



UNIVERSIDADE DA FORÇA AÉREA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS AEROESPACIAIS

LUIZ EDUARDO GHETTI

**A FARMACOTERAPIA COMO OPÇÃO NO CONTROLE DOS EFEITOS DA
PRIVAÇÃO DO SONO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO
USO DE ESTIMULANTES NA MEDICINA AEROESPACIAL MILITAR**

RIO DE JANEIRO

Novembro de 2010

LUIZ EDUARDO GHETTI

**A FARMACOTERAPIA COMO OPÇÃO NO CONTROLE DOS EFEITOS DA
PRIVAÇÃO DO SONO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO
USO DE ESTIMULANTES NA MEDICINA AEROESPACIAL MILITAR**

Tese apresentada à Universidade da
Força Aérea como requisito parcial para a
obtenção do título de Doutor em Ciências
Aeroespaciais.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral

RIO DE JANEIRO

Novembro de 2010.



**UNIVERSIDADE DA FORÇA AÉREA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

DOUTORADO EM CIÊNCIAS AEROESPACIAIS

LUIZ EDUARDO GHETTI

**A FARMACOTERAPIA COMO OPÇÃO NO CONTROLE DOS EFEITOS DA
PRIVAÇÃO DO SONO: REVISÃO SISTEMÁTICA DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO
USO DE ESTIMULANTES NA MEDICINA AEROESPACIAL MILITAR**

Tese aprovada pelos membros da Banca Examinadora, no dia 23 de novembro de 2010, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Aeroespaciais pela Universidade da Força Aérea.

Rio de Janeiro, 23 de novembro de 2010.

BANCA EXAMINADORA

.....
Prof. Dr Lúcio Mendes Cabral, D. SC. - Orientador
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

.....
Prof^ª. Dr^ª Maria Eline Matheus, D. SC.
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

.....
Prof^ª. Dr^ª Valeria Pereira de Sousa, D. SC.
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

.....
Prof^ª. Dr^ª Guacira Corrêa de Matos, D. SC.
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

.....
Dr^ª Damiana Cláudia Nunes Lopes da Silva, D. SC.
Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica (LAQFA)

Ghetti, Luiz Eduardo

A farmacoterapia como opção no controle dos efeitos da privação do sono: revisão sistemática de evidências clínicas do uso de estimulantes na medicina aeroespacial militar/ Luiz Eduardo Ghetti. - Rio de Janeiro: UNIFA, 2010.

[249]p.

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral.

Tese de Doutorado apresentada à Universidade da Força Aérea.

1. Medicina Aeroespacial Militar. 2. Farmacoterapia. 3. Estimulantes do sistema nervoso central. 4. Revisão sistemática com metanálise.

Dedico este trabalho à minha esposa Neuvânia, aos meus filhos Gustavo e Tiago e a todos os meus irmãos farmacêuticos do Comando da Aeronáutica.

Meus sinceros agradecimentos
ao Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral, pela
efetiva e inestimável orientação;
aos Coronéis Farmacêuticos Nilceu José
Oliveira e Paulo José Camilo Antunes, por
todo o apoio e incentivo;
aos companheiros do LAQFA pela
confiança depositada em meu trabalho;
ao Comando da Aeronáutica,
representado pela Coordenação de Pós-
graduação da UNIFA, por mais esta
oportunidade concedida.

Fatos não deixam de existir porque são ignorados.

(Aldous Huxley citado por Buchsbaum,2004)

RESUMO

Na temática militar, para a aplicação plena das tecnologias disponíveis, novos e crescentes desafios surgem no gerenciamento do fator humano, garantindo a saúde, a segurança e a performance dos indivíduos. A pesquisa aborda a farmacoterapia aplicada à tripulação militar e surge da necessidade de estudar medicamentos com objetivos estritamente militares, conforme demandas da Medicina Aeroespacial Militar. Nos atuais episódios da guerra deflagrada, nas operações de conquista e manutenção da paz e, mesmo, em ações humanitárias, impõe-se ao militar, episódios de privação ou de fragmentação dos períodos de sono, fato crítico para a atividade aérea militar. Neste contexto, a questão que se apresenta é como coletar e analisar dados para uma decisão de emprego seguro e eficaz da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial e, como hipótese, propõe-se o estudo da produção científica de relatos e de evidências clínicas específicas no meio militar por meio da revisão sistemática de ensaios clínicos. Desse modo, o principal objetivo da investigação é o de apresentar e aplicar metodologia para obter evidências clínicas e elementos de farmacologia, apoiando possível decisão de emprego da farmacoterapia para o controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar do COMAER. O trabalho foi desenvolvido por meio da metodologia revisão sistemática com metanálise para estudar e comparar os medicamentos estimulantes do SNC cafeína, dextroanfetamina e modafinil no desfecho clínico delimitado, tendo sido realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Medline via Pubmed, Lilacs, Scielo e Biblioteca Cochrane via BVS, Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC)/ DoD – EUA e Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO). Foram identificadas 958 citações, selecionadas 68 conforme os critérios de inclusão e incluídos, após avaliação crítica de qualidade, 14 estudos clínicos randomizados. O tratamento estatístico de dados em 9 desfechos clínicos, incluiu 08 avaliações e 17 metanálises e o resultado apontou evidências e/ou tendências de uma superioridade nos aspectos de segurança e de eficácia terapêutica para os fármacos dextroanfetamina e modafinil em relação à cafeína. A investigação concluiu indicando o modafinil como a melhor escolha no contexto clínico estudado, tendo em vista as evidências de eficácia e seu perfil de maior segurança farmacológica.

Palavras-chave: Medicina Aeroespacial. Farmacoterapia. Estimulantes do sistema nervoso central. Revisão sistemática com metanálise.

ABSTRACT

In military management, to explore modern technologies, new and growing challenges arise in order to support human factors guaranteeing health, safety and performance. The research has focus on the pharmacotherapy applied to military crew, and comes from the need on studying drugs strictly with military aims attending to aerospace military medicine. Nowadays, in military scenario the sleep deprivation often is imposed on the human factor, causing critical situations and risks to the military air crew. In this context, the question was how to collect and analyze data to decide a safe and effective employment of the pharmacotherapy in aerospace medicine and, as the hypothesis, it was proposed to study specific military scientific reports and clinical evidences using the systematic review methodology. The investigation main objective is to provide and apply a methodology offering clinical evidences and pharmacological subsidies to the Brazilian Air Command, supporting a decision to use the pharmacotherapy controlling the negative effects of the sleep deprivation. The research was conducted by a systematic review with meta-analysis, studying and comparing the central nervous system stimulants caffeine, dextroamphetamine and modafinil. The search was applied on the electronic database Medline via Pubmed, Lilacs, Scielo and Cochrane Library via BVS, USA's DoD Defense Technical Information Center and NATO Research and Technology Organizations. There were identified 958 citations, selected 68 in conformance with the inclusion criteria and, after critical evaluation, included 14 randomized clinical studies. The statistical data treatment incorporated 17 meta-analysis and the results indicated evidences and/ or tendencies about the safety and efficacy superiority of dextroamphetamine and modafinil comparing to caffeine. The investigation concluded that modafinil is the best choice at all, considering the efficacy evidences and the pharmacological safety profile.

Key-words: Aerospace medicine, Pharmacotherapy. Central nervous stimulants. Systematic reviews with meta-analysis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AFRL/ HE	Air Force Research Laboratory / Human Effectiveness Laboratório de Pesquisa da Força Aérea/ Eficácia Humana
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina da Organização Pan-Americana da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery Bateria de testes neuropsicológicos de Cambridge
CECOMSAER	Centro de Comunicação Social da Aeronáutica
CFF	Critical Fusion Frequency Frequência de fusão crítica por cintilação
COMAER	Comando da Aeronáutica
CONOPS	Operações militares continuadas
DTIC / DoD	Defense Technical Information Center/ Department of Defense Centro de Informações Técnicas em Defesa/ Departamento de Defesa dos EUA
ECA	Enzima conversora da angiotensina
EMBRAER	Empresa Brasileira de Aeronáutica SA
EUA	Estados Unidos da América
FAB	Força Aérea Brasileira
FIT	Fitness Impairment Tester Testador de redução da aptidão
FMEA	Failure Modes Effects Analysis Análise do modo e efeito de falha
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GAV	Grupo de Aviação
IBS	Irritable Bowel Syndrome (Síndrome do cólon irritável)
ICA	Instrução do Comando da Aeronáutica
ILS	Instrument Landing System Sistema de pouso por instrumento

IMAO	Inibidor da mono-amino-oxidase
LAQFA	Laboratório Químico-Farmacêutico da Aeronáutica
LILACS	Latin American and Caribbean Health Science Literature Database Banco de dados Latino-americano de literatura das Ciências da Saúde
MAO	Mono-amino-oxidase
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MTAB	Multi-Attribute Task Battery Bateria de testes multi- atributo
NATO RTO	NATO Research and Technology Organisation Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN
NBQ	Nuclear, Biológica e Química
OKN	Optokinetic Response Resposta óptico-cinética
OSV	Oficial de Segurança de Vôo
OTAN	Organização do Tratado do Atlântico Norte
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
POMS	Profile of Mood States Perfil do Estado de Humor
PPAA	Programa de Prevenção de Acidentes Aeronáuticos
PVT	Psychomotor Vigilance Test Teste de vigilância psicomotora
REVO	Reabastecimento em vôo
SCIELO	Scientific Electronic Library Online Biblioteca Eletrônica Científica ligada à Internet
SISAU	Sistema de Saúde da Aeronáutica
SNC	Sistema Nervoso Central
SSQ	Simulator Sickness Questionary Questionário de avaliação de doenças
SUSOPS	Operações militares sustentadas
UAe	Unidade Aérea
UNIFA	Universidade da Força Aérea
USAARL	United States Army Research Laboratory Laboratório de Pesquisa do Exército dos EUA

USAF	United States Air Force Força Aérea dos EUA
VAS	Visual Analog Scale Escala Analógico- visual
VOR	Vestibulo-Ocular Reflex Reflexo óptico-vestibular
WG 26	Working Group 26 Grupo de Trabalho 26
WOMBAT	Wondrous Original Method of Basic Awareness Testing Método Original de ensaio da consciência básica

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fármacos anti-hipertensivos e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Quadro 2 - Fármacos para tratamento da rinite alérgica e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Quadro 3 - Fármacos empregados na gastroenterologia e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Quadro 4 - Fármacos para tratamento de dislipidemias e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Quadro 5 - Fármacos para a profilaxia da malária e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Quadro 6 - Medicamentos de uso operacional na equipagem militar e respectivos critérios e indicações definidos na França . Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Quadro 7 - Medicamentos de uso operacional na equipagem militar e respectivos critérios e indicações definidos nos Estados Unidos . Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Quadro 8 - Estudos excluídos após a avaliação crítica e motivos da exclusão. Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 9 - Características dos estudos incluídos (inespecíficos). Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 10 - Características dos estudos incluídos (aeronaves de asas fixas). Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 11 - Características dos estudos incluídos (aeronaves de asas rotativas). Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 12 - Características dos estudos incluídos (aeronaves de asas rotativas-continuação). Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 13 - Qualidade dos estudos incluídos. Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 14 - Variáveis apreciadas na etapa de coleta de dados para avaliação da segurança terapêutica. Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 15 - Variáveis apreciadas na etapa de coleta de dados para avaliação da eficácia terapêutica. Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 16 - Índices de significância estatística dos desfechos. Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 17- Índices de segurança dos ensaios clínicos avaliados. Fonte: GHETTI, 2010.

Quadro 18 - Índices de eficácia dos ensaios clínicos avaliados. Fonte: GHETTI, 2010.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema das etapas envolvidas na neurotransmissão excitatória e inibitória. Fonte: GOODMAN e GILMAN, 2005.

Figura 2 - Estrutura química das metilxantinas. Fonte: Caffeine for the Sustainment of Task Performance: Formulations for Military Operations (NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Figura 3 - Estrutura química da Dextroanfetamina. Fonte: DRUGBANK VERSION 2.5, 2008. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01576>.

Figura 4 - Estrutura química do modafinil. Fonte: <http://www.rxlist.com/provigil-drug.htm>.

Figura 5 - 1º e 2º passos da seqüência de uma Revisão Sistemática. Fonte: CASTRO, 2001.

Figura 6 - 3º e 4º passos da seqüência de uma Revisão Sistemática. Fonte: CASTRO, 2001.

Figura 7 - 5º e 6º passos da seqüência de uma Revisão Sistemática. Fonte: CASTRO, 2001.

Figura 8 - Possíveis conclusões de uma Revisão Sistemática. Fonte: CASTRO, 2001.

Figura 9 – Fluxograma dos sete passos da metodologia da Revisão Sistemática. Fonte: Adaptado de CASTRO, 2001.

Figura 10 - Seqüência de classificação dos estudos identificados. Fonte: UNIFESP, 2001.

Figura 11 - Seqüência de classificação dos estudos identificados. Fonte: UNIFESP, 2001.

Figura 12 - Localização, seleção inicial e avaliação crítica dos estudos clínicos. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 13 - Avaliação estatística de sintomas vestibulares associados ao uso da cafeína. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 14 - Avaliação estatística de sintomas vestibulares associados ao uso da dextroanfetamina. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 15 - Avaliação estatística de sintomas vestibulares associados ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 16 - Avaliação estatística de reações adversas e efeitos colaterais gerais associados ao uso da cafeína. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 17 - Metanálise de reações adversas e efeitos colaterais gerais associados ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 18 - Avaliação estatística dos sinais vitais associados ao uso da cafeína. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 19 - Metanálise dos sinais vitais associados ao uso da dextroanfetamina. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 20 - Metanálise dos sinais vitais associados ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 21 - Avaliação estatística de dados eletroencefalográficos associados ao uso da cafeína. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 22 - Metanálise dos dados eletroencefalográficos associados ao uso da dextroanfetamina. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 23 - Metanálise dos dados eletroencefalográficos associados ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 24 - Metanálise do desempenho cognitivo: bateria de testes multi-atributo (MTAB) associados ao uso da dextroanfetamina. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 25 - Metanálise do desempenho cognitivo: bateria de testes multi-atributo (MTAB) associados ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 26 - Metanálise da consciência situacional individual associada ao uso da cafeína. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 27 - Avaliação estatística da consciência situacional individual associada ao uso da dextroanfetamina. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 28 - Avaliação estatística da consciência situacional individual associada ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 29 - Metanálise da consciência situacional em duplas associada ao uso da cafeína. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 30 - Metanálise da consciência situacional individual associada ao uso da dextroanfetamina. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 31 - Metanálise da consciência situacional individual associada ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 32 - Metanálise do desempenho de tarefas em vôo real/ simulado associado ao uso da cafeína. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 33 - Metanálise do desempenho de tarefas em vôo real/ simulado associado ao uso da dextroanfetamina. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 34 - Metanálise do desempenho de tarefas em vôo real/ simulado associado ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 35 - Metanálise da manutenção do estado de alerta e controle da fadiga e sonolência associada ao uso da cafeína. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 36 - Metanálise da manutenção do estado de alerta e controle da fadiga e sonolência associada ao uso da dextroanfetamina. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 37 - Metanálise da manutenção do estado de alerta e controle da fadiga e sonolência associada ao uso do modafinil. Fonte: GHETTI, 2010.

Figura 38 - Síntese das evidências/ tendências para os fármacos em estudo. Fonte: GHETTI, 2010.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
CAPÍTULO 1 - MEDICAMENTOS PARA A EQUIPAGEM MILITAR: ABORDAGENS NO BRASIL E NO MUNDO	29
CAPÍTULO 2 - A FARMACOTERAPIA COMO OPÇÃO NO CONTROLE DOS EFEITOS DA PRIVAÇÃO DO SONO NA AVIAÇÃO MILITAR	48
CAPÍTULO 3 - ELEMENTOS DE FARMACOLOGIA DOS ESTIMULANTES DO SNC: CAFEÍNA, DEXTROANFETAMINA E MODAFINIL	69
CAPÍTULO 4 - METODOLOGIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS NA MEDICINA AEROESPACIAL MILITAR	100
CAPÍTULO 5 - COMPARAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESTIMULANTES CAFEÍNA, DEXTROANFETAMINA E MODAFINIL NO COMBATE AOS EFEITOS DA PRIVAÇÃO DO SONO	121
CONCLUSÃO	184
REFERÊNCIAS	190
APÊNDICES	200
ANEXOS	244

INTRODUÇÃO

Ao se realizar uma leitura em textos brasileiros da área da Medicina Aeroespacial constata-se a noção criteriosa e cautelosa quanto à administração de medicamentos ao militar aeronavegante.

Por outro lado, entre as atividades atualmente previstas para o Médico de Esquadrão no Comando da Aeronáutica (COMAER) observa-se a preocupação quanto às ações de prevenção e de proteção da tripulação frente aos riscos e fatores adversos característicos da atividade aérea militar (BRASIL, 2007).

Nesse sentido, há a possibilidade de se identificar uma abordagem oportuna quanto ao emprego de medicamentos no apoio ao militar em situações operacionais e, especialmente na realidade da guerra, sob rígido controle do Oficial Médico de Esquadrão.

Além disso, a consulta em bases de dados internacionais no segmento da Medicina Aeroespacial Militar (laboratórios de pesquisa e tecnologia militares dos EUA e da OTAN) mostra intensa produção científica a respeito do emprego de medicamentos, como “contramedidas farmacológicas¹”, fazendo parte das tecnologias da saúde disponíveis para o apoio, a proteção e a melhoria da performance operacional do fator humano.

Desse modo, ao se considerar a realização de trabalhos de pesquisa científica em contextos multidisciplinares na área da Saúde Aeroespacial, torna-se possível ponderar aspectos de segurança e de eficácia para o uso de medicamentos neste ambiente, por meio de projetos que incluam em seu escopo a avaliação de aspectos da farmacocinética² e da farmacodinâmica³, pelo estudo de bases de dados conhecidas quanto ao emprego específico na atividade aérea militar, de modo a embasar a decisão de uso clínico assim como a realização de etapas de modelagem

¹ No presente trabalho, “contramedidas farmacológicas” são todas as medidas farmacológicas destinadas a sustar, neutralizar ou atenuar o efeito de medidas contrárias à saúde ou ao desempenho do avião militar, decorrentes de aspectos operacionais ou característicos do ambiente aeroespacial.

² A Farmacocinética é a parte da farmacologia que lida com a absorção, distribuição, biotransformação e a eliminação dos medicamentos, fatores esses associados à doses e que determinam a concentração de uma substância nos seus locais de ação (biodisponibilidade) e, portanto, a intensidade de seus efeitos em função do tempo (GOODMAN; GILMAN, 1985).

³ Farmacodinâmica é a parte da farmacologia que trata do estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e de seus mecanismos de ação (GOODMAN; GILMAN, 1985).

e desenvolvimento de formulações farmacêuticas de interesse à Medicina Aeroespacial.

Como princípio, cabe registrar que o conhecimento dos riscos decorrentes e dos efeitos associados ao emprego de medicamentos na Medicina Aeroespacial Militar é considerado imprescindível, devendo ficar estes dados totalmente esclarecidos para os envolvidos (Médico de Esquadrão prescritor, Oficial de Segurança de Vôo e o próprio piloto) antes da decisão pelo seu uso.

Assim, a presente pesquisa parte de uma abordagem cautelosa para o assunto, acatando a preocupação identificada no Sistema de Saúde da Aeronáutica (SISAU), para oferecer uma contribuição à luz do atual senso internacional, tendo em vista uma análise mais abrangente, no sentido da busca do incremento da eficácia operacional do militar do COMAER no ambiente aeroespacial.

Nesse contexto, identificam-se quatro abordagens iniciais para possíveis projetos de desenvolvimento no campo da farmacologia⁴ e da tecnologia farmacêutica⁵ no enfoque da presente pesquisa:

- elementos de farmacodinâmica aplicada à Medicina Aeroespacial, para o estudo de protocolos a respeito do uso de medicamentos;
- desenvolvimento farmacotécnico para o apoio do piloto militar (contramedidas farmacológicas frente a riscos operacionais);
- desenvolvimento farmacotécnico para o apoio ao militar aerotransportado (contramedidas farmacológicas frente a fatores limitantes do desempenho da tropa); e
- desenvolvimento farmacotécnico para o apoio de atividades espaciais (contramedidas farmacológicas frente à morbidade relativa às características do ambiente espacial).

⁴ Farmacologia é a ciência médica que compreende o conhecimento da história, origem, propriedades, físicas e químicas, composição, efeitos, bioquímicos e fisiológicos, mecanismos de ação, absorção, distribuição, biotransformação e eliminação, usos terapêuticos e não terapêuticos das drogas (GOODMAN; GILMAN, 1985).

⁵ Tecnologia Farmacêutica é o conjunto de conhecimentos, métodos e processos empregados na transformação de substâncias dotadas de ação terapêutica em produtos finais destinados ao emprego na farmacoterapia (GOODMAN; GILMAN, 1985).

No primeiro enfoque da abordagem, ao se estudar a influência do ambiente aeroespacial nos efeitos fisiológicos e na própria cinética dos fármacos, pela análise da base de dados conhecida quanto ao emprego específico na atividade aérea militar, identifica-se a possibilidade de se gerar fundamentos no sentido do estudo de protocolos para o uso seguro e eficaz de medicamentos na Medicina Aeroespacial, sendo ainda instrumento auxiliar para a avaliação médica nas situações de afastamento do piloto de suas atividades assim como no retorno para a prática do vôo quando sob farmacoterapia⁶.

Além do enfoque generalista comentado a respeito da possibilidade de projetos de pesquisa em medicamentos avaliando a questão da farmacodinâmica aplicada à Medicina Aeroespacial, as demais abordagens citadas mostram uma característica predominantemente aplicada, situando-se no contexto das contramedidas farmacológicas que contribuem para o desempenho da atividade aeroespacial (apoio ao piloto militar, ao militar aerotransportado e a missões espaciais).

Diversas possibilidades de projetos de pesquisa em medicamentos úteis para o COMAER podem ser identificadas para o apoio da atividade aeroespacial, para a melhoria da performance e como contramedida nas ações de proteção específica podendo ser citados, entre outros:

- projetos de desenvolvimento de medicamentos como contramedidas farmacológicas à sonolência, fadiga operacional e efeitos decorrentes da privação do sono no gerenciamento do sono/ vigília;
- projetos de desenvolvimento de medicamentos como contramedidas farmacológicas à cinetose de movimento;
- projetos de desenvolvimento de medicamentos como contramedidas farmacológicas aos efeitos da radiação;
- projetos de desenvolvimento de medicamentos como contramedidas farmacológicas no combate a agentes da guerra NBQ; e

⁶ Farmacoterapia é o emprego de medicamentos na prevenção e no tratamento de doenças (GOODMAN; GILMAN, 1985).

- projetos de desenvolvimento de medicamentos como contramedidas farmacológicas no combate a doenças prevalentes no “Teatro de Operações⁷”, destacando-se as doenças tropicais, conforme a hipótese de guerra na selva.

A título de delimitação de uma abordagem aplicada para projetos de desenvolvimento tecnológico em medicamentos no apoio da atividade aeroespacial do COMAER, aponta-se a pesquisa do tema medicamentos voltados para o piloto militar, no enfoque de “Proteção específica”, de acordo com as necessidades de planejamento de missões operacionais e gerenciamento das equipagens.

No contexto do planejamento militar, o gerenciamento dos ciclos sono/ vigília na aviação militar, é assunto atual considerando-se o padrão presente nas operações aéreas de longa duração, como o praticado pelas forças de coalizão no Afeganistão, que tiveram como um tempo médio de 7 a 10 horas de vôo, incluindo várias operações de reabastecimento em vôo (REVO).

Como exemplo no COMAER, pode ser explicitado o caso da operação militar realizada pela FAB em 2003, com a finalidade de avaliar a capacidade da equipagem de combate e da aeronave A-1 de cumprirem missões de cunho estratégico, consideradas fundamentais no atual cenário de emprego da Força Aérea em guerra. A notícia “Capacidade estratégica comprovada” publicada na revista eletrônica DEFESA@NET demonstra que o A-1, que é uma aeronave estratégica, concebida e produzida no Brasil pela EMBRAER, está comprovadamente aprovada nesse perfil de vôo.

O vôo de longa duração da Força Aérea Brasileira, realizado com duas aeronaves A-1 do Terceiro Esquadrão do Décimo Grupo de Aviação (3º/10º GAV), Esquadrão Centauro, da Base Aérea de Santa Maria (RS), foi um sucesso. Chegou hoje (22/08) em Natal, exatamente no horário previsto: às 17h15. Na chegada, as aeronaves foram interceptadas por outros dois A-1 da mesma Unidade, que fizeram passagens sobre o Forte dos Reis Magos e sobre a pista de pouso. Logo no desembarque os pilotos concederam entrevista para a imprensa, e foram recepcionados por integrantes das Unidades Aéreas da Base Aérea de Natal (1º/4º GAV e 2º/5º GAV), por um médico do Esquadrão de Saúde, pelo Comandante da Base Aérea de Natal (RN) e também pelo Chefe do Centro de Comunicação Social da Aeronáutica (CECOMSAER). A missão, que teve início às 7h15 em Santa

⁷ Teatro de Operações, no meio militar, é o espaço físico e territorial (terrestre, marítimo ou aeroespacial) onde se delimitam ou se projetam as ações de emprego da força militar, num contexto de conflito, deflagrado ou presumido.

