abordagens moleculares e genéticas, buscando compreender a biologia celular na expectativa de obter agentes mais eficazes e menos tóxicos. A descoberta de redes de sinalização que regulam atividades como proliferação e sobrevivência celulares deu início ao desenvolvimento de agentes “molecularmente” orientados. Uma revolução industrial se desenrolou, baseada principalmente em pequenas empresas de biotecnologia, com investigadores determinados a reparar defeitos moleculares em células cancerosas, dando início à era da terapia-alvo. Os novos alvos incluíram fatores de crescimento, moléculas sinalizadoras, proteínas do ciclo celular, moduladores de apoptose e moléculas que promovem angiogênese. No início da década de 1990, uma explosão de novas formas de terapia-alvo transformou o desenvolvimento de novos fármacos contra o câncer. Este novo ciclo será aprofundado posteriormente neste capítulo.

O desenvolvimento de agentes quimioterápicos em estudos clínicos

O desenvolvimento de um novo fármaco tem início em estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) nos quais estudam-se a viabilidade ou a sensibilidade à exposição de células neoplásicas a quimioterápicos. Contudo, culturas celulares ou modelos animais não são necessariamente preditores confiáveis de sucesso. Animais podem refletir de forma imperfeita a farmacocinética em seres humanos em razão do rápido metabolismo, de uma maior tolerância aos efeitos adversos e das diferenças de ligação das proteínas carreadoras. Mesmo a toxicidade em órgãos específicos a partir de estudos em animais deve ser considerada com cuidado na sua transposição para seres humanos.

Existem várias etapas que devem ser cumpridas no desenvolvimento de novos fármacos com atividade antitumoral desde a descoberta em estudos pré-clínicos. Antes de avaliar o potencial de destruição de células cancerígenas do novo fármaco e o impacto na mortalidade pela doença, é necessário determinar o grau de segurança para sua administração em humanos. Estudos pré-clínicos devem fornecer informações sobre dose, toxicidade, farmacocinética e farmacodinâmica de novos compostos para orientar a dosagem inicial em estudos de fase I. Por isso, é extremamente importante assegurar que o desenho experimental, a conduta e a análise desses estudos clínicos iniciais sejam detalhados e precisos. Erros e decisões mal justificadas poderão atrasar o desenvolvimento e aumentar o tempo total de estudos posteriores. O método de escalonamento de dose mais comumente aceito em estudos de fase I é o de aumentar ou reduzir a dose com frações da dose anterior, dependendo da presença ou da ausência de toxicidade grave na coorte prévia de pacientes. Geralmente 3 a 6 pacientes são tratados em cada nível de dose, num algoritmo baseado na toxicidade limitada pela dose (-DLT, do inglês *dose limiting toxicity*), e as doses são escalonadas até a toxicidade máxima tolerada (MTD, do inglês *maximum tolerated dose*). Existem outros modelos de escalonamento de dose baseados em algoritmos matemáticos na tentativa de diminuir o tempo de estudo e o número total de pacientes recrutados. Outros métodos incluem uso de variáveis farmacocinéticas e farmacodinâmicas para auxiliar no escalonamento de dose, além dos parâmetros de toxicidade. A dose recomendada para estudos clínicos de fase II, que objetiva avaliar eficácia antitumoral, é convencionalmente definida como a dose logo abaixo do nível de MTD em estudos de fase I. Finalmente, em estudos de fase III, a comparação é feita com o tratamento padrão, utilizando parâmetros importantes, como progressão livre de doença e sobrevida global para a aprovação final de fármacos.

No geral, cerca de apenas 10% das medicações, em todas as especialidades médicas, que entram em desenvolvimento clínico nos estudos de fase I são esperadas para avançar para a aprovação final na Food and Drug Administration (FDA), que é o órgão governamental dos EUA responsável pelo controle dos fármacos e materiais biológicos. Os fármacos oncológicos têm a menor probabilidade de aprovação final em comparação com outras patologias, ficando em torno de 6%. Quando uma modalidade terapêutica em desenvolvimento avança para estudos de fase III, a chance de aprovação pela FDA aumenta para 45%. A probabilidade de aprovação em subcategorias pelo tipo de câncer também sofre variações. Por exemplo, as taxas de sucesso em oncologia para estudos de fase II variaram de 50% em câncer de cabeça e pescoço para 20% em câncer de próstata. Em média, as taxas de sucesso em fase II são mais elevadas em tumores hematológicos (34%) do que em tumores sólidos (26%).

A oncologia é uma área particularmente desafiadora quando comparada com outras áreas, no que se refere ao desenvolvimento clínico de fármacos. A FDA exige melhoras em sobrevida global como o objetivo primário na maioria dos estudos. Estudos que permitem o *crossover*, migração de pacientes cuja doença progride no braço comparador, para cruzar e receber o fármaco de investigação, ou de pacientes que recebem terapias de salvamento adicionais, aprovados e/ou experimentais, têm maior dificuldade para atingir o critério de impacto em mortalidade exigido pela FDA. Neste sentido, em estudos que antecipem um alto percentual de *crossover* após a conclusão do ensaio clínico, o uso de parâmetros substitutos, como a mediana da sobrevida livre de

progressão, tem sido utilizado em lugar da sobrevida global. A falta de marcadores substitutos ou preditores de mortalidade com validação acarreta um atraso no desenvolvimento, com maior tempo de estudo, ocasionando aumento dos custos e ineficiência presumida de fármacos testados em cenários inadequados. Por exemplo, estudos de doenças infecciosas tais como hepatite C e HIV, que utilizam carga viral como um ponto-final primário, bem como a hemoglobina glicosilada em diabetes, mostram taxas de sucesso mais elevadas e rápidas. Além disso, certos tipos de câncer podem compreender vários subtipos de doença com diferentes etiologias. Por exemplo, o tumor de pulmão é considerado por muitos oncologistas um grupo de doenças específicas com diferentes mutações e tipos histológicos que respondem diferentemente a classes de quimioterapia. As medicações testadas em câncer de pulmão tinham uma das mais baixas probabilidades de aprovação de todas as indicações oncológicas, uma vez que eram desenvolvidas sem marcadores preditivos de resposta. Nos últimos anos, este cenário mudou dramaticamente, com a identificação de defeitos moleculares nos subtipos de câncer de pulmão não pequenas células, não escamosos, como no caso da presença de mutações ativadoras no gene do EGFR (*epidermal growth factor receptor*) e rearranjos do gene ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). Estas alterações conferem um alto valor preditivo de resposta tumoral com o uso de inibidores seletivos destes alvos moleculares. Com isto, é possível uma abordagem terapêutica individualizada destes pacientes.

Adicionalmente, a FDA pode solicitar uma pesquisa pós-comercialização, ou estudo clínico de fase IV, objetivando examinar os riscos e benefícios de novos fármacos em um maior número de indivíduos. Este processo envolve monitorização de efeitos adversos mais raros e ajustes de doses em subgrupos específicos, como portadores de comorbidades ou disfunção de órgãos, para avaliar interações farmacológicas mais raras, efeitos em pacientes pediátricos ou examinar eficácia dos fármacos para outras indicações. A vigilância pós-comercialização é importante porque mesmo os mais bem elaborados estudos de fase III não têm poder de identificar estas toxicidades mais raras. Além disso, o novo produto pode ser utilizado por grupos de pacientes não estudados nos ensaios clínicos, como doentes idosos ou com outras patologias importantes.

Caso clínico

Paciente de 73 anos, 65 kg, 165 cm, feminina, com história de hipertensão de longa data e sem outras comorbidades, procura atendimento médico por sangramento anal e alteração do hábito intestinal. A paciente foi diagnosticada com um adenocarcinoma de reto médio e o estadiamento inicial demonstrou ser um tumor localmente avançado (T3N1M0). A paciente teve indicação de tratamento neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia concomitantes, cirurgia de ressecção do tumor primário de reto após oito semanas do dia da última aplicação de radioterapia, e quimioterapia combinada adjuvante por 6 meses (com o objetivo de evitar a recidiva e erradicar doença micrometastática). A dose da quimioterapia (5-fluorouracil) combinada com radioterapia foi calculada a partir da superfície corporal da paciente. Duas semanas após a administração da primeira dose de quimioterapia intravenosa, a paciente é internada via emergência com quadro de febre, diarreia profusa e sinais de sepse. Exames na chegada revelaram neutropenia severa. A paciente recebeu antibioticoterapia para tratamento de neutropenia febril e cuidados intensivos. Infelizmente foi a óbito por infecção generalizada

em poucos dias. Os exames revelaram que a paciente tinha deficiência da enzima di-hidropirimidina desidrogenase (DPD).

Estudo do caso clínico

O 5-fluorouracil (5-FU) é um antimetabólito amplamente utilizado no tratamento do câncer colorretal e de outras neoplasias do tubo digestório. Este quimioterápico possui significativa variabilidade na resposta terapêutica e na ocorrência de toxicidade associada à sua farmacocinética. O 5-FU foi inicialmente desenvolvido em monoterapia e, com o passar dos anos, passou a ser utilizado em diferentes esquemas de combinações e formulações, melhorando assim a sua eficácia. A abordagem para calcular as doses de 5-FU mais amplamente utilizada é baseada na área de superfície corporal. Aproximadamente 10% a 25% dos pacientes tratados com 5-FU podem apresentar toxicidades consideradas graves e em 0,5% a 3% dos casos podem haver mortes tóxicas. Essas toxicidades dependem, sobretudo, da presença ou não de deficiência da atividade da enzima DPD, dose e regime recebido. A deficiência da enzima DPD está relacionada à perda parcial ou completa da sua atividade, o que leva ao acúmulo de 5-FU e danos severos por inibição da síntese de DNA e ácido ribonucleico (RNA). Mesmo assim, a maioria dos pacientes ainda recebe uma dosagem padrão de 5-FU, independentemente de a atividade da DPD ser total ou parcial. Vários métodos para prever a atividade da DPD têm sido propostos, tais como genotipagem dos genes DPYD, timidilato sintetase (TYMS) e metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR), determinação da atividade DPD em células mononucleares do sangue periférico, administração de uma dose-teste de 5-FU e avaliação endógena da razão uracil/di-hidrouacil (U/UH₂) no plasma, embora nenhum ainda tenha sido rotineiramente incorporado à prática clínica.

A farmacocinética diz respeito à concentração plasmática do fármaco após a sua administração. Existem quatro elementos importantes no estudo de farmacocinética: absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. A escolha da via de administração depende da avaliação farmacocinética de sua biodisponibilidade, que consiste na habilidade do fármaco de atingir seu alvo na forma ativa. Existem várias formas de administração de quimioterápicos, incluindo vias oral, intravenosa, subcutânea, intramuscular, intraperitoneal, intra-arterial ou intratecal. A via mais comum de administração de quimioterápicos hidrossolúveis é por via intravenosa. Uma das principais vantagens é garantir 100% de biodisponibilidade do fármaco. Existem medicações pouco solúveis como taxanos, que necessitam ser diluídos em veículos lipossolúveis. Fármacos por via oral sofrem influência de trânsito intestinal, síndromes de má absorção, metabolismo de primeira passagem e interações farmacológicas ou com diferentes alimentos. Exemplo notável de interação entre fármaco e alimentos é o da abiraterona, utilizada no tratamento do câncer de próstata avançado, resistente à castração, cuja biodisponibilidade pela via oral aumenta significativamente na presença de alimento.

A distribuição nos diferentes compartimentos é outro elemento importante que pode ter implicações clínicas. O metotrexato é um exemplo clássico de distribuição rápida

para o terceiro espaço (p. ex., derrame pleural e ascite), causando diminuição da concentração plasmática e toxicidade em compartimentos não desejados, o que pode aumentar o tempo de exposição ao fármaco. O metabolismo dos quimioterápicos também depende de características do paciente que incluem sexo, idade, dieta, função das enzimas hepáticas, variação genética e uso concomitante de outros fármacos. A capecitabina é um agente citotóxico derivado do carbamato de fluoropirimidina que foi planejado para administração oral. No corpo humano, ela é sequencialmente convertida na fração citotóxica 5-FU, que, por sua vez, é metabolizada preferencialmente por um fator angiogênico associado ao tumor, denominado timidina fosforilase (ThyPase), minimizando assim a exposição dos tecidos saudáveis do organismo ao 5-FU sistêmico. Os metabólitos da capecitabina tornam-se citotóxicos somente após sua conversão em 5-FU e anabólitos do 5-FU.

Via de regra, a excreção de quimioterápicos pode se dar por via renal ou biliar, necessitando de ajustes conforme suas funções. Para a maioria dos fármacos há uma tabela com ajuste de dose conforme função hepática, nível de transaminases e bilirrubinas, ou taxa de filtração glomerular. Para alguns agentes citotóxicos, como, por exemplo, a carboplatina, usa-se método farmacocinético para estabelecimento de dose por meio da área sob a curva de concentração (AUC, do inglês *area under the curve*). Esta fórmula está baseada na AUC desejada, na depuração de creatinina, no peso, na idade e no sexo do paciente, fornecendo um melhor índice de biodisponibilidade quando comparada à dosagem por superfície corporal.

A farmacogenética/farmacogenômica é a área da farmacologia clínica que estuda a relação entre os fármacos e o metabolismo individual. Existem variações genéticas que alteram a susceptibilidade de grupos de pessoas a vários fármacos. Essa abordagem tem apelo especial para a oncologia uma vez que a quimioterapia é certamente a modalidade terapêutica em que mais se convive com uma elevada incidência de toxicidade e risco de morte. Especialmente considerando o baixo índice terapêutico de quimioterápicos, pequenas alterações genéticas individuais e polimorfismos de genes podem ter um impacto enorme no uso de agentes citotóxicos. O caso clínico apresentado ilustra bem este cenário, em que um estudo de polimorfismo poderia ter evitado o desfecho fatal. A atividade da DPD varia em cerca de 20 vezes entre pacientes, sendo que os com baixa atividade acumulam 5-FdUMP e exibem maior risco de toxicidade hematopoiética, neurológica e gastrointestinal ([Figura 44-1](#)). O metabolismo de 5-FU pode sofrer alterações por vias diferentes e polimorfismos tanto de DPD quanto de timidilato sintetase (TD), ocasionando diversidade de efeitos farmacodinâmicos no paciente e alterando a biodisponibilidade do 5-FU e sua concentração em tumores e células saudáveis. Em oncologia existe uma diversidade de quimioterápicos que possui impacto direto na escolha do tratamento e da dose ideal para os pacientes, sendo mais frequentes os polimorfismos de enzimas de metabolização das tiopurinas, UGT1A1/irinotecano e metotrexato.



FIGURA 44-1 Metabolismo polimórfico de 5-fluorouracil (5-FU). O polimorfismo de DPD estabelece que indivíduos que carregam o alelo selvagem apresentam atividade enzimática mais alta e maior inativação de 5-FU. Indivíduos que apresentam um alelo mutante possuem atividade mais baixa e conseqüente toxicidade. Na via de ativação da timidilato sintetase (TD), a existência de mutações na região promotora do gene determina expressão diminuída de TS e esses indivíduos mostram melhor resposta a 5-FU. A expressão mais alta de TS leva a uma resposta reduzida a 5-FU (DH-5FU, di-hidro-5-fluorouracil).

A tiopurina metiltransferase (TPMT) é uma enzima citosólica que catalisa a inativação dos análogos de purinas 6-mercaptopurina (6-MP) e 6-tioguanina (6-TG), comumente usados na terapia do câncer, especialmente durante a etapa de manutenção de remissão da leucemia linfóide aguda (LLA). A TPMT exibe polimorfismo genético que determina uma distribuição populacional trimodal da atividade enzimática medida em eritrócitos. Aproximadamente 90% dos indivíduos possuem atividade enzimática alta, cerca de 10% apresentam atividade intermediária e 1 em cada 300 indivíduos não apresenta atividade detectável. O polimorfismo da TPMT é certamente um dos exemplos mais estudados sobre os benefícios advindos do emprego de como os dados farmacogenéticos podem contribuir para a quimioterapia do câncer. Os centros de excelência utilizam genotipagem/fenotipagem da TPMT para todos os pacientes candidatos à terapia com tiopurinas.

Outro exemplo clássico em oncologia consiste na conjugação do ácido glicurônico (glicuronização) que leva à formação de derivados hidrossolúveis no fígado, os quais podem, então, ser excretados pela bile. As UDP-glicuronil transferases (UGT) são enzimas microsossomais hepáticas com mais de 15 isoformas descritas em seres humanos. O quimioterápico irinotecano, que inibe a enzima topoisomerase-I, comumente usado no tratamento de neoplasias do tubo digestório, é um pró-fármaco convertido ao derivado ativo 7-etil-10- hidroxycamptotecina (SN38) pela UGT. A variante UGT1A*1, responsável por essa ativação, apresenta expressiva variabilidade interindividual, acarretando variados graus de toxicidade ao irinotecano.

A metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) faz parte da via responsável pela manutenção de níveis normais de folato e homocisteína. O metotrexato (MTX) é antagonista do folato, comumente usado no tratamento de diversas neoplasias e um dos primeiros quimioterápicos descobertos. Ele é inativado pela MTHFR, que pode

apresentar polimorfismo genético, sendo que a transição 677CT foi associada a risco aumentado de mucosite em pacientes tratados com MTX. Outro exemplo é o agente temozolamida, utilizado principalmente no tratamento de gliomas e melanoma maligno. Sua atividade antitumoral é altamente dependente da não expressão da enzima de reparo do DNA O(6)-metilguanina-DNA- metiltransferase (MGMT), cujo silenciamento por mecanismo epigenético é um marcador preditivo de melhor resposta ao quimioterápico.

Muitos terapeutas acreditam que o perfil genético individual é a chave para a terapêutica individualizada, permitindo aumentar a efetividade dos tratamentos e reduzir problemas relacionados à segurança. A individualização da terapia, com base nas variações genéticas que alterem qualitativa ou quantitativamente a função de genes específicos, torna-se um pouco mais fácil quando essas variações são germinativas (polimorfismo genético). Quando a variação decorre de mutações somáticas, a dificuldade aumenta, uma vez que a análise genômica depende da obtenção de amostras tumorais.

Classes de quimioterápicos

Calabresi e Chabner descreveram uma classificação dos agentes que se baseia no mecanismo de ação das diferentes etapas da síntese do DNA, transcrição e transdução (Figura 44-2). Os agentes podem ainda ser classificados como ciclo-específicos e não específicos. Os agentes não específicos são fármacos que interferem diretamente no DNA e podem agir em qualquer fase do ciclo celular, como, por exemplo, os agentes alquilantes. Já os ciclo-específicos inibem o fuso mitótico e atuam no processo de divisão celular.

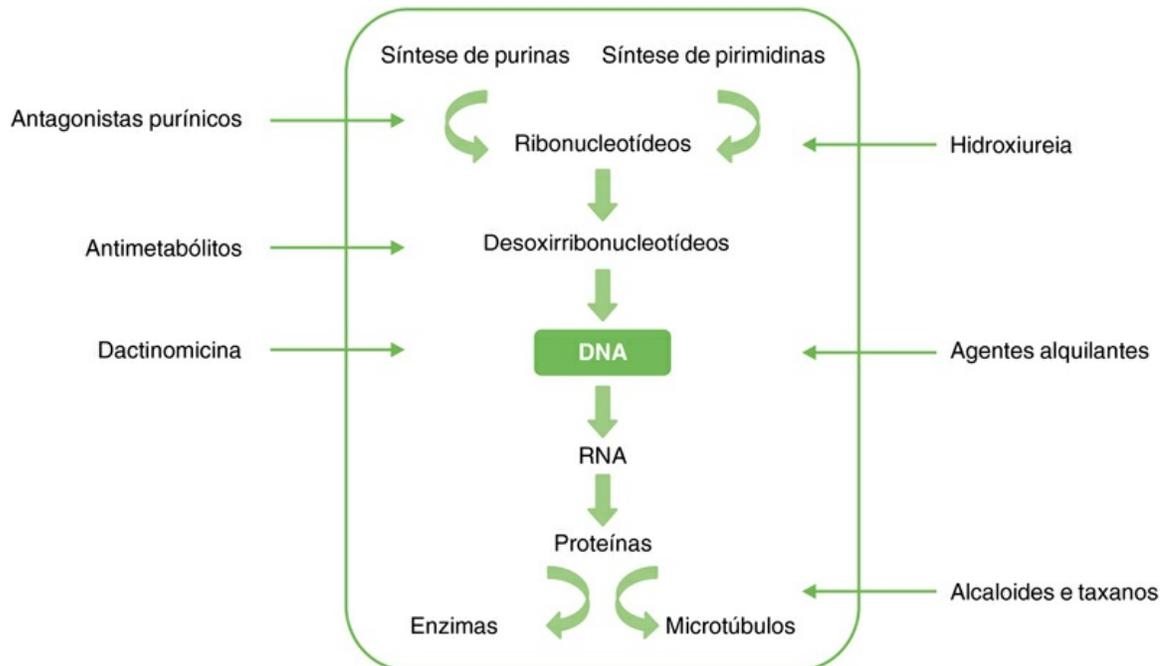


FIGURA 44-2 Principais quimioterápicos e seus mecanismos de ação.

Agentes alquilantes formam derivados com o DNA, assim como dactinomicina, que também pode inibir a RNA polimerase. A hidroxiureia inibe a ribonucleotídeo redutase e a biossíntese pirimidínica. Alcaloides e taxanos inibem a polimerização de microtúbulos. Antimetabólitos inibem enzimas de síntese de ácidos nucleicos.