Maria (RS), sobrevoou a Região Centro-Oeste, contornou o Cabo Orange, Estado do Amapá, e chegou, por fim, à Natal, teve a duração de dez horas de vôo, sem escalas, e percorreu cerca de 6.800 Km. Em termos comparativos, esta distância corresponde, por exemplo, aos trechos Paris-Moscú-Paris ou Roma-Bagdá-Roma. Para cumprir esse longo percurso, os A-1 foram reabastecidos em vôo, três vezes, por uma aeronave KC-137 (Boeing 707) do Segundo Esquadrão do Segundo Grupo de Transporte (2^o/2^o GT), Esquadrão Corsário, da Base Aérea do Galeão (DEFESA@NET, 2003).

Nesse sentido, ao avaliar o emprego de medicamentos para o apoio do piloto militar, destaca-se a aplicação nos casos de combate e controle dos riscos associados à privação do sono, como a sonolência, a fadiga operacional e o stress, característicos de missões rotineiras no atual ambiente da guerra, especialmente as de longa duração (operações militares sustentadas⁸) e em casos onde não seja absolutamente possível replanejar a missão ou em conjunturas quando “a despeito das melhores intenções, as oportunidades adequadas para o sono simplesmente não existem” (CALDWELL J.A.; CALDWELL J.L., 2005).

Cabe enfatizar que, apesar de estimulantes não serem substitutos para ciclos adequados de trabalho/ descanso, eles podem salvar vidas quando a privação do sono é inevitável, como em ambientes hostis, carga extrema de missões, ataques inesperados do inimigo e outras situações que requerem um adiamento do momento de repouso.

Dessa forma, identifica-se a atualidade que apresentam projetos de estudo abordando a farmacoterapia aplicada segundo o interesse do COMAER como parte de um conjunto de instrumentos de apoio ao piloto nos casos julgados pertinentes pelo Médico de Esquadrão conforme os objetivos da missão militar, especialmente se for considerada a possibilidade do emprego de medicamentos no gerenciamento dos ciclos de sono/ vigília, como contramedidas farmacológicas para o controle da sonolência e o combate da fadiga operacional em casos de missões de longa duração com privação do sono.

⁸ Operações militares sustentadas são operações militares características de conflitos de intensidade muito alta e que incluem missões de longa duração, alta carga horária, limitadas num período de dias (LAGARDE, 2002).

O uso de medicamentos pelo avião é comentado por Pannain (2005):

Os medicamentos são desenvolvidos e produzidos com a finalidade de minorar ou corrigir problemas orgânicos que podem se manifestar como doenças e impedir o desempenho adequado do piloto. O correto uso de medicamentos pode corrigir sérios desequilíbrios orgânicos e prolongar a vida útil das pessoas. Por outro lado, a utilização incorreta pode trazer graves danos, principalmente para um indivíduo que opere em um ambiente tão agressivo quanto o piloto. A maioria dos médicos, por não possuir uma formação em Medicina Aeroespacial e não ter experiência com o pessoal de vôo prescreve medicamentos que podem acarretar efeitos colaterais indesejáveis e colocar em risco a segurança de vôo.

Ao continuar sua abordagem geral da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial, a respeito dos riscos e efeitos adversos do uso de medicamentos pelo profissional avião, destaca-se também o comentário de Pannain (2005) de que os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados durante o vôo não são totalmente conhecidos. Segundo ele, as pesquisas desenvolvidas na avaliação de um medicamento, geralmente, não provêm de sua análise durante a atividade aérea.

Por isso, as reações aos medicamentos (reações desejadas⁹, reações adversas¹⁰ e efeitos colaterais¹¹) habitualmente só são conhecidas por meio de relatos médicos em casos reais e, portanto, um cuidado especial deve ser tomado quando da utilização da farmacoterapia nas condições da Medicina Aeroespacial.

Como contraponto, no cenário internacional, quando se trata do emprego específico de medicamentos pela Medicina Aeroespacial como opção farmacológica no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília, destaca-se a existência de extensa produção científica de médicos e de laboratórios de pesquisa militares, além de relatos clínicos dessa aplicação.

Surge, então, a seguinte questão norteadora para esta pesquisa:

como coletar e analisar evidências clínicas e de farmacologia para a decisão de emprego seguro e eficaz da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial, tendo em vista o controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar do COMAER?

⁹ Reações desejadas são os efeitos esperados e pretendidos, observados do emprego do medicamento, decorrentes da ação farmacológica inerente e específica do fármaco.

¹⁰ Reações adversas são os eventos inesperados e nocivos relacionados e decorrentes do emprego da farmacoterapia.

¹¹ Efeitos colaterais são efeitos indesejados, observados no emprego do medicamento, decorrentes da ação farmacológica inerente e específica do fármaco.

Para orientar a abordagem pretendida para o assunto, foram formuladas as seguintes questões norteadoras para a pesquisa:

- que bases de dados são disponíveis para a obtenção de evidências clínicas e de farmacologia relativas ao emprego de medicamentos na Medicina Aeroespacial Militar?
- que elementos da farmacologia do Sistema Nervoso Central são úteis na compreensão dos estimulantes selecionados para estudo - cafeína, dextroanfetamina ou modafinil?
- que sistemática pode ser adotada para a coleta, seleção e consolidação de evidências clínicas da farmacoterapia empregada na Medicina Aeroespacial Militar?
- que aspectos devem ser considerados para o uso seguro e eficaz de medicamentos no gerenciamento dos ciclos de sono/ vigília e no controle da fadiga operacional do avião militar? e
- que aspectos devem ser considerados para a escolha de um fármaco ou de associação de fármacos para o controle da sonolência associada à fadiga operacional do avião militar?

Como resposta à questão definidora da pesquisa, apresenta-se a seguinte proposição:

O estudo da produção científica de relatos e de evidências clínicas específicas na Medicina Aeroespacial Militar por meio de Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos é metodologia para embasar o emprego da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial para o controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar do COMAER.

Em consonância com a macro questão formulada como problema da pesquisa, identifica-se o seguinte objetivo geral:

Apresentar e aplicar metodologia para coleta e análise de evidências clínicas e elementos de farmacologia, apoiando a decisão de emprego da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial, de modo a permitir a escolha de fármaco, isolado ou em associação, para o controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar do COMAER.

Assim, a presente investigação, busca aplicar a metodologia dos estudos de Revisão Sistemática da Literatura, solidamente empregada na clínica médica como instrumento capaz de apoiar a incorporação de tecnologias com fundamento em evidências, a serviço da Medicina Aeroespacial Militar, a fim de se levantar elementos para uma possível decisão cientificamente embasada, para o emprego de medicamentos de modo seguro e eficaz, no âmbito do Sistema de Saúde da Aeronáutica.

Com a finalidade de alcançar esse objetivo, são traçados os seguintes objetivos específicos:

- identificar bases de dados para a obtenção de evidências clínicas e de farmacologia relativas ao emprego de medicamentos na Medicina Aeroespacial Militar;
- apresentar elementos da farmacologia do Sistema Nervoso Central para a compreensão dos estimulantes selecionados para estudo - cafeína, dextroanfetamina ou modafinil;
- identificar sistemática para a coleta, seleção e consolidação de evidências clínicas da farmacoterapia empregada na Medicina Aeroespacial Militar;
- fornecer elementos para uma decisão de emprego clínico seguro e eficaz de medicamentos para o apoio das atividades aéreas no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília e no controle da fadiga operacional do aviador militar; e
- realizar a comparação de aspectos clínicos de segurança e de eficácia dos fármacos selecionados cafeína, dextroanfetamina ou modafinil, isolados ou em associação, para a indicação como princípio ativo em formulação para o controle da sonolência associada à fadiga operacional do aviador militar do COMAER.

No campo da dimensão pessoal do pesquisador, a atual investigação permite que haja uma continuidade da pesquisa realizada e aprovada na UNIFA no ano de 2007, intitulada “Rede Cooperativa para o desenvolvimento tecnológico de medicamentos: elementos para o apoio da atividade aeroespacial no Comando da Aeronáutica”, na qual foram apresentadas possibilidades de projetos de P&D em

medicamentos com o objetivo específico do apoio às Medicina Aeroespacial (GHETTI, 2007).

Ao se considerar a importância e a atualidade do uso de contramedidas farmacológicas para apoiar as atividades aeroespaciais e, especificamente, no controle de fatores adversos relacionados ao avião militar em operação, constata-se um exemplo de relevante contribuição que as atividades farmacêuticas podem fornecer para o desenvolvimento e o fortalecimento das Ciências Aeroespaciais no COMAER.

Num contexto macro, o brasileiro, o presente estudo coloca-se como uma abordagem diferenciada para as atividades farmacêuticas, almejando colaborar com as ações estratégicas do Estado Brasileiro visando o apoio de atividades militares, nos aspectos da melhoria de desempenho do avião militar, assim como na contribuição com o Poder Aeroespacial Brasileiro.

A investigação se insere no contexto da Saúde Aeroespacial, apoiando-se nos fundamentos da busca de evidência clínicas na terapêutica médica, buscando contribuir para a aplicação da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial, especialmente tendo em vista o controle da sonolência e da fadiga operacional do avião militar no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília.

Assim, a estrutura da pesquisa se inicia abordando a questão do emprego de medicamentos no contexto da aviação militar, tendo como referencial dados e normas aplicadas às Forças Aéreas no Brasil e, internacionalmente, na base de dados da Organização do Tratado do Atlântico Norte (OTAN).

A seguir, trata-se outro eixo conceitual da pesquisa, que envolve o emprego de medicamentos no gerenciamento do ciclo sono/ vigília e no controle da fadiga operacional do avião militar, apresentando-se referencial teórico baseado em trabalhos científicos realizados no meio militar, especialmente pelos Laboratórios de Pesquisa Militares no campo da Medicina Aeroespacial, destacando-se as áreas de pesquisa em Eficácia Humana (Human Effectiveness)¹².

¹² Na presente Tese, a Eficácia Humana é compreendida como o pleno emprego do potencial do elemento humano, explorando a habilidade, a cognição e a prontidão no desempenho da função de piloto combatente aéreo. Este conceito encontra paralelo nos fundamentos de "Human Effectiveness" adotados pelos Laboratórios da Diretoria de Pesquisa em Eficácia Humana da Força Aérea Americana (AFRL/ HE) que desenvolvem, integram e transferem tecnologias para o aperfeiçoamento, o treinamento, a proteção e a sustentação do combatente aéreo, conforme Maurice (2002).

Nesse sentido, merece destaque a produção científica do Laboratório da Força Aérea Americana, de Eficácia Humana, da Divisão de Biodinâmica e Proteção (Air Force Research Laboratories Human Effectiveness, Biodynamics And Protection Div - Brooks AFB TX), do Laboratório de Pesquisas Aeromédicas do Exército (The United States Army Aeromedical Research Laboratory USAARL - Fort Rucker AL), do Laboratório de Pesquisa de Medicina Aeroespacial Naval (Naval Aerospace Medical Research Lab – Pensacola. FL), assim como dos laboratórios de pesquisa e tecnologia da Organização do Tratado do Atlântico Norte (North Atlantic Treaty Organization Research and Technology Organizations - NATO RTO) que tratam dos fatores ligados ao desempenho humano (fatores humanos) (MAURICE, 2002).

Como prosseguimento do referencial teórico que embasa a presente investigação, adotaram-se compêndios de farmacologia como os trabalhos de Goodman e Gilman (2005), Katzung (1994), Fuchs e Wannmacher (1992) e Silva (1980), para a busca de fundamentos da farmacoterapia na clínica do Sistema Nervoso Central, considerando a necessidade de estudar os medicamentos estimulantes em especial.

Configurados os marcos teóricos que sustentam a presente investigação, torna-se necessário abordar a metodologia que guiou a execução dos trabalhos permitindo a consecução dos objetivos pretendidos.

A presente investigação seguiu os critérios do método hipotético-dedutivo, partindo da observação da inexistência, no Brasil, de medicamentos especificamente direcionados para o apoio das atividades aeroespaciais, assim como da intuição da possibilidade de, ao examinar e aplicar fundamentos da farmacologia no ambiente aeroespacial, poder estudar protocolos para o emprego seguro e eficaz da farmacoterapia no apoio da aviação militar brasileira.

A pesquisa pode ser classificada como exploratória¹³, pois proporciona uma maior familiaridade com o problema ainda não estudado no Brasil sob esta abordagem, possibilitando o aprimoramento de idéias e de intuições.

A investigação envolveu, inicialmente, a etapa de levantamento bibliográfico de modo retrospectivo com a finalidade de buscar o referencial necessário para se obter a sustentação desejada para a argumentação. As fontes de dados

¹³ A investigação exploratória, que não deve ser confundida com leitura exploratória, é realizada em área na qual há pouco conhecimento acumulado e sistematizado (VERGARA, 2004).

empregadas para a fundamentação teórica foram tanto fontes primárias quanto secundárias.

A coleta de dados documental e bibliográfica seguiu os seguintes passos:

1- levantamento de publicações a respeito de casos clínicos de uso de medicamentos na Medicina Aeroespacial, especialmente na prática operacional da aviação militar;

2 - levantamento de publicações a respeito do emprego de contramedidas farmacológicas para o combate da fadiga operacional do aviador militar;

3- levantamento de compêndios e publicações acerca de aspectos teóricos e práticos de farmacologia do Sistema Nervoso Central e dos medicamentos cafeína, dextroanfetamina e o modafinil;

4 - seleção das fontes de referência, de acordo com a pertinência e o grau de profundidade pretendido;

5 - consulta a bases de dados que foram indicadas pelo Professor Orientador da pesquisa; e

6 - realização da pesquisa documental e bibliográfica propriamente dita.

A pesquisa prosseguiu para a buscar a indicação de fármaco, entre os princípios ativos inicialmente selecionados (cafeína, dextroanfetamina ou modafinil), ou associação desses, por meio da comparação de parâmetros de segurança e de eficácia. Nesta fase, a busca se focou em estudos clínicos – fontes primárias.

O material bibliográfico levantado a respeito do emprego clínico desses fármacos na aviação militar foi abordado segundo as técnicas de Revisão Sistemática de Literatura com Metanálise.

O presente estudo tem um desenho retrospectivo, sendo realizado a partir de uma amostra dos trabalhos publicados a respeito do emprego na aviação militar, dos princípios ativos inicialmente selecionados para análise, no período que se inicia a partir da 2ª Guerra Mundial.

O trabalho não se propõe a discutir aspectos éticos do emprego de medicamentos em usos não convencionais, como é o caso do controle da fadiga e

demais casos de melhoria da performance humana, assim como no combate a riscos específicos.

Limita-se, sim, em apresentar evidências clínicas e elementos de farmacologia aplicados no ambiente aeroespacial, para embasar uma possível decisão de uso seguro e eficaz de medicamentos no apoio as atividades aéreas militares no Brasil, especificamente no controle da sonolência associada à fadiga operacional do aviador.

O método que foi aplicado não pretende esgotar o assunto. Desse modo, o trabalho de pesquisa não se esgota em si próprio, mas procura responder à questão definida e deixar fundamentos para outros estudos futuros.

Uma vez procedida a apresentação da investigação, abordando de forma panorâmica o problema em estudo, os aspectos a ele relacionados bem como a estrutura e metodologia do trabalho, o desenrolar da pesquisa conduz para a fase de desenvolvimento propriamente dita.

CAPÍTULO 1 - MEDICAMENTOS PARA A EQUIPAGEM MILITAR: ABORDAGENS NO BRASIL E NO MUNDO

De um modo geral, o uso de medicamentos para a equipagem militar carece de uma avaliação aeromédica que venha a considerar possíveis efeitos que podem alterar a performance e a segurança de vôo, uma vez que normalmente os estudos clínicos originais da etapa de desenvolvimento de um medicamento não contemplam os aspectos específicos do ambiente modificado nem os agentes estressores característicos da atividade aeroespacial.

Enquanto que um grande número de medicamentos pode ser usado para o tratamento do aviador em solo - destacado da atividade aérea, neste trabalho se busca uma discussão a respeito dos agentes farmacológicos que podem ser utilizados com segurança pelo aviador, de modo compatível com a manutenção e a garantia da plena atividade operacional.

Os agentes terapêuticos considerados aceitáveis para o uso na aviação militar são aqueles que podem ser administrados nos aviadores para aliviar doenças ou distúrbios orgânicos, sem afetarem a proficiência ocupacional e a segurança e que, por si sós, não sejam desqualificantes para o vôo ou que possam permitir o retorno à atividade aérea como um dos resultados da terapia.

Nesse conjunto, podem ser incluídos os medicamentos empregados no tratamento de doenças de um modo geral, de distúrbios orgânicos decorrentes da atividade aérea e do agressivo ambiente aeroespacial, assim como também agentes farmacêuticos mantenedores da performance humana conforme o interesse do planejamento da missão aérea militar, os chamados medicamentos “operacionais”.

Desse modo, o Capítulo 1 promove uma revisão da literatura específica que trata o assunto da farmacoterapia no ambiente aeroespacial, por meio de levantamento bibliográfico e da busca documental de trabalhos brasileiros e internacionais, destacando-se, neste último caso, o trabalho realizado pela Organização de Pesquisa e Tecnologia da Organização do Tratado do Atlântico Norte (NATO RTO).

Apresenta-se, ainda, sob a forma de quadros, exemplos internacionais do emprego de medicamentos na equipagem militar, tanto no caso de medicamentos de uso continuado, empregado na clínica médica de males crônicos, quanto em relação

aos medicamentos ditos “operacionais”, aplicados no sentido da efetividade da missão aérea militar.

1. USO DE MEDICAMENTOS E A PRÁTICA DA ATIVIDADE AÉREA MILITAR

1.1. A situação no Brasil

Inicialmente, é importante destacar a noção restritiva e, muitas vezes, excludente quanto ao emprego de medicamentos pelo militar aeronavegante que se constata na leitura de textos brasileiros da área da Medicina Aeroespacial.

Na versão de 12 de junho de 2002 da Instrução do Comando da Aeronáutica (COMAER) para a atividade de Médico de Esquadrão, a ICA 160-14, identifica-se uma atenção especial em relação aos “Medicamentos e a Atividade Aérea”, sendo nesse tópico citado, em princípio, que

Praticamente, não existe substância que não seja de grande importância para o aeronavegante. O uso de medicamentos pelas tripulações torna-se um problema grave quando não é exercido um controle eficiente ou quando o aeronavegante não recebeu doutrinação adequada. Cabe ao Médico-de-Esquadrão a orientação dos aeronavegantes e, para tal, deve estar atualizado com os principais grupos farmacológicos. De acordo com o caso específico, o produto será considerado desaconselhável ou incompatível com a atividade aérea (BRASIL, 2002).

Posteriormente, observa-se uma preocupação em manter atualizados os Médicos de Esquadrão quanto a aspectos considerados relevantes dos principais grupos farmacológicos e, concluindo esta abordagem são apresentados casos considerados “Situações especiais” referentes ao emprego de medicamentos.

Assim, são comentados aspectos referentes aos medicamentos e ao enjôo aéreo, aos medicamentos e à hipóxia e aos medicamentos e à fadiga. De um modo geral, é desaconselhado o uso convencional dos medicamentos disponíveis no mercado pelo aviador, podendo ser destacado o caso dos medicamentos para o enjôo aéreo, que

Ainda não se conseguiu um fármaco ideal para o aeronavegante, visto ue, para isto, ela deveria ser atóxica, não comprometer a capacidade de executar funções, atuar por períodos curtos e ser incapaz de produzir dependência.(...) Nenhum fármaco, isolado ou em associação é suficientemente seguro para o aeronavegante. Uma eventualidade que se apresenta é a utilização destes compostos quando do período inicial de treinamento dos aeronavegantes, desde que não estejam no comando da aeronave. O uso dos antieméticos, nestes casos, será limitado ao período de instrução e cuidadosamente controlado pelo Médico-de-Esquadrão. O instrutor será devidamente notificado e doutrinado com relação ao uso do medicamento pelos aeronavegantes iniciantes (BRASIL, 2002).

Além disso, em relação aos Medicamentos e fadiga, destaca-se que

Se um dos fármacos tidos como “estimulante da vigília” ou “defatigante” for necessário para realização de uma missão, deve-se admitir, “a priori” que o voo exceda a capacidade do aeronavegante, e deve ser imediatamente replanejado. O uso de tais medicamentos é passível de riscos, podendo ocorrer conseqüências imprevisíveis. O uso de anfetamina e derivados pode ocasionar graves efeitos colaterais imediatos e tardios (BRASIL, 2002).

Por outro lado, a mesma Instrução traça orientações específicas quanto ao cuidado pelas melhores condições operacionais e quanto ao controle da fadiga operacional. Vale ainda destacar a orientação feita para o Médico-de-Esquadrão no sentido de se manter alerta para o surgimento de novos medicamentos, bem como para o cuidado com as prescrições feitas por médicos não afetos aos problemas da Medicina Aeroespacial, tendo em mente que os medicamentos podem exercer uma atividade diferente da habitual, quando metabolizados em voo (BRASIL, 2002).

Ainda em relação ao normatizado pelo Sistema de Saúde da Aeronáutica para o exercício da atividade de Médico de Esquadrão no COMAER, torna-se necessário traçar comentários pertinentes acerca da última atualização da ICA 160-14 (30 de abril de 2007) que, ao ser aprovada, revogou formalmente o documento anterior.

Diferentemente do documento de 2002, na versão em vigor da norma em tela, não se verifica um tópico específico dedicado à questão do emprego de medicamentos pelo aeronavegante.

Alguns aspectos, entretanto, merecem ser destacados no sentido de uma compreensão da atual visão dos especialistas para o cenário da Medicina Aeroespacial Militar. Entre as atividades atualmente previstas para o Médico de Esquadrão e julgadas relevantes para a presente abordagem, destacam-se entre os aspectos da “Proteção específica” os itens:

a) Identificar os riscos ambientais presentes na UAe, nos vários ambientes de trabalho, principalmente em voo (riscos físicos, químicos, biológicos e ergonômicos), assessorando quanto às medidas corretivas, além de realizar, periodicamente, inspeções de higiene e segurança a fim de monitorar constantemente as condições de trabalho; (...) k) Acompanhar as situações operacionais, como escalas de voo e quadro horário de ordens de missão, a fim de identificar condições favoráveis ao desenvolvimento de fadiga de voo, devendo, nestes casos, emitir parecer por escrito; (...) p) Colaborar, no que for pertinente, com o Oficial de Segurança de Voo (OSV) da UAe, no planejamento e no cumprimento do Programa de Prevenção de Acidentes Aeronáuticos (PPAA); q) Participar, como membro efetivo ou convidado, do Conselho Operacional e de Instrução da UAe; r) Participar, sempre que possível, dos “brífins” operacionais e aprontos da UAe, abordando os aspectos médicos de interesse para a missão (BRASIL, 2007).

Em relação aos aspectos referentes ao “Diagnóstico precoce e tratamento imediato”, cita-se a atuação de

Incentivar o preenchimento de relatórios de perigo, responsabilizando-se pelos aspectos relacionados ao fator humano e emitir pareceres especializados sempre que detectar situações de risco para a segurança de vôo (BRASIL, 2007).

Desse modo, considerando a ênfase na “Proteção específica” é possível pensar em identificar uma abordagem oportuna para o COMAER quanto ao emprego de medicamentos no apoio ao militar em situações operacionais e, especialmente na realidade da guerra, sob rígido controle do Oficial Médico de Esquadrão. Deve sempre ser enfatizado como imprescindível o conhecimento dos riscos decorrentes dos efeitos associados, ficando esses dados totalmente esclarecidos para os envolvidos (Médico de Esquadrão prescritor, Oficial de Segurança de Vôo e o próprio piloto) antes da decisão pelo seu uso.

Ainda comentando a relevância do tema fadiga operacional e seus impactos na atividade aérea e seu tratamento, cita-se o artigo do Médico-de-Esquadrão Ricardo Kanashiro (2005), do COMAER, que registra:

O aumento da autonomia e a otimização do desempenho dos aviões permitiram unir, em um único plano de vôo, aeródromos localizados em pontos opostos do planeta. Na aviação militar, o reabastecimento em vôo modificou o perfil de aeronaves projetadas para etapas curtas, ampliando a duração das missões e expondo o piloto, por mais tempo, às agressões do hostil ambiente aéreo. Embora o treinamento fisiológico, com projetos ergonômicos, sistemas confiáveis e melhoria do controle de tráfego aéreo, tenha provocado impacto positivo na segurança de vôo, continuamos a constatar a permanência do fator humano como destaque nas causas dos acidentes aeronáuticos. O que pode fazer com que um piloto capacitado, com excelente formação, demonstrando estar nas melhores condições psicofisiológicas cometa um erro de julgamento ou tome uma decisão inadequada e ocasione um acidente? A fadiga pode ser uma das respostas. Segundo Velasco Diaz, a fadiga de vôo está presente, juntamente com seus sinais e sintomas derivados, em cerca de 35% dos acidentes aeronáuticos. (...) Obviamente, o tratamento da fadiga de vôo deverá ser direcionado para as condições consideradas relevantes na etiologia de cada caso, envolvendo tanto fatores operacionais como os individuais. Poderá consistir da elaboração de estratégias de recuperação do sono durante a jornada, através de cochilos de até 40 minutos ou até um afastamento temporário das atividades para o descanso adequado ou até mesmo para um tratamento psiquiátrico, com o uso de medicamentos específicos.