A célula que não está replicando encontra-se na fase G_0 . Nesta fase, o DNA apresenta-se enovelado, com atividade nuclear baixa. Na fase G_1 há preparação da célula para a multiplicação além da preparação para a síntese de DNA, que ocorrerá na fase S. Nas fases G_1 e S existem diversos mecanismos reguladores que irão afetar a multiplicação celular. Os fatores de crescimento, por meio dos oncogenes, ativam a multiplicação celular, já os genes supressores tumorais a inibem. Outro mecanismo regulador é a apoptose (morte celular programada), que pode levar ao desenvolvimento de câncer quando sua ação é inibida pela célula tumoral. Na fase G_2 há a síntese de componentes para mitose (divisão celular), bem como a produção do fuso mitótico que ocorre na fase M. Após a divisão do material nuclear há a citocinese, isto é, a separação da célula-mãe, formando as duas células-filhas, finalizando o ciclo de replicação celular (Figura 44-3).

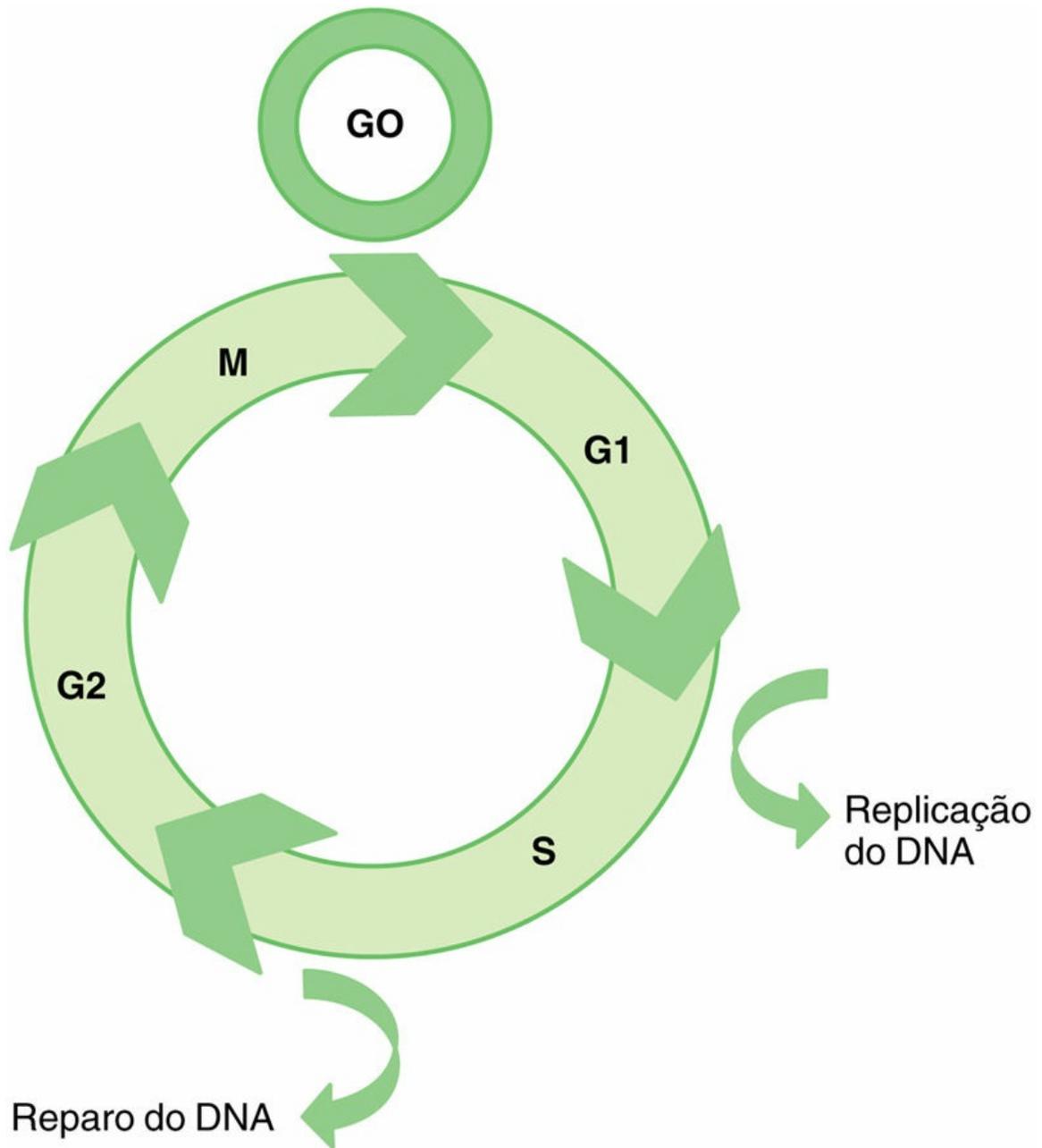


FIGURA 44-3 Fases do ciclo celular de uma célula em mitose. Nas fases G_1 e S ocorrem a síntese e a duplicação do DNA. Na fase G_2 ocorre o aumento da massa celular já com os cromossomas duplicados. Na fase M ocorrem a mitose (divisão nuclear) e a citocinese (divisão citoplasmática). Ao término de cada fase existem os pontos de checagem onde o material genético é conferido por ciclinas e CDKs. Na fase G_0 , a célula permanece em repouso.

Agentes alquilantes

Estes fármacos são assim chamados porque adicionam um grupo alquila ao DNA celular. Isso impede que as proteínas possam se ligar adequadamente, causando ruptura das cadeias de DNA e, finalmente, morte celular programada ou indução de apoptose. São compostos eletrofílicos que têm grande afinidade por algumas sequências no DNA e que podem se ligar de maneira bi- ou monofuncional, gerando lesões em duas bases nitrogenadas (biadutos intracadeias e *cross links* – ligações covalentes entre cadeias), somente em uma base nitrogenada do DNA ou impedindo a replicação do DNA.

Embora existam muitas classes diferentes de agentes alquilantes, todos eles agem por mesmo mecanismo químico durante todas as fases do seu ciclo celular, o que os torna desejáveis para uso em grande variedade de tumores. Embora os agentes alquilantes não sejam considerados agentes específicos de fases do ciclo celular, há uma susceptibilidade maior na fase tardia de G_1 e S e bloqueio em G_2 . Os mecanismos de resistência a agentes alquilantes incluem principalmente a associação com a expressão de uma enzima conhecida como MGMT (O[6]-metilguanina-DNA metiltransferase), capaz de reparar erros de DNA causados por agentes alquilantes. Os fármacos que inibem a atividade de MGMT podem ser usados como adjuvantes para superar a resistência e melhorar o efeito antitumoral. As cinco categorias principais de agentes alquilantes são os análogos da mostarda, as nitrosureias, os alquilssulfonatos, as etileniminas, as triazinas e os análogos da platina. Na [Tabela 44-2](#) há uma descrição mais detalhada dos fármacos, seus mecanismos de ação, toxicidade específica e indicações mais frequentes.

Tabela 44-2

Principais classes de quimioterápicos alquilantes

Classe do agente	Fármaco	Mecanismo de ação	Toxicidade específica	Uso
Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina	Formam ligações cruzadas no DNA, inibindo síntese e função	Geral	Doença de Hodgkin e linfomas
	Ciclofosfamida		Cistite hemorrágica	Mama, ovário, sarcoma, neuroblastoma, leucemia linfóide crônica, linfomas
	Ifosfamida		Cistite hemorrágica	Sarcomas, tumores pediátricos
	Melfalano		Risco de leucemia secundária	Mieloma múltiplo, mama, ovário
	Clorambucil		Geral	Leucemia linfóide crônica, linfoma não Hodgkin
Nitrosureias	Carmustina (BCNU)	Formam ligações cruzadas no DNA, inibindo síntese e função	Hiperpigmentação, toxicidade ocular, flebite, fibrose intersticial, mielossupressão tardia	Tumores cerebrais, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin
	Estreptozotocina		Nefrotóxica	Tumores carcinóides e de pâncreas
	Bendamustina		Geral	Leucemia linfóide crônica, linfoma não Hodgkin

Triazenos	Dacarbazina (DTIC)	Metilam DNA, inibindo síntese e função	Geral	Hodgkin, melanoma, sarcoma
	Temozolomida		Geral	Gliomas, astrocitomas, melanoma
Alquilfosfonatos	Bussulfano	Formam ligações cruzadas no DNA, inibindo síntese e função	Hiperpigmentação da pele, fibrose pulmonar e insuficiência adrenal	Leucemia mielogênica crônica, metaplasia mieloide, condicionamento para transplante de medula, fibrose pulmonar
Étileniminas e metilmelaminas	Tiotepa	Formam ligações cruzadas no DNA, inibindo síntese e função	Neurotoxicidade	Mama, ovário, tratamento ablativo de tumores avançados prévio ao transplante de medula óssea
	Hexametilmelamina		Neurotoxicidade, hipotensão	Ovário
Derivados da Metildrazina	Procarbazina	Metilação do DNA, inibindo síntese e função	Infertilidade, neoplasias secundárias, efeito dissulfiram	Tumores do sistema nervoso central
Derivados da platina	Cisplatina	Formam ligações cruzadas no DNA, ligando-se com proteínas nucleares e citoplasmáticas	Nefrotoxicidade, ototoxicidade, neuropatia periférica, náuseas e vômitos	Tumores sólidos em adultos e tumores pediátricos
	Carboplatina		Neuropatias, menos efeitos adversos que cisplatina	Indicações semelhantes à cisplatina
	Oxaliplatina		Neuropatias, reações de hipersensibilidade	Tumores do tubo digestivo gástrico e colorretal

Agentes antimetabólitos

O desenvolvimento de fármacos com ações sobre o metabolismo intermediário das células em proliferação é importante do ponto de vista clínico, pois estes agentes são ativos contra um vasto número de neoplasias malignas. As células neoplásicas possuem várias diferenças metabólicas quantitativas em comparação com as células normais, o que torna as primeiras mais suscetíveis aos diversos antimetabólitos. Em geral, os antimetabólitos têm estruturas análogas às moléculas normais que são essenciais para o crescimento e para a replicação celular. Outros ainda atuam por meio de inibição enzimática na síntese de ácidos nucleicos. A principal ação dos antimetabólitos está na interferência dos componentes básicos para a síntese do DNA. Na maioria das vezes são compostos de baixo peso molecular, sendo mais ativos na fase de multiplicação ativa e atuando principalmente na fase S. A curva farmacocinética desses agentes caracteriza-se por uma curva de resposta não linear e o tempo de exposição ao agente é diretamente proporcional ao potencial de destruição celular. A [Tabela 44-3](#) resume os principais fármacos utilizados na prática clínica, suas indicações e mecanismos de ação.

Tabela 44-3

Fármacos antimetabólitos usados no tratamento de câncer

Classe	Fármaco	Mecanismo de ação	Toxicidade	Indicações clínicas
Antifolatos	Metotrexato	Inibição da enzima di-hidrofolato redutase (DHFR). Inibição da síntese de purinas e enzima timidilato sintetase (TS) Específico para fase S da divisão celular	Geral: náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, neutropenia, plaquetopenia	Mama, osteossarcoma, coriocarcinoma, bexiga, linfoma, leucemias, doença trofoblástica, testículo e mieloma
	Raltitrexato	Inibição da TS		Colorretal
	Pemetrexed	Inibição síntese de purinas e pirimidinas. Inibição da DHFR, da TS e da glicinamida ribonucleotídeo formiltransferase (GRF)		Pulmão, mesotelioma
Análogos da purina	Tioguanina	Inibição de enzimas de biossíntese de purinas Quebra da fita de DNA	Hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia, coléstase	Leucemias
	Mercaptopurina			Leucemia mieloide aguda
	Fludarabina	Inibição de enzimas de síntese e de metabolismo de DNA e RNA, incluindo ribonucleotídeo redutase (RNR), DNA polimerase alfa e DNA primase	Febre, mialgias, artralgias, erupções cutâneas, anemia hemolítica autoimune	Leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin
	Cladribina	Pró-fármaco ativado via fosforilação pela desoxicidina quinase Metabólito incorpora-se em células sensíveis e no DNA, quebrando fitas e inibindo a síntese de DNA	Ataxia cerebelar	Leucemias
Análogos da pirimidina	Azacitidina (derivado decitabina)	Inibição da DNA metiltransferase causando hipometilação do DNA	Náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, neutropenia, plaquetopenia	Síndromes mielodisplásicas
	Citarabina (Ara-C)	Inibição de enzimas da síntese e reparo de DNA Inibição da RNR	Náuseas, vômitos, febre, inflamação e obstrução da veia, megaloblastose; erupções na pele; vermelhidão; coceira	Leucemias e linfomas
	5-fluorouracil (5-FU)	Pró-fármaco convertido em metabólito ativo 5-fluoro-2-deoxiuridina monofosfato (5FdUMP) Metabólito incorpora-se ao nucleotídeo, inibe TS, produzindo um análogo do dUMP e inibindo síntese de DNA	Náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, neutropenia, plaquetopenia	Mama, tumores tubo digestivo, cabeça e pescoço
	Capecetabina	Pró-fármaco convertido em 5-fluorouracil (5-FU), superior nas células tumorais em relação às normais	Diarreia, síndrome mão-pé, mielossupressão	Mama, tumores tubo digestivo
	Gencitabina	Inibição de RNR após metabolização intracelular por quinases-nucleosídeo a nucleosídeos ativos difosfato (dFdCDP) e trifosfato (dFdCTP)	Náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, neutropenia, plaquetopenia	Mama, pulmão, pâncreas, bexiga, ovário, colo de útero

Agentes derivados de produtos naturais

Muitos são os fármacos deste grupo utilizados na prática oncológica. Entre alguns produtos naturais citotóxicos usados clinicamente no tratamento de neoplasias, estão os alcaloides vegetais (produtos naturais nitrogenados derivados biossinteticamente de aminoácidos) como os alcaloides da vinca, os quais produzem inibição da polimerização da tubulina, ou os taxanos, que a estabilizam, causando bloqueio do processo de mitose. As podofilotoxinas (ou epipodofilotoxinas) são derivados semissintéticos extraídos da raiz do *Podophyllum peltatum*, que possui ação pelo bloqueio das células nas fases S e G₂ e pela inibição da enzima topoisomerase II. Os antibióticos antitumorais derivados de microrganismos atuam por diversos mecanismos enzimáticos ou por dano direto ao DNA, resultando no bloqueio da proliferação celular, sendo alguns de fase específica e outros não.

Derivados de plantas alcaloides

O alvo dos alcaloides da vinca é o aparelho mitótico, em particular os microtúbulos que determinam a forma celular e desempenham papel importante na divisão, na motilidade, na migração, no transporte e na transdução de sinais celulares. Os mecanismos de ação dos agentes antineoplásicos que interferem na função microtubular têm distintos locais de ligação. Adicionalmente, podem interferir, em baixas concentrações, na dinâmica dos microtúbulos (crescimento/encurtamento) e, em altas concentrações, na agregação ou dissociação microtubular. Os alcaloides da vinca foram os primeiros agentes ligados à tubulina usados na clínica. Os alcaloides (p. ex., vimblastina, vincristina, vinorelbina e vinflunina) são utilizados no tratamento de leucemias agudas, linfomas e alguns tumores sólidos (mama, bexiga e pulmão, principalmente) e apresentam neurotoxicidade como principal efeito adverso.

Os taxanos (p. ex., paclitaxel, docetaxel e cabazitaxel) são conhecidos como inibidores de mitose por causarem estabilização da tubulina, afetando a função dos microtúbulos. Isso faz com que as células cancerosas parem de se dividir durante a mitose, o que retarda o crescimento do tumor, interferindo nas fases G₂/M do ciclo celular, promovendo a polimerização, inibindo a despolimerização e, conseqüentemente, induzindo a apoptose. O paclitaxel é um alcaloide isolado da casca do *Taxus brevifolia*, primeiro derivado do grupo a ser estudado, que apresenta uma potente ação antineoplásica, resultante do seu efeito antimitótico. É usado no tratamento de vários tumores, como câncer de ovário, mama, pulmão, cabeça e pescoço e sarcomas. O docetaxel, fármaco de eleição para o tratamento de tumores de próstata refratários à hormonioterapia, é utilizado em diversas neoplasias, apresentando maior risco de neutropenia e retenção de fluidos quando comparado com o seu análogo paclitaxel, entretanto apresenta menos reações de hipersensibilidade e neuropatia periférica. O uso de taxanos tem limitação em função de reações de hipersensibilidade e de toxicidade decorrentes da sua formulação. Os taxanos de nova geração e as novas formulações aprimoradas por nanotecnologia têm o objetivo de aumentar a tolerabilidade para os pacientes e diminuir a resistência de clones tumorais malignos.

Inibidores de topoisomerases

Topoisomerases são enzimas que atuam na transcrição e na replicação celular por quebras na ligação do próprio DNA. Os inibidores podem atuar na topoisomerase I ou na II, que quebram uma (fita simples) ou duas (fita dupla) cadeias de DNA utilizando ligações covalentes. A quebra de uma cadeia pela topoisomerase I permite o giro da cadeia sobre a cadeia intacta. Já a quebra dupla da cadeia de DNA pela topoisomerase II pode introduzir ou retirar superespirais num mecanismo dependente de ATP.

A camptotecina é um alcaloide derivado do arbusto chinês *Camptotheca acuminata* e inibe seletivamente a topoisomerase I, que catalisa a quebra de uma das duas fitas de DNA, causando relaxamento das hélices de DNA e de seus anéis nodulares, o que desencadeia mecanismos apoptóticos nas células cancerígenas em função do acúmulo de tensões e superenrolamento. Topotecano e irinotecano são análogos semissintéticos da camptotecina. O topotecano é indicado no tratamento de câncer de pulmão de pequenas células, ovário e de colo de útero. O irinotecano tem indicações semelhantes ao topotecano, mas, quando associado ao 5-FU, é a base do tratamento de tumores do tubo digestório, principalmente tumores colorretais. A classe apresenta os efeitos tóxicos gerais da quimioterapia, com atenção especial para o trato digestório, podendo produzir diarreia severa. Os polimorfismos aumentam de forma expressiva a variabilidade interindividual, acarretando variado grau de toxicidade ao irinotecano.

O etoposídeo (VP-16) e o teniposídeo são derivados semissintéticos da podofilotoxina que induzem o bloqueio pré-mitótico no final de fase S ou início de G₂, em função da ligação destes com a topoisomerase II. O etoposídeo age estabilizando o complexo DNA-topoisomerase II, sem interferir no processo de clivagem, mas impedindo a etapa de religação do ponto de quebra e, conseqüentemente, o avanço da replicação celular. Os estudos de farmacocinética do etoposídeo revelam uma relação entre o tempo de exposição e seus efeitos citotóxicos, sendo a formulação oral com uso contínuo de interesse particular. Reações de hipersensibilidade são comuns, mas são passíveis de prevenção com anti-histamínicos e corticoides. O evento adverso tardio mais sério induzido pelo etoposídeo é a indução de leucemia mieloide aguda (LMA). O risco de desenvolver esta forma de leucemia foi estimado entre 5%-12% das crianças portadoras de LLA tratadas com altas doses de etoposídeo. Os inibidores da topoisomerase II têm indicações em tumores pediátricos, leucemias, linfomas, câncer de bexiga, testículo, pulmão, sarcomas e tumores do sistema nervoso central (SNC).

Antibióticos antitumorais

As antraciclinas representam importante classe de antibióticos antitumorais. Evidências sugerem que elas apresentam três mecanismos de ação. Um seria pela formação de ligações com os grupos fosfolipídios da membrana celular, alterando sua fluidez, assim como o transporte de íons. Também promoveriam a formação do radical livre do oxigênio e da semiquinona, por um processo redutor enzimático. Outro modo de ação seria a formação de ligações interfilamentares com o DNA, o que leva ao bloqueio da síntese do DNA e do RNA e à diminuição da atividade da topoisomerase II, promovendo a ruptura dos filamentos de DNA. A doxorrubicina, a epirrubicina e a daunorrubicina foram aprovadas pela FDA para uso geral em uma diversidade de tumores malignos. Além de seus efeitos tóxicos na medula óssea, no trato digestório e

risco de alopecia, estes agentes podem produzir insuficiência cardíaca congestiva com o uso de doses cumulativas mais elevadas.

A mitomicina C é um antibiótico isolado de *Streptomyces caespito* que sofre ativação redutora metabólica enzimática. Os metabólitos formados alquilam o DNA por ligações cruzadas, similares às formadas com alcaloides pirazolidínicos. Estes compostos favorecem a produção de superóxidos, que promovem danos de caráter oxidativo no DNA. Sua principal utilização na prática clínica é em combinação com 5-FU, cisplatina e/ou irradiação, no tratamento de tumores do canal anal e, por instilação intravesical, em tumores de bexiga em estágio inicial. Apresenta mielotoxicidade tardia e seu efeito cumulativo deve ser monitorado.

A dactinomicina é um antibiótico antitumoral isolado de *Streptomyces parvulus* e liga-se fortemente ao DNA por intercalação entre pares de bases adjacentes de guanina-citosina. Inibe todas as formas de síntese de RNA e DNA-dependentes, sendo a formação de RNA ribossômico mais sensível à ação do fármaco. A replicação do DNA não é tão reduzida, porém a síntese de proteínas é bloqueada. Está indicada para tratamento de tumores ósseos pediátricos, sarcomas e neoplasia trofoblástica gestacional. Apresenta mielotoxicidade tardia e seu efeito cumulativo deve ser monitorado.

A bleomicina tem ação relacionada à sua ligação ao DNA, produzindo quebras filamentosas e inibição da sua síntese. Mesmo que o efeito citotóxico deste antibiótico esteja relacionado à formação de ligações com o DNA, este fármaco é classificado como ciclo específico, uma vez que provoca acúmulo de células em G₂. É usado no tratamento de derrame pleural neoplásico e tem atividade em linfomas e tumores germinativos. Sua toxicidade está relacionada com hiperpigmentação cutânea e fibrose pulmonar, a qual pode ser potencialmente irreversível.

Enzimas

A asparaginase (L-asparaginase) é enzima citotóxica derivada da *Escherichia coli*. Todas as células necessitam da asparagina para manutenção de sua viabilidade. As células normais têm a capacidade de sintetizar asparagina, já as células tumorais não, o que confere a este tratamento potencial seletividade. A asparaginase quebra a asparagina gerando dois metabólitos, o ácido aspártico e a amônia. Os efeitos colaterais neurológicos observados com asparaginase estão relacionados com aumento dos níveis dessas substâncias químicas circulantes. Seu uso é principalmente no tratamento da LLA.

Hidroxiureia

A hidroxiureia é considerada agente citotóxico que atua na fase S do ciclo celular com ação específica na ribonucleotídeo redutase, interferindo assim na conversão de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos e impedindo a divisão celular. A potencialização da eficácia da radioterapia ou a combinação de agentes alquilantes com a hidroxiureia é letal para as células na fase S, normalmente radorresistentes, ou na fase de pré-síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA), quando elas são mais suscetíveis

aos efeitos da irradiação. É um tratamento indicado para leucemia mielocítica crônica resistente e, em combinação com radioterapia, para carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e carcinoma de colo uterino.

Terapias-alvo: anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina-quinase

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais (mAbs, do inglês *monoclonal antibodies*) são gerados a partir de um único clone de linfócito B parental, sendo, portanto, idênticos em relação às suas propriedades físico-químicas e biológicas. O primeiro anticorpo monoclonal foi produzido pela técnica de hibridoma, em ratos, no ano de 1975, pelos pesquisadores César Milstein e Georges Köhler. Por esse feito, ambos dividiram o Prêmio Nobel de Medicina no ano de 1984 com o dinamarquês Niels Kaj Jerne.

Por duas décadas, anticorpos monoclonais foram utilizados apenas em testes diagnósticos e pesquisa científica, em razão das reações imunológicas causadas pelo uso continuado em testes clínicos. Entretanto, com os avanços em técnicas de engenharia genética, os anticorpos passaram a ser humanizados, ou seja, os genes responsáveis pela produção dessas proteínas foram modificados de forma a eliminar reações imunológicas do organismo humano. Foi necessário um trabalho inovador para trazer esses agentes terapêuticos para a clínica, superando problemas de imunogenicidade, otimizando sua produção e especificidade e mecanismos efetores apropriados.

Por explorar a especificidade da relação antígeno- anticorpo, o uso de anticorpos monoclonais passou a representar uma estratégia mais seletiva para o tratamento de tumores malignos, doenças autoimunes, infecciosas e cardíacas. Além disso, os mAbs podem ser modificados, por conjugação com radioisótopos ou toxinas, ampliando seu espectro de aplicação terapêutica.

No entanto, outros desafios têm de ser enfrentados na próxima década para o desenvolvimento de anticorpos terapêuticos mais seguros, mais eficientes e mais baratos. Como a compreensão da arquitetura das moléculas de imunoglobulina G (IgG) e o melhor reconhecimento dos antígenos, em paralelo com o conhecimento crescente da função do sistema imunitário na saúde e na doença, novos formatos de anticorpos poderão ser gerados no futuro.

A nomenclatura adotada para identificar anticorpos monoclonais terapêuticos é *-ximabe* para anticorpos quiméricos e *-umabe* para anticorpos humanizados. Os principais anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de neoplasias podem ser visualizados na [Tabela 44-4](#).

Tabela 44-4

Anticorpos monoclonais usados no tratamento de câncer

Fármaco	Alvo molecular	Mecanismo de ação	Uso clínico
---------	----------------	-------------------	-------------

Ado-trastuzumabe*	HER-2	Inibição de HER-2	Câncer de mama metastático HER-2 positivo Pacientes previamente tratados com trastuzumabe e taxanos (paclitaxel ou docetaxel)
Alentuzumabe	CD52	Liga-se em CD52, antígeno presente na superfície de linfócitos B e T, monócitos, macrófagos, células NK e subpopulações de granulócitos	Leucemia linfocítica crônica de células B
Bevacizumabe	VEGF	Prevenção da associação a receptores endoteliais, Flt-1 e KDR pela ligação a VEGF	Câncer colorretal metastático; câncer cervical persistente, recorrente ou metastático; glioblastoma progressivo; câncer de pulmão de não pequenas células; carcinoma renal metastático; câncer de mama metastático; câncer de endométrio recorrente; câncer de ovário avançado; sarcomas
Brentuximabe*	CD30, tubulina	Bloqueio de CD30 e de tubulina (MMAE), responsáveis pela quebra da ligação de microtúbulos, interrompendo ciclo celular e promovendo apoptose	Linfoma de Hodgkin e linfoma anaplásico de células grandes
Cetuximabe	EGFR	Bloqueio da fosforilação de EGFR, inibindo crescimento celular Indução de apoptose e diminuição de metaloproteinases e VEGF Transdução de sinal ativada por KRAS tipo selvagem	Câncer colorretal metastático; câncer de pulmão de não pequenas células; câncer de cabeça e de pescoço de células escamosas
Ipilimumabe	CTLA-4	Anticorpo monoclonal humano, liga-se ao antígeno 4 associado à citotoxicidade de linfócitos T (CLTA-4) Bloqueio de CLTA-4 ativa células T, mediando resposta imune	Melanoma metastático ou irressecável
Ibritumomabe tiuxetana	CD20	Anti-CD20, antígeno superexpresso em linfócitos pré-B e linfócitos B maduros	Linfoma não Hodgkin
Obinutuzumabe	CD20	Anti-CD20, antígeno superexpresso na superfície de linfócitos pré-B e B maduros	Leucemia linfocítica crônica
Ofatumumabe	CD20	Liga-se especificamente à porção extracelular de CD20	Leucemia linfocítica crônica
Panitumumabe	EGFR	Liga-se especificamente a EGFR, HER-1 e c-ErbB-1, inibindo competitivamente a ligação à EGF e outros ligantes	Câncer colorretal com mutações KRAS do tipo selvagem (éxon 2 nos códons 12 ou 13)
Pembrolizumabe	PD-1	Liga-se ao receptor PD-1, inibindo ligação a PD-L1 e PD-L2, permitindo	Melanoma irressecável ou metastático

		regulação imune negativa	
Pertuzumabe	HER-2	Inibe a dimerização de HER-2, bloqueando a sinalização <i>downstream</i>	Câncer de mama metastático HER-2 positivo ou tratamento de câncer de mama neoadjuvante HER-2 positivo
Ramucirumabe	VEGF-2R	Inibe VEGFR2 com alta afinidade, resultando em inibição de proliferação e migração de células endoteliais	Câncer gástrico avançado ou metastático
Rituximabe	CD20	Anti-CD20 de linfócitos B, regulando a iniciação de ciclo celular e atuando em canais de cálcio	Linfomas não Hodgkin CD20- + , refratário ou recidivado ou de células B foliculares; leucemia linfocítica crônica CD20-+
Trastuzumabe	HER-2	Liga-se ao domínio extracelular de HER-2, inibindo proliferação de células com superexpressão de HER-2	Câncer de mama adjuvante ou metastático HER-2 positivo; câncer gástrico metastático

* Conjugados droga-anticorpo, formados por um anticorpo monoclonal associado a um quimioterápico.

Cetuximabe e panitumumabe

O receptor do fator de crescimento epidérmico EGFR, é uma glicoproteína transmembrana que pertence à subfamília do tipo I de receptores tirosina-quinase. É composto de homodímeros ou heterodímeros, tais como HER-1 (ou EGFR ou ErbB1), HER-2 (ou ErbB2), HER-3 e HER-4. Esses receptores são compostos por um domínio extracelular, um segmento transmembrana e um domínio tirosina-quinase intracelular.

O EGFR está superexpresso em diversos tumores sólidos, incluindo câncer colorretal, cabeça e pescoço, câncer de pulmão de não pequenas células e câncer pancreático. A ativação da via de sinalização de EGFR resulta em crescimento e proliferação celular, invasão, metástase e angiogênese.

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 (recombinante camundongo-humano) que se liga especificamente ao domínio extracelular do EGFR.

Assim como o cetuximabe, o panitumumabe também é um anticorpo monoclonal anti-EGFR, e foi o primeiro anticorpo monoclonal anti-EGFR totalmente humanizado. O cetuximabe e o panitumumabe ligam-se ao domínio extracelular do EGFR (ErbB1) impedindo a dimerização do receptor. Esta ligação gera internalização do complexo receptor-anticorpo, impedindo a autofosforilação de EGFR-tirosina e, consequentemente, a inativação da cascata de proteínas. Assim, esses anticorpos agem sobre a inibição da proliferação celular e a indução de apoptose. São utilizados para o tratamento de câncer colorretal, geralmente em combinações com outros agentes, como irinotecano, oxaliplatina e 5-fluorouracil. A meia-vida de eliminação do cetuximabe é de aproximadamente 112 horas e do panitumumabe de 7,5 dias. Os efeitos adversos mais comuns são erupção cutânea, hipotensão, calafrios, febre, hipomagnesemia e reações de hipersensibilidade. É importante salientar que o estudo do oncogene RAS é de fundamental importância nestes casos, com valor preditivo de resposta. O efeito terapêutico do cetuximabe, por exemplo, depende da integridade deste oncogene (forma selvagem), pois na presença de RAS mutado ocorre sinalização independente a partir desse oncogene, tornando ineficaz o bloqueio do EGFR pelo anticorpo.

Trastuzumabe, pertuzumabe e ado-trastuzumabe

Cerca de 30% de mulheres com câncer de mama superexpressam o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico, HER-2, em função da amplificação do gene no cromossomo 17. A amplificação do receptor está associada à baixa resposta a terapia hormonal e fármacos citotóxicos, exceto antraciclina. O trastuzumabe e o pertuzumabe possuem efeito antitumoral em câncer de mama pela inibição de homo ou heterodímeros do receptor, prevenindo ativação de receptores de quinases e sinalização a jusante, além de bloquear os efeitos angiogênicos da ativação de HER-2. O trastuzumabe possui meia-vida de aproximadamente 6 dias. É administrado por infusão e os principais efeitos adversos são febre, náusea, *rash* cutâneo e dispneia.

O pertuzumabe liga-se a diferentes epítomos de HER-2 e pode ser administrado em combinação com trastuzumabe para uma inibição mais completa. A meia-vida é de cerca de 18 dias e as principais reações adversas são fadiga, alopecia, *rash* cutâneo, diarreia, náusea e neutropenia.

Ado-trastuzumabe é um imunocombinado, o qual associa o trastuzumabe a um inibidor de microtúbulos, com excelente ação antitumoral e tolerância em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo. A administração é via infusão intravenosa com meia-vida de 37 horas. As principais reações adversas são fadiga, *rash* cutâneo, diminuição de potássio sérico, trombocitopenia, neutropenia e dor musculoesquelética.

Bevacizumabe e ramucirumabe

O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) é um fator de angiogênese, ou seja, induz a formação de novos vasos sanguíneos necessários para o fluxo de nutrientes de tumores primários e metastáticos. Por isso, a via de sinalização de VEGF torna-se um importante alvo terapêutico.

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado, com alvo em todas as isoformas de VEGF-A. Pode ser utilizado em combinação com 5-fluorouracil, irinotecano e oxaliplatina no tratamento de câncer colorretal metastático, câncer de pulmão de não pequenas células metastático ou câncer de mama. A administração ocorre por via intravenosa. Possui meia-vida de eliminação de aproximadamente 20 dias. As principais reações adversas são hipertensão, alopecia, hemorragia, astenia, infecções no trato respiratório e diarreia.

O ramucirumabe é um anticorpo monoclonal recombinante que inibe VEGFR-2, bloqueando seus ligantes VEGF-A, VEGF-C e VEGF-D. Dessa forma, inibe a proliferação e a migração de células endoteliais. É utilizado no tratamento de câncer gástrico avançado ou metastático. A administração é por via intravenosa. Possui meia-vida de 15 dias. As principais reações adversas são hipertensão e diarreia.

Rituximabe, ofatumumabe, ibritumomabe tiuxetana e obinutuzumabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que inibe o antígeno CD20, expresso em células B. O CD20 é encontrado em células pré-B e está expresso em 90% das neoplasias de células B. O anticorpo liga-se ao CD20, produzindo autofosforilação transmembrana das proteínas serina/tirosina-quinase, induzindo a expressão do oncogene *c-myc* e a expressão de moléculas da classe II. Produz efeitos citotóxicos e pró-

apoptóticos em células CD20 positivas, podendo modificar a regulação de canais de cálcio.

O rituximabe sensibiliza células resistentes a outros fármacos quimioterápicos. Possui um tempo de meia-vida de aproximadamente 22 dias. O fármaco é administrado por infusão intravenosa como agente único ou em combinação com quimioterapia. Está aprovado como agente único para tratamento de linfoma recidivado e aumenta significativamente a resposta e a sobrevida em combinação com quimioterapia para o tratamento inicial de linfoma difuso de grandes células B, linfoma não Hodgkin de células B indolente e linfoma de células do manto. Alguns efeitos adversos relacionados ao tratamento são: hipotensão, calafrios, febre e reações de hipersensibilidade.

O ofatumumabe é um segundo anticorpo monoclonal que se liga na porção extracelular de CD20 em locais diferentes de rituximabe. Está aprovado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica. Possui meia-vida de 15 dias e as principais reações adversas são fadiga, *rash* cutâneo, diarreia, neutropenia e infecções.

O ibritumomabe tiuxetana também é um anticorpo monoclonal anti-CD20. É combinado a um quelante de tiuxetano que atua especificamente na quelação de Yttrium-90 (Y-90 como um sistema de entrega do radioisótopo nas células-alvo). É utilizado no tratamento de linfoma não Hodgkin. A administração é por via intravenosa e a meia-vida é de aproximadamente 11 horas. As principais reações adversas são fadiga, náusea, trombocitopenia e infecções.

O obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 do tipo II, gerado por controle de glicosilação de proteínas (*glycoengineering*). Dessa forma, superexpressa duas enzimas de glicosilação, GATA3 e manosidase 2 de Golgi, que reduzem a quantidade de fucose ligada ao anticorpo, aumentando a capacidade deste de recrutar células imunitárias, como células *natural killer* (NK), macrófagos, monócitos e neutrófilos, o que induz morte celular. O obinutuzumabe foi aprovado sob o nome comercial Gazyva® pela FDA dos EUA, em 2013, para o tratamento de leucemia linfocítica crônica em combinação com quimioterapia em pacientes virgens de tratamento. Possui meia-vida de 28,4 dias e as principais reações adversas são hipocalcemia, leucopenia, trombocitopenia e infecções.

Alemtuzumabe

O alemtuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG-κ que se liga ao antígeno CD52 presente na superfície de linfócitos B e T, monócitos, macrófagos, células NKs e granulócitos. É utilizado no tratamento de leucemia linfocítica crônica de células B e leucemia promielocítica de células T. A administração é por via intravenosa. Possui meia-vida de 11 horas e as principais reações adversas são dor de cabeça, *rash* cutâneo e náusea.

Ipilimumabe

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante que se liga a CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4*). O CTLA-4 regula a via de ativação de células T, e seu bloqueio aumenta a ativação e a proliferação dessas células. É utilizado no tratamento de melanoma metastático ou irresssecável. A administração é por via

intravenosa e a meia-vida é de 11 horas. As principais reações adversas são fadiga, prurido, náusea e anemia, além de produzir danos do tipo autoimune, de caráter limitante, como tireoidite, hipofisite, pneumonite e outros.

Pembrolizumabe

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD-1. A ligação ao receptor de PD-1 (*programmed cell death-1*) em células T bloqueia a ligação de PD-1, induzindo respostas antitumorais. É utilizado no tratamento de melanoma metastático ou irrecorrível com progressão de doença após o uso de ipilimumabe. A administração é por via intravenosa, com meia-vida de aproximadamente 11 horas. As principais reações adversas são edema, fadiga, prurido e náusea.

Brentuximabe

O brentuximabe é um anticorpo conjugado a um citotóxico inibidor da tubulina, direcionado a CD30, consistindo em um anticorpo quimérico IgG1 específico a CD30, um agente que causa desregulação em microtúbulos, em monometil auristatina E (MMAE) e em um ligante capaz de clivar protease. Liga-se a células que expressam CD30, formando um complexo que é internalizado e libera MMAE, induzindo assim parada no ciclo celular e apoptose. É utilizado no tratamento de linfoma de Hodgkin e linfoma anaplásico de células grandes, com respostas tumorais excelentes mesmo em indivíduos refratários a vários tratamentos prévios. Possui meia-vida de 4 a 6 dias. As principais reações adversas são edema, fadiga, *rash* cutâneo, náusea, neutropenia e anemia.

Inibidores de tirosina-quinase

As tirosina-quinases são enzimas responsáveis pela ativação de cascatas de sinalização e transdução de sinal. As proteínas são ativadas por fosforilação, ou seja, adição de um grupo fosfato. Exercem enorme papel em processos de diferenciação e proliferação celular e sua desregulação geralmente está associada a diversas neoplasias, tornando-se importantes alvos terapêuticos.

Os inibidores tirosina-quinase ou tirfostinas foram originalmente descritos em 1988 por Yaish et al., que demonstraram a inibição da atividade de EGFR por determinados compostos. São moléculas capazes de reconhecer alvos celulares específicos e podem sofrer internalização, exercendo efeito citotóxico por meio da interação com outros componentes citosólicos. A síntese dessas moléculas em escala industrial e em grau clínico de qualidade é viável, compondo assim uma importante nova classe de fármacos. Entretanto, o desenvolvimento de resistência aos fármacos na terapia antitumoral e a busca por melhores propriedades farmacocinéticas ainda são um desafio, tornando esta área bastante atraente para pesquisa.

Inibidores do receptor do fator de crescimento epidermal: afatinibe, erlotinibe, gefitinibe e lapatinibe

Como visto anteriormente, o EGFR está associado a diversos tipos de tumores e é um

importante alvo terapêutico. O lapatinibe é um potente inibidor reversível de EGFR e HER-2, interrompendo a fosforilação e a ativação de Erk1/2 e Akt. Também se liga a uma forma truncada de HER-2 e por isso pode ser indicado para pacientes com resistência ao trastuzumabe. É utilizado no tratamento de câncer de mama com superexpressão de HER-2 avançado ou metastático em pacientes que receberam anteriormente antraciclinas, taxanos e trastuzumabe. Também pode ser indicado para mulheres na pós-menopausa com superexpressão de HER-2 e com receptores hormonais positivos. A administração é por via oral e sua meia-vida de eliminação é de 24 horas para doses repetidas e 14 horas após doses únicas. As principais reações adversas são fadiga, diarreia e anemia.

O erlotinibe é um inibidor reversível de tirosina-quinase de EGFR capaz de prevenir autofosforilação e transdução de sinal de EGF. Possui alta atividade por EGFR com deleção no éxon 19 ou mutação L858R no éxon 21. É utilizado na terapia de câncer de pulmão de não pequenas células em primeira linha ou metastático e câncer pancreático avançado. Pacientes não fumantes com história broncoalveolar parecem ser mais responsivos ao tratamento. A administração é por via oral e sua meia-vida de eliminação é de 36 horas. As principais reações adversas são edema, fadiga, *rash* cutâneo, náusea e febre.

O gefitinibe é um inibidor reversível de EGFR que se liga ao ATP e bloqueia a autofosforilação e a ativação da quinase. Estudos pré-clínicos mostraram que este fármaco é capaz de se ligar fortemente ao receptor, inibindo o crescimento do tumor. É utilizado na terapia de câncer de pulmão de não pequenas células em primeira linha ou metastático. Da mesma maneira que o erlotinibe, o gefitinibe parece ter melhor resposta quando administrado em pacientes não fumantes com história broncoalveolar. A administração é por via oral e a meia-vida de eliminação é de 41 horas. As principais reações adversas são insônia, fadiga, reações dermatológicas e diarreia.

O afatinibe inibe irreversivelmente a atividade da tirosina-quinase de EGFR, HER-2 e HER-4 (ErbB4), impedindo a proliferação de células com alta expressão desses receptores e auxiliando na regressão do tumor. É utilizado no tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células metastático. A administração é por via oral e sua meia-vida de eliminação é de 37 horas. As principais reações adversas são erupção acneiforme, prurido e diarreia.

Inibidor de angiogênese: axitinibe

O axitinibe é um inibidor de VGFR-1, VGFR-2 e VGFR-3 capaz de inibir angiogênese e crescimento tumoral. É utilizado no tratamento de carcinoma de células renais avançado após falha na terapia de primeira linha. A administração é por via oral e sua meia-vida de eliminação é de 2,5 a 6 horas. As principais reações adversas são hipertensão, fadiga, diminuição de bicarbonato e diarreia.

Inibidores BCR-ABL: imatinibe, bosutinibe, dasatinibe, nilotinibe, e ponatinibe

A proteína Abelson tirosina-quinase (ABL) localiza-se principalmente no núcleo, onde atua como regulador negativo do crescimento celular e associa-se a genes supressores

tumorais. O gene *BCR* (*breakpoint cluster region*) localiza-se no ponto de quebra do cromossomo 22. A oncoproteína *BCR-ABL*, codificada pelo gene fundido, é uma enzima citoplasmática tetramérica com atividade intrínseca sobre tirosina-quinase. A LMC é ocasionada a partir da fusão dos genes *BCR* e *ABL*. Inibidores de tirosina-quinase para *BCR-ABL* geralmente induzem remissão clínica e molecular em 90% dos casos.

O imatinibe foi o primeiro inibidor de tirosina-quinase introduzido na oncologia clínica. Pertence à classe ureia-pirimidina. Este composto foi desenvolvido para ser inibidor do receptor do fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFR), mas apresentou IC50 (índice de citotoxicidade de 50%) de apenas 25 nM contra *BCR-ABL* e *ABL* e de 50 nM contra PDGFR. Ele também inibe a autofosforilação de cKIT com CI50 de 100 nM, além de apresentar atividade significativa contra a maior parte das quinases conhecidas e testadas. É utilizado em LMC, tumores estromais do trato gastrintestinal com presença da mutação em cKIT e dermatofibrossarcoma protuberante, com tratamento direcionado a PDGFR. A administração é por via oral e a meia-vida de eliminação é de 14 a 18 horas. As principais reações adversas são edema, sudorese noturna, diarreia e artralgia.