Tendo sido apresentada a abordagem brasileira a respeito da farmacoterapia aplicada às equipagens militares (que se caracteriza por uma postura cautelosa e restritiva, podendo, porém ser identificado uma fértil área para a pesquisa médica e farmacêutica focada prioritariamente nos aspectos da segurança de vôo e na saúde

do indivíduo), passa-se a expandir o campo de observação por meio de uma leitura da abordagem internacional da questão.

1.2. A abordagem internacional: o caso do WG 26

Com a finalidade de se obter uma visão ampla, que envolva trabalhos de vários países, a abordagem internacional adotada como referência para o tema “farmacoterapia aplicada à equipagem militar” é a coletânea de publicações na área da medicina aeroespacial realizada pelo Grupo de Trabalho denominado WG26 “Working Group 26”, da Organização de Pesquisa e Tecnologia da Organização do Tratado do Atlântico Norte (NATO RTO), publicada como relatório técnico em junho de 2001 e intitulada de “RTO Technical Report 14 – Medication for Military Aircrew: current use, issues and strategies for expanded options”.¹⁴

De forma análoga à abordagem brasileira, na introdução do relatório internacional em discussão, observa-se que os médicos de aviação historicamente também tomaram uma postura conservadora em relação ao uso de medicamentos em militares envolvidos em situações operacionais. Se, por um lado, esse conservadorismo aumenta a segurança da missão, por outro lado, conduz a poucas opções tanto para o tratamento médico da equipagem militar quanto para o aperfeiçoamento da performance operacional.

A esse respeito, Ediger (2001) comenta que a área médica assim como os militares por eles assistidos compartilham um interesse em expandir a lista de medicamentos comprovadamente adequados para o uso em casos relacionados com as missões aéreas. O mesmo pesquisador cita que

Os médicos de aviação têm tradicionalmente adotado uma abordagem conservadora no caso do uso de medicamentos na equipagem militar por causa: 1) da complexidade e da letalidade dos sistemas bélicos, 2) das demandas fisiológicas da aviação militar, e 3) de informações incompletas sobre os efeitos colaterais relativos ao ambiente aeroespacial. Este conservadorismo se traduz nas poucas alternativas para o tratamento da equipagem militar em tais condições, uma vez que os medicamentos disponíveis para uso se limitam àqueles que estiveram em uso clínico por um tempo suficiente para deixar os médicos de aviação confortáveis quanto aos aspectos de segurança, além de novos medicamentos que foram demonstrados como seguros em pesquisas realizadas no ambiente aeroespacial.

¹⁴ Do grupo de trabalho “Working Group 26” - WG 26 - participaram 14 representantes do campo da medicina aeroespacial dos seguintes países membros da OTAN: EUA, Reino Unido, Alemanha, Canadá, Itália, Holanda, Grécia, França e Bélgica.

Na coletânea de trabalhos apresentados, o grupo consolida contribuições de especialistas que atuaram sob a forma de pesquisa cooperativa buscando expandir suas opções farmacológicas tendo em vista o suporte terapêutico para a tripulação militar, com a finalidade de avaliar a possibilidade de ampliar a lista de medicamentos julgados adequados para o uso em missões aéreas militares.

Nesse sentido, o “Working Group 26” avaliou e comentou o uso de medicamentos focando sua avaliação em aspectos de interesse para a medicina aeroespacial nos casos de tratamentos de uma série de doenças crônicas, considerando as situações de uso continuado de medicamentos (asma, rinite alérgica, distúrbios gastrointestinais, hipertensão, dislipidemias), assim como os casos do emprego no suporte operacional (profilaxia da malária e apoio de operações militares sustentadas, como o uso de estimulantes e de hipnóticos).

No trabalho internacional, foram apreciados os seguintes fatores que direcionaram os requisitos na busca de opções farmacológicas de apoio à tripulação militar:

- a rápida expansão no número de novos fármacos disponíveis para indicações clínicas, ofertando um aperfeiçoamento no controle das doenças;
- a diminuição nos fundos de pesquisas, o que dificultou para qualquer nação isoladamente a completa avaliação dos fármacos segundo critérios aeromédicos;
- a expansão das operações aéreas militares sustentadas e a necessidade de rápida disponibilidade para o combate através de múltiplas zonas horárias;
- o aumento na ênfase da mitigação do desenvolvimento das doenças crônicas por meio da intervenção precoce e da redução dos fatores de risco;
- a ênfase na proteção do militar nos tratamentos de doenças infecciosas emergentes, aumentando a demanda de uma profilaxia farmacológica efetiva;
- e
- a ausência de informações de efeitos significantes sob os aspectos aeromédicos nas etapas de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos.

Entre os objetivos alcançados pelo grupo de trabalho, pode ser destacado o fornecimento de recomendações no sentido de aperfeiçoar a troca de conhecimento entre as nações a respeito da pesquisa e da experiência aeromédica com

medicamentos e seus efeitos. É, ainda, proposto o uso da pesquisa cooperativa entre nações com o objetivo de acelerar o processo de geração de respostas a respeito de efeitos colaterais de medicamentos significativos para a atividade aeromédica.

Como resultado, alguns medicamentos em particular foram considerados pelo grupo de trabalho como candidatos para estudo imediato de uso em benefício da tripulação militar das Forças Aéreas dos países envolvidos. Os dados revelaram ainda, casos de proibição de certos medicamentos para o uso militar.

A seguir, serão sucintamente apresentados alguns dos resultados encontrados pelo grupo de trabalho, conforme suas possibilidades de uso continuado ou de apoio operacional.

1.3. A Farmacoterapia de uso continuado e o uso de “medicamentos operacionais” segundo a abordagem internacional

1.3.1. Aspectos da farmacoterapia em distúrbios crônicos

As doenças crônicas são enfermidades relativamente raras na população dos aviadores militares, mas doenças como a hipertensão, dislipidemias, distúrbios gastrointestinais e rinites alérgicas apresentam prevalência considerável na população em geral.

Nesse sentido, o uso de medicamentos antihipertensivos é inicialmente apresentado por Pickard (2001a) que comenta que “o corolário clínico comum a todos os antihipertensivos é uma etapa de fadiga presente nos pacientes em início de tratamento”. Por causa dessas alterações fisiológicas, o autor cita que é particularmente importante para o aviador iniciar o tratamento sob uma adequada avaliação no solo, antes de retomar as atividades aéreas.

Em seu relato, Pickard (2001a) apresenta aspectos relativos aos principais medicamentos de uso corrente como antihipertensivos e os impactos na atividade aérea (diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas de receptores da angiotensina, bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores alfaadrenérgicos, agonistas alfaadrenérgicos centrais, vasodilatadores diretos e antagonistas neuroadrenérgicos periféricos). De um modo geral, o grupo mostra efeitos indesejáveis e contra-indicações, destacando-se a citação de efeitos da aceleração,

simultâneo ao uso de captopril, em voluntários normais, que levou a uma queda na “G-tolerância”¹⁵ de 0,35 +Gz, esclarecendo que o estudo foi conduzido por período reduzido (4 dias) o que gera incerteza quanto à significância da observação.

Em outro trabalho, o mesmo pesquisador apresenta a adequabilidade de uso do antihipertensivo losartan potássico para a equipagem militar, comentando que a terapia pode ser indicada para aviadores com hipertensão crônica que não respondem aos métodos não farmacológicos de controle da pressão sanguínea, concluindo que o

Losartan potássico 50-100 mg/ dia, parece ser uma medicação razoável a ser considerada no controle da hipertensão em aviadores. Apesar de seus efeitos nas catecolaminas, as respostas do sistema autônomo se mostram intactas. O perfil de efeitos colaterais parece ser favorável, e geralmente se equivale ao placebo e, para os 5-10% dos pacientes que experimentaram quadro de tosse com o uso dos inibidores da ECA, pode ser um fármaco particularmente útil. Mais testes certamente são necessários antes do emprego desse medicamento na equipagem; para a maioria dos sistemas orgânicos de interesse para a medicina de aviação não há dados, enquanto que para o sistema nervoso central há alguma evidência de potencial interação (PICKARD, 2001c).

Em relação ao tratamento de dislipidemias, Eliopoulos (2001) comenta que a base da terapia usual das hiperlipidemias é estritamente a modificação dietética. Uma atenção especial deve ser tomada para todos os outros fatores de risco de doenças coronarianas, estando claro nos estudos epidemiológicos que mesmo nas faixas normais de colesterol, valores baixos são associáveis com poucos episódios cardiovasculares, enfatizando-se as virtudes da indicação de dietas apropriadas para a equipagem militar.

A terapia medicamentosa das dislipidemias pode ser usada nos casos onde o gerenciamento dietético falha ou é inapropriado. O mesmo autor aponta que nenhum fármaco com características ideais já foi encontrado, porém as estatinas são os agentes redutores de lipídios mais efetivos, mostrando-se seguros conforme inúmeros testes. Entre as estatinas, a hidrofílica Pravastatina tem sido a preferida para o uso na equipagem militar, uma vez que tanto na teoria quanto em estudos não se mostram efeitos no Sistema Nervoso Central. Não está claro, entretanto, se os distúrbios no sono que são observados em algumas estatinas são significantes

¹⁵ “G-tolerância” é, na medicina aeroespacial, a tolerância às forças gravitacionais (forças “G”) impostas ao militar pelas acelerações decorrentes dos movimentos em vôo, que se manifestam nos três eixos espaciais “X”, “Y” e “Z”.

para a tripulação envolvida em operações militares intensivas (ELIOPOULOS, 2001).

Os distúrbios gastrointestinais (refluxo gastroesofágico, úlcera péptica, enterite e colite ulcerativa e síndrome IBS) e sua farmacoterapia é assunto do trabalho apresentado por Danese (2001) que aborda a relação com a área aeromédica. De um modo geral os diversos quadros patológicos avaliados são considerados pela autora como limitantes para a atividade aérea especialmente nas suas fases agudas com períodos diversos de recuperação em solo.

Nos casos mais comuns de refluxo gastroesofágico, a autora cita que:

normalmente há resposta à terapia médica em 4-8 semanas. Após a fase aguda, os pacientes com distúrbios leves ou moderados podem ser ajustados ao voo com limitações apropriadas. Para os casos severos, o voo, especialmente na aviação de alta performance, pode ser um fator provocativo e é contra-indicado. A terapia de manutenção com ranitidina (...) é compatível com o retorno para rotinas de voo sem restrição. A terapia com agente procinéticos, como a metoclopramida não é compatível com o voo por causa dos sérios efeitos sedativos e efeitos colaterais extra-piramidais (DANESE, 2001).

Casos de rinite afetam com importante frequência as tripulações, expostas constantemente a fatores ambientais hostis que incluem agentes agressores e estressores como intensa variação de pressão. A esse respeito, Carvalho (2005) cita que os indivíduos com um componente obstrutivo nasal gerado por gripe, rinosinusopatia aguda ou crônica, rinosinusite alérgica sofrem obliteração dos óstios de drenagem dos seios paranasais, que interferem na ventilação dos mesmos e favorecem hemorragias, o surgimento de lesões da mucosa e de barotraumas.

O tratamento de rinites de origem alérgica em tripulações é apresentado por Davidson e equipe (2001) por meio do uso de medicamentos anti-histamínicos. Os autores apontam que dois medicamentos podem ser considerados para uso pelo aviador, citando a fexofenadina e a loratadina como medicamentos que se apresentam clinicamente efetivos e sem efeitos centrais conhecidos, mostrando pouco ou nenhum efeito cardiotoxicológico. Outro medicamento citado de uso corrente na base de dados de medicamentos utilizados pelos países da OTAN é o cromoglicolato de sódio, útil na redução da sensibilidade das vias aéreas superiores e livre de efeitos sistêmicos.

1.3.2. Medicamentos para uso operacional

Os “Medicamentos Operacionais” são agentes profiláticos administrados para pessoas saudáveis com o objetivo de melhorar e de reforçar a segurança individual contra vetores agressores do meio operacional, fatores ambientais, produtos químicos e patógenos presentes no “Teatro de Operação militar”, além de contribuir para a eficácia de desempenho em áreas de atuação que exigem máximo esforço cognitivo como as missões de vigilância, reconhecimento, busca e salvamento e estados de prontidão e de alerta.

No cenário militar de um modo geral, enquanto os agentes terapêuticos de uso na clínica médica hospitalar e ambulatorial podem ser úteis para qualquer militar, os medicamentos “operacionais” são de particular interesse apenas para atividades como a aviação ou outras de alta performance, de alto risco, onde alterações súbitas no desempenho fisiológico ou psicológico podem ter profundos efeitos na própria segurança e no resultado da missão.

Nesse sentido, além do emprego de medicamentos como auxiliares para a manutenção da saúde e do bem-estar físico nas rotinas da assistência farmacêutica hospitalar e ambulatorial, identifica-se a aplicação específica de medicamentos como adjuvantes em ações militares e missões operacionais, muitas vezes num uso clínico não convencional.

No planejamento de missões militares, ao se buscar a otimização da performance dos combatentes, devem ser considerados os efeitos deletérios dos agentes estressores assim como a forma de usar o gerenciamento dos riscos para prevenir e controlar o perigo relacionado. Os estressores reduzem a performance mental ou física do combatente e, para os aviadores, isto significa em reduzir importante fração de seus recursos mentais necessários para a operação da aeronave, impactando em menos recursos para a luta contra o inimigo. Na medida em que os equipamentos da moderna aviação requerem cada vez mais o estado de alerta e a concentração dos aviadores, o controle dessas perdas em performance é crítico para a eficácia das missões (COMPERATORE et al, 1997).

Além disso, e em especial na aviação militar, os aspectos particulares do ambiente modificado – o espaço aéreo e espacial – e as características da atividade operacional agravam aos riscos e as ameaças citadas, devido aos problemas resultantes da influência do ambiente aeroespacial na fisiologia humana e seus

fatores particulares como condições adversas de pressão atmosférica, temperatura, radiações entre outros.

Em se tratando de uma aplicação específica, diferenciada e estrategicamente vinculada ao planejamento operacional militar, não relacionada às questões de saúde pública, quando se trata do emprego de medicamentos no apoio ao militar em missão não se aplica, em princípio, a idéia da definição consensual de uma normativa e de protocolos internacionalmente fixados.

A esse respeito, Pickard (2001b) afirma que

os Protocolos (“guidelines”) para a seleção de Agentes Operacionais são necessariamente menos claros (que no caso da seleção de agentes terapêuticos para uso aeromédico clínico). Embora um licenciamento nacional seja preferível, em alguns casos pode ser desejável iniciar um estudo operacional no momento inicial da pesquisa para registro. Também é possível que o composto de interesse possa nem ser considerado como um fármaco em todos os países (a Melatonina, por exemplo). A eficácia clínica e a experimentação podem não ser aplicáveis, um vez que muitos casos de interesse militar obviamente não apresentam paralelos na medicina civil. Certamente, alternativas devem ser consideradas, mas o “armamentário” operacional é tão restrito que o agente de interesse pode estar sob estudo para que se possa prover alternativas para o uso de fármacos “antigos” e problemáticos. Para grande número de medicamentos operacionais, o potencial uso incorreto é quase intrínseco à ação do fármaco, e políticas que visem a minimizar esse potencial já estão sendo tomadas.

De qualquer modo, no caso dos medicamentos “operacionais”, sempre cabe frisar que qualquer alteração induzida pelos fármacos nos aviadores, mesmo as sutis, são certamente de interesse e críticas, reforçando-se a idéia de que, como regra, a experiência e a literatura médica indicam que as questões de eficácia e de segurança são sempre prioritárias.

Além disso, os autores destacam que o conhecimento dos riscos decorrentes de efeitos associados ao uso dos medicamentos “operacionais” deve estar claro para todos os envolvidos (médico de esquadrão prescritor, oficial de segurança e o próprio piloto) antes da decisão pelo seu uso. Os pilotos militares não são obrigados a fazer o uso dos medicamentos e, na maioria dos casos, há a documentação de que todas as medidas não-farmacológicas foram previamente consideradas e adotadas, havendo, ainda, a constatação da necessidade da alternativa farmacológica. Também são coletados e mantidos registros da decisão de emprego por parte do responsável pelas operações, pelo médico, além do conhecimento e do consentimento de uso voluntário por parte da tripulação (CORNUM; CALDWELL; CORNUM, 1997; U.S.A., 2003; CALDWELL; CALDWELL, 2005).

A leitura do Relatório RTO Technical Report 14, do WG26, a respeito do emprego de medicamentos na equipagem militar mostra dois casos de aplicação segundo o interesse do planejamento operacional, em especial nas Forças Aéreas de vários países, com uso perene registrado com frequência já desde a 2ª Guerra Mundial, que são a profilaxia da malária e o controle da fadiga operacional.

A respeito da profilaxia da malária na equipagem militar Paris, Gourbat e Doireau (2001) citam que:

Historicamente, a combinação da malária com as operações militares tem resultado em desastrosas perdas de pessoal. O gerenciamento global desse perigoso agente biológico pelas Forças Armadas Norte-Americanas durante a Campanha do Pacífico na II Guerra Mundial é amplamente aceito como um dos fatores decisivos que conduziram para a vitória Aliada naquelas áreas infestadas. Perdas e indisponibilidades de pessoal extremamente qualificado como é o caso da equipagem militar são praticamente inaceitáveis nesses casos e, desse modo, é imperativo que seja determinada a melhor forma de prevenir esse tipo de doença.

Em se tratando do uso de estimulantes e de hipnóticos no apoio da equipagem militar na Força Aérea dos EUA e na Real Força Aérea Britânica, Nicholson, Stone e Turner (2001) registram que

A USAF tem usado as Anfetaminas e a Cafeína no suporte das operações aéreas desde o início da década de 1960. A Anfetamina foi também usada durante a Guerra do Vietnã e durante as operações aéreas na Líbia em 1986. Durante a campanha para a libertação do Kwait houve o uso ocasional pela equipagem do Comando Tático Aéreo da USAF que utilizou formações de combate com reabastecimento Ar-Ar nas operações Escudo do Deserto e Tempestade no Deserto, sendo empregado até 5 mg a cada 4 horas durante os vôos de operação tática com cada dose precedendo em 30 minutos um crítico estágio do vôo. A Dextroanfetamina foi considerada como um medicamento efetivo e seguro tendo aperfeiçoado a equipagem de cockpit e contribuído para a segurança de vôo. (...) A Real Força Aérea (RAF) usou o hipnótico Temazepam durante a Campanha do Atlântico Sul nas Falklands e na libertação do Kwait. Na Campanha do Atlântico Sul a maior parte da equipagem militar tomou 20 mg para a indução do sono em diversas horas do dia e experimentou bom descanso sem efeitos colaterais ou residuais. Foi recomendado o uso com a tomada do hipnótico pelo menos 8 horas antes do vôo e, quando possível, foram administradas doses iniciais para avaliar quaisquer efeitos indesejados, apesar de nenhum ter sido encontrado.

Uma vez comentados alguns aspectos do uso de medicamentos pela equipagem militar, inicialmente de acordo com a abordagem nacional e finalizando com uma leitura internacional que teve como referência principal os trabalhos consolidados pelo Grupo de Trabalho WG26, torna-se útil apresentar também a base de dados coletada por esse Grupo de Trabalho, que explicita com clareza o nível de emprego de medicamentos na equipagem militar nos países membros da OTAN.

1.4. Uso de medicamentos pela equipagem militar – a base de dados da OTAN

Em abril de 1997, o Grupo de Trabalho WG26 iniciou um levantamento em colaboração internacional com o objetivo de determinar a adequabilidade do uso de medicamentos para os aviadores militares.

Esse trabalho, consolidado por Lam (2001), foi publicado juntamente com o Relatório RTO Technical Report 14, em junho de 2001. O Grupo de trabalho procurou focar duas áreas: o conhecimento corrente e experiência adquiridos no uso de medicamentos por aviadores militares e a colaboração internacional para o estudo de novos medicamentos para uso na aviação militar.

A base de dados obtida agrupa informações da área aeromédica de 13 países: Bélgica, Canadá, França, Grã Bretanha, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda, Espanha, Estados Unidos, República Tcheca, Hungria e Polônia. A base de dados coletada abrangeu doenças agrupadas em 8 categorias: hipertensão, profilaxia da malária, asma, rinite alérgica, dermatite alérgica, outras manifestações alérgicas, hiperlipidemias e desordens no sistema digestivo. Além dessas categorias, também foram avaliados alguns fármacos de interesse operacional.

Destaca-se do Relatório do WG26, a título de exemplificação, os quadros a seguir que apresentam alguns dos resultados registrados em relação às aplicações da farmacoterapia, anteriormente comentadas para o tratamento de doenças crônicas na clínica médica (hipertensão, alergia, gastroenterologia, lipidemias) assim como para o uso operacional (combate à fadiga operacional e profilaxia da malária).

Base de dados WG 26: Farmacoterapia na clínica médica de doenças crônicas na equipagem militar

Legendas comuns a todos os quadros:

1 - Países:

Be - Bélgica

Ca - Canadá

Cz - República Tcheca

Fr - França

GB - Grã Bretanha

Ge - Alemanha

Gr - Grécia

Hun - Hungria

It - Itália

Ne - Países Baixos

Pl - Polônia

Sp - Espanha

USA - Estados Unidos

2 - Critérios de uso definidos:

U - Usado na equipagem;

U* - Usado na equipagem com recomendações ou restrições

P - Proibido o uso na equipagem

Em branco - Não há definição ou experiência de uso

a – Hipertensão

Fármacos	Países												
	Be	Fr	GB	Ge	Gr	It	Ne	Sp	USA	Ca	Cz	Hu	Pl
Alfa-1 bloqueadores	P	P	P		P	P	P		P	P			
Atenolol	U	U	U*	U	U*	U	U*	U*		U*	U		
Metoprolol	P	U		U		U	U*			U*	U		U
Propranolol	P					U	P			P			U
Captopril	U	U		U	U	U	U*	U					U
Enalapril	U	U	U*	U	U	U	U*	U		U	U		
Lisinopril	U	U	U*	U	U	U	U*	U	U	U			
Ramipril	U	U		U	U					U	U		
Amlodipina	U*	U*	U*		U*	U	P				U		U
Diltiazem	U*			U		U	P	U			U		U
Nifedipina	U*			U		U	P						
Verapamil				U		U	P				U		U
Espironolactona	U*				F	U							U
Furosemida	P	P				P	P	P					U
Hidroclorotiazida	U	U	U	U	U	U	P	U	U	U	U		U
Tiazidas	U	U	U	U	U	U		U	U	U	U		U

Quadro 1: Fármacos anti-hipertensivos e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001),

b – Alergias (rinite alérgica)

Fármacos	Países												
	Be	Fr	GB	Ge	Gr	It	Ne	SP	USA	Ca	Cz	Hun	PI
Beclometasona	U	U	U*	U		U	U	U	U	U			
Budesonida	U	U	U*	U	U		U	U	U	U			
Cetirizina	U	U*	P	P		U	P	U	P	U*			
Cromoglicato dissódico	U	U	U	U		U	U	U	U	U	U		
Flunisolida		U				U	U		U	U	U		
Fluticasonepropionato	U				U		U	U	U	U			
Levocabastina				U*			U			U	U		
Loratadina	P	U*	U	U*	U	U	U*	U	U	U			
Nafazolina	U	U				U				U			
Oximetazolina	U	U				U	U	U	U*	U			
Descongestionantes Esteroides		U	U	U		U		U*		U			
Terfenadina	P	P	P	P			P			P			
Triamcinolone	U	U						U*	U	U			U
Xilometazolina		U		U		U	U			U			U
Prednisolona(oral)		P	U				U*		P				

Quadro 2: Fármacos para tratamento da rinite alérgica e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

c – Gastroenterologia

Fármacos	Países												
	Be	Fr	GB	Ge	Gr	It	Ne	SP	USA	Ca	Cz	Hun	PI
Anti-ácidos	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U	U		U
Bismuto (subsalicilato)	P			U		U			U	U			U
Butilescopolamina	P	P		P		P	P			P			U
Cimetidina	P	U		U*		U	U*	U		U	U		U
Cisaprida	P	P		P		U	P	U	P	P	U		
Codeína		P	U*	P		P	P	U*	P	P			U
Difenoxilato	P		P					U*			U		
Doxiciclina		U		U	U	U	U		U	U			U
Famotidina	U	U		U"		U	U*	U		U			U
Loperamida	U	U	U*	U"		U	U	U*		U	U		U
Mebeverina	U	U		U		U	U	U					
Mesalazina	U	U*	U*	U	U*	U*		U*	U	U			
Metoclopramida	P	P		U*		P	P	U*	P	P			U
Omeprazol	U	U	U*	U*	U	U	P	U	U*	U	U		
Ranitidina	U	U	U*	U*	U	U	U*	U	U	U			U
Sucralfato	P	U		U		U	U	U	U	U			
Sulfasalazina	U	P		U		P	U*	U*	U	U*			U

Quadro 3: Fármacos empregados na gastroenterologia e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

d – Dislipidemias

FÁRMACOS	PAÍSES												
	BE	FR	GB	GE	GR	IT	NE	SP	USA	CA	CZ	HUN	PL
Atorvastatina		U							U				
Colestipol	P			U			U	U	U				U
Colestiramina	P	P	U*	U	U	P		U	U	U			U
Fenofibrato	U	U		U		U				U	U		P
Fluvastatina	U	U		U		U		U		U	U		
Gemfibrozil	U	U		U		U	U		U*	U	U		
Lovastatina				U*		U		U	U	U	U		
Ácido Nicotínico	P			P					P	U*			U
Omega 3 Oleo		U								U			
Pravastatina	U	U	U*	U	U	U	U	U	U	U	U		
Resinas		P						U	U	U			
Sinvastatina	U	U		U*	U*	U	U	U		U	U		U

Quadro 4: Fármacos para tratamento de dislipidemias e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Base de dados WG 26: Farmacoterapia para uso operacional na equipagem militar

a - Profilaxia da Malária

Fármacos	Países												
	Be	Fr	GB	Ge	Gr	It	Ne	Sp	USA	Ca	Cz	Hun	Pl
Cloroquina	U	U		U	U	U	P	U	U	U			
Cloroquina &proguanil	U	U		U			P	U					U
Doxiciclina	U	U				U	U		U	U			U
Mefloquina	P	P	P	P	U	U	P		P				
Primaquina								U	U	U			
Proguanil	U			U		U	U	U					U

Quadro 5: Fármacos para a profilaxia da malária e critérios de uso na equipagem militar em países membros da OTAN. Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

b – Outras indicações de interesse operacional: controle da fadiga: manutenção da vigília e indução do sono, efeitos da desincronização circadiana (Jet-lag), prevenção da cinetose de movimento (dados da França e dos EUA).