O bosutinibe é um inibidor das quinases *BCR-ABL* e da família SRC, incluindo SRC, LYN e HCK. Usado no tratamento de LMC em estágio acelerado ou em fase blástica de pacientes com cromossomo *Philadelphia* positivo (Ph +), ou em pacientes com LMC resistentes ou intolerantes que já tenham recebido tratamento prévio. A administração é por via oral e sua meia-vida de eliminação é de 22,5 horas. As principais reações adversas são edema, febre, diarreia, náusea e trombocitopenia.

O dasatinibe é uma piperazino-pirimidina também utilizada na clínica oncológica para o tratamento de LMC ou leucemia linfocítica aguda Ph+ com resistência ou intolerância à terapia com imatinibe. É um inibidor de segunda geração que se liga a *BCR-ABL*, família SRC, cKIT, PDGFR- β . A apresentação é em comprimidos revestidos e sua meia-vida de eliminação é de 3 a 5 horas. As principais reações adversas são retenção de fluido corporal, edema, erupção cutânea e mielossupressão.

O nilotinibe é uma molécula de segunda geração da classe de fenilamino-pirimidinas. Foi desenhado para aumentar especificidade em relação à imatinibe. Inibe tirosina-quinases *BCR-ABL*, ckit e PDGFR- β . A ligação ocorre por meio do ATP, e, dessa forma, o nilotinibe retém a atividade inibitória na presença de mutações pontuais que conferem resistência ao imatinibe. É utilizado em LMC, nos pacientes que demonstram resistência ou intolerância à terapia por imatinibe. A apresentação é em cápsulas e a meia-vida de eliminação é de 17 horas. As principais reações adversas são alopecia, dor abdominal, artralgia, fadiga e cefaleia.

O ponatinibe é inibidor, *in vitro*, de tirosina-quinase de ABL e de seus mutantes T315I, VEGFR, PDGFR, FGFR, receptores de EPH e das famílias das quinases SRC, KIT, RET, TIE2 e FLT3. É utilizado na leucemia linfoblástica aguda Ph+ e na leucemia mieloide crônica, e, em ambos os diagnósticos, o ponatinibe é indicado para pacientes que não devem usar outros inibidores tirosina-quinase ou pacientes T315I positivo. A apresentação é na forma de comprimidos revestidos e a meia-vida de eliminação é de 24 horas. As principais reações adversas são hipertensão, erupção cutânea, dor abdominal, mielossupressão, artralgia e cefaleia.

Inibidores de proteassoma: bortezomibe e carfilzomibe

Os proteassomas são complexos de proteínas cuja principal função é degradar proteínas desnecessárias ou danificadas por proteólise. O processo de degradação origina peptídeos com cerca de 7 a 8 aminoácidos que podem ser utilizados na síntese de novas proteínas. Os inibidores de proteassoma têm atividade antitumoral eficaz por indução de apoptose. O bortezomibe foi o primeiro inibidor de proteassoma com uso clínico como em mieloma múltiplo, já que esses tumores apresentam elevados níveis de peptídeo derivado de proteassoma no soro sanguíneo. Além disso, é utilizado para o tratamento de linfoma de células do manto. A apresentação é em pó liofilizado e sua meia-vida de eliminação varia de 9 a 15 horas. As principais reações adversas são hipotensão, erupção cutânea, constipação e febre.

O carfilzomibe é um inibidor de proteassoma tetrapeptídico epoxicetona com atividade pró-apoptótica e antiproliferativa em mieloma múltiplo para pacientes que receberam ao menos dois regimes de tratamento anteriores, incluindo inibidores de proteassoma e imunomoduladores. A apresentação é em pó liofilizado e sua meia-vida de eliminação é menor que 1 hora. Os principais efeitos adversos são hipotensão, erupção cutânea, constipação e febre.

Inibidores de histona-deacetilase: belinostat, romidepsina e vorinostat

As histona-deacetilases (HDAC) constituem uma classe de enzimas que removem grupos acetilas de aminoácidos ϵ -N-acetil lisina em uma histona. Os inibidores HDAC são agentes citostáticos que atuam inibindo essas enzimas e, por consequência, aumentam os níveis de histonas acetiladas, promovendo assim a reativação da expressão de genes envolvidos em diferenciação celular, supressão tumoral e apoptose.

Os inibidores de histona-deacetilase são uma nova classe de agentes citostáticos que inibem a proliferação de células tumorais por indução de parada no ciclo celular, diferenciação ou apoptose.

O belinostat é utilizado no tratamento de linfoma de células T periférico refratário ou com recaída. É administrado por via intravenosa e sua meia-vida de eliminação é de 1,1 hora. As reações adversas mais frequentes são erupção cutânea, constipação, náusea e fadiga.

A romidepsina é indicada no tratamento de linfoma de células T cutâneo (CTLC) em pacientes que receberam ao menos uma terapia prévia. A apresentação é em pó liofilizado e a meia-vida de eliminação é de 3 horas. Os principais efeitos adversos relatados são náusea, vômito, anemia, leucopenia e tosse.

O vorinostat, também conhecido como SAHA (*suberoylanilide hydroxamic acid*), é um agente com mecanismo epigenético, que atua na função de histonas. É utilizado no tratamento de linfoma de células T e CTLC com doença progressiva, persistente ou recorrente. Apresenta taxa de resposta global de aproximadamente 30% dos casos e tempo médio de progressão de 5 meses. A apresentação é em cápsulas e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas. As reações adversas mais comuns são diminuição de peso, diarreia, náusea, paladar alterado, trombocitopenia e fadiga.

Inibidores de mTOR: everolimo e tencirolimo

A proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*), alvo da rapamicina em mamíferos, é uma serina/treonina quinase da família da (PI3K). Regula o metabolismo, o crescimento e a proliferação celular. Os inibidores de mTOR mais estabelecidos são rapamicina e seus análogos, que têm mostrado respostas tumorais em ensaios clínicos contra vários tipos de neoplasias.

A rapamicina, ou tensirolimo, e o everolimo são produtos de fermentação fúngica que inibem a via de sinalização PI3K/AKT/mTOR ligando-se com alta afinidade e especificidade à proteína intracelular FKBP-12, o que resulta em interrupção do ciclo celular e redução tumoral. A inibição de mTOR também exibe atividade antiangiogênica por redução de HIF-1, HIF-2 α e VEGF. O tensirolimo é indicado no tratamento de carcinoma de células renais avançado, já o everolimo pode ser utilizado no tratamento de câncer de mama avançado, HER-2 negativo, em mulheres pós-menopausa, tumores neuroendócrino-pancreáticos avançados, metastáticos ou irrissecáveis, angiomiolipoma renal, carcinoma de células renais avançado após falha no tratamento com sunitinib ou sorafenibe e no tratamento de astrocitoma subependimário de células gigantes. A administração de ambos é por infusão e a meia-vida de eliminação é de 17,3 horas em adultos, e 31 horas em crianças para tensirolimo e de 30 horas para everolimo. As principais reações adversas relatadas incluem edema, hiperglicemia, níveis de hemoglobina ou linfócitos reduzidos, fosfatase alcalina aumentada, astenia e creatinina sérica elevada.

Inibidores multitirosina-quinase: cabozantinibe, lenalidomida, pazopanibe, pomalidomida, regorafinibe, sorafenibe, sunitinibe, talidomida e vandetanibe

Acreditava-se que os inibidores de receptores múltiplos de quinases poderiam ser um risco ao paciente. Contudo, novas evidências têm demonstrado que não somente o organismo tolera o ataque multipropagado, mas também que a estratégia mais apropriada é justamente atacar a complexa via da sinalização celular.

O cabozantinibe inibe tirosinas quinases RET, MET, VEGFR-1, 2 e 3, KIT, TRKB, AXL e TIE-2. É indicado para o tratamento de carcinoma de tireoide metastático. A apresentação é em cápsulas e a meia-vida de eliminação é entre 2 e 5 horas. Os principais efeitos adversos descritos são hipertensão, mudança na cor do cabelo, hipocalcemia, diminuição de apetite, diarreia, neutropenia e fadiga.

O pazopanibe é um potente inibidor de tirosina-quinase de VEGFR-1, 2 e 3 PDGFR- α e β e cKIT. É indicado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado e sarcoma de tecidos moles avançado em pacientes que receberam primeiramente quimioterapia. A administração é por via oral e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 31 horas. As reações adversas mais frequentes incluem hipertensão, albuminemia, diminuição de apetite, náuseas, neutropenia e fadiga.

O regorafinibe age em diversas quinases intracelulares ligadas à membrana e envolvidas em oncogênese, angiogênese e manutenção do microambiente tumoral. É utilizado no tratamento de tumores estromais gastrintestinais avançados, irrissecáveis ou metastáticos e câncer colorretal metastático previamente tratado com fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, anti-VEGF ou anti-EGFR. A apresentação é

em comprimidos, com meia-vida de eliminação de aproximadamente 28 horas. Os principais efeitos adversos descritos são hipertensão, eritema acral, hipocalcemia, diminuição de apetite, diarreia, astenia, fadiga e febre.

O sorafenibe bloqueia a atividade serina/treonina e dos receptores tirosina-quinase localizados na célula tumoral, tais como c-RAF, b-RAF, b-RAF V600E, KIT e FLT3. Age ainda na vascularização tumoral inibindo VEGFR-1 e 3 e PDGFR- β . O sorafenibe ainda inibe a quinase RAF. É indicado para o tratamento de câncer hepatocelular irrissecável, carcinoma de células renais avançado e câncer de tireoide diferenciado, recorrente ou metastático. A administração é por via oral e a meia-vida de eliminação varia de 25 a 48 horas. As reações adversas mais frequentes são eritema acral, alopecia, hipoalbuminemia, perda de peso, diarreia e fadiga.

Como vimos anteriormente, o VEGFR desempenha importante papel em processos de angiogênese. A superativação da família VEGFR e, em particular, de KDR (receptor do domínio quinase), está aliada à progressão de diversos tumores. O sunitinibe é um inibidor multiquinase aprovado como novo agente no tratamento de tumores estromais gastrintestinais após progressão de doença ou intolerância à imatinibe, tumores neuroendócrinos pancreáticos avançados ou metastáticos e carcinoma de células renais avançado. A administração ocorre por via oral e o tempo de meia-vida varia de 40 a 60 horas. Os principais efeitos adversos relacionados são constipação, diarreia, alopecia, hipoalbuminemia, náusea, anemia, dor nos membros, elevação de ácido úrico e fadiga.

A lenalidomida, a pomalidomida e a talidomida possuem atividade antiangiogênica e são consideradas análogos imunomodulatórios. A talidomida foi inicialmente utilizada em gestantes com enjoos matinais, entretanto foi retirada do mercado em função de teratogenicidade e dismelia (crescimento atrofiado dos membros). Entretanto, pesquisas revelaram seus efeitos imunomodulatórios e antiangiogênicos. A lenalidomida e a pomalidomida são derivados da talidomida e suas propriedades farmacológicas incluem supressão do crescimento celular tumoral, ativação de células T e NKs, supressão de TNF- α e outras citocinas, antiangiogênese e promoção de diferenciação de células-tronco hematopoiéticas. A administração ocorre por via oral e o tempo de meia-vida varia de 3 a 7,5 horas. Os principais efeitos adversos relacionados são edema, constipação, náusea, dispneia e fadiga.

O vandetanibe é um inibidor de EGFR e VEGF. É indicado para o tratamento de câncer de tireoide metastático ou irrissecável. A administração é por via oral e a meia-vida de eliminação é de 19 dias. Os principais efeitos adversos relatados são hipertensão, acne, erupção cutânea e hipocalcemia.

Outros inibidores de tirosina-quinase

O vemurafenibe e o dabrafenibe são inibidores de proteína quinase B-raf (BRAF) com alta atividade antitumoral em pacientes com melanoma metastático com mutação BRAF, inibindo a sinalização de MAPK. São administrados por via oral. As reações adversas mais frequentes são reações dermatológicas, náusea, artralgia e fadiga.

O ceritinibe e o crizotinibe são inibidores ativos em células neoplásicas que expressam rearranjos do oncogene ALK, mas também podem inibir receptores do fator de crescimento de hepatócito (HGFR, c-MET), IGF-1R e o receptor de insulina. Podem ser indicados para o tratamento de câncer de pulmão de não pequenas células

metastático ALK positivo. A administração é via oral e os principais efeitos adversos relatados são fadiga, diarreia, constipação e neutropenia.

A abiraterona inibe seletivamente a enzima CYP17 (17-alfa-hidroxiase/C17,20-liase) necessária para a biossíntese de andrógeno. Está expressa em tecidos testicular, suprarrenal e prostático. É indicada principalmente para o tratamento de câncer de próstata metastático ou resistente à castração. A apresentação é em comprimidos, com meia-vida de eliminação de aproximadamente 15 horas após a administração. As principais reações adversas são edema, hiperglicemia e fadiga.

O ibrutinibe é um potente inibidor de BTK (*Bruton's tyrosine kinase*) que participa da via de sinalização do receptor de células B e das vias de receptores de citocinas, atuando na sobrevivência de células B malignas. É indicado para o tratamento de leucemia linfocítica crônica e linfoma de células do manto. A apresentação é em cápsulas e sua meia-vida de eliminação varia de 4 a 6 horas. Os principais efeitos adversos relacionados são edema periférico, anemia, dor musculoesquelética e fadiga.

O idelalisibe inibe a quinase PI3K δ expressa em células B com atividade sobre proliferação celular e indução de apoptose. É utilizado na terapia de recaída de leucemia linfocítica crônica, linfoma não Hodgkin folicular de células B e linfoma linfocítico. As reações adversas mais comuns são hiperglicemia, neutropenia, fadiga e febre.

O trametinibe é um inibidor reversível e seletivo da ativação da via MEK (*mitogen-activated extracellular kinase*) 1 e 2, que, por sua vez, é um efetor a jusante de BRAF. O trametinibe causa diminuição na proliferação celular, parada no ciclo celular e aumento de apoptose. É indicado para o tratamento de melanoma metastático ou irrecorrível em pacientes com a mutação BRAF^{V600E} ou BRAF^{V600K}. A administração é por via oral e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 4 dias. As principais reações adversas são erupção cutânea, hipoalbuminemia, diarreia e anemia.

A tretinoína é um agente antineoplásico derivado do ácido retinoico indicado para a indução de remissão de pacientes com leucemia promielocítica aguda. Liga-se a um ou mais receptores nucleares, diminuindo a proliferação e induzindo diferenciação celular. A introdução do ácido *all-trans*retinoico, administrado em associação com a quimioterapia, teve um grande impacto na história natural dessa leucemia, duplicando a sobrevivência dos pacientes, comparativamente ao uso da quimioterapia isolada. A administração é oral e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas. Os principais efeitos adversos são edema, erupção cutânea, dor abdominal, dor óssea e cefaleia.

O vismodegibe foi o primeiro inibidor da via de sinalização Hedgehog aprovado para o tratamento de carcinoma de células basais. A via de Hedgehog regula o crescimento e a diferenciação celular durante a embriogênese e geralmente não está ativa em tecidos adultos. O vismodegibe atua como um antagonista competitivo e seletivo de receptores SMO (*Smoothed homologue*), bloqueando assim a transdução de sinal da via Hedgehog. A apresentação é em cápsulas e os efeitos adversos mais frequentes são alopecia, perda de peso, náusea, paladar alterado, espasmos e fadiga. A [Tabela 44-5](#) mostra os principais inibidores de tirosina-quinase aprovados para uso clínico até o presente momento.

Tabela 44-5**Inibidores de tirosina-quinase usados no tratamento de câncer**

Nome	Alvo molecular	Mecanismo de ação	Uso
Abiraterona	CYP17	Inibição de CYP17, enzima necessária para biossíntese de andrógeno	Metástase, câncer de próstata resistente à castração Tecidos: testicular, adrenal e próstata
Afatinibe	EGFR, HER-2	Deleção no éxon 19 ou mutações de substituição no éxon 21 de EGFR. Inibe EGFR, HER-2 e HER-4	Câncer de pulmão de não pequenas células, metastático
Axitinibe	VEGF	Bloqueia angiogênese e crescimento tumoral por inibição de VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3	Carcinoma renal avançado
Belinostato	Histona-deacetilase	Remoção do grupo acetil dos resíduos de lisina nas histonas, causando parada no ciclo celular e apoptose	Linfoma de células T refratário ou recidivado
Bortezomibe	Proteassoma	Inibição do proteossoma 26S, um complexo enzimático que regula homeostase proteica	Linfomas e mieloma múltiplo
Bosutinibe	<i>BCR-ABL</i>	Inibição de <i>BCR-ABL</i> e de quinases da família SRC (incluindo SRC, LYN e HCK)	Leucemia mieloide crônica, Ph+ (<i>Philadelphia chromosome</i>)
Cabozantinibe	Inibidor multitirosina quinase	Inibição de VEGFR-1, VEGFR-2, C-MET, RET, c-Kit, FLT3 e Tie-2	Câncer medular de tireoide metastático ou progressivo.
Carfilzomibe	Proteassoma	Inibição de proteossoma por meio da ligação aos sítios ativos N-terminais de treonina	Mieloma múltiplo
Ceritinibe	ALK	Inibição de ALK, IGF-1R, receptores de insulina e ROS1	Câncer de pulmão de não pequenas células metastático ALK+
Crizotinibe	ALK	Inibição de ALK, HGFR (receptor do fator de crescimento de hepatócito) e RON (<i>recepteur d'origine nantais</i>),	Câncer de pulmão de não pequenas células e linfomas anaplásicos ALK+
Dabrafenibe	BRAF	Inibição seletiva da proteína quinase B-raf (BRAF)	Tratamento de melanoma metastático ou irressecável com mutações BRAF V600E ou BRAF V600K
Dasatinibe	<i>BCR-ABL</i>	Alvo em mutações <i>BCR-ABL</i> resistentes a imatinibe (exceto mutações T315I e F317V) Inibição da família SRC (SRC, LKC, YES, FYN), c-KIT, EPHA2 e PDGFR-β	Leucemia linfoblástica aguda Ph + ; leucemia mieloide crônica Ph+
Erlotinibe	EGFR	Inibição de HER-1/EGFR Ligação de alta afinidade à deleção do éxon 19 de EGFR ou mutações L858R do éxon 21	Câncer de pulmão de não pequenas células metastático ALK+
Everolimo	m-TOR	Redução de síntese proteica através da ligação a FKBP-12, uma proteína intracelular que forma um complexo de ativação a m-TOR. Ainda inibe VEGF e HIF-1	Câncer pediátrico e adulto com astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA); câncer de mama HER-2 negativo; tumores pancreáticos de origem neuroectodérmica avançados; carcinoma de células renais avançado
Gefitinibe	EGFR	Inibição do crescimento tumoral	Câncer de pulmão de não pequenas células em primeira linha ou metastático
Ibrutinibe	Tirosina-	Inibição de BTK, uma molécula de	Linfoma de células do manto infocítica

	quinase de Bruton (BTK)	sinalização das vias de receptores de antígenos de células B e receptores de citocinas envolvidos em quimiotaxia e adesão	crônica
Idelalisibe	PI3K	Inibição da isoforma delta de PI3K (PI3K δ), que é altamente expressa em células B linfóides malignas	Leucemia linfocítica crônica; linfoma não Hodgkin folicular de células B; linfoma linfocítico
Imatinibe	<i>BCR-ABL</i>	Inibição de <i>BCR-ABL</i> , um gene anormal que produz o cromossomo <i>Philadelphia</i> . Também inibe PDGF, SCF e c-Kit	Tumores estromais gastrintestinais KIT positivo; leucemia mieloide crônica e leucemia linfocítica aguda, ambas Ph+
Lapatinibe	EGFR, HER-2	Inibição de EGFR (ErbB1) e HER-2 (ErbB2) através da ligação reversa de tirosina-quinase, bloqueando fosforilação e ativação <i>downstream</i> de segundos mensageiros (Erk1/2 e Akt)	Câncer de mama HER-2+ ou metastático
Lenalidomida	Múltiplos	Mecanismos antineoplásicos, imunomodulatórios e antiangiogênicos. Inibe seletivamente a secreção de citocinas pró-inflamatórias	Linfoma de células do manto; mieloma múltiplo; síndromes mielodisplásicas
Nilotinibe	<i>BCR-ABL</i>	Inibição de <i>BCR-ABL</i> , c-KIT e PDGFR	Leucemia mieloide crônica
Pazopanibe	Multitirosina quinase	Inibição de VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , PDGFR- β , FGFR-1, FGFR-3, cKIT, ILR-2, Lck e c-Fms	Carcinoma de células renais; sarcomas de tecidos moles
Pomalidomida	Múltiplos	Interrupção do ciclo celular, aumento das células T e células <i>natural killer</i> (NK), inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-12)	Mieloma múltiplo
Ponatinibe	Pan- <i>BCR-ABL</i>	Inibição pan- <i>BCR-ABL</i> , VEGFR, FGFR, PDGFR, Eph e quinases SRC, KIT, RET, TIE2 e FLT3	Leucemia linfoblástica aguda Ph + ; leucemia mieloide crônica
Regorafenibe	Múltiplos	Inibição de receptores VEGF, KIT, PDGFR- α e β , RET, FGFR1 e 2, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, SAPK2, PTK5 e Abl Atua em angiogênese, oncogênese e manutenção de microambiente tumoral, resultando em inibição do crescimento tumoral	Tumores estromais gastrintestinais; câncer colorretal metastático
Romidepsina	Histona-deacetilase	Remoção do grupo acetil do resíduo de lisina, inibindo deacetilase de histona, resultando em alterações estruturais da cromatina e ativação de fatores de transcrição	Linfomas de células T cutâneo ou periférico
Sorafenibe	Multitirosina quinase	Inibição de crescimento tumoral e angiogênese, por inibição de quinases RAF (CRAF, BRAF e BRAF mutante) e receptores de quinases de superfície celular (VGFR-1, VGFR-2, VGFR-3, PDGFR- β , cKIT, FLT-3 e RET/PTC)	Câncer hepatocelular irressecável; câncer de células renais avançado; câncer de tireoide metastático, progressivo ou diferenciado
Sunitinibe	Multitirosina quinase	Inibição de múltiplos receptores tirosina-quinase: PDGFR- α e β , VGFR1, VGFR2, VGFR3, FLT3, CSF-1R e RET. Ações antitumorais e antiangiogênicas	Tumores estromais gastrintestinais; tumores pancreáticos neuroendócrinos avançados; carcinoma de células renais avançado
Talidomida	Múltiplos	Aumenta níveis de IL-2 e interferon-gama Ações antiangiogênicas e imunomodulatórias	Mieloma múltiplo
Tensirolimo	m-TOR	Inibição específica mTOR; interferência na	Câncer renal

		síntese de proteínas que regulam proliferação, crescimento e sobrevivência das células tumorais; inibição da angiogênese por redução de VEGF	
Trametinibe	MEK	Inibição da ativação de MEK1 e 2 (efetor <i>downstream</i> de BRAF)	Melanoma metastático ou irressecável com mutações BRAF ^{V600E} ou BRAF ^{V600K}
Tretinoína	Receptor de ácido retinoico nuclear	Ligação a 1 ou mais receptores nucleares, iniciando a maturação de promielócitos primitivos	Leucemia promielocítica aguda com translocação t(15;17) e/ou a presença do gene PML/RAR α
Vandetanibe	Multitirosina quinase	Inibição de EGFR, VEGF, RET, BRK, T12, de receptores EPH e SRC, bloqueando sinalização intracelular, angiogênese e proliferação celular	Câncer medular de tireoide metastático ou irressecável
Vemurafenibe	BRAF	Potente inibição de BRAF bloqueando ativação de células com mutação	Melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF ^{V600E}
Vismodegibe	Hedgehog	Inibição da via Hedgehog que regula crescimento e diferenciação em embriogênese geralmente não ativa em tecidos adultos	Carcinoma basocelular
Vorinostat	Histona-deacetilase	Inibição de HDAC1, HDAC2, HDAC 3 e HDAC6	Linfoma de células T cutâneo

Terapia hormonal

Muitos tumores são dependentes ou regulados por hormônios. Os principais exemplos são as neoplasias de mama e próstata. Análogos e antagonistas de estrogênio, androgênio e hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) são comumente utilizados para inibir o estímulo hormonal, bloquear a produção ou a ligação dos hormônios aos seus receptores, dessa forma aumentando o intervalo livre de doença e a sobrevida dos pacientes.

Moduladores seletivos do receptor de estrogênio

Tamoxifeno

O tamoxifeno é um importante agente hormonal para a prevenção e o tratamento do câncer de mama no mundo todo. Seu uso está indicado para o tratamento do câncer de mama metastático em homens e mulheres e para tratamento adjuvante do câncer de mama após a terapia primária com cirurgia e radioterapia. Também diminui a taxa de câncer de mama invasor em mulheres com carcinoma ductal *in situ* após cirurgia e radioterapia, e é recomendado para diminuir a incidência de câncer de mama em mulheres com risco aumentado. A dose-padrão é de 20 mg diários, com duração de 5 anos, dependendo das condições clínicas do paciente. Hoje já se preconiza o tratamento adjuvante por 10 anos em alguns casos, após ter sido demonstrado que este uso estendido pode prevenir ainda mais o risco de mortalidade por câncer de mama.

O tamoxifeno é rapidamente absorvido após administração oral, com máximas concentrações mensuráveis após 3-7 h, sendo os níveis estáveis atingidos após 4-6 semanas. Seu mecanismo é complexo, envolvendo principalmente as enzimas

CYP3A4/5 e 2D6 para formar N-desmetiltamoxifeno e a CYP2D6 para formar 4-hidroxi-tamoxifeno, um metabólito mais potente. Ambos os metabólitos podem ser convertidos ainda em 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno), que possui alta afinidade pelo receptor estrogênico.

Ele atua bloqueando o estímulo estrogênico endógeno, inibindo a translocação e a ligação nuclear do receptor de estrogênio, e formando um complexo nuclear que inibe a síntese de DNA. Existem dois tipos de receptores de estrogênio, α e β , que possuem distribuição distinta nos tecidos, sendo que o tamoxifeno pode ter efeito agonista, agonista parcial ou antagonista, dependendo do tecido em que irá atuar. Dessa forma, pode ter efeitos benéficos ou deletérios para mulheres com câncer de mama.

O fármaco pode induzir a proliferação endometrial e aumentar a incidência de câncer de endométrio em mulheres pós-menopausa, com risco proporcional à duração do tratamento. Estima-se risco cumulativo de 3,1% de câncer de endométrio em mulheres que recebem tamoxifeno por 10 anos, *versus* 1,6% para aquelas que recebem por apenas 5 anos. O tamoxifeno aumenta o risco de eventos tromboembólicos, especialmente em mulheres com idade mais avançada e se utilizado concomitantemente com quimioterapia. Outra toxicidade bastante comum são os fogachos, que muitas vezes levam a baixas tolerância e adesão ao tratamento. Os fogachos chegam a afetar 50% das usuárias, variando de intensidade ou duração. Apesar de o tamoxifeno possuir efeitos benéficos na diminuição do colesterol total e na prevenção da osteoporose após a menopausa, pode reduzir a densidade mineral óssea nas mulheres pré-menopáusicas.

Raloxifeno

O raloxifeno é agonista e antagonista do receptor de estrogênio desenvolvido inicialmente para tratar osteoporose. Após a observação de redução da incidência de câncer de mama em estudos clínicos, foi proposto seu uso como agente profilático em mulheres pós-menopausa. Entretanto, em comparação com o tamoxifeno, este agente demonstrou inferioridade em prevenir câncer não invasor, apesar de ter levado a menos eventos tromboembólicos e câncer de endométrio. Atualmente é indicado como agente redutor de risco para mulheres após a menopausa, especialmente aquelas com osteoporose. A dose recomendada é de 60 mg diariamente por 5 anos.

O fármaco é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e sua biodisponibilidade é de 60%. As concentrações plasmáticas são máximas em 6 horas. A biodisponibilidade de raloxifeno não modificado é de apenas 2%, pois ocorre extensa glicuronidação de primeira passagem no fígado. Mais de 95% do fármaco e seus conjugados se ligam a proteínas plasmáticas. Aparentemente não ocorre mediação por enzimas CYP, como ocorre com o tamoxifeno.

O raloxifeno se liga a receptores de estrogênio induzindo expressão diferencial de múltiplos genes regulados por estrogênios em tecidos diferentes. Produz efeitos semelhantes ao estrogênio no osso, diminuindo a reabsorção e aumentando a densidade mineral óssea em mulheres pós-menopáusicas. Ele também antagoniza os efeitos do estrogênio no tecido mamário e endometrial. O mecanismo de ação do raloxifeno ainda não está totalmente elucidado, mas evidências sugerem que a atividade agonista ou antagonista estrogênica, de acordo com o tecido em que atua, está relacionada com as diferenças estruturais entre o complexo receptor raloxifeno-estrogênio e o complexo

receptor estrogênio-estrogênio. Além disso, a existência de pelo menos dois receptores de estrogênio ($RE\alpha$, $RE\beta$) pode contribuir para a especificidade tecidual do raloxifeno.

Os efeitos adversos mais comuns são fogachos, secura vaginal, dor em músculos e articulações e ganho de peso. A toxicidade mais grave está associada a tromboembolismo ou câncer de endométrio, porém em menores taxas em comparação ao tamoxifeno.

Fulvestranto

O fulvestranto é um fármaco indicado para o tratamento do câncer de mama receptor hormonal positivo metastático em mulheres pós-menopáusicas, com progressão da doença após terapia antiestrogênica de primeira linha. Nesta condição, mostra-se menos efetivo do que os inibidores de aromatase de terceira geração, como o anastrozol. A dose-padrão indicada é de 500 mg, via intramuscular, aplicada mensalmente.

Os picos de concentração plasmática são atingidos aproximadamente em 1 semana após a injeção e mantidos por mais de 1 mês. Concentrações estáveis são obtidas após período de 3 a 6 meses de injeções mensais. Este é um fármaco altamente lipofílico, com extensa ligação a proteínas plasmáticas. O metabolismo parece envolver uma combinação de diversas vias de biotransformação análoga a dos esteroides endógenos.

Ele se liga competitiva e reversivelmente aos receptores de estrogênio presentes nas células cancerosas e atinge os seus efeitos antiestrogênicos por mecanismos distintos. Primeiramente se liga aos receptores de estrogênio e impede a ligação do estrogênio endógeno. Também altera a estrutura do receptor de estrogênio ao qual ele está vinculado, além de inibir a dimerização do receptor. Diferentemente do tamoxifeno, que estabiliza ou até aumenta a expressão de receptores de estrogênio nas células, o fulvestranto reduz seu número.

O fármaco geralmente é bem tolerado, sem toxicidade mais grave. Os efeitos adversos mais comuns são astenia, náuseas, vômitos, cefaleia e fogachos. Podem ocorrer também reações no local da injeção.

Inibidores da aromatase

Após a menopausa ocorre interrupção da síntese de hormônios femininos nos ovários. Porém, o estrogênio continua sendo produzido por conversão de andrógenos pela enzima aromatase. Os inibidores da aromatase (IA) bloqueiam esta atividade enzimática, reduzindo a produção de estrogênio. Os IA são considerados fármacos de escolha para o tratamento adjuvante de mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama receptor hormonal positivo, tanto como abordagem inicial, ou como sequência ao tamoxifeno. Os IA de terceira geração incluem os fármacos anastrozol, letrozol e exemestano.

Anastrozol

O anastrozol é um fármaco indicado para o tratamento de câncer da mama em mulheres pós-menopáusicas. É utilizado tanto em terapia adjuvante, após a cirurgia, quanto em tumores metastáticos. Para tumores iniciais, demonstrou ser mais efetivo

que o tamoxifeno em retardar a recidiva da doença e em prevenir o câncer na mama contralateral. Também em tumores metastáticos, foram observadas maiores taxas de resposta e sobrevida em comparação ao tamoxifeno. De administração oral, a dose recomendada é de 1 mg por dia. O anastrozol tem rápida absorção oral, com pico de concentração plasmática em 2 horas, atingindo doses estáveis após uma semana de uso diário. Apresenta 80% de biodisponibilidade. O fármaco é metabolizado no fígado por N-dealquilização, hidroxilação e glucoronidação, sendo o principal metabólito o triazol.

Após a menopausa, a principal fonte de estrogênio (estradiol essencialmente) circulante é pela conversão de androstenediona, gerada nas glândulas adrenais, em estrona. Este processo ocorre por meio da enzima aromatase nos tecidos periféricos. O anastrozol é um potente inibidor seletivo da aromatase. O fármaco se liga competitiva e especificamente à porção heme da CYP19. O anastrozol não tem nenhum efeito detectável na síntese de glicocorticoides suprarrenais, aldosterona e hormônios tireóideos. Em comparação com tamoxifeno, o anastrozol está associado a muito menor incidência de sangramento e descarga vaginal, fogachos, câncer de endométrio e eventos tromboembólicos. Por outro lado, está mais associado a doenças musculoesqueléticas e fraturas. Deve-se ter cuidado com o uso em mulheres com osteoporose, pois o tratamento pode levar à diminuição da densidade mineral óssea. O uso de bisfosfonatos pode prevenir a perda óssea induzida por IA.

Letrozol

O letrozol é um inibidor da aromatase não esteroide oral com elevada especificidade para inibir a produção de estrogênio, chegando a níveis de inibição de até 98%. Foi aprovado pela FDA para o tratamento adjuvante de câncer de mama precoce e avançado em mulheres pós-menopausa. Em tumores precoces, o uso estendido além dos 5 anos de tamoxifeno aumentou o intervalo livre de doença em comparação com o placebo, e aumentou a sobrevida global nas pacientes com axila positiva. Da mesma forma que o anastrozol, o letrozol demonstrou superioridade em relação ao tamoxifeno em prevenir recidivas locais e tumores contralaterais. Para tumores avançados, o letrozol provou ser melhor que o tamoxifeno em tratamento de primeira linha, com maior tempo para progressão e maiores taxas de resposta, apesar de sobrevida global semelhante. A dose usual é de 2,5 mg diários via oral.

O fármaco é rapidamente absorvido após administração oral, com biodisponibilidade de 99,9%. Concentrações plasmáticas estáveis são obtidas após 2 a 6 semanas de tratamento. A metabolização é principalmente hepática, pelas enzimas CYP3A4 e CYP2A6, formando um metabólito inativo cujo conjugado glucuronido é excretado por via renal, sendo esta a principal via de depuração.

Os estrogênios são produzidos pela conversão dos androgênios por meio da atividade da enzima aromatase. O letrozol bloqueia a produção de estrogênios por ligação reversível e competitiva à subunidade heme do citocromo P450, resultando na redução da biossíntese de estrogênios em todos os tecidos. A ação é específica, e o letrozol não reduz a produção de glicocorticoides ou mineral.

Os efeitos adversos incluem sinais e sintomas de hipoestrogenismo. O uso prolongado pode levar à osteoporose, razão pela qual as prescrições de letrozol são frequentemente acompanhadas de prescrição de fármacos de combate à osteoporose,

como os bisfosfonatos.

Exemestano

O exemestano é um potente inibidor esteroide da aromatase utilizado no tratamento do câncer de mama hormônio-positivo em mulheres pós-menopáusicas. Está indicado no câncer avançado para mulheres que progrediram após terapia com tamoxifeno. Para tumores precoces, pode ser utilizado como adjuvante após 2 a 3 anos de uso de tamoxifeno. Tem sua administração oral, com doses diárias de 25 mg. Após administração oral é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, com aumento de 40% de sua biodisponibilidade se ingerido após refeição com alto teor de gordura. Cerca de 90% do fármaco se liga a proteínas plasmáticas como glicoproteínas e albumina. Sofre extensa metabolização hepática via CYP3A4.

O fármaco atua como um falso substrato para a enzima aromatase, e é processado a produto intermediário que se liga irreversivelmente ao local ativo da enzima, promovendo sua inativação, um efeito também conhecido como “inibição suicídio”. O exemestano reduz significativamente as concentrações circulantes de estrogênio em mulheres pós-menopáusicas, mas não tem nenhum efeito detectável na biossíntese adrenal de glicocorticoides ou aldosterona.

Geralmente é bem tolerado, com efeitos adversos mais frequentes representados por fogachos, náuseas, aumento do apetite, artralguas e fadiga. Como todos os inibidores da aromatase, seu uso prolongado aumenta o risco de osteoporose e fraturas.

Tratamento hormonal para câncer de próstata

Os androgênios são essenciais para o crescimento normal e a manutenção da função da próstata; no entanto, também estimulam o crescimento dos tumores desta glândula. A promoção do crescimento de ambas as células normais e neoplásicas ocorre por ligação e ativação do receptor de androgênio. Uma vez ativado, o receptor de androgênio estimula a expressão de genes específicos envolvidos na proliferação celular. Os tumores de próstata iniciais geralmente são dependentes de androgênio para seu crescimento. Para esses tumores hormônio-sensíveis são indicados tratamentos que diminuem ou bloqueiam a atividade androgênica. Muitos tumores de próstata podem se tornar resistentes à castração hormonal e continuar a crescer, a despeito de níveis androgênicos baixos ou indetectáveis. Os tratamentos supressores hormonais podem agir diminuindo a produção de andrógenos pelos testículos, bloqueando a ação de andrógenos no corpo ou bloqueando centralmente sua produção.

Agonistas e antagonistas LHRH

Os agonistas ou análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) são proteínas sintéticas estruturalmente semelhantes ao LHRH e se ligam ao receptor de LHRH na glândula hipófise. Normalmente, quando os níveis de androgênio no corpo são baixos, o LHRH estimula a hipófise a produzir o hormônio luteinizante, que, por sua vez, estimula a produção de androgênios pelos testículos. Os agonistas de LHRH

inicialmente estimulam a produção do hormônio luteinizante. No entanto, a presença continuada de níveis elevados de agonistas de LHRH faz com que a hipófise pare de produzir tal hormônio, o que impede que a testosterona seja produzida.

O tratamento com agonistas de LHRH é chamado castração química, porque usa fármacos para diminuir os níveis de androgênio no corpo com efeito semelhante à castração cirúrgica. Porém, ao contrário da abordagem cirúrgica, os efeitos sobre a produção de androgênio são reversíveis. Uma vez que o tratamento é interrompido, a produção de androgênios geralmente recomeça.

Esta é a primeira linha de tratamento utilizada para pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível. Pode ser usada em monoterapia inicialmente e mantida em combinação durante todas as fases do tratamento com outros agentes, inclusive durante o uso de quimioterapia. Os principais agonistas de LHRH incluem leuprolida, goserelina e buserelina. Da mesma forma que a orquiectomia, estes fármacos podem causar impotência, fogachos e perda da libido. Reações de exacerbação tumoral (*flare*) podem ocorrer transitoriamente, sendo prevenidas pelo uso de antiandrogênicos ou estrogênios em baixa dosagem por curto período. O acetato de degarelix é um antagonista sintético do LHRH (bloqueador do receptor) usado para tratar o câncer de próstata avançado. É administrado como uma injeção sob a pele mensalmente e rapidamente reduz o nível da testosterona sem apresentação do efeito *flare* (uma estimulação inicial transitória do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal). Os efeitos colaterais mais comuns são problemas no local da aplicação (dor, vermelhidão ou inchaço) e aumento dos níveis de enzimas hepáticas. Apresenta menor risco de complicações cardiovasculares quando comparado aos agonistas LHRH, porém com eficácia semelhante.

Terapia antiandrogênica

Os antiandrogênios são fármacos que se ligam ao receptor de androgênio e inibem competitivamente a ligação da testosterona e da di-hidrotestosterona ao seu receptor. Diferentemente da castração, a terapia antiandrogênica não reduz a produção de hormônio luteinizante (LH), por isso os níveis de testosterona ficam normais ou aumentados. Consequentemente, os homens mantêm certo grau de potência e libido, sem o espectro de efeitos adversos da castração.

Os antiandrogênios são mais comumente utilizados na prática clínica como terapia hormonal de segunda escolha, ou em bloqueio androgênico combinado. São classificados em esteroides, incluindo ciproterona e megestrol, e em não esteroides, como flutamida, bicalutamida e enzalutamida. A ciproterona é associada a toxicidade hepática e tem eficácia inferior aos outros tratamentos hormonais. O megestrol suprime incompletamente a produção de androgênio, e geralmente não é utilizado como terapia inicial. A flutamida pode causar diarreia, mastalgia e náuseas. A bicalutamida é bem tolerada em doses altas, mas também tem efeitos adversos como náuseas, fogachos, perda de libido e impotência. Já a enzalutamida possui afinidade pelo receptor de androgênio 5 a 8 vezes maior do que a bicalutamida. Aquele fármaco é o primeiro da classe que mostrou aumento de sobrevida global em tumores de próstata metastáticos resistentes à castração, tanto em pacientes virgens de quimioterapia quanto os

previamente tratados com quimioterapia. Os principais efeitos adversos incluem fadiga, diarreia, fogachos, cefaleia e dor musculoesquelética.

Inibidores da esteroidogênese

Os tumores de próstata resistentes à castração permanecem dependentes de androgênio na maioria dos casos. A fonte de androgênio pode ser extragonadal, como a glândula adrenal, ou ocorrer em função de mutações ou amplificações no receptor do androgênio. Esses tumores possuem habilidade de sintetizar seus próprios andrógenos a partir do colesterol. Devido a isso, a inibição da síntese de androgênios pode ser uma terapia de segunda escolha útil para o câncer de próstata. Os principais representantes desta classe de fármacos são o cetozonazol e a abiraterona.

O cetozonazol é um fármaco antifúngico, que em altas doses potencialmente inibe a atividade de diversas enzimas necessárias para a conversão de colesterol em hormônios esteroides. A principal enzima bloqueada é a CYP17. Em razão desse efeito antiandrógeno, o cetozonazol tem sido usado com algum sucesso como agente de segunda linha para tumores de próstata avançados, resistentes à castração. Os principais efeitos adversos são elevação de enzimas hepáticas e diarreia. Deve-se administrar concomitantemente hidrocortisona para prevenir a insuficiência adrenal. O cetozonazol caiu em desuso após aprovação da abiraterona, um potente inibidor da CYP17 com menos efeitos adversos.

A abiraterona está indicada para uso em combinação com prednisona (para contrabalançar os efeitos mineralocorticoides) para tumores de próstata metastáticos resistentes à castração. Foi aprovada para uso clínico após a demonstração de aumento na sobrevida global em pacientes pré e pós-quimioterapia com docetaxel. Os principais efeitos adversos incluem hipocalcemia, edema periférico e hipertensão.