Medicamentos de uso operacional - País: França

Objetivo Operacional	Controle da fadiga: manutenção da vigília em operações sustentadas	Controle da fadiga: manutenção da vigília e terapia “jet-lag”	Terapia “Jet-lag” Efeitos da desincronização circadiana	Controle da fadiga: indução do sono	
				Operações sustentadas / continuadas	Operações sustentadas / continuadas
Crítérios de uso	Operações de guerra sem possibilidade de repouso e situações de sobrevivência	Operações de guerra sem possibilidade de repouso e situações de sobrevivência	Rápido deslocamento entre fusos horários	Operações sustentadas / continuadas	Operações sustentadas / continuadas
Fármaco	Modafinil	Cafeína de liberação prolongada	Melatonina e agonistas	Zolpidem	Temazepam
Dose permitida para equipagem	100 – 600 mg / dia	300 – 600 mg / dia	5 mg (Melatonina)	5 mg	Não informado
Duração aceitável de uso	48 horas	48 horas	A ser definido	Nenhuma administração prolongada	Não informado
Restrições no uso repetido	Nova dose após o período de 15 horas do uso, incluindo no mínimo 8 horas de sono	A ser definido	A ser definido	Nenhuma administração prolongada	Não informado
Necessidade de testes prévios em solo	Desejável, mas não obrigatório	Desejável, mas não obrigatório	A ser definido	Altamente recomendável	Não informado
Restrições operacionais em vôo	Não há	Não há	A ser definido	6 horas entre a tomada e a decolagem	Não informado
Necessidade de acompanhamento registrado	Desejável, mas não obrigatório	Desejável	A ser definido	Desejável	Não informado
Experiência no uso operacional na equipagem	7 anos	Em estudo	Em estudo	Em estudo	Não informado
Interações medicamentosas	Pode reduzir efeito de contraceptivos hormonais e uso restrito em hipertensos	A ser avaliado	Não informado	Evitar outro medicamento psicotrópico	Não informado
Situação atual de uso	Em uso	Em estudo	Em estudo	Em estudo	Não mais usado

Quadro 6: Medicamentos de uso operacional na equipagem militar e respectivos critérios e indicações definidos na França . Fonte: Medication Database (LAM, 2001).

Medicamentos de uso operacional - País: Estados Unidos

Objetivo Operacional	Prevenção da cinetose de movimento em alunos	Controle da fadiga: manutenção da vigília em operações sustentadas	Controle da fadiga: indução do sono	
			Posicionamento entre fusos horários, autorizado pelo Médico de operações	Posicionamento entre fusos horários, autorizado pelo Médico de operações
Critérios de uso	Alunos em que a cinetose é resposta condicionada	Aeronaves monopiloto, apenas em vôos com mais de 8 horas, aprovado para missões individuais pelo Diretor de operações	Posicionamento entre fusos horários, autorizado pelo Médico de operações	Posicionamento entre fusos horários, autorizado pelo Médico de operações
Fármaco	Escopolamina	Dextroanfetamina	Temazepam	Zolpidem
Dose permitida para equipagem	1,5 mg, 4 horas antes do vôo	5 mg no início da fadiga e 5 mg a cada 4 horas até o pouso	15 a 30 mg	10 mg
Duração aceitável de uso	Até o 3º vôo antes do vôo solo	Conforme a duração da missão	Não mais que 7 dias consecutivos	Não mais que 7 dias consecutivos
Restrições no uso repetido	Até o 3º vôo antes do vôo solo	Não previsto – apenas para uso estratégico	Não mais que 20 dias num total de 60 dias	Não mais que 20 dias num total de 60 dias
Necessidade de testes prévios em solo	Não há	5 mg pelo menos em um dia seguido por outra dose 4 horas após	Teste de solo em dose única	Teste de solo em dose única
Restrições operacionais em vôo	Apenas para alunos acompanhados do instrutor, até o 3º vôo antes do solo.	Não usar em outros tipos de missão. Uma vez iniciado o uso manter até o pouso.	Vôo liberado não antes que 12 horas após a última dose	Vôo liberado não antes que 12 horas após a última dose
Necessidade de acompanhamento registrado	Registro no prontuário médico do aluno	Questionário e debrief pós missão	Registrar efeitos pós uso	Registrar efeitos pós uso
Experiência no uso operacional na equipagem	Mais de 15 anos	Mais de 15 anos	Mais de 15 anos	Mais de 1 ano
Interações medicamentosas	Não informado	Não informado	Não há	Não há
Situação atual de uso	Em uso	Não mais usado. Uso potencial	Em uso	Em uso
Observações	Apenas quando há resposta condicionada, preferir a adaptação pela exposição	Potencialmente aprovado para uso sob critérios	Prefere-se o uso do Zolpidem	Prefere-se o uso do Zolpidem

Quadro 7: Medicamentos de uso operacional na equipagem militar e respectivos critérios e indicações definidos nos Estados Unidos . Fonte: Medication Database (LAM, 2001)

1.5. Uso de medicamentos pela tripulação militar – perspectivas

A literatura pesquisada e apresentada mostra com clareza a necessidade de que sejam abertos novos horizontes em relação à abordagem brasileira do assunto em tema – a relação da farmacoterapia com a atividade aérea militar e a expansão do arsenal terapêutico disponível para a prática da medicina aeroespacial.

Assim sendo, foi explicitada a visão do segmento aeromédico brasileiro para o assunto e, a seguir, apresentou-se uma leitura da pesquisa internacional que teve como referencial o material consolidado a partir de trabalhos da área de medicina de aviação militar de países membros da OTAN, amostrada pelo Grupo de Trabalho WG26.

Apresentou-se sinteticamente sob a forma de quadros, exemplos do emprego de medicamentos na tripulação militar coletados pelo Grupo de Trabalho citado, tanto no caso de medicamentos de uso continuado, utilizados na clínica médica de males crônicos, quanto em relação aos medicamentos ditos “operacionais”, aplicados no sentido da efetividade da missão aérea militar.

No caso dos medicamentos “operacionais”, cabe repetir que qualquer alteração induzida pelos fármacos nos aviadores, mesmo as sutis, são certamente de interesse e críticas, reforçando-se a idéia de que, como regra, a experiência e a literatura médica indicam que as questões de eficácia e de segurança são sempre prioritárias.

Desse modo, a linha de pensamento que conduz a investigação parte de uma abordagem cautelosa para o assunto, acatando a preocupação identificada no Sistema de Saúde da Aeronáutica, e evolui, à luz do atual senso internacional, tendo em vista uma análise mais abrangente no sentido da busca do incremento da eficácia operacional do militar do COMAER no ambiente aeroespacial, especialmente no que tange ao controle dos efeitos da privação do sono comuns no contexto das operações aéreas militares de natureza continuada e sustentada.

CAPÍTULO 2 - A FARMACOTERAPIA COMO OPÇÃO NO CONTROLE DOS EFEITOS DA PRIVAÇÃO DO SONO NA AVIAÇÃO MILITAR

Na temática militar, novos e crescentes desafios se descortinam para o gerenciamento do fator humano tendo em vista alcançar e conservar efetivamente a saúde, a segurança e a performance dos indivíduos.

Nesse contexto, nos cenários da guerra deflagrada, nos casos de acionamento em operações de conquista e manutenção da paz e, mesmo, em ações humanitárias, comumente são caracterizadas situações onde são impostos ritmos irregulares de trabalho e descanso além de ser exigido pleno nível de desempenho a qualquer hora do dia ou da noite, causando a privação ou a fragmentação dos períodos de sono.

As operações militares em geral e, particularmente, as operações aéreas militares de combate se caracterizam pela necessidade de serem mantidos permanentemente altos níveis de performance em ambientes e condições extremas e fortemente estressantes. Assim, o desempenho exigido dos aviadores militares, que prevê a constante necessidade de estar preparado para a pronta-resposta e a rápida mobilização, é afetado e negativamente influenciado por fatores ligados à natureza do “Teatro de Operações” como mudanças em horários planejados, privação do sono, realização de vôos individuais de longa duração e a ocorrência de padrões irregulares de ciclos de descanso/ atividade.

O Capítulo 2 aprofunda o estudo da farmacoterapia aplicada à tripulação militar, apresentando o emprego de medicamentos como opção para o controle dos efeitos da privação do sono, impactantes no desempenho operacional na aviação militar.

Desse modo, ao compor o contexto de que o sucesso e a efetividade da missão nas operações aéreas militares dependem, substancialmente, de preservar a tripulação, principalmente tendo em vista a realidade do combate em cenários onde são impostos ritmos irregulares de trabalho e descanso causando a privação ou a fragmentação dos períodos de sono, passa-se a expor os fundamentos teóricos que embasam as medidas de controle e gerenciamento dos ciclos sono/ vigília.

2.1 O gerenciamento do sono/ vigília na aviação militar

Durante as operações militares é freqüente a ocorrência de situações que resultam em longos períodos de vigília, prontidão e alerta que se traduzem em oportunidades imprevisíveis e ritmos irregulares no controle dos momentos de tarefa e de descanso. Nessas condições, o gerenciamento dos ciclos de sono e de vigília dos militares é um dos grandes desafios que se colocam ao planejador militar na busca do sucesso da missão assim como ao médico militar na manutenção das condições de segurança e da saúde do fator humano envolvido.

Assim, torna-se parte indispensável das ações de planejamento empregadas na aviação militar o gerenciamento dos ciclos sono/ vigília da tripulação. Nesse sentido, verifica-se que diferentes estratégias são adotadas para a manutenção da eficácia operacional.

Cabe, então, esclarecer a abordagem que se aplica para relacionar a privação do sono imposta ao militar, no cenário da guerra ou nas situações onde são impostos ritmos irregulares de trabalho e descanso, com seus efeitos deletérios de fadiga e de sonolência. Para tal, inicialmente, faz-se necessário definir e contextualizar os principais conceitos abordados.

2.2 Privação do sono, fadiga e sonolência

O ciclo “sono – vigília” faz parte do conjunto dos ritmos biológicos. É um ritmo circadiano, uma vez que o período do ciclo dura em torno de 24 horas. Cada indivíduo tem uma necessidade própria de um determinado número de horas de sono. Algumas pessoas necessitam de 5 horas de sono por dia, enquanto que outras precisam de 10 horas. De um modo geral, para a maioria das pessoas são necessárias entre 7 a 8 horas, numa distribuição estatística que graficamente se comporta como uma curva de Gauss com média em 7,5 horas (LAGARDE, 2002).

A privação do sono pode ser considerada a condição na qual o organismo é impedido de adormecer, de modo agudo ou crônico, por um período maior do que o considerado normal para o ciclo circadiano - 16 horas despertado e 8 horas de sono, num transcorrer diário (PIGEAU, 2002). Além disso, privar um indivíduo do sono significa em mantê-lo sem uma das condições para o normal funcionamento do organismo humano.

Em condições normais, não são comuns as jornadas de trabalho que combinam situações de privação do sono com uma atividade cognitiva contínua. Por outro lado, quando essas condições ocorrem, elas são acompanhadas por uma queda crescente e cumulativa na performance individual que pode atingir níveis críticos.

A esse respeito, Pigeau (2002) cita que

enquanto que cenários envolvendo total privação do sono combinada com trabalho cognitivo contínuo não são comuns, quando eles ocorrem são acompanhados por uma perda na performance que pode ser inaceitavelmente alta (30% após a primeira noite e 60% após a segunda noite).

Nesse sentido, em relação a atividades que demandam alto nível de desempenho cognitivo e vigilância, como a aviação militar, uma perda quase total da prontidão operacional pode resultar de um período de 2 a 3 dias de privação do sono (CALDWELL J.A.; CALDWELL J.L.; DARLINGTON K, 2003; CALDWELL J.A.; CALDWELL J.L., 2005).

Apesar de existirem questões acerca do exato propósito do sono, há a observação comum de que ao se permanecer sem dormir precipitam-se as sensações de sonolência e de fadiga que, por sua vez, podem ter conseqüências secundárias na performance e no comportamento.

Esquemáticamente, pode-se ilustrar que

PRIVAÇÃO DO SONO → SONOLÊNCIA + FADIGA

Os termos “fadiga” e “sonolência” muitas vezes são confundidos entre si. Nesta pesquisa, adotam-se as definições apresentadas por autores como Pigeau (2002), que aplicam o termo “fadiga” como sendo a “diminuição da habilidade de funcionamento do córtex pré-frontal quando sofre da privação do sono”. O mesmo autor define a “sonolência” para descrever a “propensão para cair no sono” que é associada aos ritmos circadianos.

Observa-se, ainda, que a sonolência se torna perigosa devido aos seus efeitos negativos no desempenho de tarefas que exigem alerta, vigilância e resposta rápida (como no caso da pilotagem e do monitoramento de sistemas de segurança). No caso da fadiga, há comprometimento das tarefas que exigem altos níveis de

atividade cognitiva e meta-cognitiva, ou seja, que envolvem o aprendizado e o conhecimento de estados e processos.

A fadiga tem sido evidenciada como um problema na aviação em geral, assumindo proporções relevantes na aviação militar onde tem sido relacionada com erros de desempenho e acidentes aéreos. Nesse sentido, Caldwell, Prazinko e Caldwell (2002) citam que

Do ponto de vista da aviação militar, Ramsey e McGlohn (1997) notam que 25% dos acidentes “Classe A”¹⁶ em operações aéreas noturnas táticas da Força Aérea foram atribuídos à fadiga entre 1974 e 1992, e 12,2% do total de erros “Classe A” na Aviação Naval foram resultado de fadiga da tripulação nos anos de 1977 a 1990. Além disso, o Centro de Segurança do Exército Americano (2000) indica que 4% dos erros totais no exército, de 1990 a 1999, são associados com a fadiga da tripulação.

Assim, no meio militar, a compreensão dos efeitos da privação do sono na performance e mesmo no estado de consciência plena e vigilância se mostra fundamental, especialmente ao se considerar o planejamento e o gerenciamento das missões nos cenários da guerra moderna, como será visto a seguir.

2.3 A privação do sono, a fadiga e a sonolência em operações aéreas: o caso das operações continuadas e sustentadas

A realidade praticada pela Força Aérea Americana (USAF) e por demais Forças Aéreas de países membros da Organização do Tratado do Atlântico Norte (OTAN), quanto ao contexto operacional de combate aéreo, define a prática de operações militares sustentadas, de longa duração, efetivamente empregadas como estratégias de indução de fadiga ao adversário, de modo a minimizar ou a eliminar sua capacidade de recuperação. Essas estratégias têm sido consideradas comprovadamente eficazes, no entanto, podem agir contra as próprias forças, a menos que seja adotado um adequado gerenciamento contra a perda de sono da tropa amiga (LAGARDE, 2002; CALDWELL J.A.; CALDWELL J.L., 2005).

Em exemplos de guerra no mundo nas últimas décadas, como o caso da Guerra do Golfo (1990/1991) e o conflito no Kosovo (1999), foram desenvolvidas e ganharam destaque dois tipos de operações militares: as operações continuadas

¹⁶ Os acidentes “Classe A”, segundo a classificação de acidentes militares nos EUA, impactam em perdas maiores que US \$ 1 Milhão, destruição do equipamento ou morte/ incapacidade permanente do indivíduo.

(Continuous Operations – CONOPS) e as operações sustentadas (Sustained Operations – SUSOPS).

Ambas as definições se referem aos aspectos da intensidade das operações militares assim como em relação a sua duração no tempo. Assim, as CONOPS são operações militares caracterizadas por conflitos de relativa baixa intensidade, em um longo período de tempo (muitas semanas ou meses). Por sua vez, as SUSOPS são operações militares caracterizadas por conflitos de intensidade muito alta, limitados no tempo (um ou poucos dias).

Em relação aos aspectos fisiológicos dessas operações, considera-se que nesses casos é possível evidenciar modelos a serem adotados em relação ao descanso dos militares envolvidos, especialmente considerando-se o gerenciamento dos períodos de sono.

Nesse sentido, as CONOPS possibilitam períodos de sono, mas não durante todo o tempo da noite, sem um período ideal de descanso de oito horas. As SUSOPS, por sua intensidade, de um modo geral, não possibilitam períodos de sono (LAGARDE, 2002).

Lagarde (2002) comenta que “em ambos os casos, esse dois tipos de operação induzem a fadiga, às vezes devido à desincronização – Jet-lag, à perda de sono, à intensa atividade física, ao stress e, por vezes, devido à combinação de todos esses parâmetros”.

Assim, as operações militares de um modo geral e especialmente as de natureza continuada e sustentada se caracterizam por períodos prolongados de vigília e estado de alerta permanente, além de padrões irregulares de tempo para descanso/ atividade. Essas situações não naturais causam freqüentes débitos agudos ou acumulados de perda de sono que conduz a níveis perigosos de sonolência e de queda na performance operacional.

Desse modo, o gerenciamento do sono/ vigília durante as operações CONOPS e SUSOPS se mostra uma necessidade para que seja mantida a capacidade operacional dos militares envolvidos, assim como para garantir níveis de segurança das tripulações nos casos de operações aéreas realizadas nessas condições.

Entretanto, o impacto na capacidade operacional do militar varia e se vincula a características individuais, que precisam ser inicialmente observadas e consideradas.

2.4 Diferenças individuais na viglância e na performance decorrentes da privação do sono

Apesar de que a privação do sono, o horário e duração da tarefa serem considerados entre os fatores causais mais importantes da queda da performance, os níveis de viglância são significativamente influenciados por características individuais.

A verificação das diferenças individuais, se há relação e qual a extensão da relação com variações específicas na viglância e na performance, pode ser muito importante na orientação de bons critérios de escolha na seleção do pessoal a ser envolvido em atividades prolongadas, sustentadas por longas horas ou com atividade repetitiva e monótona.

Em relação às diferenças individuais nos estados de viglância e performance, Casagrande (2002) cita que pode ser feita uma distinção entre o que chama de “diferenças individuais temporárias” e as “diferenças individuais permanentes”. Entre as primeiras, cita as estratégias adotadas em diversas técnicas de aprendizado e treinamento para adaptação ao trabalho continuado, em horário não usual e sob stress, assim como a adaptação e flexibilização de hábitos do sono e os métodos de aperfeiçoamento das condições ambientais. Além disso, aponta as condições físicas e de saúde e suas relações com os ritmos circadianos. Entre as características permanentes, caracteriza os indivíduos como “sonolentos” ou “alertas”, assim como “matinais” ou “noturnos”, segundo seus hábitos e características inatas.

Casagrande (2002) conclui afirmando que

Para se encontrar quais características individuais podem garantir a melhor adaptabilidade para as operações sustentadas e para os esquemas não usuais de descanso/ atividade é essencial determinar: a) quais parâmetros fisiológicos, comportamentais e/ou psicológicos são úteis para definir a “dimensão da adaptabilidade”; e b) quais traços individuais podem permitir prever a adaptabilidade adequada. Ao se avaliar tanto a “adaptabilidade” quanto os “traços individuais” é preciso levar em conta variáveis psicológicas, subjetivas, comportamentais, psicofisiológicas e cronobiológicas, usando abordagens estatísticas multivariadas com grande amostragem (estima-se serem necessárias 12 observações para cada variável considerada). Se pudermos superar essas limitações, então será possível escolher os melhores critérios de seleção do pessoal envolvido nas operações continuadas/ sustentadas, além de identificar aqueles que correm maior risco de perdas no estado de viglância e em erros na performance, de modo a adotar as medidas preventivas necessárias.

Assim, uma vez comentada a relevância de se considerar a influência de características diretamente relacionadas à individualidade do fator humano, é possível avançar na identificação das diversas estratégias usadas no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília segundo o interesse do planejamento militar.

2.5 Estratégias para o gerenciamento do sono/ vigília em operações aéreas

Diversas estratégias de gerenciamento do estado de alerta podem minimizar os efeitos adversos decorrentes da perda do sono e da dessincronização nos ritmos circadianos presentes nas rotinas da atividade aérea militar, permitindo ajustes operacionais que visem à manutenção da condição necessária de vigilância e de performance.

Não há uma abordagem única e completa que possa minimizar e compensar totalmente os efeitos da sonolência e da queda na performance tipicamente registrada ao longo das tarefas noturnas e das situações onde são impostos ritmos irregulares de trabalho e descanso causando privação ou fragmentação dos períodos de sono.

Assim sendo, no planejamento militar, somente uma combinação de estratégias pode fornecer maior potencial para otimizar e garantir o estado de alerta e os níveis de performance.

No sentido de promover a manutenção da performance operacional e efetivamente contrastar com os efeitos adversos decorrentes da privação do sono observam-se diversas possibilidades de estratégias a serem empregadas, das quais se destacam:

- a seleção de indivíduos para as tarefas segundo suas características pessoais (indivíduos “matinais” ou “noturnos”, “alertas” ou sonolentos);
- o uso programado de curtos períodos de “sono profilático” antes de longos períodos de tarefa;
- o uso de “cochilos estratégicos” no transcorrer da tarefa;
- a adoção de condutas e tratamentos e de exercícios para a manutenção da saúde, do estado e da capacidade física (distúrbios crônicos, alimentação, resistência física);

- o uso de técnicas de adaptação às tarefas noturnas e às variações ambientais no sono (luminosidade, temperatura e sons);
- a realização de treinamentos para a aprendizagem e o desenvolvimento de flexibilidade nos hábitos de sono assim como na habilidade de superar a sonolência; e
- o emprego de farmacoterapia de modo adicional a outras medidas e nos casos onde se mostra a única medida efetiva possível no contexto operacional (regimes de missões múltiplas e seqüenciais, sob tensão e ataque).

Naturalmente, é consenso que o antídoto mais potente para combater a perda do sono é dormir. A questão que muitos pesquisadores discutem é: o quanto de sono é necessário, e como gerenciar os períodos de sono sob condições da guerra e segundo a necessidade das missões operacionais?

Como apresentado no Capítulo 1, a busca de tecnologias na área dos medicamentos para o incremento da performance e da segurança humana no meio militar além do controle e combate de riscos ambientais, pode ser verificada em trabalhos de pesquisa acerca da farmacoterapia aplicada no apoio do fator humano na atividade aeroespacial, como ocorre em laboratórios das forças armadas de diversas nações como nos Estados Unidos da América (EUA) e em outros países membros da Organização do Tratado do Atlântico Norte (OTAN).

Dentre as várias estratégias citadas, neste trabalho amostra-se para estudo o emprego da farmacoterapia no gerenciamento do sono/ vigília em operações continuadas e sustentadas no contexto do controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar.

2.6 Opções farmacológicas para o gerenciamento do sono/ vigília na aviação militar

Considerando as pesquisas aeromédicas dos laboratórios militares consultados nas principais bases de dados analisadas, identifica-se o emprego de medicamentos hipnóticos (“No Go Pills”) assim como de estimulantes (“Go Pills”) como contramedida utilizada para o gerenciamento do sono/ vigília no conjunto de ações de controle dos riscos decorrentes das missões de guerra de longo termo,

noturnas ou com restrição de períodos de sono, especialmente no contexto das missões aéreas operacionais.

Nesse sentido, diversos trabalhos de pesquisa foram identificados e registrados (CORNUM; CALDWELL; CORNUM, 1997; SALTZGABER; MILLER, 2003; WHITMORE, 2003; CALDWELL, 2003a; CALDWELL, 2003b; SCHULTZ; MILLER, 2004; CALDWELL J.A.; CALDWELL J.L., 2005; MILLER, 2005).

Assim, cita-se, como exemplo, os pesquisadores James Miller, John Caldwell e J. Lynn Caldwell, que participam do Air Force Research Lab.

Miller (2005) em seu trabalho “Operational Risk Management of Fatigue Effects” aponta:

Quando o sono adequado não pode ser usado para conter a fadiga, então deve ser considerado o uso de adjuvantes “Go” e “No Go”, incluindo ajustes de horários e programações e adjuvantes farmacológicos. Estes adjuvantes servem para reduzir a severidade dos efeitos da fadiga ou da exposição para os riscos decorrentes da fadiga.