Referências

- Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol*. 2014;65(3):565–573.
- Adams J, et al. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res*. 1999;59:2615–2622.
- Alazzam M'iad, Tidy J, Hancock BW, Osborne R, Lawrie TA. First-line chemotherapy in low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7: CD007102.
- Ali U, et al. L-asparaginase as a critical component to combat Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): A novel approach to target ALL. *Eur J Pharmacol*. 2016;771:199–210.
- Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1299–1309.
- Amos LA, Löwe J. How Taxol stabilises microtubule structure. *Chem Biol*. 1999;6:R65–R69.
- Ando Y, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*. 2000;60:6921–6926.
- Antunes MV, et al. CYP3A4*22 is related to increased plasma levels of 4-hydroxytamoxifen and partially compensates for reduced CYP2D6 activation of tamoxifen. *Pharmacogenomics*. 2015;16:601–617.
- Arrigo C, Koier IJ, McVie JG, Marsoni S, Newlands E, Schwartzmann G. Minimal guidelines for the monitoring of early clinical trials (phase I-II) in Europe under CRC/EORTC/NCI joint agreement. *Eur J Cancer Oxf Engl*. 1992;28A:1289–1292.
- Baselga J, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109–119.
- Beer TM, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371:424–433.
- Bensch KG, Malawista SE. Microtubule crystals: a new biophysical phenomenon induced by vinca alkaloids. *Nature*. 1968;218:1176–1177.
- Bernstein M, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *The Oncologist*. 2006;11:503–519.
- BIG 1-98 Collaborative Group, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:766–776.
- Blaschke M, et al. Measurement of 5-FU plasma levels in patients with advanced cancer: correct approach to practical procedures is essential. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49:83–85.
- Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:769–784.
- Bonneterre J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18:3748–3757.
- Bragalone DL. Download drug information handbook for oncology lex. (2015). Available from: <http://us.springfile.org/>. Accessed: 27th March 2016.
- Brunetto AT, Kristeleit RS, de Bono JS. Early oncology clinical trial design in the era of molecular-targeted agents. *Future Oncol Lond Engl*. 2010;6:1339–1352.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12. ed. AMGH Editora; 2012.
- Buschbeck M, Hofbauer S, Di Croce L, Keri G, Ullrich A. Abl-kinase-sensitive levels of ERK5 and its intrinsic basal activity contribute to leukaemia cell survival. *EMBO Rep*. 2005;6:63–69.

- Calvert AH, Newell DR, Gore ME. Future directions with carboplatin: can therapeutic monitoring, high-dose administration, and hematologic support with growth factors expand the spectrum compared with cisplatin?. *Semin. Oncol.* 1992;19:155–163.
- Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Chabner BA, Roberts TG. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nat Re. Cancer*. 2005;5:65–72.
- Chantray A-S, Quaranta S, Ciccolini J, Lacarelle B. Clinical application, limits and perspectives of pharmacogenetic and pharmacokinetic analysis of anticancer drugs. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014;72:527–542.
- Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:117–129.
- Cohenuram M, Saif MW. Panitumumab the first fully human monoclonal antibody: from the bench to the clinic. *Anticancer Drugs*. 2007;18:7–15.
- Coombes RC, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2007;369:559–570.
- Cordier PY, et al. 5-FU-induced neurotoxicity in cancer patients with profound DPD deficiency syndrome: a report of two cases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:823–826.
- Cross MJ, et al. Physiological, pharmacological and toxicological considerations of drug-induced structural cardiac injury. *Br J Pharmacol*. 2015;172:957–974.
- Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Drugs*. 2011;71:363–380.
- da Rocha AB, Lopes RM, Schwartzmann G. Natural products in anticancer therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1:364–369.
- Davies C, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2013;381:805–816.
- de Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1995–2005.
- De Vitta Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *De Vitta, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology*. 10a. ed. Walters Kluver; 2014.
- Dear RF, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12: CD008792.
- DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68:8643–8653.
- Di Fiore F, Sesboué R, Michel P, Sabourin JC, Frebourg T. Molecular determinants of anti-EGFR sensitivity and resistance in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010;103:1765–1772.
- Diasio RB. The role of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) modulation in 5-FU pharmacology. *Oncol Williston Park N*. 1998;12:23–27.
- Dieguez A. Rectal cancer staging: focus on the prognostic significance of the findings described by high-resolution magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2013;13:277–297.
- Dietel M, et al. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther*. 2015;22:417–430.
- DiMasi JA, Grabowski HG. The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different?. *Manag Decis Econ*. 2007;28:469–479.
- Erickson LC. The role of O-6 methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) in drug resistance and strategies for its inhibition. *Semin. Cancer Biol.* 1991;2:257–265.

- Evans BD, Raju KS, Calvert AH, Harland SJ, Wiltshaw E. Phase II study of JM8, a new platinum analog, in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat Rep.* 1983;67:997–1000.
- Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med.* 1948;238:787–793.
- Freeman DJ, McDorman K, Bush T. Mono and combination therapeutic activity of panitumumab (ABX-EGF) on human A431 epidermoid and HT-29 colon carcinoma xenografts; correlation with pharmacodynamic parameters. 2004.
- Friedberg EC, et al. DNA repair: from molecular mechanism to human disease. *DNA Repair.* 2006;5:986–996.
- Friedberg EC, Walker GC, Siede W. *DNA repair and mutagenesis.* ASM Press; 1995.
- Fukushima T, Takeshima H, Kataoka H. Anti-glioma therapy with temozolomide and status of the DNA-repair gene MGMT. *Anticancer Res.* 2009;29:4845–4854.
- Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. *Am J Surg.* 1963;105:574–578.
- Gorlick R, et al. Intrinsic and acquired resistance to methotrexate in acute leukemia. *N Engl J Med.* 1996;335:1041–1048.
- Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Re. Med.* 2002;53:615–627.
- Graham L, Schweizer MT. Targeting persistent androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2016;33:44.
- Grever MR, Schepartz SA, Chabner BA. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program. *Semin Oncol.* 1992;19:622–638.
- Hahn RZ, et al. Improved determination of uracil and dihydrouracil in plasma after a loading oral dose of uracil using high-performance liquid chromatography with photodiode array detection and porous graphitic carbon stationary phase. *Clin Biochem.* 2015;48:915–918.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–674.
- Hanft VN, et al. Acquired DNA mutations associated with in vivo hydroxyurea exposure. *Blood.* 2000;95:3589–3593.
- Haugnes HS, Stephenson AJ, Feldman DR. Beyond stage I germ cell tumors: current status regarding treatment and long-term toxicities. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014; e180–190: DOI:10.14694/EdBook_AM.2014.34.e180.
- Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat. Biotechnol.* 2014;32:40–51.
- Hitchings GH, Elion GB. The chemistry and biochemistry of purine analogs. *Ann N Y Acad Sci.* 1954;60:195–199.
- Howell A, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 2005;365:60–62.
- Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Apixaban versus enoxaparin in patients with total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomised trials. *Thromb. Haemost.* 2011;105:245–253.
- Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:714–727.
- Jaffe N, Frei E, Traggis D, Bishop Y. Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med.* 1974;291:994–997.
- Johnson IS, Armstrong JG, Gorman M, Burnett JP. The vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer Res.* 1963;23:1390–1427.
- Kaufmann M, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:1399–1411.
- Kimura T, Sasaki H, Akazawa K, Egawa S. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: A real advantage?. *Urol Oncol.* 2015;33:322–328.

- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256:495–497.
- Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:173–202.
- La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:587–596.
- Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 1990;336:225–229.
- Leonard EM. Quality assurance and the drug development process: an FDA perspective. *Qual Assu. San Diego Calif*. 1994;3:178–186.
- Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. A contemporary review of management and prognostic factors of upper tract urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:310–319.
- Li J, Gwilt P. The effect of malignant effusions on methotrexate disposition. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50:373–382.
- Li MC, Hertz R, Bergenstal DM. Therapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors with folic acid and purine antagonists. *N Engl J Med*. 1958;259:66–74.
- Liu JKH. The history of monoclonal antibody development – progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg*. 2014;3:113–116.
- Lodish H, et al. *Molecular Cell Biology*. WH. Freeman; 2000.
- Manguso N, Gangi A, Giuliano AE. Neoadjuvant chemotherapy and surgical management of the axilla in breast cancer: a review of current data. *Oncol Williston Park N*. 2015;29:733–738.
- Marusyk, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer?. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:323–334.
- Mathijssen RHJ, et al. Irinotecan pathway genotype analysis to predict pharmacokinetics. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2003;9:3246–3253.
- McWhirter JR, Galasso DL, Wang JY. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Mol Cell Biol*. 1993;13:7587–7595.
- Merseburger AS, et al. Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Oncologist*. 2013;18:558–567.
- Michor F, Iwasa Y, Nowak MA. Dynamics of cancer progression. *Nat. Rev Cancer*. 2004;4:197–205.
- Montgomery JA. Chemistry and structure-activity studies of the nitrosoureas. *Cancer Treat Rep*. 1976;60:651–664.
- Moudi M, Go R, Yien CYS, Nazre M. Vinca alkaloids. *Int J Prev Med*. 2013;4:1231–1235.
- Myers CE, Diasio R, Eliot HM, Chabner BA. Pharmacokinetics of the fluoropyrimidines: implications for their clinical use. *Cancer Treat Rev*. 1976;3:175–183.
- Ostman A, Böhmer FD. Regulation of receptor tyrosine kinase signaling by protein tyrosine phosphatases. *Trends Cell Biol*. 2001;11:258–266.
- Papac RJ. Origins of cancer therapy. *Yale J Biol Med*. 2001;74:391–398.
- Park E-J, et al. Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels by taurine through a benzamido-binding site on sulfonylurea receptor 1. *Biochem Pharmacol*. 2004;67:1089–1096.
- Parulekar WR, Eisenhauer EA. Phase I trial design for solid tumor studies of targeted, non-cytotoxic agents: theory and practice. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:990–997: 2004.
- Patel NH, Rothenberg ML. Multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Invest New Drugs*. 1994;12:1–13.
- Pendleton M, Lindsey RH, Felix CA, Grimwade D, Osheroff N. Topoisomerase II and leukemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1310:98–110.

- Piver, Khali M, Emrich LJ. Hydroxyurea plus pelvic irradiation versus placebo plus pelvic irradiation in nonsurgically staged stage IIIB cervical cancer. *J Surg Oncol.* 1989;42:120–125.
- Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:789–802.
- Pópulo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer. *Int J Mol Sci.* 2012;13:1886–1918.
- Procopio G, et al. Low dose of ketoconazole in patients with prostate adenocarcinoma resistant to pharmacological castration. *BJU Int.* 2011;108:223–227.
- Rabbani A, Finn RM, Ausió J. The anthracycline antibiotics: antitumor drugs that alter chromatin structure. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 2005;27:50–56.
- Rafiei R, et al. Long-term results of pleurodesis in malignant pleural effusions: Doxycycline vs Bleomycin. *Adv Biomed Res.* 2014;3:149.
- Rai KR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1750–1757.
- Roesler R, et al. Current and emerging molecular targets in glioma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:1735–1751.
- Rosemberg DB, et al. Behavioral effects of taurine pretreatment in zebrafish acutely exposed to ethanol. *Neuropharmacology.* 2012;63:613–623.
- Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:152–160.
- Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30:1747–1749.
- Schwartzmann G, et al. Phase II study of teniposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1991;27:1637–1639.
- Schwartzmann G, Winograd B, Pinedo HM. The main steps in the development of anticancer agents. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 1988;12:301–313.
- Schwartzmann G, Workman P. Anticancer drug screening and discovery in the 1990s: a European perspective. *Eur J Cancer Oxf Engl.* 1992;29A:3–14.
- Schwartzmann G. Developing anticancer agents from natural sources. *Clin Adv Hematol Oncol HO.* 2006;4:359–361.
- Seligmann J, Twelves C. Tubulin: an example of targeted chemotherapy. *Future Med Chem.* 2013;5:339–352.
- Silver RT, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood.* 1999;94:1517–1536.
- Skipper HE, Griswold DP, Frank M. Schabel 1918-1983. *Cancer Res.* 1984;44:871–872.
- Skipper HE, Schabel FM, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with 'curability' of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1964;35:1–111.
- Skipper HE, Thomson JR, Elion GB, Hitchings GH. Observations on the anticancer activity of 6-mercaptopurine. *Cancer Res.* 1954;14:294–8.
- Sobell HM, Jain SC. Stereochemistry of actinomycin binding to DNA. II. Detailed molecular model of actinomycin-DNA complex and its implications. *J Mol Biol.* 1972;68:21–34.
- Stave GM, Joines R. An overview of the pharmaceutical industry. *Occup Med Phila.* 1997;Pa 12:1–4.
- Storer BE. Design and analysis of phase I clinical trials. *Biometrics.* 1989;45:925–937.
- Toffoli G, et al. Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin*

- Oncol.* 2010;28:866–871.
- Vis AN, van der Sluis TM, Al-Itejawi HHM, van Moorselaar RJA, Meuleman EJH. Risk of disease flare with LHRH agonist therapy in men with prostate cancer: myth or fact?. *Urol Oncol.* 2015;33:7–15.
- Vogel VG. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:51–60.
- Wadkins RM, Jares-Erijman EA, Klement R, Rüdiger A, Jovin TM. Actinomycin D binding to single-stranded DNA: sequence specificity and hemi-intercalation model from fluorescence and 1H NMR spectroscopy. *J Mo. Biol.* 1996;262:53–68.
- Wadlow RC, Ryan DP. The role of targeted agents in preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer.* 2010;116:3537–3548.
- Weinshilbom RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet.* 1980;32:651–662.
- Wills L, Clutterbuck PW, Evans BD. A new factor in the production and cure of macrocytic anaemias and its relation to other haemopoietic principles curative in pernicious anaemia. *Biochem J.* 1937;31:2136–2147.
- Wilson CB, Boldrey EB, Enot KJ. 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (NSC-409962) in the treatment of brain tumors. *Cancer Chemother Rep.* 1970;54:273–281.
- Wilson PM, Danenberg PV, Johnston PG, Lenz H-J, Ladner RD. Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:282–298.
- Yaish P, Gazit A, Gilon C, Levitzki A. Blocking of EGF- dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science.* 1988;242:933–935.
- Yang CG, et al. DPD-based adaptive dosing of 5-FU in patients with head and neck cancer: impact on treatment efficacy and toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:49–56.
- Zhou BB, Elledge SJ. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature.* 2000;408:433–439.
- Zimmermann J, et al. Phenylamino-pyrimidine (PAP) derivatives: a new class of potent and selective inhibitors of protein kinase C (PKC). *Arch Pharm (Weinheim).* 1996;329:371–376.

Índice Remissivo

A

AAS, [32](#), [56](#), [62](#)

Abatacepte, [113](#), [117](#)

Abciximab, [251](#)

Abiraterona, [420](#), [426](#)

Abordagem clínica, [2](#)

Abscessos, [172](#), [173](#)

Acarbose, [288](#), [289](#)

Acatisia, [331](#), [333](#)

Acetaminofeno, [96](#)

Acetazolamida, [32](#)

4-acetilaminoantipirina, [31](#)

Acetilcisteína, [143](#)

Aciclovir, [186](#)

Acidente vascular encefálico, [261](#), [263](#), [268](#)

Ácido

acetilsalicílico, [32](#), [56](#), [96](#), [246](#), [251](#), [263](#)

araquidônico, [99](#), [121](#)

bifenilacetico, [75](#)

clavulanico, [127](#), [128](#), [174](#)

etacrínico, [237](#)

folínico, [184](#)

gama-aminobutírico, [23](#)

nalidíxico, [182](#)

valpróico, [59](#), [60](#), [62](#)
valpróico/valproato, [321](#), [324](#)
Acinetobacter spp, [177](#)
Actinomicose, [180](#)
Adalimumabe, [113](#), [117](#)
Adenovírus, [137](#)
Afasia, [54](#)
Afatinibe, [417](#)
Agentes
 osmóticos, [75](#)
 salinos, [75](#)
Agomelatina, [306](#), [307](#), [313](#)
Agonista(s)
 de receptor do ácido gama-aminobutírico b, [145](#)
 da prostaglandina, [380](#)
 de receptor β 2 adrenérgico, [150](#)
 de curta ação, [150](#)
 de longa duração, [150](#)
 dopaminérgicos, [342](#)
 dos receptores canabinoides CB2, [145](#)
Agorafobia, [303](#), [304](#)
Agranulocitose, [32](#), [33](#), [57](#)
Água, [143](#)
AH (anti-histamínicos), [132](#), [133](#), [134](#)
AINES, [28](#), [138](#)
Albendazol, [225](#), [226](#), [228](#), [229](#), [230](#), [231](#)
Albuterol, [150](#)
Álcool, [31](#)
Alentuzumabe, [414](#)
Alérgenos, [120](#), [122](#), [124](#)
Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, [19](#)
Alfentanil, [67](#), [74](#)

Alho, [144](#)

Alisquireno, [237](#), [239](#)

Alopurinol, [32](#)

Alprazolam, [306](#)

Alquilantes, agentes, [409](#)

Alterações

- alostéricas, [204](#)
- metabólicas, [93](#), [95](#)

Alucinação, [330](#), [336](#)

Alumínio, hidróxido de, [380](#)

Alvimopan, [76](#)

Amantadina, [199](#), [345](#)

Amebíase, [223](#)

Amicacina, [166](#), [180](#), [181](#)

Amilorida, [237](#)

4-aminoantipirina (4-aa), [31](#), [96](#)

Aminofilina, [152](#)

Aminoglicosídeos, [166](#), [180](#)

Amitríptilina, [41](#), [46](#), [58](#), [60](#), [64](#), [77](#), [142](#), [306](#), [312](#), [316](#)

Amoxicilina, [194](#)

Amoxicilina, [127](#), [128](#), [138](#), [139](#), [171](#), [174](#), [194](#), [196](#), [378](#)

Ampicilina, [174](#), [175](#), [194](#), [196](#), [368](#)

Anaeróbicos, [174](#), [177](#)

Analgesia, [72](#), [73](#)

Analgésicos, [46](#), [128](#)

- não opioides, [68](#)
- opíoides, [87](#), [90](#)

Análogos

- da pirimidina, [411](#)
- da purina, [404](#), [411](#)
- de insulina, [281](#), [282](#), [283](#)
- do GLP-1, [287](#), [290](#)

Anemia

aplásica, 29

hemolítica, 208

Anestesia

epidural, 83, 84, 85

geral, 86

infiltrativa, 83

local, 80

oftálmica, 85

tópica, 84

Anestésicos

gerais, 86

inalatórios, 89

intravenosos, 90

locais, 82, 83, 144, 145

do tipo amida, 83

do tipo éster, 82

Anexinas, 121

Anfotericina B, 216, 219

Angina estável, 247, 248

Anidulafungina, 218

Anlodipino, 237, 242

Ansiedade generalizada, 303, 304

Antagonista(s)

da vitamina K, 265

de receptores de aldosterona, 259

de receptores de angiotensina, 255

de receptores H2 de histamina (AH2H), 380

do glucagon, 289

do receptor neurocinina, 145

Anti-helmínticos, 229

Anti-histamínicos, 127, 122, 132, 133, 134

Anti-inflamatórios

esteroides, 99

não esteroides, 28, 46, 99, 109, 138

Antiácidos, 380

Antiagregante plaquetário, 32, 99

Antibiograma, 171

Antibióticos, 172

Antibioticoterapia, 122, 127

Anticoagulantes, 101, 103, 264

Anticolinérgicos, 87, 152, 345

de curta ação, 152

de longa ação, 153

Anticolinesterásicos, 87

Anticoncepcionais orais, 297

Anticonvulsivantes, 45, 324

Antidepressivo(s), 305

inibidor da monoamina oxidase, 43

inibidores seletivos da recaptção de serotonina, 44

inibidores seletivos de recaptção da serotonina e noradrenalina, 42

tricíclicos, 41, 46, 312, 323

Antieméticos, 36, 37, 47, 55, 57

Antiendotoxina, 177

Antifolatos, 411

Antifúngicos, 171, 216, 217

Antileucotrienos, 153, 154

Antimetabólitos, 173

Antimicrobianos, 193, 195

Antimuscarínico, 58

Antineoplásicos, 171

Antiparasitários, 171, 222, 228

Antiprotozoários, 171

Antipseudomonas, 166, 174

Antipsicóticos
atípicos, 308, 324, 331
típicos, 330

Antirretrovirais, 203

Antitussígenos, 143

Antiulcerosos, 101, 103

Antivirais, 171

Apendicectomia, 171

Apixabana, 263, 267, 268, 269

Aplasia medular, 32

Apoptose, 120

Aprepitanto, 389

Arbovírus, 199

Arco reflexo da tosse, 140

Áreas hipopigmentadas, 120

Aripiprazol, 321, 333, 334

Articulação, 99, 102

Artrite reumatoide, 39, 105, 106

Ascaridíase, 229

Asenapina, 322, 323

Asma, 119, 120, 122
alérgica, 147
brônquica, 29, 32, 147
com limitação fixa do fluxo aéreo, 148
com obesidade, 148
de início tardio, 147
extrínseca, 120
intrínseca, 120
não alérgica, 147

Aspart, 281, 282, 283

Atazanavir, 183

Atenolol, 102, 240, 249

Ativadores de canal de potássio, 145
Atividade anaeróbica, 179
Atopia, 120
Atópicos, 120, 122
Atorvastatina, 276, 277
Atracurônio, 87
Atrofia cutânea, 121
Atropina, 144, 152, 153
Avaliação da eficácia, 11
Axitinibe, 417
Azacitidina, 411
Azatioprina, 115, 116
Azelaína, 133, 134
Azitromicina, 128, 138, 139, 146, 165, 166, 167, 168, 178, 179, 188, 399, 401
Azóis, 217
Aztreonam, 176, 177

B

β bloqueadores, 140
Bacteremia, 178
Bactérias, 171, 172, 173
 gram-negativas, 174, 176
 resistentes, 172
Bactericidas, 171, 172, 174
Bacteriolise, 174
Bacteriostáticos, 171, 172, 179
Bamifilina, 151
Banco de dados, 10
Barbitúricos, 90
Barreira
 epidérmica, 124
 hematoencefálica, 76, 172

Belinostato, 418
Benazepril, 238
Bendamustina, 410
Benserazida, 341, 343p
Benzilpenicilinas, 174
Benzoatos, 32
Benzocaína, 83
Benzodiazepinas, 353
Benzodiazepínicos, 46, 89, 90, 307
Betabloqueadores, 248, 255, 295
Betalactâmicos, 400
 antipneumococo, 166
Bevacizumabe, 415
Bicarbonato de sódio, 375, 381
Biodisponibilidade, 172, 182
Biperideno, 340, 345
Bisacodil, 64, 75
Bismuto, 380
Bisoprolol, 240, 252, 255
Bloqueadores
 alfa, 36
 de canal de cálcio, 247, 249
Bloqueio
 nervoso, 83
 neuromuscular, 88, 89
Bocavírus, 199
Boceprevir, 209
Bordetella pertussis, 178
Bortezomibe, 418
Bosutinibe, 417
Bradycardia, 101
Brentuximabe, 416