No trabalho “Fatigue in Military Aviation: an Overview of U. S. Military-Approved Pharmacological Countermeasures”, John A. Caldwell e J. Lynn Caldwell (2005) abordam o emprego de contramedidas farmacológicas no combate e no controle da fadiga operacional, comentando as estratégias e os protocolos adotados na aviação militar dos Estados Unidos da América, discorrendo acerca dos medicamentos empregados tanto para a promoção do sono, quanto para a melhoria do estado de alerta. Tecem, ainda, considerações quanto a precauções para o uso da terapia com hipnóticos e com estimulantes, enfatizando que “aos pilotos militares nos EUA nunca é exigido o uso de qualquer tipo de hipnótico ou de estimulante”

No trabalho em pauta, Caldwell e Caldwell (2005) comentam o contexto operacional de combate aéreo, citando a realidade praticada pela Força Aérea Americana, onde as operações militares sustentadas, de longa duração são efetivamente empregadas como estratégias de indução de fadiga ao adversário, de modo a minimizar ou a eliminar sua capacidade de recuperação. Comentam que estas estratégias têm sido comprovadamente eficazes, no entanto, podem agir contra as próprias forças, a menos que seja adotado um adequado gerenciamento contra a perda de sono da tropa amiga.

Concluindo, os autores registram:

Ao se considerar o uso de medicamentos como auxiliares nos contextos operacionais, os seguintes pontos devem ser tomados em consideração: 1) os medicamentos não são substitutos para uma boa programação de trabalho/ descanso; 2) os compostos promotores do sono e os indutores do estado de alerta não devem ser administrados indiscriminadamente ao pessoal ou na ausência de uma adequada supervisão médica; e 3) no que se refere às situações desprovidas de oportunidades de sono, não há nenhum fármaco que seja capaz de adiar indefinidamente a necessidade fisiológica básica de 8 horas diárias de sono sossegado. Entretanto, claramente há circunstâncias que garantem o uso operacional de contramedidas farmacológicas contra a fadiga e, nestas situações, propriamente administradas e corretamente supervisionadas as terapias medicamentosas podem aumentar tanto a segurança quanto a eficácia do pessoal da aviação militar (CALDWELL J.A.; CALDWELL J.L., 2005).

Ainda nesse sentido, pode ser comentado o trabalho “Fatigue Management for Aerospace Expeditionary Forces Deployment and Sustained Operations”, de Michael A. Leclair (2001), publicado no Air Command and Staff College - Air University, da Maxwell Air Force Base, Alabama. No trabalho, são apresentadas contramedidas não farmacêuticas assim como as farmacêuticas atualmente em uso para o combate da fadiga, sendo destacados aspectos referentes aos fármacos hipnóticos temazepam e zolpidem, assim como os estimulantes dextroanfetamina cafeína e nicotina. São ainda apresentadas contramedidas em estudo para o futuro, que incluem a aplicação dos fármacos melatonina, tirosina e pemoilina.

Desse modo, serão abordadas a seguir, as classes terapêuticas de medicamentos envolvidas no gerenciamento do sono/ vigília (hipnóticos e estimulantes do sistema nervoso central), assim como serão apresentados exemplos dos principais fármacos atualmente em uso.

2.6.1 Medicamentos hipnóticos

Ao discorrerem sobre o uso de medicamentos no controle da fadiga operacional, Caldwell e Caldwell (2005) comentam que diversas formas de gerenciamento da fadiga operacional são praticadas, incluindo o controle e a limitação do tempo das missões, a garantia de elevados níveis de capacidade física e a prática de curtos períodos de exercício, mas que nenhuma dessas medidas se prova particularmente efetiva por si própria.

Citam que paradas programadas na atividade são úteis para períodos curtos (15-25 min), mas que não são efetivas para períodos mais longos. A respeito do emprego de “cochilos estratégicos”, relatam que estes podem ser particularmente proveitosos, mas lembram que nos ambientes operacionais o sono natural de

qualquer duração é difícil de ser oportuno. Nesses casos, os autores indicam que as técnicas farmacológicas de gerenciamento do sono podem ser proveitosas.

Na escolha de medicamentos indutores do sono para aplicação na aviação militar, é importante considerar as características farmacocinéticas (sua velocidade de absorção, distribuição e tempo de eliminação do organismo), além de serem buscados efeitos residuais ausentes ou mínimos. Observa-se, ainda, que não é previsto o uso continuado por mais de 7 dias, associado à possibilidade de tolerância ou dependência. Além disso, nas situações de alerta e prontidão, não deve ser feito o uso dos medicamentos hipnóticos (NICHOLSON; STONE; TURNER, 2001; STONE, 2002; CALDWELL; CALDWELL, 2005).

Caldwell e Caldwell (2005) destacam compostos indutores do sono, cujo uso limitado é aprovado na Força Aérea e no Exército dos Estados Unidos, nos casos onde não há o ambiente mínimo que permita o sono, quando o estado do indivíduo é inconciliável como o sono (excitação excessiva, apreensão ou ansiedade) ou quando a oportunidade que surge para o sono ocorre um momento incompatível em termos biológicos com os ritmos circadianos. Resumem, frisando, que os agentes promotores do sono podem ser úteis nos contextos operacionais onde há problemas com a iniciação ou com a manutenção do sono. Dentre os medicamentos aprovados, os autores avaliam os fármacos temazepam, zolpidem e zaleplon.

Algumas características de interesse dos fármacos citados, relacionadas às suas cinéticas de absorção, distribuição, metabolização e eliminação e úteis na definição de doses conforme o tempo previsto de sono, são:

- **Temazepam (Restoril®) – Dose: 15 - 30 mg**
Melhor escolha para otimizar períodos de 8 horas de sono (fora do ritmo circadiano)
Tempo médio de meia-vida: 9 horas
- **Zolpidem (Ambien®) – Dose: 5 - 10 mg**
Melhor escolha para períodos curto a moderado: 4 – 7 h de sono
Tempo médio de meia-vida: 2,5 horas
- **Zaleplon (Sonata®) – Dose: 5 - 10 mg**
Melhor escolha para períodos curtos: 2 a 4 h de sono
Tempo médio de meia-vida: 1 hora

Quanto às precauções para o uso da terapia hipnótica indutora do sono, os autores também alertam que, antes da decisão pelo emprego, o Médico de Esquadrão prescritor, o Oficial de Segurança e o próprio piloto, devem estar cientes quanto aos riscos envolvidos e quanto aos potenciais efeitos colaterais da medicação, entre os quais apontam a queda na performance, lentidão mental e amnésia, associados ao acordar precoce, antes da eliminação da fármaco pelo organismo. Comentam, ainda, da possibilidade de ajustes de posologia assim como da realização de testes de adaptação sob supervisão médica, antes do emprego no ambiente operacional (NICHOLSON; STONE; TURNER, 2001; STONE, 2002; CALDWELL; CALDWELL, 2005).

A outra classe terapêutica de interesse na aviação militar nos casos da necessidade do gerenciamento do estado de vigília é a dos medicamentos estimulantes, como será visto a seguir.

2.6.2 Medicamentos estimulantes

O uso de estimulantes no combate da fadiga operacional em aeronavegantes é também objeto de estudo do pesquisador John Caldwell (2003b), que cita:

A fadiga tem sido identificada como um importante problema operacional tanto para a aviação militar quanto para a civil. A necessidade de períodos extensos de atividade, programas inconsistentes de trabalho/descanso, operações em zonas de múltiplos fusos horários e vôos noturnos se combinam para uma potencial degradação de performance e do estado de alerta na cabine de pilotagem. Tradicionalmente tem se contado com as limitações de tempo-atividade para gerenciar a fadiga do aeronavegante, mas problemas persistem como evidenciado pelo fato de que erros relacionados à fadiga continuam a ocorrer. Por causa disto, deve valer a pena considerar o uso limitado de estratégias alternativas tal como os estimulantes.

Caldwell cita, ainda, que contramedidas não farmacológicas efetivas são freqüentemente difíceis de serem implementadas devido às características da natureza imprevisível da guerra. Entretanto, durante o combate, contramedidas farmacológicas (estimulantes ou “Go-Pills”) podem representar a única alternativa viável para a manutenção da performance do aviador quando a privação do sono é inevitável (CALDWELL, 2003b).

Caldwell e Caldwell (2005) citam que, apesar de estimulantes não serem substitutos para ciclos adequados de trabalho/ descanso, eles podem salvar vidas quando a privação do sono é inevitável, como em ambientes hostis, carga extrema de missões, ataques inesperados do inimigo e outras situações que requerem um

adiamento do momento de repouso. Entre os fármacos estimulantes, destacam que a cafeína, a dextroanfetamina e o modafinil são aprovados para certas operações aéreas pela Força Aérea Americana, sendo que os dois primeiros são aprovados para uso limitado pelo Exército e pela Marinha dos Estados Unidos.

A respeito de alguns aspectos técnicos dos fármacos estimulantes mais empregados podem ser destacados:

- **Cafeína – uso em ampla faixa de doses e apresentações (50 – 800 mg)**
Uso liberado / presente em alimentos / efeitos bem conhecidos
Baixa potência – “usuários habituais”/ baixa eficácia
Em estudo forma de liberação prolongada (300 mg): manutenção de dose na faixa útil
Uso militar nos EUA e na OTAN (França)
- **Dextroanfetamina (Dexedrine®) – Dose: 5 – 20 mg**
Desuso na clínica convencional: uso militar - “off label”
Ação potente / uso militar desde a 2ª Guerra/ muito estudada pela medicina militar
Efeitos (desejados e colaterais) correspondem à dose
É de eleição na USAF/ US Navy/ US Army: eficácia na manutenção da vigília e performance
- **Modafinil (Provigil®/ Stavigile®) – Dose: 100 – 400 mg**
Propriedades “eugregóricas”: eficaz na vigília – alerta. Uso no combate à sonolência.
Poucos efeitos colaterais relatados – efeitos comportamentais
Aprovado para uso na USAF e na França
Poucos estudos no uso militar operacional: uso clínico (sonolência associada à narcolepsia) nos EUA/ Europa / Brasil

Caldwell e Caldwell (2005) descrevem, ainda, que, apesar dos fármacos estimulantes aprovados para o uso na aviação militar serem bastante conhecidos e reconhecidos tanto como seguros como eficazes quando sob correta supervisão médica, os envolvidos devem estar atentos aos seus efeitos colaterais conhecidos

que incluem, entre outros, “aceleração cardíaca, aumento na pressão arterial, boca seca, diarreia, constipação, perda de apetite, dor de cabeça, náusea, redução de libido. Em casos mais extremos e raros relatam, ainda, episódios psicóticos associado ao uso de anfetaminas”.

Em relação ao emprego dos estimulantes, novamente deve ser destacado que todos os autores afirmam que o conhecimento dos riscos decorrentes de efeitos associados, precisa estar claro para todos os envolvidos (Médico de Esquadrão prescritor, Oficial de Segurança e o próprio piloto) antes da decisão pelo seu uso.

2.7 Estudos clínicos do emprego da farmacoterapia no gerenciamento dos ciclos sono-vigília na Medicina Aeroespacial Militar

Aprofundando a leitura a respeito do uso de medicamentos psicoativos na Medicina Aeroespacial Militar, são numerosos e relevantes os estudos clínicos registrados quanto aos resultados da opção farmacológica no combate à fadiga e sonolência em casos reais de emprego operacional.

Nesse enfoque, em relação ao uso de medicamentos psicotrópicos no gerenciamento dos ciclos sono-vigília na aviação militar, incluem-se tanto estudos de natureza observacional em casos de conflito real, quanto ensaios aleatorizados e realizados em voluntários sob condições controladas, contra placebo e com modelos de sigilo de alocação (“cegamento”).

Na busca de evidências clínicas de segurança e de eficácia do emprego da farmacoterapia, assim como no sentido de realizar uma comparação objetiva de diferentes fármacos, o presente trabalho foca, a partir do Capítulo 4, a abordagem da Revisão Sistemática de ensaios clínicos aleatórios, adequada para a avaliação e comparação em casos de tratamento e de prevenção (EL DIB, 2007).

Entretanto, para uma visão mais abrangente do assunto, é importante num primeiro momento discorrer acerca de algumas investigações observacionais identificadas na extensa busca bibliográfica realizada.

Nesse sentido, inicialmente destaca-se o trabalho de Emonson e Vanderbeek (1995) que realizaram um levantamento retrospectivo aplicado a pilotos do Comando Tático Aéreo da USAF que cumpriram missões na “Operação Escudo do Deserto”, primeira fase da Guerra do Golfo, na qual houve o desdobramento desde o território dos EUA para o sudeste asiático e para a região do Golfo Pérsico, assim como na

“Operação Tempestade no Deserto”, fase aguda do conflito ocorrida já no Teatro de Operações (1990-1991).

Nos episódios, o uso da dextroanfetamina pelos pilotos militares era aprovado como uma das medidas do “Programa de Condicionamento das Equipagens” no caso específico da garantia do estado de alerta em estágios críticos das missões. O uso da dextroanfetamina estava condicionado à realização de testes prévios sob a supervisão do médico de esquadrão, limitando-se a doses de 5 mg a cada 4 horas. Os pilotos eram orientados a utilizar o estimulante 30 minutos antes da etapa crítica de vôo, caso se sentissem “excessivamente fatigados”.

Na pesquisa, os investigadores buscaram determinar a extensão e a efetividade do uso do estimulante dextroanfetamina pelos pilotos militares apoiando as missões de vôo sustentado. Na prática, foram elaborados e enviados formulários para cada esquadrão tático que participou das operações aéreas, contendo questões de múltipla escolha acerca de tipo de missões executadas, do uso/ não uso da dextroanfetamina e um campo livre para fosse feita uma narrativa da utilidade de uso do estimulante. Foram sumarizados os dados informados pelos pilotos a respeito do uso dextroanfetamina em diversos tipos de situações: em experiências anteriores nos casos de desdobramentos em tempos de paz, no desdobramento aéreo que precedeu e durante a “Operação Escudo do Deserto”, e nas operações de combate aéreo durante a “Operação Tempestade no Deserto”.

Os resultados mostraram que, em desdobramentos em tempos de paz (vôos transmeridionais de longa distância) o uso da dextroanfetamina não foi freqüente: 43% de 405 respostas relatam o uso ao menos uma vez. Todos que registraram o uso, porém, consideraram o estimulante “benéfico”, quando não “essencial” para a missão. Foram feitos 5 registros de efeitos colaterais do medicamento, apontando agitação (2 casos), leve demora nos tempos de reação (2 casos) e dor estomacal (1 caso).

No desdobramento aéreo dos EUA até a região do conflito que precedeu a “Operação Escudo do Deserto”, foram realizados vôos de até 15 horas sem escalas e através de 7 ou mais fusos horários, contando com múltiplos reabastecimentos em vôo (entre as aeronaves mobilizadas, os A-10 não dispunham de “piloto-automático”). Nesse episódio, 80% dos 329 pilotos que participaram das missões elegeram levar a dextroanfetamina nos vôos e, entre esses, 80% efetivamente tomaram o medicamento durante a missão, resultando numa média geral de uso de

65%. Daqueles que utilizaram o estimulante, 97% consideraram o medicamento “benéfico” ou “essencial” na missão, não tendo sido relatado nenhum caso de efeito colateral.

Nas missões de combate da “Operação Tempestade no Deserto”, 192 dos 335 pilotos que responderam ao questionário (57%) fizeram uso da dextroanfetamina. O uso em alguns tipos de missão (Patrulha de Combate Aéreo) foi elevado (24 de 25 pilotos, 96%) enquanto que em outros casos, de vôos mais curtos e missões uma vez ao dia com possibilidade de rodízio das equipagens, o uso foi reduzido (1 de 30). Assim, o levantamento mostrou que o uso da dextroanfetamina variou conforme o tipo de missão. Mostrou, também, que dos pilotos que fizeram o uso, 96% consideraram o medicamento “benéfico” ou “essencial” para a missão, também não tendo sido registrados efeitos colaterais.

Concluindo e sintetizando seus resultados, os autores citam que aproximadamente dois terços dos pilotos que participaram da pesquisa fizeram uso da dextroanfetamina durante as missões aéreas de desdobramento dos EUA para o conflito da Guerra do Golfo, assim como durante as Operações “Escudo e Tempestade no Deserto”. Na maior parte dos casos registrados, o uso do estimulante foi descrito como “ocasional” e sua indicação freqüente foi na “fadiga das equipagens” conforme o tipo das missões. Dos pilotos que utilizaram a dextroanfetamina, 58-61% consideraram seu uso “benéfico” ou “essencial” para a missão.

Um outro ensaio observacional de interesse publicado a respeito da Guerra do Golfo é o trabalho “Use of psychostimulants in extended flight operations: a Desert Shield experience” (CORNUM, K; CORNUM, R; STORM, W , 1996) que teve como sujeitos 70 voluntários, pilotos militares da USAF, em missões de longa duração com a aeronave F-15C. Na investigação, foi realizado um levantamento quanto ao uso/ não uso voluntário de estimulantes disponibilizados aos pilotos conforme protocolo aprovado, assim como obtidas informações quanto a efeitos relatados nas situações de pós-missão.

No estudo de Cornum e colaboradores (1996), foi examinado o uso da dextroanfetamina pelos pilotos de F-15C durante a “Operação Escudo do Deserto”, que foram os cinco meses após a chegada das tropas dos EUA à Arábia Saudita antes do início da Operação Tempestade no Deserto, na Guerra do Golfo (1990-1991). No período em estudo, as missões destinadas aos pilotos foram tipicamente de defesa

contínua e posição dissuasória, tendo sido executadas missões CAP (Combate Aéreo e Patrulha) assim como de apoio e proteção às aeronaves de alerta e controle do espaço aéreo (AWACS – Airborne Warning and Control System). De um modo geral, foram missões de 4 a 6 horas de duração, sem restrições quanto ao número de aeronaves e pilotos e com esquemas bem definidos de descanso entre os vôos.

Os autores citam que o perfil das missões CAP nessa fase do conflito foi de baixa intensidade de atividade inimiga e pouca atividade-rádio e, mesmo sem o impacto da restrição do sono nesse caso, a ambiência monótona, especialmente nas missões noturnas, levou ao risco da sonolência e perdas cognitivas conforme relatado pelos pilotos. O estudo registra que, no universo estudado, 64% dos pilotos de 2 esquadrões aéreos a de F-15C responderam ao questionário (45 respostas). Os questionários incluíram dados dos pilotos, experiência em vôo, perfil da missão e o uso/ não uso da dextroanfetamina.

Como resultado, os autores constataram que maioria dos pilotos que reponderam ao questionário (survey) - 26 respostas correspondendo a 57,8% - fizeram o uso da dextro-anfetamina em missões CAP (Combate Aéreo e Patrulha) e de proteção a aeronaves de vigilância (AWACS) durante a Operação Escudo do Deserto, na Guerra do Golfo (1990-1991). Registram que foi necessário tomar o medicamento em missões de longa duração, a maioria delas noturnas e monótonas, de modo a prevenir a sonolência. Citam, ainda, que mesmo entre os pilotos que não fizeram uso do medicamento relataram que “ficaram muito satisfeitos em terem os medicamentos disponíveis no caso de precisarem deles”.

Citando outros estudos, Cornum e colaboradores ainda afirmaram que o uso de 5 mg de dextroanfetamina a cada 2 ou 4 horas, quando necessário, manteve o estado de alerta em pilotos nos deslocamentos transoceânicos de longo termo (13 a 17 horas) assim como no período de intensa atividade aérea da Operação Tempestade no Deserto. Nesses casos, registram que não foram relatados efeitos adversos colaterais e que não se conheceram casos subseqüentes de uso ilegal ou abuso do fármaco.

Entre os estudos mais recentes, pode ser citada a investigação “Fatigue and Use of Go/ Nogo Pills in F-16 Pilots Subjected to Extraordinary long combat sorties”, de Shultz e Miller (2004). Na pesquisa, 19 voluntários, pilotos militares da USAF, foram avaliados por médicos-de-esquadrão acompanhando missões de combate no sudeste da Ásia, com duração superiores a 8 horas, operando a aeronave F-16.

O método utilizado por Schultz e Miller se baseou na aplicação de um questionário com 49 questões, a respeito da fadiga e do uso de medicamentos Go/NoGo, aos pilotos militares durante um período de 3 meses de mobilização. Os dados foram analisados no Laboratório de Pesquisa de Contramedidas à Fadiga do Combatente, da USAF.

Como resultados, o estudo mostrou que os pilotos voaram uma média de 149 horas ao longo dos três meses de acompanhamento e que, para promover o descanso da tripulação, o médico responsável disponibilizou aos pilotos para o uso os medicamentos zolpidem (Ambien) e temazepam (Restoril). Nesse caso, 15 pilotos registraram o uso do fármaco zolpidem. A assistência ao sono se mostrou efetiva, apesar que os pilotos relataram percepções variadas quanto a essa efetividade. Houve uma significativa tendência negativa quanto à frequência de uso do auxílio de medicamento hipnótico em função da idade dos pilotos.

No caso dos medicamentos estimulantes, a dextroanfetamina foi disponibilizada ao uso para os pilotos nos casos de missões de longa duração (maiores que 8 horas). Cada piloto voou uma média de 4,3 missões de longa duração por mês e os resultados mostram que 16 registraram o uso da dextroanfetamina sempre no retorno à base e/ou antes da aterrissagem. De um modo geral, foi percebido um efetivo aumento no estado de alerta. Sete dos dezesseis pilotos que usaram o estimulante registraram dificuldade posterior para adormecer.

Como conclusão, Schultz e Miller citam que a fadiga é uma ameaça significativa às operações de combate sustentadas, sendo que o uso adequado de medicamentos Go/NoGo pode ser útil para mitigar o risco em questão.

Merece ainda destaque o trabalho de Kenagy, Bird, Webber e Fischer (2004) que avaliaram 94 missões de bombardeio realizadas na aeronave B2 (Northrop-Grumman B-2 "Spirit") no conflito denominado "Operação Libertade do Iraque", entre março e maio de 2003, tendo sido estudados os registros de relatórios de 75 pilotos militares da USAF (74 homens e 1 mulher, idades entre 29 a 44 anos), aos quais foi outorgada a opção do uso/ não uso voluntário do estimulante dextroanfetamina, conforme protocolo específico aprovado.

As missões realizadas tiveram o perfil de "longa duração" (média de 16,9 horas) e de "muito longa duração" (média de 35,3 horas) conforme a base de partida: a de menor distância localizou-se na área de retaguarda do conflito e a mais

afastada, com percurso transatlântico, sediou-se no território dos EUA (Base Aérea de Whiteman, estado do Missouri). Dois terços das missões avaliadas tiveram o perfil de “muito longa duração”.

Na investigação de Kenagy, Bird, Webber e Fischer, foi realizada uma análise retrospectiva dos programas de gestão da fadiga empregados pelos pilotos, a fim de analisar a prevalência do uso da dextroanfetamina ou de outras contramedidas à fadiga. Foram examinadas diferenças entre as estratégias utilizadas nos diferentes deslocamentos, bem como as possíveis correlações entre o uso de dextroanfetamina com a idade, a experiência de vôo de um modo geral e em longa duração, assim como a pressão das equipes e das chefias. Comparou-se a utilização de dextroanfetamina entre os pilotos que fizeram o “cochilo” em vôo com aqueles que não o fizeram, assim como o uso de dextroanfetamina e a necessidade de suplementação com cafeína. O estudo ainda avaliou a percepção dos pilotos que usaram os estimulantes quanto ao desempenho em vôo e aos efeitos colaterais.

Na investigação de Kenagy, Bird, Webber e Fischer, os resultados das comparações entre os dois tipos de missão em relação à idade-piloto, à experiência em aviões bombardeiros e à experiência com missões de longa duração não mostraram nenhuma diferença estatística. Em vez disso, a diferença constatada baseou-se na duração das missões em si. Paradoxalmente, as missões mais curtas mostraram maior índices de uso da dextroanfetamina (97% dos casos). Nestas missões, originadas de bases da retaguarda do conflito, ainda foi significativamente menor o emprego do cochilo em vôo e da cafeína. Nos casos das missões originadas na Base Aérea de Whiteman, missões mais longas, os pilotos registram o uso da dextroanfetamina em 54% das missões, assim como a prática dos “cochilos em vôo” em 94% e o uso da cafeína em 56% dos casos, respectivamente.

Ainda em relação a este último trabalho, os autores concluem afirmando que os dados sugerem que nas missões mais curtas (bases locais, até 16 h) não houve disponibilidade de tempo para o sono como contramedida, sendo importante a disponibilidade do medicamento estimulante. Em missões longas (partindo de Whiteman, 35 h), o tempo para o “cochilo estratégico” esteve disponível e a maioria dos pilotos (58 de 62) utilizaram esta contramedida primária. Citam que esta abordagem à gestão da fadiga está em conformidade com o treinamento que os pilotos receberam. Além disso, registram que dos 58 que “cochilaram”, 26 (45%) foram capazes de completar sua missão sem a utilização de dextroanfetamina. Os

restantes 32 pilotos (55%) que “cochilaram” perceberam a necessidade de utilizar a dextroanfetamina a fim de completar com sucesso e segurança a sua missão. Concluindo, os autores registram que os resultados não abordaram efeitos da dextroanfetamina na capacidade de julgamento dos pilotos, mas citam que não foram observadas reclamações de efeitos nas funções cognitivas, sendo relatados casos de “nervosismo” em 6% dos que usaram o estimulante. Embora este estudo não tenha buscado provar se a dextroanfetamina foi, de fato, necessária para os pilotos completarem com efetividade a sua missão (não são realizadas medidas objetivas de desempenho), os autores citam que os resultados sugerem que a medicação estimulante deve permanecer no arsenal de medidas para o combate à fadiga em missões de longa duração, uma vez que todos os pilotos que utilizaram a dextroanfetamina relataram uma vantagem na sua utilização, mesmo que subjetivamente.

2.8 Considerações quanto a farmacoterapia para o gerenciamento do sono/vigília na aviação militar

Não há uma estratégia única e completa que possa minimizar e compensar totalmente os efeitos da sonolência e da queda na performance, tipicamente registradas ao longo de tarefas noturnas, das operações continuadas ou sustentadas, assim como nas demais situações onde há restrição de períodos de sono, especialmente no contexto das missões aéreas operacionais.

Assim sendo, no planejamento militar, somente uma combinação de estratégias pode fornecer maior potencial para otimizar e garantir o estado de alerta e os níveis de performance.

Cabe enfatizar mais uma vez que, apesar de medicamentos não serem substitutos para ciclos adequados de trabalho/ descanso, eles podem garantir a missão e salvar vidas quando a privação do sono é inevitável, como em ambientes hostis, carga extrema de missões, ataques inesperados do inimigo e outras situações que requerem um adiamento do momento de repouso.

Desse modo, ao analisar a experiência internacional por meio da revisão da literatura e ao constatar o potencial e as perspectivas de realização de futuras pesquisas nas áreas de Farmácia e de Medicina Aeroespacial no Brasil, a investigação mostra a farmacoterapia como uma opção estratégica no

gerenciamento dos ciclos sono/ vigília, podendo ser considerada como importante instrumento e tecnologia à disposição do planejador militar, do médico de esquadrão e da tripulação militar.

Devem, entretanto, ser considerados os aspectos farmacológicos específicos dos medicamentos psicotrópicos, de modo a conhecer e a avaliar características de segurança de uso terapêutico considerando, entre outros aspectos, os riscos associados ao uso dos fármacos psicotrópicos, como os casos de tolerância, dependência e abuso, associando os dados da experiência militar com os referenciais teóricos da literatura médica.

Assim, tendo sido apresentada a farmacoterapia aplicada à Medicina Aeroespacial e introduzidas as classes terapêuticas úteis como opções farmacológicas para o controle dos efeitos da privação do sono - fadiga e sonolência, indicando os principais medicamentos em uso na aviação militar, é adequado buscar a compreensão de elementos da farmacologia do Sistema Nervoso Central assim como aspectos de farmacologia dos fármacos selecionados para o estudo.

CAPÍTULO 3 – ELEMENTOS DE FARMACOLOGIA DOS ESTIMULANTES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: CAFEÍNA, DEXTROANFETAMINA E MODAFINIL

O estudo da farmacoterapia e a sua aplicação na Medicina Aeroespacial, em curso na presente investigação, perpassa por raciocínios que, para melhor evolução, requerem o conhecimento um pouco mais aprofundado de elementos da farmacologia de medicamentos e suas relações sistêmicas.

No atual caso do estudo, que trata de fármacos para o combate dos efeitos deletérios da privação do sono, em especial são selecionados à luz da prática clínica internacional os fármacos estimulantes cafeína, dextroanfetamina e modafinil.

Assim, o Capítulo 3 tem por foco a apresentação de elementos para compreender a farmacologia do Sistema Nervoso Central, aprofundando o conhecimento em relação aos fármacos estimulantes selecionados e seus principais dados farmacológicos.

3.1 Elementos de Farmacologia do Sistema Nervoso Central (SNC)

Para se examinar os efeitos dos fármacos no Sistema Nervoso Central (SNC) é necessário ter em mente os princípios da neurotransmissão química assim como aspectos organizacionais e funcionais do cérebro.

A esse respeito, Goodman e Gilman (2005) comentam que

A qualidade singular dos fármacos que atingem o sistema nervoso e o comportamento coloca os pesquisadores que estudam o SNC no centro de um desafio extraordinário – a tentativa de compreender a base molecular e celular das variadas e enormemente complexas funções do cérebro humano. Nesse esforço, os farmacologistas têm dois objetivos principais: utilizar os fármacos para elucidar os mecanismos que operam no SNC normal e desenvolvê-los adequadamente para corrigir os eventos fisiopatológicos do SNC anormal. Abordagens para a elucidação dos locais e mecanismos de ação dos fármacos no SNC requerem uma compreensão da biologia molecular e celular do cérebro.

A transmissão do impulso nervoso, explicada pela Teoria da Transmissão Neuro-humoral, afirma que os nervos transmitem seus impulsos através da maioria das sinapses e junções neuroefetoras por meio de agentes químicos específicos conhecidos como transmissores neuro-humorais ou, mais simplesmente, denominados de neurotransmissores. De um modo geral, os princípios relacionados

à fisiologia e à farmacologia do sistema nervoso se aplicam com algumas modificações tanto no sistema nervoso autônomo periférico e seus órgãos efetores como também nas junções neuromusculares e no sistema nervoso central (GOODMAN; GILMAN, 2005).

A seqüência de eventos envolvida na neurotransmissão química ocorre pela passagem do impulso nervoso através de uma junção sináptica, denominada de transmissão juncional. A chegada do potencial de ação nas terminações axônicas inicia uma série de eventos que desencadeiam a transmissão de um impulso nervoso excitatório ou inibitório através da sinapse ou junção neuroefetora. Tais eventos incluem as etapas de armazenamento e liberação do transmissor, combinação do transmissor com receptores pós-juncionais com formação de potenciais pós-juncionais, início da atividade pós-juncional e, finalizando, a dissipação do transmissor (GOODMAN; GILMAN, 2005). Essas etapas estão esquematicamente representadas na figura a seguir.

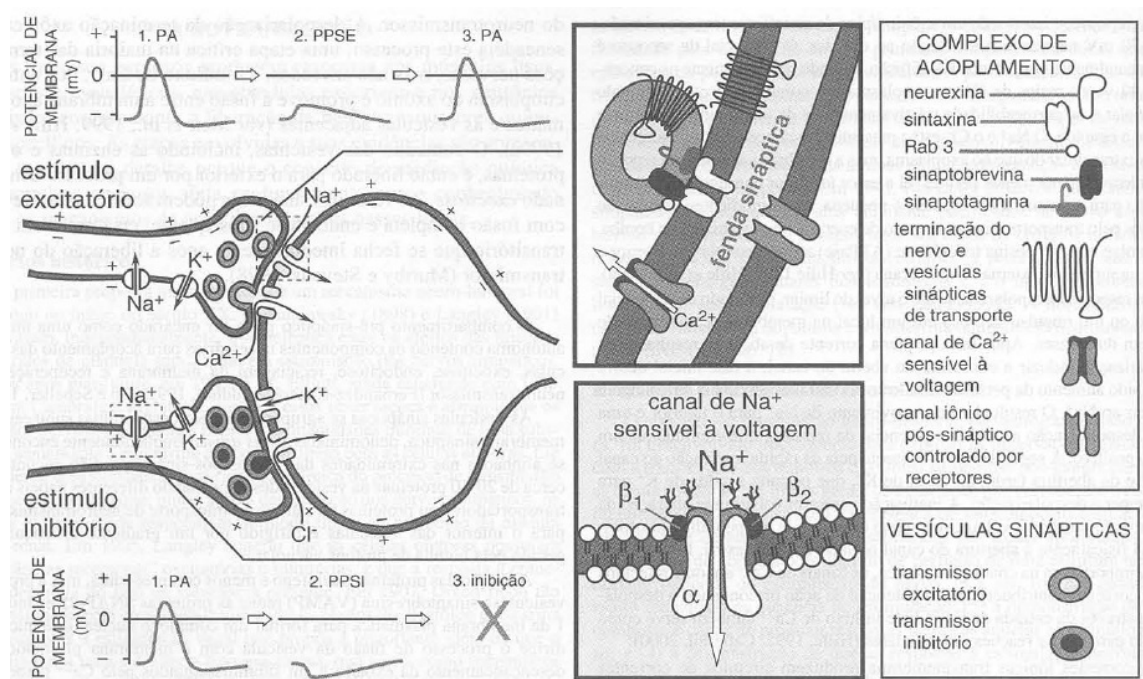


Figura 1: Esquema das etapas envolvidas na neurotransmissão excitatória e inibitória.

Fonte: GOODMAN e GILMAN, 2005.

Os neurotransmissores são geralmente agrupados em quatro categorias: as colinas, as catecolaminas, os aminoácidos e os neuropeptídeos. Em relação ao Sistema Nervoso Central (SNC) a principal colina de interesse é a Acetilcolina (ACh),

já entre as catecolaminas destacam-se a Dopamina, a Noradrenalina e a Adrenalina. Entre os aminoácidos presentes em altas concentrações no SNC aponta-se o Glutamato, o Aspartato como transmissores excitatórios enquanto que a Glicina e o Ácido Gama-aminobutírico (GABA) têm ação inibitória. Os peptídeos de ação neuronal podem atuar de modo individual ou de modo consoante com demais transmissores, podendo ser citadas como exemplo as Endorfinas e as Encefalinas. Somam-se ainda às categorias anteriormente agrupadas o a 5-Hidroxitriptamina (5-HT) e a Histamina como transmissores de interesse no SNC (GOODMAN; GILMAN, 2005).

Ao se buscar o conhecimento de noções sobre a neurotransmissão no SNC é, ainda necessário uma visão ao menos superficial dos princípios da organização do cérebro.

Goodman e Gilman (1985) citam que

o cérebro é uma reunião de sistemas inter-relacionados que regulam a atividade dentro e entre cada um deles de uma maneira dinâmica e complexa. Suas divisões anatômicas de maior tamanho fornecem uma classificação das funções do cérebro.

Assim, os mesmos autores dividem as macrofunções das regiões cerebrais em Córtex cerebral, Sistema límbico, Diencéfalo, Mesencéfalo e tronco cerebral, Cerebelo e a Medula espinhal.

Os dois hemisférios cerebrais constituem a maior divisão do cérebro e formam o Córtex cerebral. O Córtex cerebral exhibe aparência laminar e organiza-se em conjuntos colunares de aproximadamente 100 neurônios verticalmente conectados formando um módulo de processamento elementar. As funções especializadas de uma região cortical surgem da interação sobre esse módulo básico de conexões e outras regiões do córtex assim como com áreas não corticais do cérebro.

Ainda em relação ao Córtex cerebral Goodman e Gilman (1985) destacam que

os cinquenta bilhões de neurônios do córtex cerebral proporcionam um número astronômico de possibilidades de recombinação para (tais) processamentos. As áreas corticais chamadas de áreas de associação recebem informação que é fornecida às regiões sensoriais do córtex primário e de alguma forma a processam, produzindo funções corticais mais elevadas ainda sem explicação tais como o pensamento abstrato, a memória e a consciência. O córtex cerebral também proporciona a integração controladora do sistema nervoso autônomo e pode integrar funções vegetativas e somáticas, incluindo aquelas dos sistemas cardiovascular e gastrointestinal.

O Sistema límbico engloba as regiões do hipocampo, complexo amigdalóide, septo, núcleos olfatórios, gânglios da base e núcleos do diencefalo. A essa região cerebral são atribuídas uma variedade de funções emocionais e motivacionais complexas.

O Diencefalo inclui as regiões do tálamo e do hipotálamo. Os neurônios do tálamo agem como auxiliares entre as vias sensoriais aferentes e o córtex, além de exercer controle sensorial sobre funções viscerais. O hipotálamo é a principal de integração para todo o sistema nervoso autônomo e atua na regulação da temperatura corporal, do equilíbrio hídrico, do metabolismo intermediário, da pressão sanguínea, dos ciclos circadiano e sexual, da secreção da adeno-hipófise, do sono e da emoção (GOODMAN; GILMAN, 2005).

O Mesencefalo, a Ponte e a Medula oblonga fazem a conexão entre os hemisférios cerebrais e o tálamo-hipotálamo com a medula espinhal. Essas regiões contêm o “sistema reticular de ativação”, composto de substância cinzenta que liga eventos motores e sensoriais periféricos aos níveis superiores da integração nervosa. Representam os pontos de integração central de atos reflexos essenciais, tais como a deglutição e o vômito e aqueles que envolvem os sistemas respiratório e cardiovascular. O sistema reticular de ativação é essencial para regulação do sono, da vigília e do nível de alerta assim como a coordenação dos movimentos dos olhos (GOODMAN; GILMAN, 2005).

O Cerebelo é uma pequena região cortical altamente organizada que se relaciona com a manutenção do tônus adequado da musculatura antigravitacional e com os mecanismos de retroalimentação contínua (feedback) durante os movimentos voluntários do tronco e das extremidades, além de agir na regulação da frequência cardíaca. Estudos recentes têm demonstrado que o cerebelo tem papel significativo no aprendizado e na memória (MIDDLETON e STRICK, 1998 apud GOODMAN; GILMAN, 2005).

A Medula espinhal estende-se da extremidade caudal do bulbo até as vértebras lombares inferiores. No interior dessa massa de células e tratos nervosos as informações sensoriais periféricas, oriundas da pele, músculos, articulações e vísceras são coordenadas de forma local com os motoneurônios e com células retransmissoras que se projetam para receber sinais de níveis superiores. Além da função conectora central, a atividade local a nível medular se manifesta por meio dos reflexos autônomos (GOODMAN; GILMAN, 2005).

Assim, ao se conhecer elementos dos princípios da neurotransmissão além de aspectos estruturais e funcionais do cérebro, é possível evoluir para uma abordagem da relação entre os fármacos e o Sistema Nervos Central.

Passaremos, pois, a tratar especificamente os aspectos farmacológicos dos fármacos eleitos para estudo na investigação em curso.

3.2 Fármacos de interesse I: farmacologia da cafeína

A cafeína é o estimulante do SNC mais utilizado em todo o mundo. Apresenta numerosos efeitos farmacológicos e fisiológicos, incluindo efeitos cardiovasculares, respiratórios, renais e musculares, além de efeitos no humor, memória, estado de alerta e na performance física e cognitiva.

Quimicamente, a cafeína (1,3,7 trimetilxantina) pertence ao grupo das xantinas, alcalóides encontrados na natureza e presentes em vários tipos de vegetais e alimentos (café, chá, cacau, noz de cola, entre outros).

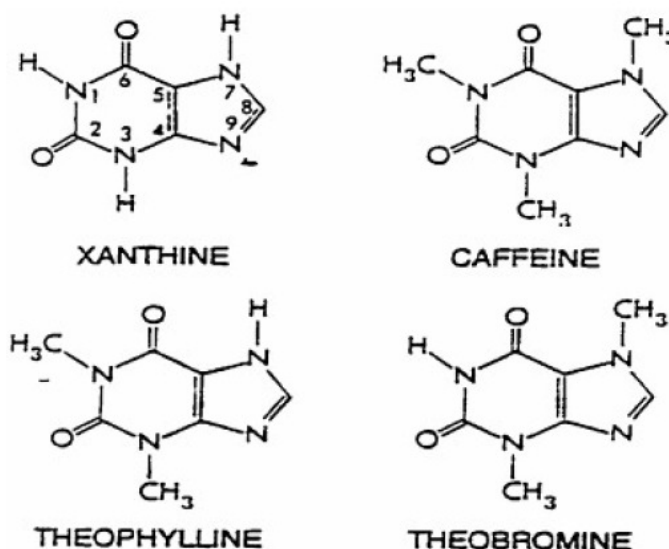


Figura 2: Estrutura química das metilxantinas. Fonte: Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations (NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Os efeitos farmacológicos da cafeína são similares aos das outras metilxantinas e incluem estímulo do SNC, do estado de alerta, facilidade para a manutenção da atividade intelectual e rapidez nos tempos de reação.

O tempo de meia-vida plasmático da cafeína em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 5 horas. Entretanto, o tempo de meia-vida de eliminação da

cafeína pode variar entre 1,5 a 9,5 horas, enquanto que a taxa de clearance (depuração) plasmática total é estimada em 0,078 L/h/Kg (BRACHTEL; RICHTER, 1992; BUSTO et al., 1989 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

A larga faixa de meia-vida plasmática da cafeína se deve a variações individuais inatas assim como a uma gama de características fisiológicas e ambientais que influenciam no seu metabolismo (como a gravidez, a obesidade, o uso de contraceptivos orais, o hábito do fumo e fatores ambientais como a altitude).

A dose letal aguda via oral da cafeína em humanos é estimada entre 10 e 14 gramas (150 – 200 mg/ Kg de peso corporal) (HODGMAN, 1998 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

A ingestão de doses até 10 gramas causa convulsões e vômito, com recuperação completa em 6 horas (DREISBACH, 1974 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Efeitos adversos mais extremos observados na ingestão de 1 grama via oral em humanos, incluem nervosismo, irritabilidade evoluindo ao delírio, emese, tremores neuromusculares e convulsões. Outros sintomas podem incluir taquicardia e aumento no ritmo respiratório (GILMAN et al., 1990 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

3.2.1 Absorção, distribuição e metabolismo da cafeína

A cafeína é rápida e completamente absorvida em humanos, com 99 % de absorção em 45 minutos da ingestão (BONATI et al., 1982; LIGUORI et al., 1997 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Quando consumida em bebidas (mais comumente no café, chá e refrigerantes), a cafeína tem rápida absorção pelo trato gastrointestinal com distribuição pela água corporal. Uma absorção mais rápida pode ser obtida por meio de veiculação em gomas de mascar e outras preparações que permitam absorção pela mucosa oral.

As concentrações máximas plasmáticas ocorrem entre 15 e 120 minutos após a ingestão via oral. Esta variação no tempo pode ser devido a variações no tempo de esvaziamento gástrico e na presença de outros constituintes da dieta, como as fibras (ARNAUD, 1987 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Uma vez absorvida, a cafeína parece não sofrer efeito-de-primeira-passage hepático (isto é, não há remoção da cafeína pelo fígado quando da passagem para a circulação geral), havendo similaridade nas curvas de concentração plasmática após a administração tanto via oral quanto intravenosa (ARNAUD, 1993 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

A cafeína se liga de modo reversível às proteínas plasmáticas, correspondendo a uma taxa de 10 – 30% do plasma total. O volume de distribuição corporal é de 0,7 L/Kg, valor que sugere caráter hidrofílico e livre distribuição na água intracelular tissular (ARNAUD, 1987, 1993 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001). Entretanto, a cafeína é também suficientemente lipofílica de modo a permear todas as membranas biológicas, atravessando prontamente a barreira hemato-encefálica.

A eliminação da cafeína se dá via cinética de primeira ordem e pode ser adequadamente descrita por meio de modelo monocomportamental aberto (BONATI et al., 1982 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Estudo em homens adultos com dose de 4 mg/ Kg (280 mg/ indivíduo de 70 Kg ou o correspondente a 2-3 xícaras de café) mostrou uma meia-vida para a cafeína de 2,5 a 4,5 horas, independentemente da idade. Devido à rápida reabsorção pelos túbulos renais, uma vez filtrada pelos glomérulos apenas uma pequena fração é excretada “in natura” pela urina. O aparecimento limitado na urina indica que o metabolismo da cafeína é o fator limitante da taxa de clearance plasmático (ARNAUD, 1988, 1993 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

O metabolismo da cafeína ocorre principalmente no fígado, catalisado pelo sistema enzimático microssomal hepático. Em humanos saudáveis, a ingestão repetida de cafeína não altera a absorção nem o metabolismo (GRANT et al., 1987; GEORGE et al., 1986 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

A metabolização hepática da cafeína conduz à dimetilxantina, ácido úrico, di e trimetilalantoína e derivados uracila. Em humanos, a 3-etil demetilação para paraxantina é a principal rota de metabolismo. A primeira etapa metabólica abrange aproximadamente 75 a 80% de todo o metabolismo e envolve o CYP1A2. O principal metabólito em humanos é a paraxantina, alcançando concentrações plasmáticas 10 vezes maiores que as decorrentes do metabolismo da teofilina ou teobromina. Como a cafeína “in natura” é eliminada mais rapidamente que a paraxantina, 8 a 10 horas após a ingestão da cafeína verifica-se que os níveis plasmáticos do metabólito

paraxantina são predominantes em relação à cafeína (ARNAUD, 1987, 1993 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

O fato de que o corpo humano converte de 70-80% da cafeína em paraxantina sem efeitos tóxicos aparentes após doses de 300 a 500 mg/ dia de cafeína sugere que a potência toxicológica da paraxantina é baixa. A formação da paraxantina e sua eliminação na urina se mostra como a principal via do metabolismo da cafeína (STAVRIC, 1988 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Hetzler e colaboradores (1990 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001) demonstraram que os efeitos lipofílicos da cafeína podem ser devido à ação da paraxantina mais do que à própria cafeína. O aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma seguido da administração intravenosa da cafeína é negativamente correlacionado à concentração plasmática da cafeína, porém muito positivamente correlacionada à concentração plasmática da paraxantina. Além disso, "in vitro", a paraxantina se mostra um antagonista da adenosina equipotente à cafeína.

Benowitz e colaboradores (1995 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001) demonstraram que tanto a cafeína quanto a paraxantina aumentam significativamente a pressão sanguínea diastólica, as concentrações plasmáticas de adrenalina e o nível de ácidos graxos livres. Os níveis plasmáticos da cafeína alcançam máximo após 75 minutos da ingestão oral, enquanto que os níveis plasmáticos de pico da paraxantina ocorrem após 300 minutos da ingestão oral. Em doses de 4 mg/ Kg de massa corporal, cafeína e paraxantina são equipotentes. Entretanto, em doses de 2 mg/ Kg de massa corporal, a cafeína se mostra mais potente.

Os mesmos pesquisadores concluíram que após uma única dose de cafeína as concentrações de paraxantina são relativamente baixas e provavelmente não contribuem muito para os efeitos da cafeína. Entretanto, com a administração continuada de cafeína ocorre um acúmulo substancial de paraxantina que, quase certamente, contribui para a atividade farmacológica da cafeína. Desse modo, é razoável esperar que, com o uso continuado da cafeína, a paraxantina pode também contribuir para o desenvolvimento da tolerância à cafeína com a redução nos sintomas e efeitos.

Da mesma forma, as variações individuais devem ser consideradas em relação à extensão de conversão da cafeína em paraxantina e, uma vez que a paraxantina apresenta atividade farmacológica, a taxa de conversão também pode ser um fator que determina as diferenças individuais na resposta à administração da cafeína.

3.2.2 Fatores interferentes no metabolismo da cafeína

O metabolismo da cafeína é aumentado pelo hábito de fumar, efeito mediado pela aceleração do processo de demetilação, além do estímulo da atividade da enzima xantina oxidase. Por outro lado, com a paralisação da prática do fumo, as taxas de clearance da cafeína retornam a valores normais (PARSONS, NEIMS, 1978; MURPHY et al., 1988 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Estudos em roedores demonstram um efeito aditivo entre a cafeína e a nicotina em relação à avaliação do comportamento e da atividade locomotora, entretanto os dados nesse sentido em humanos são escassos (LEE et al., 1987; SANSONE et al., 1994; WHITE, 1988 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Kerr e colaboradores (1991 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001) citam que tanto a cafeína quanto a nicotina facilitam a memória e funções motoras no desempenho de uma variedade de tarefas psicomotoras. Apesar de haver diferenças entre tarefas, a combinação de cafeína e nicotina não demonstrou produzir efeitos maiores do que a aplicação de cada fármaco isoladamente. Por outro lado, o uso da nicotina não levou ao decaimento dos efeitos da cafeína.

Quanto a fatores de gênero, os efeitos da cafeína em mulheres têm sido examinados em relação aos efeitos nos ciclos menstruais, na gravidez e saúde fetal, na saúde pós-menopausa assim como quanto à interação com os contraceptivos orais.