Brometo de ipratrópio, 144, 152
inalatório, 142
Brometo de tiotrópio, 152, 153
Broncoconstritora, 103
Broncodilatadora, 103
Broncodilatadores, 62, 148
Broncoespasmo, 29, 31
Bronfeniramina, 144
Bronquiectasias, 141, 144
Budesonida, 134, 151, 157, 158, 237
Bupivacaína, 80, 82, 83
Buprenorfina, 71
Bupropiona, 314, 315
Bussulfano, 410
Butorfanol, 68, 71

C

C. difficile, 179, 180
C. diphtheriae, 178
Cabozantinibe, 419
Calcineurina, 122
Calmodulina, 122
Campylobacter jejuni, 178
Canamicina, 166
Câncer, 402
Cancro mole, 187
Candesartan, 255
Candida spp, 180
Cânfora, 144
Captopril, 236, 238, 255
Carbamazepina, 77, 321, 323, 324, 327, 350, 351
Carbapenemases, 176

Carbapenêmicos, 175
Carbenicilina, 174
Carbidopa, 341, 343, 344
Carbocisteína, 143
Carboplatina, 404, 407
Carcinoma hepatocelular, 201, 202
Cardiopata(s), 101
 isquêmica, 245
Carfilzomibe, 418
Carmustina, 410
Carvedilol, 239, 240, 249, 252, 255
Caspofungina, 218
Cebola, 144
Cefaclor, 175, 194, 196
Cefadroxila, 175
Cefaleia, 27, 28, 52
Cefalexina, 138, 139, 175, 194, 196, 197
Cefalosporinas, 174, 175, 400
 primeira geração, 175
 quarta geração, 175
 segunda geração, 175
 terceira geração, 175
Cefalotina, 175
Cefazolina, 171, 175, 194, 196
Cefepima, 175
Cefepime, 166
Cefoperazona, 175
Cefotaxima, 175
Cefradina, 175
Ceftazidima, 166, 175
Ceftriaxona, 175, 187, 188, 400
Ceftriaxone, 165

Cefuroxima, 165, 175, 194, 196
Celecoxibe, 28, 29, 102
Centros hipotalâmicos, 99
Cepas, 171, 172
Ceramidas, 119
Ceratocone, 120
Cerebrite, 370, 372
Ceritinibe, 420
Certolizumabe, 113
Cetamina, 89, 90, 311, 314
Cetirizina, 132, 133
Cetoconazol, 217, 220
Cetoprofeno, 37
Cetuximabe, 413
Chá de sálvia, 144
Ciclesonida, 135, 149
Ciclo replicativo, 199, 200
Ciclobenzaprina, 44, 45
Ciclosfofamida, 115, 410
Ciclosporina, 32, 115, 116, 122
Ciclooxigenase, 28, 31, 93, 100
Cilastatina, 176
Cilazapril, 238
Cimetidina, 184, 378, 380
Cinarizina, 392
Cinetose, 55
Cipro-heptadina, 60, 61
Ciprofibrato, 274
Ciprofloxacino, 168, 182, 188, 193, 195, 196, 197, 401
Ciproterona, acetato de, 298, 301
Cirrose, 202
Cirurgia gastroduodenal, 171

Cisplatina, 404, 410
Citalopram, 306, 307, 312, 315, 316
Citarabina, 411
Citocinas, 93, 119, 122
 pirogênicas, 93, 94
Citomegalovirose congênitas, 199
Citomegalovírus, 136, 137
Citoprotetores, 380
Cladribina, 411
Clamidíase, 188
Claritromicina, 137, 138, 146, 165, 166, 167, 178, 179, 379
Clavulanato, 194
Clindamicina, 138, 139, 179
Clisters, 75
Clobutinol, 144
Clomipramina, 306, 312, 316
Clonazepam, 306
Clonidina, 236, 240
Clopidogrel, 251, 262, 264
Clorambucil, 410
Cloranfenicol, 181, 369
Cloridrato de ambroxol, 143
Clormadinona, acetato de, 301
Cloroprocaína, 85
Cloroquina, 224, 227
Clorpromazina, 32, 330, 331, 334, 387, 396
Clorpropamida, 288, 290
Clortalidona, 236, 237, 239, 240
Clotrimazol, 217, 219
Clozapina, 322, 323, 333, 334, 335, 337
CMV, 136, 137
Codeína, 143, 144

Codeína, [69](#), [70](#), [72](#)
Coformulação de sofosbuvir, [209](#)
Coinfecção, [202](#), [213](#)
Colecistocinina, [75](#)
Colestiramina, [274](#)
Colistina, [177](#)
Colite pseudomembranosa, [177](#), [179](#)
Colorretal, [171](#)
Concentração
 bactericida mínima, [172](#)
 inibitória mínima, [172](#)
Coqueluche, [142](#), [145](#)
Coronavírus, [137](#), [199](#)
Corpúsculos de Donovan, [188](#)
Corrimento, [186](#)
Corticoide(s), [30](#), [47](#), [101](#), [107](#), [108](#), [171](#), [179](#), [183](#), [393](#)
 inalatório, [142](#), [147](#), [148](#)
 intranasais, [128](#), [132](#), [134](#)
 oral, [127](#)
Corticoterapia sistêmica, [121](#), [122](#)
Cortisona, [110](#)
Corynebacterium haemolyticum, [178](#)
Cotrimoxazol, [211](#)
COX, [28](#)
Coxibes, [103](#)
Coxibes, [28](#)
Creatinofosfoquinase, [178](#)
Cristalúria, [184](#)
Critérios de centor, [136](#), [137](#), [138](#)
Crizotinibe, [420](#), [421](#)
Cromoglicato dissódico, [153](#)
Cromonas, [153](#)

Cultura, [171](#)

D

D-3-metoxi-n-metilmorfina, [144](#)

D-isômero do levorfanol, [144](#)

Dabigatrana, [263](#), [266](#)

Dabrafenibe, [420](#), [421](#)

Dacarbazina, [410](#)

Daclatasvir, [209](#), [210](#)

Dalfopristina, [182](#)

Dapagliflozina, [290](#)

Dapsona, [212](#)

Daptomicina, [178](#)

Darunavir, [183](#)

Dasabuvir, [209](#), [210](#), [211](#)

Dasatinibe, [417](#)

Deambulação, [101](#)

Degludeca, [281](#), [282](#), [283](#)

Delineamento, [6](#)

Dermatite atópica, [119](#), [121](#)

Dermatofitoses, [120](#)

Dermografismo, [122](#)

Descongestionante, [127](#)

Desfecho, [6](#)

Desflurano, [88](#), [89](#)

Desloratadina, [133](#), [134](#)

Desogestrel, [298](#), [301](#)

Detemir, [281](#), [282](#), [283](#)

Dexametasona, [64](#), [110](#), [393](#), [394](#), [396](#)

Dexlansoprazol, [376](#)

Dextrometorfano, [143](#), [144](#)

Di-hidrocodeína, [102](#)

Di-hidroergotamina, [57](#)
Diabéticos, [101](#)
Diazepam, [306](#)
Diclofenaco, [56](#), [101](#)
Dicumarol, [182](#)
Dienogest, [297](#), [298](#), [301](#)
Difenidramina, [61](#)
Diferença na média padronizada, [14](#), [15](#)
Difosfato
 de adenosina, [19](#)
 de cloroquina, [112](#)
Digitálico inotrópico, [254](#)
Digoxina, [256](#), [257](#)
Diltiazem, [241](#)
Dimenidrinato, [389](#)
Dipiridamol, [62](#), [264](#)
Dipirona, [28](#), [29](#), [31](#), [57](#), [64](#), [96](#), [97](#)
Dipropionato de beclometasona, [149](#)
Discinesia, [36](#)
 tardia, [333](#)
Discrasias sanguíneas, [96](#)
Disfasia, [54](#)
Dislipidemias, [273](#)
Displasia, [29](#), [76](#)
Dissociação, [172](#)
Dissulfiram, [184](#)
Diuréticos, [256](#)
 poupadores de potássio, [235](#)
 tiazídicos, [235](#)
Doença(s)
 das vias aéreas superiores, [157](#)
 de Chagas, [226](#)

de Parkinson, 338
imunológicas, 93
infecciosas, 140
inflamatória pélvica, 188
pulmonar obstrutiva crônica, 140, 141, 147
pulmonar restritiva, 141
Domperidona, 55, 57, 387
Donovanose, 188
Dopamina, 339, 341, 343
Dor, 99
 abdominal, 27, 29, 31, 76
 aguda, 23
 crônica, 23, 39, 42, 44
 intensa, 36
 leve a moderada, 30, 33
 mista, 23
 musculoesquelética, 39
 neuropática, 23
 oncológica, 64
Doxacurônio, 87
Doxazosina, 36, 127, 128, 179, 180, 187, 188, 236, 239, 240, 400
DPOC, 140, 141, 147
Dronabinol, 393
Droperidol, 87
Drospirenona, 298, 299, 301
Duloxetina, 43, 306, 307, 312, 315, 316

E

EBV, 137
Eczema atópico, 120, 121
Edema, 99, 101, 119, 120
 tonsilar, 137

Efeitos

gastrintestinais, 101

genômicos dos AIE, 109

não genômicos dos AIE, 109

Efetividade, 2

Eficácia, 3

Eicosanoides, 121

Elastografia hepática transitória, 202

Eletroconvulsoterapia, 311

Emolientes, 75, 121, 124

Empagliflozina, 290

Enalapril, 102, 236, 238, 242, 255, 259

Encefalinas, 31, 58

Endocardite, 171, 172, 178

Endorfina, 31

Enema glicerinado, 64

Enflurano, 88, 89

Enoxaparina, 262, 265

Ensaio clínico randomizado, 5, 6

Entacapon, 343

Enterobactérias, 175, 177

Enterococcus spp, 175, 179, 180

Enterococos, 174, 178, 181

Entorse de tornozelo, 99, 101

Enxaqueca, 52, 55, 60

Epilepsia, 349

Epítomos virais, 207

Eptifibatide, 251

Ergotamínicos, 57

Eritema, 99, 103, 119, 120, 121

Eritromicina, 142, 146, 178, 179, 188, 399

Erliquioses, 181

Erlotinibe, 417

Ertapeném, 175, 176

Erupção(ões)

- acneiforme, 121-122
- cutâneas, 120, 121

Escala análogo-visual, 24, 99

Escherichia coli, 177

Escitalopram, 306, 309, 312, 314, 315

Escopolamina, 393, 395

Escopomolamina, 35

Escotomas, 54

Eslicarbazepina, acetado de, 356, 360, 363

Esomeprazol, 142, 376, 381, 382

Espectinomicina, 180

Espiramicina, 178

Espironolactona, 237, 256, 259

Esquizofrenia, 330

Estabilizadores de humor, 320

Estafilococos, 174, 177

Estatinas, 274, 275, 276, 277, 278

Esteatose hepática, 202

Estiripentol, 357, 360, 365

Estolato, 178, 179

Estradiol, 297, 301

Etrato córneo, 119, 120, 121

Estreptococo

- do grupo A, 137, 138
- do grupo C e G, 136, 138

Estreptograminas, 182

Estreptomicina, 180

Estreptozotocina, 410

Estrógeno, 297, 301

Estudo(s)
de coorte, 6
de efetividade, 3
longitudinal, 6
transversal, 6
Etanercepte, 113, 116
Etidocaína, 82, 84
Etilenodiamina, 152
Etilsuccinato, 178
Etinilestradiol, 297, 298
Etomidato, 89, 90
Etopiramato, 62
Etoricoxibe, 28, 29, 99, 102
Etossuximida, 353, 359
Eucalipto, 143, 144
Everolimo, 418
Eversão, 99
Exame qualitativo de urina, 193
Exenatida, 287, 289
Expectorantes, 142, 143
Exsudato, 136, 137, 139
Ezetimiba, 274, 276, 277
Ezogabina, 357, 360

F

Famotidina, 380
Fanciclovir, 186
Farelo de trigo, 74, 75
Faringotonsilite aguda, 136
Farmacocinética, 180
Farmacodinâmica, 172
Farmacologia

- baseada em evidências, 5
- clínica, 1
- Fármacos, 1
 - anticolinérgicos, 93
 - antiparkinsonianos, 46
 - imunobiológicos, 156
 - não opioides, 31
 - simpaticomiméticos, 93
- Fase aguda da inflamação, 99
- Fase crônica da inflamação, 99
- Fator
 - de ativação de plaquetas, 130
 - de crescimento neuronal, 21
 - de necrose tumoral, 21, 93
 - α , 130
 - estimulante de colônia de granulócitos macrófago, 130
 - nuclear de ativação de transcrição, 94
- Febre, 93, 136, 137
 - reumática, 171
- Felodipino, 241
- Fendizoato de cloperastina, 144
- Fenelzina, 306, 307, 316, 317
- Fenilalquilamina, 240, 241
- Fenitoína, 182, 351, 359
- Fenobarbital, 352, 359
- Fenofibrato, 277
- Fenoterol, 150, 154
- Fenoximetilpenicilina, 174
 - potássica, 138
- Fentanil, 72
- Fexofenadina, 132, 133
- Fibratos, 274, 276, 277

Fibromialgia, [39](#)
Fibrose hepática, [202](#)
Fidaxomicina, [399](#)
Filagrina, [119](#)
Fisioterapia, [102](#)
Flebite, [177](#), [178](#)
Flebovírus, [199](#)
Flucitosina, [219](#)
Fluconazol, [218](#)
Fludarabina, [404](#), [411](#)
Flumazenil, [91](#)
Fluoroquinolona, [165](#), [167](#), [168](#), [182](#), [399](#), [401](#)
5- fluorouracil (5-fu), [406](#)
Fluoxetina, [41](#), [44](#), [306](#), [307](#), [312](#), [314](#), [315](#)
Fluperazina, [332](#)
Fluvoxamina, [306](#), [312](#), [317](#)
Fobia, [303](#), [304](#), [307](#)
Foliculite, [120](#)
Fondaparinux, [265](#)
Fonofobia, [54](#), [60](#)
Fontes de informação, [10](#)
Formoterol, [150](#), [151](#)
Fosamprenavir, [183](#)
Fosaprepitanto, [389](#)
Fosfatase, [122](#)
Fosfolipase A₂, [93](#), [99](#)
Fosfolipídios de membrana, [99](#)
Fosfomicina, [177](#), [194](#), [196](#)
Fosinopril, [238](#)
Fossa
 cubital, [120](#)
 poplítea, [120](#)

Fotofobia, [54](#)
FTA (faringotonsilite aguda), [136](#)
Fumarato de formoterol, [151](#)
Fungos, [171](#), [181](#)
Furazolidona, [383](#)
Furoato
 de fluticasona, [134](#)
 de mometasona, [149](#)
Furosemida, [237](#), [256](#), [259](#)

G

Gabapentina, [45](#), [46](#), [142](#), [354](#), [359](#)
Galamina, [87](#)
Gastrite, [99](#), [101](#), [102](#)
Gefitinibe, [417](#)
Gemifloxacino, [165](#), [182](#)
Gencitabina, [411](#)
Gentamicina, [180](#)
Gestodeno, [298](#), [301](#)
Giardia lamblia, [183](#)
Giardiase, [226](#)
Glargina, [281](#), [282](#), [283](#), [285](#), [290](#)
Glibenclamida, [287](#), [288](#), [290](#)
Glicilciclinas, [179](#)
Gliclazida, [288](#)
Glicopeptídeos, [177](#), [400](#)
Glicose-6-fosfato-desidrogenase, [32](#)
Glicuronídeo de paracetamol, [30](#)
Glimepirida, [288](#)
Glinidas, [286](#), [287](#), [288](#)
Glipizida, [288](#)
Glulisina, [281](#), [282](#), [283](#)

Glutamato, [140](#), [144](#)
Golimumabe, [113](#)
Gonorreia, [188](#)
Granisetrona, [389](#), [390](#)
Granulocitopenia, [181](#), [184](#)
Granulócitos, [119](#)
Griseofulvina, [219](#), [220](#)
Guaifenesina, [143](#)

H

Haemophilus influenzae, [175](#)
Haloperidol, [64](#), [334](#), [335](#), [336](#), [387](#)
Halotano, [88](#), [89](#)
Helicobacter pylori, [375](#)
Helmintos, [171](#)
Hematoma, [99](#), [102](#)
Hemianopsia, [54](#)
Hemiplégica, [52](#), [58](#)
Hemorragia digestiva alta, [29](#)
Heparina(s)
 de baixo peso molecular, [265](#)
 não fracionada, [264](#)
Hepatite
 C, [201](#), [207](#)
 não A, [207](#)
 não B, [207](#)
Hepatocarcinoma, [202](#)
Hepatopatia, [31](#)
Hepatotoxicidade, [102](#)
Herpes
 simples, [120](#), [186](#)
 vírus, [199](#)

Hexametilmelamina, [410](#)
Hidralazina, [237](#), [241](#), [243](#), [257](#)
Hidroclorotiazida, [236](#), [242](#), [255](#), [256](#)
Hidrocodona, [70](#)
Hidrocortisona, [110](#)
Hidromorfona, [67](#), [70](#)
Hidróxido
 de magnésio, [75](#)
 de sódio, [75](#)
Hidroxizina, [121](#), [132](#), [133](#)
Hiperalgesia, [99](#)
Hiperlinearidade palmo plantar, [120](#)
Hiperosmia, [54](#)
Hiperpotassemia, [101](#)
Hipersensibilidade, [172](#), [174](#), [176](#)
Hipertensos, [101](#)
Hipertermia, [93](#), [94](#), [95](#)
 maligna, [93](#)
Hipertireoidismo, [293](#)
Hiperventilação, [101](#)
Hipoplasia linfoide, [403](#)
Hipótese diagnóstica, [2](#)
Hipotireoidismo, [293](#)
Histamina, [101](#), [120](#)
HIV, [137](#), [199](#)
Hospedeiro, [199](#)
HSV, [137](#)

I

Ibritumomabe tiuxetana, [415](#)
Ibrutinibe, [420](#), [421](#)
Ibuprofeno, [28](#), [29](#), [30](#), [37](#), [56](#), [96](#), [97](#), [101](#), [102](#)

Idelalisibe, [420](#)
Ifosfamida, [410](#)
IgM, [139](#)
Imatinibe, [417](#)
Imidazóis
Imipenem, [164](#), [166](#), [175](#), [176](#)
Imipramina, [306](#), [311](#), [312](#), [317](#)
Imobilização, [102](#)
Imunoglobulina M, [139](#)
Imunomoduladores, [122](#)
Imunossupressores, [121](#), [122](#), [171](#)
In vitro, [172](#)
In vivo, [172](#)
Índice
 internacional normalizado, [139](#)
 terapêutico, [4](#)
Indução e manutenção anestésica, [87](#)
Infarto agudo do miocárdio, [261](#)
Infecção(ões), [174](#), [175](#)
 bacterianas, [93](#), [95](#)
 de vias aéreas superiores, [136](#), [141](#), [145](#), [157](#)
 do SNC, [367](#), [369](#)
 do trato urinário, [191](#)
 estafilocócicas, [120](#)
 estreptocócicas, [120](#)
 nosocomiais, [177](#)
 virais, [93](#)
Infectividade, [206](#)
Inflamação, [101](#), [119](#), [121](#), [122](#)
Infliximabe, [113](#), [117](#)
Influenza, [171](#)
 A e B, [137](#)

Inibidor(es)

da fusão, [203](#)

da anidrase carbônica, [32](#)

da catecol-o-metil transferase (COMT), [343](#)

da DPP-4 (dipeptidil peptidase IV), [287](#)

da enzima conversora de angiotensina, [101](#), [140](#), [142](#), [254](#)

da integrase, [205](#)

da monoaminoxidase (MAO), [306](#), [307](#), [313](#), [317](#), [340](#), [342](#)

da protease, [206](#)

da SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter 2), [289](#), [290](#)

da α -glicosidade intestinal, [288](#)

de bomba de prótons, [375](#)

diretos da trombina, [265](#), [266](#)

do fator X ativado (Xa), [267](#)

não nucleosídicos da transcriptase reversa, [204](#)

nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa, [204](#)

seletivos da recaptção de noradrenalina (IRSN), [314](#), [315](#)

seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), [305](#), [306](#), [308](#), [312](#)

Inr (índice internacional normalizado), [139](#)

Insolação, [93](#)

Insuficiência cardíaca, [253](#)

congestiva, [141](#), [155](#)

Insulina, [279](#), [280](#)

NPH, [281](#)

regular, [281](#), [282](#), [283](#)

Interações medicamentosas, [4](#)

Interferon, [207](#)

Interferon-alfa peguilhado, [207](#)

Interleucina(s), [93](#)

1, [130](#)

1-beta, [93](#)

6, [130](#)

Inversão, [96](#)
Iodeto de potássio, [143](#)
Ipecacuanha, [144](#)
Ipilimumabe, [416](#)
Isoflurano, [88](#), [89](#)
Isoniazida, [31](#)
Isossorbida dinitrato, [248](#)
Isossorbida-5-mononitrato, [248](#)
Ispagula, [75](#)
Itraconazol, [217](#)
Ivabradina, [258](#)
IVAS (infecções de vias aéreas superiores), [136](#)
Ivermectina, [225](#), [229](#), [231](#)

K

Klebsiella pneumoniae, [176](#)

L

LABA, [150](#), [151](#)
Lacosamida, [355](#), [361](#)
B-lactamases, [174](#)
B-lactâmicos, [174](#)
Lactulose, [75](#)
Lamotrigina, [321](#), [324](#), [325](#), [326](#), [351](#), [354](#), [359](#)
Lansoprazol, [377](#)
Lapatinibe, [417](#)
Laxantes
 estimulantes, [75](#)
 osmóticos, [75](#)
Ledipasvir, [209](#), [210](#)
Leflunomida, [110](#), [116](#)
Legionella pneumophila, [178](#)