Estudos iniciais sugeriram que a eliminação da cafeína pode variar ao longo do ciclo menstrual, com a eliminação sendo 25% mais demorada na fase lútea (BALOGH et al., 1987 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001). Inversamente, estudos mais recentes indicaram não haver efeitos significativos na farmacocinética da cafeína ao longo das fases do ciclo menstrual em mulheres saudáveis, não fumantes e que não usaram contraceptivos orais (KAMIMORI et al., 1999 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

A queda nas taxas de paraxantina e metabólitos da cafeína em mulheres saudáveis pós-menopausa e em tratamento de reposição de estrogênio sugere que o estrogênio exógeno em mulheres de mais idade pode inibir o metabolismo da cafeína pela enzima P450 isozima CYP1A2, presente no metabolismo tanto do estrogênio quanto da cafeína. Além disso, é sabido que o uso dos contraceptivos orais pode duplicar o tempo de meia-vida da cafeína (POLLOCK et al., 1999; ABERNETHY, TODD, 1985; PATWARDHAN et al., 1980 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

3.2.3 Mecanismos de ação propostos para os efeitos fisiológicos da cafeína

A administração de cafeína afeta o funcionamento dos sistemas cardiovascular, respiratório, renal e nervoso. Diversos mecanismos de ação são propostos para os diferentes efeitos fisiológicos. Assim, a ação a cafeína é atribuída via diversos mecanismos: pelo antagonismo dos receptores da adenosina, pela inibição da fosfodiesterase, pela liberação das reservas de Cálcio intracelular e pelo antagonismo de receptores benzodiazepínicos (MYERS et al., 1999 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

a. A cafeína e os receptores da adenosina

A capacidade da cafeína em inibir os receptores da adenosina se mostra de grande importância nos seus efeitos sobre o comportamento e funções cognitivas. Esta propriedade resulta da capacidade de ligação que possuem tanto a cafeína como a paraxantina com os receptores da adenosina, competindo por esses receptores e resultando em importantes efeitos no SNC, especialmente aqueles que envolvem a ação neuromodulatória da adenosina. Devido ao bloqueio dos efeitos inibitórios da adenosina por meio dos receptores, a cafeína indiretamente afeta a liberação de noradrenalina, dopamina, acetilcolina, serotonina, glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA) e, provavelmente, neuropeptídeos (DALY et al., 1999 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Existem duas classes de receptores da adenosina: A1 e A2. A cafeína e a paraxantina são antagonistas não seletivos de ambos, apesar de não serem antagonistas especialmente potentes. As concentrações de cafeína alcançadas “in vivo” nos casos de leve estímulo do SNC (5 a 10 μ M) até as doses associadas a

feitos antiasmáticos (50 μM) estão na faixa relacionada ao bloqueio dos receptores da adenosina (DALY, 1993 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

b. A cafeína e as fosfodiesterases¹⁷

A cafeína aumenta as concentrações intracelulares do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc, AMP cíclico) por meio da inibição de enzimas fosfodiesterases na musculatura esquelética e tecidos adiposos. Esta ação promove lipólise via ativação das lípases hormônio-sensíveis com a liberação de ácidos graxos livres e glicerol. O aumento na disponibilidade desses “combustíveis” na musculatura esquelética contribui poupando o consumo das reservas do glicogênio muscular. O AMP cíclico aumentado poderia também levar a um aumento nas catecolaminas na corrente circulatória. Entretanto, a cafeína é um inibidor razoavelmente fraco de enzimas fosfodiesterases e as concentrações “in vivo” que conduzem aos efeitos comportamentais são provavelmente muito baixas para serem associadas significativamente à inibição de fosfodiesterases (BURG, WERNER, 1975; DALY, 1993 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Por outro lado, a inibição de fosfodiesterases pode ser a causa das ações cardio-estimulatória e antiasmática da cafeína (e da teofilina), uma vez que as fosfodiesterases não afetadas por xantinas são estimulantes cardíacos, sendo também efetivas como relaxante bronquiolar e traqueal (SCHMITZ et al., 1989 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

De fato, no último caso, a potência está relacionada à inibição de fosfodiesterases e não com a afinidade por receptores da adenosina (BRACKETT et al., 1990; PERSSON et al., 1982; POLSON et al., 1985 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

¹⁷ Fosfodiesterases (PDE) são hidrolases que degradam nucleotídeos cíclicos intracelulares, o monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico) ou o monofosfato cíclico de guanosina (GMP cíclico), inativando-os. Estas enzimas compreendem uma família de 11 subtipos, encontradas em diferentes células pró-inflamatórias ou estruturais. Inibidores seletivos ou não seletivos às PDE induzem diferentes respostas farmacológicas, conforme o extrato celular. Após o bloqueio da PDE, a conseqüente elevação dos níveis intracelulares de AMP cíclico induz relaxamento das vias aéreas, elevação da frequência cardíaca e inibição da migração de células inflamatórias ou inibição da resposta imune. Por sua vez, o aumento nos níveis intracelulares de GMP cíclico induz a vasodilatação (BAUMGARTEN; DALMARCO; GUIMARÃES, 2008).

c. A cafeína e a mobilização de cálcio

As primeiras explicações para o mecanismo de ação da cafeína envolveram a mobilização do cálcio intracelular e certas ações da cafeína na musculatura esquelética mostram o envolvimento do cálcio em sua forma iônica (Ca^{+2}).

A cafeína em altas concentrações (1 a 10 mM) interfere na captura e no armazenamento do cálcio pelo retículo sarcoplasmático na musculatura estriada assim como no aumento da translocação do íon cálcio através da membrana plasmática. A cafeína também pode aumentar a sensibilidade dos filamentos musculares ao cálcio por meio de ligação a receptores rianodina nos canais de cálcio na musculatura e no cérebro (NEHLIG et al., 1992; MCPHERSON et al., 1991 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Apesar de ter sido demonstrado que a cafeína atua na liberação de cálcio dos estoques intracelulares (retículo sarcoplasmático) na musculatura esquelética e cardíaca, a concentração mínima necessária para se observar seu efeito “in vitro” (250 μM) é substancialmente maior do que a necessária “in vivo” (50 μM) nos casos de estimulação cardíaca. Portanto, esta ação subcelular da cafeína provavelmente é fisiologicamente irrelevante (apesar de que possivelmente será relevante nos casos de concentrações tóxicas de cafeína) (DALY, 1993 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

d. A cafeína e os receptores benzodiazepínicos¹⁸

A cafeína modifica ou antagoniza os efeitos dos benzodiazepínicos¹⁹ no comportamento tanto em animais quanto nos humanos (DE ANGELIS et al., 1982; MATTILA et al., 1992 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

O mecanismo proposto para esse antagonismo se dá pelo bloqueio dos receptores benzodiazepínicos pela cafeína, além da cafeína exercer fracas

¹⁸ Acredita-se que os benzodiazepínicos exercem a maioria de seus efeitos no SNC ao interagir com receptores de neurotransmissores inibitórios diretamente ativados pelo GABA (GOODMAN; GILMAN. p. 306, 2005).

¹⁹ Embora existam muitas semelhanças entre as substâncias benzodiazepínicas, há dificuldade em caracterizá-las como uma classe. Contudo, geralmente admite-se que todas elas apresentam qualitativamente as mesmas ações e mesmos mecanismos de ação. Há benzodiazepínicos hipnóticos assim como não-hipnóticos, contudo os depressores do SNC apresentam em comum o radical químico 5-aril ou 5-ciclohexenil. No homem e em outros mamíferos, os principais efeitos fisiológicos dos benzodiazepínicos resultam de ação no SNC e são a sedação, a hipnose, a diminuição da ansiedade, o relaxamento muscular e a atividade anticonvulsivante (GOODMAN; GILMAN, 1985).

propriedades antagônicas ao se ligar nesses receptores. Entretanto, este mecanismo requer concentrações muito altas de cafeína (NEHLIG et al., 1987; WEIR, HRUSKA, 1983 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Outras evidências sugerem que a interação entre a cafeína e os benzodiazepínicos se dê por meio dos efeitos da cafeína sobre os receptores da adenosina. Há, também, evidências de que a cafeína possa ser um antagonista dos receptores histamínicos (LOPEZ et al., 1989; NEHLIG et al., 1992; ACQUAVIVA et al., 1986 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

3.2.4 Efeitos gerais da cafeína nas funções fisiológicas

Os efeitos da cafeína na atividade da bomba sódio/potássio/trifosfato de adenosina conduzem a uma queda nas concentrações plasmáticas de sódio, afetando o processo de despolarização/repolarização durante a atividade física com efeitos em potencial na coordenação motora fina.

Os efeitos da cafeína no coração são fundamentalmente estimulantes, acompanhados por um aumento no fluxo sanguíneo coronariano. Estes efeitos são atribuídos não a mecanismos de ação via receptores da adenosina, mas sim por meio da inibição de fosfodiesterases (COLLIS et al., 1984 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Nos pulmões, a cafeína pode causar o relaxamento da musculatura lisa e broncodilatação, o que contribui para efeitos antiasmáticos. Entretanto, o modelo dos receptores da adenosina e fosfodiesterases como mecanismos da ação antiasmática da cafeína ainda não se encontra esclarecido (BRACKETT, DALY, 1991; GHAI et al., 1987; PERSSON et al., 1982 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Os efeitos da cafeína nos rins – diurese, aumento no fluxo sanguíneo e secreção da renina – parecem ser decorrentes da ação da cafeína nos receptores da adenosina (SPIELMAN, AREND, 1991 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Os efeitos da cafeína no comportamento estão relacionados à mediação tanto por meio dos receptores da adenosina quanto pelos efeitos em fosfodiesterases. A ação estimulante sobre a dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, glutamato e GABA em neurônios tem como hipótese ser resultado do bloqueio da ação da adenosina, que tipicamente inibe a função neuronal. A inibição de

fosfodiesterases pelas xantinas pode também explicar certos efeitos estimulantes. A interação com outros nutrientes ou fármacos também caracteriza certos efeitos atribuídos à cafeína. São exemplos as interações com o ácido acetilsalicílico, o álcool, a nicotina, a cocaína, outros narcóticos e fármacos de origem vegetal (CALLAHAN et al., 1982; FALK, LAU, 1991; KURIBARA, TADOKORO, 1992; PARSONS, NEIMS, 1978; WHITE, 1999 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

A administração em repetidas doses não altera a farmacocinética da cafeína, mas em muitos casos ocorre o desenvolvimento de tolerância. A tolerância, porém, não é observada para todos os efeitos do fármaco como no caso da lipólise de células adiposas, mas é observada em certos efeitos comportamentais como as propriedades estimulantes (aumento na atividade locomotora em ratos) (HOLTZMAN et al., 1991; FINN, HOLTZMAN, 1986 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

Com a paralisação do uso da cafeína observam-se casos em humanos de sintomas equivalentes à síndrome de abstinência, como dor de cabeça, irritabilidade, nervosismo e redução na energia. As bases fisiológicas desses sintomas não são conhecidas. Apesar de que o desenvolvimento de síndrome de abstinência seja um indicativo de conduzir à dependência, a cafeína não demonstra um perfil suficiente que leve a considerá-la um fármaco de abuso (GRIFFITHS et al., 1986, 1990 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001).

3.2.5 Síntese dos principais aspectos farmacológicos da cafeína

A cafeína é rápida e completamente absorvida no período após uma hora de sua ingestão. É distribuída através da água corporal e rapidamente atravessa as membranas celulares, incluindo o cérebro. Seus mecanismos de ação principais para a atividade estimulante se relacionam com o bloqueio dos receptores da adenosina e com a inibição de fosfodiesterases.

A cafeína é metabolizada e excretada em humanos principalmente como a paraxantina, a qual também apresenta atividade farmacológica. As taxas de clearance da cafeína são afetadas tanto por fatores ambientais quanto fisiológicos, tais como o uso de contraceptivos, o hábito de fumar e a gravidez.

Com repetidas doses de cafeína, a paraxantina pode também contribuir para o desenvolvimento de tolerância e sintomas de síndrome de abstinência. A tolerância a alguns efeitos fisiológicos da cafeína é desenvolvida com o uso continuado.

3.3 Fármacos de interesse II: farmacologia da dextroanfetamina

A anfetamina é um fármaco agonista²⁰ adrenérgico que exerce poderosas ações estimulantes sobre o SNC, além de ações α e β periféricas comuns aos agentes simpaticomiméticos de ação indireta. Ao contrario da adrenalina, a anfetamina mostra-se eficaz após a administração via oral e seus efeitos duram várias horas (GOODMAN, GILMAN, 2005).

A molécula da anfetamina pode assumir, em sua disposição espacial, duas formas estereoisoméricas: a forma dextro-rotatória e a forma levo-rotatória. A dextroanfetamina é a forma dextro-rotatória da molécula da anfetamina. Quimicamente, a dextroanfetamina (C₉H₁₃N, (2S)-1-fenilpropan-2-amina) comporta-se como uma molécula ligeiramente polar, com caráter de base fraca e propriedade lipofílica (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

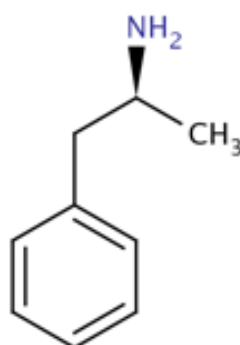


Figura 3: Estrutura química da Dextroanfetamina. Fonte: DrugBank Version 2.5, 2008.

<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01576>

²⁰ Os fármacos que se ligam aos receptores fisiológicos e mimetizam os efeitos reguladores dos compostos endógenos de sinalização são denominados *agonistas*. Outros fármacos se ligam aos receptores sem efeito regulador, porém sua ligação bloqueia a ligação dos agonistas endógenos. Ainda assim esses compostos podem exercer efeitos úteis pela inibição da ação de um agonista e são denominados *antagonistas* (GOODMAN; GILMAN, 2005).

3.3.1 Absorção, distribuição e metabolismo da dextroanfetamina

Quando administrada pela via oral, na forma de comprimidos ou cápsulas, a absorção da dextroanfetamina é rápida e total pelo trato gastrointestinal, sendo as concentrações máximas plasmáticas alcançadas em 3 a 4 horas com biodisponibilidade acima de 75% (CLAUSEN; READ; TULLOCH, 2005; DRUGBANK VERSION 2.5, 2008)

Os efeitos clínicos comportamentais da dextroanfetamina são mais evidentes durante a fase de absorção, decrescendo após ter sido alcançado o pico de concentração plasmática. A ingestão de alimento tem pouco efeito nos níveis de concentração plasmática, apesar de que os agentes acidificantes gastrointestinais podem atuar diminuindo a biodisponibilidade pela redução na absorção da dextroanfetamina (CLAUSEN; READ; TULLOCH, 2005).

A dextroanfetamina sofre biotransformação principalmente pela via hepática, sendo envolvidas enzimas de metabolização fase 1, sistema microsomal citocromo P450 2D6 (CYP2D6). O tempo de meia-vida varia entre 10 e 28 horas, com média de aproximadamente 12 horas (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

Sua metabolização se dá principalmente pela via hepática por hidrólise e demetilação e sua eliminação ocorre pela urina na forma de p-hidroxi-fedrina e norefedrina, além de uma fração "in natura", na sua forma original. A excreção da dextroanfetamina é muito aumentada pela acidificação da urina e o tempo de vida média é em torno de 10 horas (FERNÁNDEZ-ESPEJO, 2006).

3.3.2 Fatores interferentes no metabolismo e interações medicamentosas da dextroanfetamina

Como citado, os agentes acidificantes gastrointestinais (como a guanetidina, reserpina, ácido glutâmico, ácido ascórbico e sucos de frutas ácidas) reduzem a absorção das anfetaminas. Além disso, os agentes acidificantes urinários (por exemplo, cloreto de amônio e fosfato ácido de sódio) aumentam a concentração da forma ionizada da molécula da anfetamina promovendo o aumento na excreção urinária. De um modo geral, os agentes acidificantes reduzem os níveis sanguíneos e a eficácia das Anfetaminas (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

Como é de se esperar, por outro lado, os agentes alcalinizantes gastrointestinais (como o bicarbonato de sódio) aumentam a absorção das anfetaminas e os alcalinizantes urinários (acetazolamida e algumas tiazidas) ao

e elevar a concentração da forma não ionizada da molécula da anfetamina conduz à redução na excreção urinária. Assim, os agentes alcalinizantes aumentam os níveis sanguíneos e potencializam as ações das anfetaminas (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

O uso simultâneo de anfetaminas e outras classes de medicamentos envolve uma série de considerações. Os medicamentos bloqueadores adrenérgicos de um modo geral são inibidos pelas anfetaminas o que significa interferir em diversos tratamentos da clínica médica, podendo ser evidenciado de modo particular o impacto no controle da hipertensão e dos distúrbios cardíacos. Neste caso em particular, as anfetaminas podem agir antagonizando os efeitos hipotensores dos medicamentos anti-hipertensivos (GOODMAN; GILMAN, 1985; DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

Outras classes de medicamentos sofrem influência e influem na ação das anfetaminas quando usados simultaneamente, podendo ser destacados os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), os anti-histamínicos, a clorpromazina, a etosuximida, o haloperidol, o carbonato de lítio, a meperidina, a noradrenalina, o fenobarbital, a fenitoína, o propoxifeno e os alcalóides do *Veratrum*.

A anfetamina pode melhorar a atividade dos antidepressivos tricíclicos ou agentes simpaticomiméticos. O uso da dextroanfetamina concomitante com a desipramina ou protriptilina e outros tricíclicos provoca um aumento muito grande e sustentado nas concentrações cerebrais da dextroanfetamina, além da potencialização dos seus efeitos cardiovasculares periféricos (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

Os medicamentos antidepressivos IMAO tornam mais lento o metabolismo da anfetamina. Esta propriedade potencializa a ação das anfetaminas, aumentando seu efeito na liberação de noradrenalina e de outras monoaminas nas terminações nervosas adrenérgicas, o que pode causar dores de cabeça e outros sinais de crise hipertensiva. Pode ainda ocorrer uma variedade de efeitos neurológicos tóxicos e hiperpirexia maligna, inclusive com conseqüências fatais (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

Os anti-histamínicos podem ter seus efeitos sedativos neutralizados pela ação da anfetamina, já a clorpromazina e o haloperidol, que são antagonistas dopaminérgicos, inibem o efeito estimulante central da anfetamina. Nesse sentido, a

clorpromazina é usada nos casos de tratamento de envenenamento por anfetamínicos, pelo efeito antipsicótico assim como pela ação hipotensora na crise hipertensiva. O carbonato de lítio também age inibindo os efeitos estimulantes das anfetaminas (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

As anfetaminas agem potencializando os efeitos analgésicos da meperidina assim como os efeitos adrenérgicos da noradrenalina administrada. Por outro lado, as anfetaminas inibem os efeitos hipotensores dos alcalóides do *Veratrum* (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

Os medicamentos etosuximida, fenobarbital e fenitoína podem ter sua absorção intestinal retardada pela anfetamina, sendo que a co-administração da anfetamina com fenobarbital ou fenitoína pode produzir ação sinérgica anticonvulsivante (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

Nos casos de overdose provocada por propoxifeno, o estímulo anfetamínico no SNC é potencializado, podendo até ocorrer convulsões com conseqüências fatais (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

O uso de anfetaminas pode ainda interagir provocando alterações em resultados de exames laboratoriais como, por exemplo, causar significativa elevação nos níveis plasmáticos de corticosteróides. Pode, também, interferir nas determinações de esteróides na urina (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

3.3.3 Mecanismos de ação propostos para os efeitos fisiológicos da dextroanfetamina

O mecanismo de ação exato da dextroanfetamina não é conhecido, parecendo exercer a maioria ou todos os seus efeitos sobre o SNC mediante a liberação de aminas biogênicas de seus locais de armazenamento nas terminações nervosas. A dextroanfetamina estimula a liberação de noradrenalina a partir dos receptores adrenérgicos centrais e, em doses mais altas, causa a liberação de dopamina do sistema meso-córtico-límbico e dos sistemas dopamínicos (GOODMAN; GILMAN, 2005; DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

O efeito de alerta da anfetamina, seu efeito anorético e, pelo menos, um componente de sua ação locomotora estimulante são presumivelmente mediados pela liberação de noradrenalina dos neurônios noradrenérgicos centrais. Esses efeitos podem ser evitados em animais de experimentação pelo tratamento com α -metiltirosina, um inibidor da tirosina oxidase e, portanto, da síntese de

catecolaminas. Alguns aspectos da atividade locomotora e do comportamento estereotipado induzidos pelas anfetaminas representam, provavelmente, a consequência da liberação de dopamina das terminações nervosas dopaminérgicas, em particular no neocórtex. É necessária a administração de doses mais altas para que ocorram esses efeitos comportamentais, aspecto que se correlaciona com a necessidade de concentrações mais altas de anfetamina para liberar dopamina de fatias do cérebro ou de sinaptossomos “in vitro”. Com doses ainda mais elevadas de anfetamina, ocorrem distúrbios de percepção e comportamento psicótico franco, efeitos que podem ser devidos à liberação de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) dos neurônios triptaminérgicos e da dopamina do sistema mesolímbico (GOODMAN; GILMAN, 2005)

A dextroanfetamina pode ainda atuar como agonista direto nos receptores centrais 5-HT além de inibir a ação da monoaminoxidase (MAO). Em seus efeitos periféricos, acredita-se que as anfetaminas causam a liberação de noradrenalina pela ação nos terminais nervosos adrenérgicos e nos receptores alfa e beta. A modulação de vias serotoninérgicas pode também contribuir para efeitos calmantes. De modo resumido, considera-se que os principais alvos orgânicos de interação da dextroanfetamina, são os receptores Alfa-1 A adrenérgicos, os Alfa-1 B adrenérgicos e os transportadores de dopamina sódio-dependentes (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

3.3.4 Efeitos gerais da dextroanfetamina nas funções fisiológicas

A dextroanfetamina é uma das aminas simpaticomiméticas mais potentes em relação à atividade estimulante no SNC. As Anfetaminas provocam estímulo do centro bulbar e reduzem a depressão central causada por diversos fármacos. Acredita-se que seus efeitos decorrem ainda de estimulação cortical e, possivelmente, do sistema reticular de ativação. Entretanto, há atenuação da descarga máxima de convulsão do eletrochoque e prolongamento do período resultante de depressão. Na produção de efeitos excitatórios sobre o SNC, a dextroanfetamina é 3 a 4 vezes mais potente que o isômero leve (levoanfetamina) (GOODMAN, GILMAN, 2005).

Os efeitos psíquicos dependem da dose, do estado mental e da personalidade do indivíduo. Os principais resultados da administração de uma dose oral de 10 a 30 mg de anfetamina consistem em estado de vigília, estado de alerta e

menor sensação de fadiga. Além disso, verifica-se elevação do humor, maior iniciativa, autoconfiança e capacidade de concentração. Frequentemente há estado de entusiasmo e euforia, aumento na atividade motora e loquacidade. O desempenho de tarefas mentais simples é aprimorado, contudo, embora haja mais resistência à carga de trabalho, a quantidade de erros pode aumentar. Em relação ao desempenho físico, como no caso dos atletas, há incremento da capacidade física, de modo que a anfetamina é considerada fármaco de abuso e proibida no meio esportivo. Por outro lado, os efeitos psíquicos não são invariáveis podendo ser revertidos com o uso de doses excessivas ou o uso repetido. Nesses casos, a administração prolongada ou o uso de grandes doses leva ao esgotamento, depressão e fadiga (GOODMAN; GILMAN, 2005).

Ainda em relação à fadiga e ao sono, a reversão da fadiga com a anfetamina é extensamente estudada em laboratórios, em estudos de interesse militar e em atletas. De um modo geral, a duração do desempenho adequado aumenta antes do aparecimento da fadiga, cujos efeitos são revertidos ao menos parcialmente. Os casos mais marcantes de melhora são verificados quando o desempenho encontra-se diminuído em consequência da fadiga e da falta de sono. Nesse sentido, a anfetamina reduz a frequência dos lapsos de atenção decorrentes da privação prolongada do sono e melhora a execução de tarefas que demandam atenção. A necessidade de sono pode ser adiada, entretanto não pode ser evitada indefinidamente. Quando se suspende o uso da anfetamina, o padrão do sono pode demorar até 2 meses para retornar ao normal (GOODMAN; GILMAN, 2005).

As ações periféricas das anfetaminas incluem elevação da pressão sanguínea sistólica e diastólica. A frequência cardíaca muitas vezes diminui de modo reflexo podendo ocorrer arritmias com o uso de grandes doses. Não ocorre aumento do débito cardíaco com doses terapêuticas e não há muita alteração do fluxo sanguíneo cerebral. A dextroanfetamina possui ações cardiovasculares menos pronunciadas que a levoanfetamina (GOODMAN; GILMAN, 2005; DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

A musculatura lisa em geral responde às anfetaminas da mesma forma que o fazem frente a outras aminas simpaticomiméticas. O efeito contrátil sobre o esfíncter vesical é particularmente pronunciado e, por essa razão, a anfetamina foi empregada para tratamento da incontinência urinária e da enurese. Em alguns casos pode haver dor e dificuldades na micção (GOODMAN; GILMAN, 2005).

Os efeitos gastrointestinais das anfetaminas são imprevisíveis. Nos casos em que a atividade entérica for pronunciada, pode ocorrer relaxamento com retardo do trânsito do conteúdo intestinal. Em casos onde o intestino já estiver relaxado, pode ser observado efeito oposto (GOODMAN; GILMAN, 2005).

A anfetamina estimula o centro respiratório, aumentando a frequência e a profundidade da respiração além de apresentar fraca ação broncodilatadora (GOODMAN; GILMAN, 2005; DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

A anfetamina e fármacos análogos têm efeito depressor no apetite, cujos mecanismos neuroquímicos não se encontram esclarecidos, porém podem envolver o aumento de noradrenalina e/ou dopamina. Em humanos, verifica-se o rápido desenvolvimento de tolerância à supressão do apetite, e desse modo seu uso racional é questionável (GOODMAN; GILMAN, 2005).

Os efeitos tóxicos agudos da anfetamina representam, de um modo geral, extensões de suas ações terapêuticas e resultam de doses excessivas. As manifestações de overdose aguda incluem inquietação tontura, tremor, reflexos hiperativos, loquacidade, tensão, irritabilidade, fraqueza, insônia, febre e euforia. Em geral, a estimulação central é seguida de depressão. Efeitos cardiovasculares incluem arritmias, hipertensão ou hipotensão e colapso circulatório. Sintomas gastrintestinais incluem náusea, vômito, diarreia e cólicas abdominais. Casos de envenenamento fatal usualmente são precedidos de convulsões e coma (GOODMAN; GILMAN, 2005; DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

São registrados casos freqüentes de dependência psicológica com o uso crônico da dextroamfetamina e das anfetaminas em geral. A tolerância é desenvolvida quase que invariavelmente ao efeito anorexígeno das Anfetaminas e, com freqüência, observa-se a necessidade de aumento da dose para manter a melhora de humor em pacientes psiquiátricos. Verifica-se o desenvolvimento de tolerância em indivíduos dependentes do fármaco, tendo sido relatados casos de ingestão diária de 1,7 gramas sem efeitos prejudiciais aparentes, porém também há casos de tratamento de narcolepsia onde o uso de anfetaminas se deu por anos sem a necessidade de aumento da dose inicial (GOODMAN; GILMAN, 2005).