Lenalidomida, [419](#)

Lesão(ões)

- gástrica, [375](#)
- impetiginadas, [120](#)
- musculoesquelética, [99](#)

Leucemia, [403](#)

Leucotrienos, [121](#), [148](#), [151](#), [153](#)

Levalbuterol, [150](#)

Levetiracetam, [361](#), [363](#), [364](#)

Levobupivacaína, [82](#), [84](#)

Levocetirizina, [132](#), [133](#)

Levodopa, [339](#)

Levofloxacina, [127](#), [128](#), [379](#)

Levofloxacino, [167](#), [168](#), [182](#), [195](#), [196](#), [197](#)

Levonorgestrel, [298](#), [301](#)

Levorfanol, [67](#), [68](#)

Levotiroxina, [293](#), [295](#)

Lidocaína, [61](#), [80](#), [81](#), [82](#), [83](#), [144](#)

Ligamento

- calcaneofibular, [99](#)
- talofibular, [99](#)

Linagliptina, [289](#)

Lincosamidas, [173](#)

Linestrenol, [301](#)

Linezolida, [166](#), [182](#)

Linfadenopatia cervical anterior dolorosa, [137](#)

Linfócitos t *naïve*, [121](#)

Linfogranuloma venéreo, [188](#)

Lipocortinas, [121](#)

Lipopeptídeos, [178](#)

Lipossacarídeo, [177](#)

Lipoxigenase, [99](#)

Líquor, [177](#), [178](#), [181](#), [183](#)
Liraglutida, [289](#)
Lisinopril, [238](#), [239](#), [242](#), [255](#)
Lispro, [281](#), [282](#), [283](#)
Lítio, [320](#), [321](#)
Loratadina, [133](#), [134](#)
Lorazepam, [306](#)
Losartan, [254](#), [255](#)
Losartana, [236](#), [239](#)
Lovastatina, [275](#), [277](#)
Lubrificantes, [75](#)
Lurasidona, [322](#), [323](#), [325](#)

M

Macrófagos, [99](#)
Macrolídeo, [165](#), [166](#), [178](#), [399](#), [401](#)
Magnésio, hidróxido de, [381](#)
Maléolo, [99](#)
Manitol, [75](#)
Maprotilina, [314](#)
Mebendazol, [225](#), [228](#), [229](#), [230](#)
Mecloretamina, [410](#)
Mediadores, [99](#)
Medicação pré-anestésica, [84](#), [87](#), [88](#)
Medicina baseada em evidências, [5](#), [10](#)
Medidas
 absolutas, [15](#)
 relativas, [15](#)
Medula
 espinhal, [19](#), [20](#), [21](#)
 rostro-ventromedial, [21](#)
Mefloquina, [228](#), [232](#)

Melatonina, 307
Melfalano, 410
Meningite, 174, 175, 177, 367
Meningococos, 174
Meperidina, 72, 73
Mercaptopurina, 404, 407
Meropenem, 175, 176
Metadona, 73, 74
Metaloproteinases, 52, 53
Metformina, 286, 287
Meticilina, 174, 177, 178, 179, 182
4-metilaminoantipirina, 31, 96
Metilcelulose, 75
Metildopa, 236, 240, 243
Metilnaltrexona, 76
Metilprednisolona, 108, 110, 117
Metilxantinas, 151
Metimazol, 295
Metoclopramida, 36, 37, 55, 57, 60, 387, 395
Metoprolol, 58, 236, 240, 243, 249, 252, 255, 256, 259
Metoproterenol, 150
Metotrexato, 33, 117, 140, 404, 408
Metronidazol, 183, 184, 189, 223, 224, 226, 378, 400
Mezlocilina, 174
Micafungina, 218, 219
Miconazol, 217, 219, 220
Micoose, 216, 217
Microrganismos gram-positivos, 179
Mielodepressores, 182
Mielossupressão, 402, 403
Mielotoxicidade, 204
Migrânea, 52

Milnaciprano, 42
Minociclina, 179
Miocamicina, 178
Mirtazapina, 314
Misoprostol, 375, 380
Mivacúrio, 87
Moclobemida, 306
Moduladores dos canais de cálcio, 306
Molusco contagioso, 120
Mometasona, 134
Monoaminérgica, 58
Monobactâmicos, 176
Monoterapia, 202, 207, 208
Montelucaste, 153
Morfatrofina, 37
Morfina, 67, 142, 143, 250
Moxifloxacino, 167, 168, 182
Mucolíticos, 143
Mycobacterium avium, 171
Mycoplasma pneumoniae, 173, 178

N

N-acetil-P-benzoquinona, 30
N-acetilcisteína, 31
N-metil-D-aspatato, 144
Nabilona, 393
Nabumetona, 28, 29, 30
Nafcilina, 174
Nalbufina, 71
Naloxona, 31, 76, 89, 91, 144
Naltrexona, 67, 76
Naproxeno, 101, 102

Nateglinida, 288, 289
Náuseas e vômitos, 29, 76
Nebivolol, 249, 255
Nefrite intersticial aguda, 32
Nefropatia, 31, 32
 preexistente, 212
Nefrotoxicidade, 178, 181
Neisseria meningitidis, 181
Neoplasias, 140, 402, 403, 404
Nesiritida, 258
Netilmicina, 180
Neurocisticercose, 222, 225, 230
Neuropatias periféricas, 39
Neurossífilis, 187
Neurotoxoplasmose, 212
Neutropenia, 29, 76
Niacina, 274, 276, 277
Nifedipina, 62
Nifedipino, 36, 37, 241, 243
Nilotinibe, 417
Nistatina, 217, 219
Nitazoxanida, 224, 226
Nitratos, 257
Nitrendipino, 241
Nitrofuranos, 173
Nitrofurantoína, 194, 196
Nitroglicerina, 62, 247, 248, 250
Nitroimidazóis, 183, 400
Nitrovasodilatadores, 247, 248
Nível de evidência, 14
Nizatidina, 380
Nocardia spp, 184

Nomegestrol, acetato de, [301](#)
Noretisterona, [298](#), [301](#)
Norfloxacino, [182](#), [194](#)
Nortriptilina, [42](#), [312](#), [316](#)
Número necessário para tratar, [33](#)

O

Obinutuzumabe, [415](#)
Ofatumumabe, [415](#)
Ofloxacino, [194](#)
Olanzapina, [322](#), [325](#), [334](#)
Óleo(s)
 mineral, [75](#)
 voláteis, [144](#)
Omalizumabe, [153](#), [154](#), [155](#), [156](#)
Ombitasvir, [209](#), [210](#), [211](#)
Ômega-3, [274](#), [276](#), [277](#)
Omeprazol, [377](#), [380](#)
Ondansetrona, [61](#), [64](#), [395](#), [396](#)
Opioides, [32](#), [36](#), [55](#), [62](#), [67](#), [143](#)
Orofaringe, [171](#)
Ortopedia, [99](#)
Oseltamivir, [95](#)
Osmofobia, [54](#)
Ototoxicidade, [181](#)
Oxacilina, [174](#)
Oxaliplatina, [415](#)
Oxazolidinonas, [182](#)
Oxcarbazepina, [321](#), [324](#), [354](#), [359](#), [363](#)
Oxicodona, [69](#), [76](#)
Óxido
 nítrico, [31](#)

sintase, 94

nitroso, 90, 91

Oximorfona, 67, 70

P

Pacientes imunocomprometidos, 171

Paliperidona, 322, 323, 332, 336

Pancurônio, 87

Pânico, 303, 304

Panitumumabe, 413

Pantoprazol, 376, 377

Paracetamol, 30, 56, 60, 64, 96, 97, 102

Parainfluenza, 137

Parâmetros de efetividade, 14

Parasitoses, 222, 223

Parede celular, 174, 175

Parestesia, 54, 55, 57

Paritaprevir, 209

Paromomicina, 224, 226

Paroxetina, 306, 307, 312, 313, 314, 316

Parvovírus, 199

Patógeno, 172

Pazopanibe, 419

Peguilação, 207

Pembrolizumabe, 416

Pemetrexed, 411

Penicilina(s), 173, 174

G, 174

benzatina, 137, 138, 187, 189

cristalina, 369, 370

V, 137, 138, 174

Pentazocina, 67, 68, 71

Peptídeo
 nociceptina, 145
 relacionado com o gene da calcitonina, 19

Peptidoglicano, 174

Perampanel, 356, 363

Perindopril, 238, 242

Permeabilidade vascular, 99

Pertuzumabe, 415

Petidina, 67

Picossulfato, 75

Picot, 11

Pielonefrite, 191

Pimecrolimo, 122

Pindolol, 240

Pioglitazona, 287, 288

Pipecurônio, 87

Piperacilina, 166, 174, 196

Piperazina, 225

Pirantel, pamoato de, 225, 229, 230

Pirazolidinas, 32

Pirazolonas, 32, 57

Pirbuterol, 150

Pirexia, 93, 94

Pirimetamina, 179, 184, 212

Pirógenos, 93
 exógenos, 93

Piroxicam, 101

Planejamento terapêutico, 4, 5, 14

Pneumococos, 174, 175, 178

Pneumoconioses, 140

Pneumocystis jiroveci, 179

Pneumonia(s), 141

adquirida em hospital, [160](#)
adquirida na comunidade, [160](#)
Polietilenoglicol, [207](#)
Polifarmácia, [62](#), [102](#)
Polimixinas, [177](#)
Pomalidomida, [419](#)
Ponatinibe, [417](#)
Potência, [3](#)
Potencialização de longa duração, [22](#)
Pramipexol, [46](#), [342](#), [343](#), [346](#), [347](#)
Pramlintida, [289](#), [290](#)
Prasugrel, [251](#), [262](#), [264](#)
Pravastatina, [275](#), [276](#), [277](#)
Praziquantel, [225](#), [232](#)
Prednisolona, [108](#), [110](#)
Prednisona, [110](#), [121](#)
Pregabalina, [45](#), [46](#), [307](#), [351](#), [355](#)
Prescrição, [7](#)
Prescritores, [2](#), [5](#)
Presença de tumores, [93](#)
Primaquina, [224](#), [227](#)
Probióticos, [197](#)
Procaína, [83](#)
Procarbazina, [410](#)
Processo inflamatório, [99](#), [101](#)
Pródromo, [54](#), [60](#)
Profilagrina, [119](#)
Profilaxia, [171](#)
Progesterona, [298](#)
Progestógeno, [298](#), [299](#)
Prometazina, [389](#)
Propiltiuracil, [294](#)

Propionato de fluticasona, [134](#), [149](#), [151](#)
Propofol, [88](#), [90](#)
Propoxifeno, [67](#), [70](#)
Propranolol, [58](#), [236](#), [240](#), [249](#)
Prostaciclina, [121](#)
Prostaglandina(s), [31](#), [65](#), [99](#), [102](#), [121](#)
 E2, [93](#), [94](#)
 sintetases, [93](#)
Proteína cinase C, [22](#)
Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, [5](#)
Protozoários, [171](#), [181](#), [222](#), [223](#)
Prurido, [103](#), [119](#)
Pseudomonas aeruginosa, [175](#)
Psicose, [330](#), [337](#)
Psilo, [75](#)
Pulsoterapia, [107](#), [108](#), [109](#), [110](#)

Q

Queratina, [119](#)
Queratinócitos, [119](#), [120](#)
Quetiapina, [306](#), [308](#), [322](#), [324](#), [332](#), [333](#), [334](#), [336](#)
Quimiocinas, [119](#), [120](#), [203](#), [204](#)
Quimioprofilaxia, [183](#)
Quimiotaxia, [99](#)
Quimioterapia, [171](#), [402](#)
Quinapril, [238](#)
Quinino, [224](#), [227](#), [228](#)
Quinolonas, [128](#), [165](#), [167](#), [168](#)
Quinto metatársico, [99](#)
Quinto navicular, [99](#)
Quinupristina, [182](#)

R

Rabeprazol, [377](#), [382](#)

Radioiodo, [293](#), [294](#), [295](#)

Raltitrexato, [411](#)

Ramipril, [238](#), [255](#)

Ramucirumabe, [415](#)

Ranitidina, [380](#)

Raquianestesia, [83](#), [84](#)

Rasagilina, [343](#), [345](#)

Reação(ões)

a fármacos ou vacinas, [93](#)

adversas a medicamentos, [3](#), [4](#)

anafilactoides, [178](#)

inflamatória, [99](#)

Reboxetina, [314](#), [317](#)

Receptor(es)

da tosse, [140](#), [143](#), [144](#)

de canais de potencial transitório (*transient receptor potential* - TRP), [145](#)

metabotrópicos de glutamato, [22](#)

n-metil-d-aspartato, [22](#)

opioides, [67](#)

Recuperação anestésica, [88](#), [91](#)

Redução absoluta de risco, [14](#), [15](#), [16](#)

Refluxo gastroesofágico, [29](#), [140](#), [155](#), [157](#), [378](#)

Regorafenibe, [419](#)

Regras de ottawa, [99](#), [100](#)

Relação nacional de medicamentos essenciais, [5](#)

Relações municipais de medicamentos essenciais, [5](#)

Relaxantes musculares de ação central, [44](#)

Remifentanil, [67](#)

Repaglinida, [288](#), [289](#)

Reparação tecidual, [99](#)

Replicação viral, [199](#), [200](#), [202](#)
Resinas sequestradoras de ácidos biliares, [274](#), [278](#)
Resposta febril, [93](#), [96](#), [97](#)
Retenção hídrica, [102](#)
Retigabina, [357](#)
Ribavirina, [208](#)
Rifamicinas, [183](#)
Rifampicina, [183](#)
Rimantadina, [199](#)
Rinite alérgica, [119](#), [120](#), [130](#)
Rinossinusite
 aguda, [126](#)
 poliposa, [32](#)
Rinovírus, [128](#), [137](#)
Riquetsias, [180](#)
Risperidona, [322](#), [326](#), [333](#), [334](#), [336](#), [337](#)
Ritonavir, [183](#), [209](#), [210](#), [211](#)
Rituximabe, [114](#), [116](#), [415](#)
Rivaroxabana, [267](#)
Rocurônio, [87](#), [88](#)
Romidepsina, [418](#)
Rosuvastatina, [274](#), [275](#), [277](#)
Roxitromicina, [178](#)
Rubéola, [199](#)
Rufinamida, [365](#)

S

S. agalactiae, [175](#)
S. aureus, [175](#), [177](#), [178](#)
S. pneumoniae, [175](#)
SABA, [150](#), [154](#)
Salbutamol, [150](#), [151](#), [154](#), [158](#)

Salicilatos, 101

Salmeterol, 150, 151

Sangramento, 29, 30, 31

Saquinavir, 183

Sarampo, 199, 212

Saxagliptina, 289

Secreção vaginal, 186, 187, 188

Sedação, 102

Seguimento, 7

Seleção de terapêutica, 10

Selegilina, 343, 344, 345

Serotonina, 54, 57, 58

Sertralina, 44, 305, 306, 312, 314, 315

SGA (estreptococo do grupo A), 136

Sífilis, 186

- latente, 187
- latente e tardia, 187
- primária, 186
- recente, 187
- secundária, 187
- terciária, 187

Simeprevir, 209, 210

Síncope, 101

Síndrome

- coronariana aguda, 261, 264
- da tosse por hipersensibilidade, 142
- das vias aéreas superiores, 141
- de Reye, 103
- de Stevens-Johnsons, 184
- gripal, 95, 96
- metabólica, 202, 334
- neuroléptica maligna, 93

respiratória do meio oeste, 199
serotoninérgica, 93
Sinovite, 105, 106
Sintomas extrapiramidais, 331, 335, 336
Sinvastatina, 274, 276, 277
Sistema
 nervoso central, 17, 102
 opioideérgico, 31
Sitagliptina, 289
Sofosbuvir, 209, 210
Soluções salinas, 143
Sorafenibe, 419
Staphylococcus, 175
Staphylococcus aureus resistente à meticilina, 166
Streptococcus pyogenes, 175
Substância
 P, 53
 periaquedutal, 20
Succinilcolina, 87
Succinilcolina, 87
Suco de cranberry, 197
Sucralfato, 380
Sufentanil, 67, 74
Sulbactam, 174, 194
Sulfametoxazol, 400
Sulfametoxazol-trimetoprima, 146, 184, 188, 195, 196
Sulfassalazina, 184
Sulfato de hidroxicloroquina, 112
Sulfonamidas, 184, 400
Sulfonilureias, 33, 286, 287, 288, 289, 290
Sumatriptano, 56, 57, 60
Sunitinibe, 419

Supositório de glicerina, [75](#)
Supressão viral, [200](#), [203](#), [212](#)

T

Tacrolimo, [122](#)
Talamocorticais, [54](#)
Talidomida, [419](#)
Tamanho do efeito, [16](#)
Tansulosina, [36](#), [37](#)
Tazobactam, [166](#), [197](#)
Teicoplanina, [177](#)
Telaprevir, [209](#)
Temozolamida, [408](#)
Temperatura
 axilar, [93](#), [95](#)
 corporal, [93](#), [94](#)
 oral, [93](#)
 retal, [93](#)
Teníase, [224](#), [225](#), [231](#)
Tensirolimo, [418](#)
Teofilina, [151](#), [152](#), [154](#)
Terapia
 antimicrobiana, [171](#)
 cognitivo-comportamental, [311](#)
 empírica, [185](#)
Teratogenicidade, [179](#)
Terazosina, [36](#), [37](#)
Terbinafina, [218](#), [219](#)
Terbutalina, [150](#)
Termorregulação, [99](#)
Tetracaína, [83](#)
Tetraciclina, [179](#), [382](#), [383](#), [400](#)

Tiabendazol, [225](#), [229](#)
Tiagabina, [355](#), [364](#)
Tiazolidinedionas, [286](#), [287](#), [288](#)
Ticagrelor, [251](#), [262](#), [264](#)
Ticarcilina, [174](#)
Ticlopidina, [251](#), [262](#), [264](#)
Tinidazol, [224](#), [226](#), [228](#)
Tioguanina, [407](#), [411](#)
Tiopental, [90](#)
Tioridazina, [331](#), [334](#), [335](#), [336](#)
Tiotepa, [410](#)
Tireotoxicose, [293](#)
Tirofiban, [251](#)
Tirosina-quinase, [413](#), [416](#)
Tobramicina, [180](#)
Tocilizumabe, [114](#), [117](#)
Tofacitinibe, [110](#), [112](#)
Tolcapona, [343](#)
Tomada de decisão, [10](#)
Topiramato, [59](#), [60](#), [62](#), [351](#), [355](#), [363](#)
Torsemida, [237](#)
Tosse, [136](#), [137](#)
 aguda, [140](#), [141](#)
 crônica idiopática, [142](#)
 crônica inexplicada, [142](#)
 irritativa, [141](#), [144](#)
 paroxística, [141](#), [145](#)
 produtiva, [141](#), [144](#)
 psicogênica, [141](#)
 rouca, [141](#)
Toxicidade, [172](#)
Toxoplasma, [212](#)

Toxoplasma gondii, 179
Tramadol, 46, 67, 70, 102
Trametinibe, 420
Trandolapril, 238
Tranilcipromina, 313, 317
Translocação, 178, 182
Transpeptidação, 178
Transtorno(s)
 obsessivo-compulsivo, 303, 304
 do espectro de ansiedade, 303, 304
Trastuzumabe, 415
Trazodona, 314, 315
Tretinoína, 420
Triancinolona, 134, 135
Triantereno, 237
Trichomonas vaginalis, 183
Tricíclicos, 306, 307
Tricomoníase, 189
Triexifenidil, 345
Trifosfato de adenosina, 19
Trigeminotalâmicos, 54
Trigeminovascular, 52, 53
Trimetoprim/sulfametoxazol, 128
Trimetoprima, 400
Triptanos, 54, 55, 57
Trombocitopenia, 29, 32
Tromboembolismo, 261, 262
Trombolíticos, 268
Tromboxano, 99, 102, 121
 A₂, 97
Tropisetrona, 47, 389
Tubocurarina, 87

Tumores, 171

U

Úlcera, 101, 186, 188

péptica, 27, 29, 31, 375

Unidades formadoras de colônias, 191

Urolitíase, 36

Urticária, 103

Uso racional de medicamentos, 1

V

Vacina, 197

Valaciclovir, 186

Valerato de betametasona, 120, 121

Validade

externa, 12, 13

interna, 12

Valproato de sódio/ácido valproico, 352

Valsartan, 255

Vancomicina, 166, 177, 178, 367, 399, 400

Vandetanibe, 419

Varfarina, 30, 31, 101, 265

Varicela, 199, 212

Varíola, 199

Vasodilatação, 99

Vasodilatadores, 237, 239, 241, 257

Vecurônio, 87

Vemurafenibe, 420

Venlafaxina, 43, 306, 307, 312, 313, 314

Verapamil, 241

Vias aéreas superiores, 140, 141, 157

Viés, 13

Vigabatrina, [356](#), [359](#)

Vildagliptina, [289](#)

Virions, [199](#), [200](#), [207](#)

Vírus, [171](#)

Coxsackie, [136](#)

da hepatite C, [207](#)

da imunodeficiência humana, [137](#)

Epstein-Barr, [136](#)

herpes simples, [137](#)

RNA hepatotrópicoe linfotrópico, [201](#)

Vismodegibe, [420](#)

Voriconazol, [217](#), [218](#)

Vorinostat, [418](#)

X

Xantinas, [152](#)

Xerose cutânea, [119](#)

Xinafoato de salmeterol, [151](#)

Z

Zafirlucaste, [153](#)

Zanamivir, [95](#)

Ziprasidona, [322](#), [327](#), [332](#), [334](#), [335](#)

Zolpidem, [46](#)

Zonisamida, [355](#), [363](#)