Finalmente, Goodman e Gilman (2005) citam que o abuso no uso da anfetamina como maneira de superar o sono e aumentar a energia e o estado de alerta deve ser desencorajado, devendo o fármaco ser usado sempre sob orientação médica.

3.3.5 Síntese dos principais aspectos farmacológicos da dextroanfetamina

A dextroanfetamina é um fármaco estimulante do SNC e um simpatomimético. Tanto a anfetamina racêmica quanto a dextroanfetamina são utilizadas principalmente pelos seus efeitos centrais, porém a dextroanfetamina na forma de seu sal, sulfato de dextroanfetamina, é que apresenta ação mais pronunciada sobre o SNC e menor ação periférica, sendo a forma geralmente preferida para emprego. Na terapêutica convencional, a dextroanfetamina foi utilizada no tratamento da obesidade, narcolepsia e nos distúrbios envolvendo déficits de atenção e hiperatividade em crianças (GOODMAN; GILMAN, 2005).

A dextroanfetamina administrada pela via oral é bem absorvida pelo trato gastrointestinal e seus efeitos de euforia aparecem após 30 a 60 minutos, perdurando de 8 a 24 horas. Sua metabolização se dá principalmente pela via hepática e sua eliminação ocorre pela urina, sendo que a excreção da dextroanfetamina é muito aumentada pela acidificação da urina (FERNÁNDEZ-ESPEJO, 2006).

A dextroanfetamina possui múltiplos mecanismos de ação incluindo a modulação adrenérgica e da dopamina, estimulação da liberação de monoaminas e a inibição da enzima monoaminoxidase.

Desse modo, os efeitos estimulantes da dextroanfetamina se devem principalmente ao estímulo da liberação de dopamina, noradrenalina e serotonina na maioria das regiões cerebrais, influenciando também o fato de que o transportador de aminas passe a atuar de modo inverso. Além disso, possui débeis efeitos inibidores da monoaminoxidase e ações diretas nos receptores dopaminérgicos (FERNÁNDEZ-ESPEJO, 2006)

O emprego terapêutico na clinica convencional incluiu aplicação para tratamento da narcolepsia, obesidade e síndromes de déficit de atenção, mas, de um modo geral, teve seu emprego descartado pelos efeitos euforizantes e pelo risco de abuso.

Tem sido alvo de estudos de interesse militar para gerenciamento da fadiga e os casos mais marcantes de melhora são verificados quando o desempenho encontra-se diminuído em consequência falta de sono. Nesse caso, a anfetamina reduz a freqüência dos lapsos de atenção decorrentes da privação prolongada do sono e melhora a execução de tarefas que demandam atenção.

3.4 Fármacos de interesse III: farmacologia do modafinil

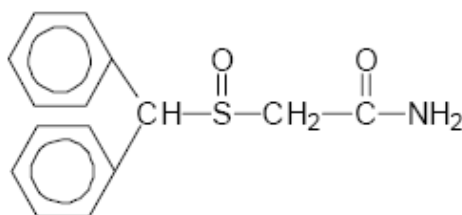


Figura 4: Estrutura química do modafinil. Fonte: <http://www.rxlist.com/provigil-drug.htm>

O modafinil, 2-[(diphenylmethyl)-sulfinyl acetamide], é um fármaco estimulante, promotor do estado de alerta que tem sido associado ao tratamento de distúrbios do sono. Ensaio controlados contra placebo concluíram que o modafinil reduz o sono diurno excessivo em pacientes narcolépticos e em indivíduos normais submetidos à privação do sono (US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group, 1998-2000; LAGARDE et al., 1995 apud JOO, TAE, JUNG, HONG, 2008)

Além disso, o modafinil tem se tornado popular devido ao seu perfil considerado seguro, tendo sido demonstrado em estudos com voluntários saudáveis e narcolépticos, apenas baixos níveis de efeitos adversos (WONG et al., 1999; US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group., 1998-2000 apud JOO, TAE, JUNG, HONG, 2008).

O modafinil tem um fenótipo comportamental distinto da maioria dos estimulantes tradicionais como as anfetaminas e a cocaína na medida em que não produz o efeito rebote de hipersonolência e apresenta risco limitado de dependência (EDGAR, SEIDEL, 1997; BALLON, FEIFEL, 2006; MINZENBERG, CARTER, 2008 apud MITCHELL et al, 2008).

3.4.1 Farmacocinética clínica do modafinil

O modafinil é um composto racêmico, com dois enantiômeros que são farmacocineticamente diferentes. O R-enantiômero tem uma meia-vida maior que o S-enantiômero (10 – 14 horas versus 3 – 4 horas) e o S-enantiômero tem uma taxa de clearance mais rápida. Os enantiômeros têm propriedades farmacológicas similares, mas uma vez que o tempo de exposição total da forma R-enantiômero é 3 vezes maior, os efeitos na promoção da vigília são principalmente atribuídos a

esta forma. O tempo de meia-vida efetivo de eliminação do modafinil racêmico permite a posologia com a administração de uma dose diária (SCHWARTZ, 2008).

O modafinil é bem absorvido pelo trato gastrointestinal após a administração via oral com pico de concentração plasmática ocorrendo após 2 a 3 horas. Liga-se às proteínas plasmáticas numa taxa de 62% (MARTINDALE; REYNOLDS; PRASAD, 1996).

Na administração oral, o modafinil é prontamente absorvido, com concentração plasmática máxima (C_{max}) ocorrendo após 2 a 4 horas. A absorção (t_{max}) pode ser retardada por aproximadamente 1 hora quando o modafinil é tomado junto com a alimentação. As concentrações plasmáticas se estabilizam (steady-state concentration) após 4 dias de uso (SCHWARTZ, 2008).

O modafinil é bem distribuído no tecido corporal, com volume de distribuição aparente de 0,8 L/Kg. O metabolismo ocorre principalmente (90%) no fígado, seguido de eliminação renal dos metabólitos) (ROBERTSON; HELLRIEGEL, 2003 apud SCHWARTZ, 2008).

Após a metabolização hepática, sendo o maior metabólito sua forma ácida a qual se mostra inativa. O tempo de meia-vida de eliminação é de 10 a 12 horas (MARTINDALE; REYNOLDS; PRASAD, 1996).

Menos que 10% da dose administrada é excretada na urina em sua forma não transformada, "in natura" (ROBERTSON; HELLRIEGEL, 2003 apud SCHWARTZ, 2008).

Dois metabólitos, o ácido modafinílico e o modafinil sulfona alcançam níveis significativos no plasma, sendo que a forma ácida é o maior metabólito urinário. Nenhum dos metabólitos parece contribuir para a atividade estimulante do Modafinil (ROBERTSON; HELLRIEGEL, 2003 apud SCHWARTZ, 2008).

A farmacocinética do modafinil não é afetada por questões de gênero, mas a clearance oral pode ser menor em pacientes idosos. Em pacientes com cirrose hepática, a clearance oral do modafinil foi reduzida em 60% sendo que a concentração plasmática se estabiliza no dobro dos valores se comparado aos indivíduos saudáveis. Estudos afirmam que ajustes de posologia devem ser feitos para o caso dos pacientes com doenças prévias (SCHWARTZ, 2008).

3.4.2 Interações medicamentosas associadas ao uso do modafinil

O modafinil tem atividade indutora enzimática, podendo impactar a efetividade de medicamentos tais como os contraceptivos orais e antiepiléticos, quando administrados simultaneamente (MARTINDALE; REYNOLDS; PRASAD, 1996).

O modafinil tem potencial para modular a atividade das isoenzimas do citocromo P450 hepático (CYP). No microsomo hepático humano, o modafinil inibe de modo reversível o citocromo CYP2C19 e, devido a esta capacidade inibitória, pode agir prolongando a eliminação e aumentando os níveis circulantes de outros fármacos que sejam principalmente metabolizados pela via hepática (por exemplo, diazepam, fenitoína e propranolol). Assim, no caso do uso simultâneo de modafinil com medicamentos cujos princípios ativos sejam metabolizados via CYP2C19, deve ser necessário um monitoramento de toxicidade e a redução de doses (ROBERTSON et al 2000 apud SCHWARTZ, 2008).

Além disso, em indivíduos com deficiência metabólica associada ao CYP2D6, a co-administração de modafinil com substratos desse citocromo que tenham rotas auxiliares de eliminação via CYP2C19 (por exemplo, antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptção da serotonina) pode levar ao aumento dos níveis circulantes desses fármacos requerendo, da mesma forma, ajuste de doses (ROBERTSON et al 2000 apud SCHWARTZ, 2008).

O modafinil ao suprimir a atividade no CYP2C19 em culturas celulares de hepatócitos humanos demonstra potencial para interação medicamentosa com fármacos substratos de sistemas enzimáticos (por exemplo, S-warfarina e fenitoína). Apesar dessa constatação “in vitro”, estudo realizado com voluntários saudáveis mostrou que a administração do modafinil por 4 semanas não alterou significativamente a farmacocinética da S-warfarina, um substrato do CYP2C19, quando comparado com placebo, em casos de uso de uma dose única de warfarina racêmica seguida de uso continuado de modafinil. Mesmo assim, no caso da administração simultânea de modafinil e warfarina, é recomendável o controle da coagulação sanguínea pelo monitoramento dos tempos de protombina (ROBERTSON et al 2002 apud SCHWARTZ, 2008).

Ainda em relação ao potencial de indução hepática do modafinil, estudo mostra uma pequena atividade na indução dos citocromos CYP3A4, CYP2B6 e CYP1A2 hepatócitos humanos. Assim, o uso diário continuado de 400 mg de modafinil reduziu a exposição sistêmica ao triazolam e etinil estradiol (dois

substratos do CYP3A4) quando administrados via oral, o que sugere um aumento nas taxas de eliminação (ROBERTSON et al 2002 apud SCHWARTZ, 2008).

Assim sendo, ajustes de doses devem ser necessários nos casos do uso simultâneo do modafinil com medicamentos metabolizados pela via hepática. No caso dos contraceptivos esteroidais orais, as alterações podem provocar redução na efetividade terapêutica, sendo recomendada a adoção de métodos alternativos de contracepção durante o uso do modafinil e mesmo durante 1 mês após finalizar a terapia com modafinil (ROBERTSON et al 2002 apud SCHWARTZ, 2008).

Uma vez que o modafinil sofre metabolização parcial no citocromo CYP3A4, a administração simultânea de indutores potentes desse sistema enzimático (carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) ou de inibidores (cetoconazol, itraconazol) pode modificar os níveis plasmáticos de modafinil e, conseqüentemente, sua ação terapêutica (PROVIGIL® 2007 apud SCHWARTZ, 2008).

3.4.3 Mecanismos de ação propostos para os efeitos fisiológicos do modafinil

Diferentemente das anfetaminas, que agem pelo estímulo direto ao SNC, o mecanismo de ação do modafinil tem sido relacionado à inibição de mecanismos do sono originados na área do hipotálamo anterior (LIN; GERVASONI; HOU apud BUGUET; MOROZ; RADOMSKI, 2003).

O mecanismo de ação exato do modafinil ainda não foi elucidado, apesar de ser conhecido que estão implicados tanto mecanismos ligados à dopamina (DA) quanto à noradrenalina.

Não apenas seus alvos moleculares são incertos, mas também é discutido o sítio neuro-anatômico de sua ação. Doses leves a moderadas de modafinil aumentam a ativação c-Fos em áreas específicas do cérebro, como as células histaminérgicas no núcleo túbero-amilar (TMN), células contendo hipocretina na área perfornical do hipotálamo lateral posterior e na porção central na amígdala (LIN et al., 1996, SCAMMELL et al., 2000 apud JOO; TAE; JUNG; HONG, 2008).

A ativação de células hipocreatínicas pode atuar de modo importante na regulação do estado de alerta, mas o estímulo da vigília induzido pelo modafinil em humanos narcolépticos assim como em animais com deficiência em hipocreatina sugere que a ativação nas células hipocreatínicas não é essencial para as ações estimulantes contra o sono. A ativação de grupos celulares como as células histaminérgicas no TMN, as células contendo hipocretina no hipotálamo e certas

células na amígdala acontece de modo secundário à manifestação do aumento do estado de alerta porque a ativação c-Fos nesses grupos celulares ocorre no estado de alerta de ocorrência natural. Estudos funcionais recentes revelam que o modafinil resulta na mobilização extensiva de áreas subcorticais do tálamo assim como áreas corticais durante tarefas que envolvem a memória após uma noite de privação do sono e com dose única de 200 mg, revertendo subjetivamente a sonolência e as medidas de performance objetivas em tarefas de níveis de média dificuldade (THOMAS; KWONG, 2006 apud JOO; TAE; JUNG; HONG, 2008).

Para explorar os papéis da dopamina e da noradrenalina no mecanismo da excitação induzida pelo modafinil, Mitchel e colaboradores conduziram estudo no qual camundongos *Knockout* para β -hydroxylase (Dbh $-/-$) foram examinados em relação a modelos comportamentais de excitação (intervalos de exposição a facho de luz e contagem do comportamento à latência ao sono). Nesse caso, os camundongos perderam completamente sinais em relação a noradrenalina mas tiveram hipersensibilidade à dopamina. Foi hipotetizado que os camundongos *Knockout* para β -hydroxylase (Dbh $-/-$) seriam não-reativos ao modafinil se o mesmo agisse principalmente via noradrenalina, sendo hipersensíveis se a ação se desse sobretudo via dopamina. No estudo, os camundongos tiveram sua sensibilidade aumentada em relação à ativação locomotora e aos efeitos estimulantes do modafinil. Paradoxalmente, o antagonista dos receptores α 1-adrenérgicos prazosina atenuou os efeitos do modafinil nos indivíduos controle do experimento mas não nos *Knockout* para β -hydroxylase (Dbh $-/-$). O bloqueio dos receptores dopamina com flupenthixol reduziu os efeitos na ativação locomotora e estimulantes tanto nos indivíduos controle do experimento quanto nos *Knockout* para β -hydroxylase (Dbh $-/-$). Estes resultados sugerem que tanto a noradrenalina quanto a dopamina estão envolvidas nos efeitos comportamentais do modafinil indivíduos controle, mas a necessidade pela noradrenalina pode ser contornada pela indicação de hipersensibilidade à dopamina (MITCHELL et al, 2008).

Diferentemente das anfetaminas, a ativação Fos induzida pelo modafinil é fraca nas áreas cortical e do tálamo assim como em áreas dopamino-sensíveis como o "striatum". O modafinil pode também inibir receptores dopaminérgicos e a liberação do GABA. Esta última ação pode ser contraposta por tratamento prévio com antagonistas da serotonina. A ação do modafinil também tem sido associada ao aumento da atividade glutamatérgica, adrenérgica e histaminérgica.

O modafinil apresenta efeito acentuado na atividade tálamo-cortical e no aumento do acoplamento elétrico interneural cortical e entre células nervosas no núcleo olivar inferior. Experimento demonstra que após bloqueio farmacológico irreversível da permeabilidade na conexão do impulso nervoso (como pelo uso de derivados 18-glicirretínicos ou mefloquina), O modafinil restabelece o acoplamento eletrotônico dentro de 30 minutos. O estudo ainda estabelece que esse restabelecimento é implementado por meio de etapa dependente de proteína cálcio/calmodulina II-quinase (URBANO; LEZNIK; LLINAS, 2007).

De modo a resumir as idéias, pode-se dizer que estudos “in vitro” mostraram que o modafinil age inibindo a recaptação da dopamina por ligação ao mecanismo ativo de bomba de recaptação da dopamina, provocando desse modo o aumento nos níveis de dopamina extracelular. Além disso, o modafinil ativa os circuitos glutamatérgicos e inibe a ação do GABA. Há, também, a possibilidade de que a ação do modafinil seja resultado de uma combinação sinérgica de mecanismos incluindo a inibição direta na recaptação da dopamina, a inibição indireta na recaptação da noradrenalina e na ativação dos peptídeos relacionados à supressão do sono, as orexinas. Sabe-se, ainda que o modafinil tem efeitos parciais como agonista β 1-adrenérgico pela estimulação direta aos receptores (DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

3.4.4 Efeitos gerais do modafinil nas funções fisiológicas

O modafinil é um estimulante do SNC que, na clínica convencional, é usado no tratamento da Síndrome da Narcolepsia, com administração via oral de doses de 200 a 400 mg/ dia, em 2 doses pela manhã e ao meio dia ou em uma única dose pela manhã. A dose deve ser reduzida para 100 a 200 mg/ dia em pacientes com lesão hepática severa ou deficiência renal.

O modafinil também tem sido investigado no tratamento da fadiga associado à esclerose múltipla e a estados de sonolência diurna excessiva associada à apnéia de sono ou alterações nos ritmos circadianos (MARTINDALE; REYNOLDS; PRASAD, 1996).

Estudo realizado em pacientes narcolépticos demonstra que o uso do modafinil, além de promover a indução do estado de alerta e de vigília, também causa um aumento no fluxo sanguíneo cerebral nos córtices bilateral e pré-frontal (JOO; TAE; JUNG; HONG, 2008).

São citados efeitos adversos do modafinil relacionados com o estímulo o SNC incluindo nervosismo, insônia, excitação, tendências agressivas, desordens na personalidade, tremor e euforia. Ainda são apontados como possíveis distúrbios gastrointestinais com náusea e dor abdominal, acompanhada de secura na boca, dor de cabeça, anorexia e efeitos cardiovasculares como aumento na pressão arterial, palpitações e taquicardia. Casos de desordens dermatológicas como rachaduras e coceira também têm sido relatados (MARTINDALE; REYNOLDS; PRASAD, 1996).

Por outro lado, estudo para avaliar a segurança do uso do modafinil no tratamento de indivíduos com sonolência excessiva associada a desordens do sono concluiu que o medicamento é bem tolerado e não afeta parâmetros do sono nem do sistema cardiovascular. Na investigação, desenvolvida por Roth, Schwartz, Hirshkowitz e colaboradores (2007), 273 pacientes com desordens do sono associada a rotinas de trabalho, 292 com obstrução do sono por apnéia e 369 narcolépticos receberam modafinil. Como controle, 567 pacientes receberam placebo.

Como resultados da pesquisa citada observou-se que o modafinil foi bem tolerado em comparação com o placebo, sendo que os efeitos adversos mais comuns foram dor de cabeça (34% versus 23% respectivamente) náusea (11% versus 3%) e infecção (10% versus 12%). Constatou-se, ainda, que os efeitos adversos observados foram similares em todos os grupos de pacientes. Um total de 27 eventos considerados como efeitos adversos sérios foram registrados (18 recebendo modafinil e 9 recebendo placebo). No grupo dos pacientes que receberam o modafinil, os aumentos clinicamente significativos na pressão sanguínea sistólica ou diastólica não foram freqüentes (n=9 e n=1, respectivamente, < 1% do total de pacientes). Nos estudos, 1 paciente utilizando modafinil e 1 que usou o placebo tiveram aumento clinicamente significativo na freqüência cardíaca. Além disso, efeitos clinicamente significativos e anormalidades detectadas por eletrocardiograma foram raras com o uso do modafinil (n=2) e com o placebo (n=4). Anormalidades clinicamente significativas dos parâmetros laboratoriais foram observadas em menos que 1% dos pacientes tratados com modafinil. Finalmente, verificou-se que o modafinil não afetou a arquitetura do sono em nenhum dos pacientes da população conforme avaliação por polissonografia (ROTH; SCHWARTZ; HIRSHKOWITZ et al, 2007).

Como conclusão, o estudo aponta que o modafinil administrado pela manhã ou no início de um turno noturno não afeta de modo adverso o sono subsequente em período de 8 a 16 horas posterior. Cita ainda que o perfil seguro do modafinil pode, em parte, ser devido a sua ação seletiva em centros do sono/ vigília no cérebro, ao invés e uma ação generalizada de estimulação do SNC via rotas dopaminérgicas. A pesquisa registra ainda que, contrastando com os estimulantes tradicionais do SNC, o potencial de abuso do modafinil é considerado baixo, não tendo sido encontradas evidências clínicas do desenvolvimento de dependência ou tolerância (ROTH; SCHWARTZ; HIRSHKOWITZ et al, 2007).

Autores optam como cautela, por contra-indicar o modafinil em pacientes com hipertensão moderada a severa e com arritmias cardíacas. Também não recomendam o uso para pacientes com histórico de hipertrofia ventricular ou alterações cardíacas. Outras referências citam que, como outros estimulantes do SNC, há a possibilidade de casos de dependência com o uso continuado (MARTINDALE; REYNOLDS; PRASAD, 1996).

3.4.5 Síntese dos principais aspectos farmacológicos do modafinil

O modafinil é um fármaco estimulante comercializado como “agente promotor da vigília” e é um dos estimulantes usados no tratamento da narcolepsia. A narcolepsia é causada pela disfunção de uma família de peptídeos agentes supressores do sono, as orexinas, cuja ativação é modulada pelo modafinil.

A administração via oral leva a uma rápida absorção gastrointestinal, com taxa de ligação a proteínas plasmáticas na ordem de 60%. Sofre biotransformação hepática e o principal metabólito de eliminação pela urina é a sua forma ácida a qual se mostra inativa. O tempo de meia-vida de eliminação é de 10 a 12 horas.

O mecanismo de ação exato do modafinil não está esclarecido, mas relaciona-se com a inibição na recaptação da dopamina e da noradrenalina, na ativação dos circuitos glutamatergicos e na inibição do GABA.

Entre os exemplos de interação medicamentosa envolvendo o modafinil pode ser citado que o uso concomitante interfere na terapêutica com contraceptivos orais, antiepiléticos, antidepressivos tricíclicos e agentes anticoagulantes.

O modafinil é apontado como um fármaco de perfil seguro devido a sua ação seletiva em centros do sono/ vigília no cérebro, ao invés e uma ação generalizada

de estimulação do SNC e com baixo potencial de abuso quando comparado com as Anfetaminas.

Ao se tratar da fundamentação teórica pretendida para a pesquisa, foi praticada uma abordagem conceitual que partiu do contexto macro explicitando o uso de medicamentos e sua relação com a atividade aérea, permeou pela aplicação da farmacoterapia no controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar e apresentou elementos necessários para a compreensão da farmacologia do SNC e dos fármacos eleitos para estudo.

Desse modo, é possível voltar o curso do raciocínio para a metodologia que se pretende aplicar na Medicina Aeroespacial, com o objetivo de coletar, selecionar e consolidar evidências clínicas úteis para a decisão de emprego seguro e eficaz de medicamentos para o apoio das atividades aéreas no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília e no controle da fadiga operacional do aviador militar.

CAPÍTULO 4 – METODOLOGIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS NA MEDICINA AEROESPACIAL MILITAR

Como citado na Introdução e no Capítulo 1, o emprego da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial é limitado pela necessidade de uma avaliação focada na influência do medicamento na performance do aviador e na segurança de vôo, uma vez que, normalmente, os trabalhos de pesquisa e desenvolvimento de um novo medicamento são desenvolvidos baseados em dados da farmacologia convencional.

Por outro lado, em algumas situações militares e operacionais específicas, há literatura médica disponível na medicina de aviação militar a respeito do emprego do medicamento, como parte do apoio e na manutenção do melhor estado de saúde e de performance do aeronavegante.

Assim, verifica-se a existência de estudos na área da clínica médica a respeito do emprego do medicamento – opção farmacológica – como forma de contramedida aos riscos operacionais, laborais e ambientais ou como apoio à performance do militar.

Como exemplo aplicado à Atividade Aérea Militar e explicitado no Capítulo 2, no cenário internacional, quando se trata do emprego de medicamentos pela Medicina Aeroespacial como opção farmacológica no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília, observa-se a existência de extensa produção científica de médicos e de laboratórios de pesquisa militares, além de relatos clínicos dessa aplicação, o que permite inferir a possibilidade da coleta, consolidação e do estudo sistematizado de dados relativos a evidências clínicas na busca de um emprego seguro e eficaz da farmacoterapia.

Assim, a presente investigação procura aplicar a metodologia dos estudos de Revisão Sistemática da Literatura, solidamente empregada na clínica médica como instrumento capaz de apoiar a incorporação de tecnologias com fundamento em evidências, a serviço da Medicina Aeroespacial Militar, a fim de se levantar elementos para uma possível decisão cientificamente embasada, para o emprego de medicamentos de modo seguro e eficaz, no âmbito do Sistema de Saúde do Comando da Aeronáutica (COMAER).

4.1 O estudo de evidências na prática da clínica médica, Revisão Sistemática e Metanálise.

4.1.1 O paradigma da medicina baseada em evidências

O modelo de pensamento que atualmente vigora na prática da saúde valoriza a decisão clínica baseada em evidências publicadas e cientificamente criticadas, em detrimento da decisão exclusivamente pautada em opiniões e em experiências profissionais isoladas.

Nesse paradigma, pesquisa e prática clínica não estão mais dissociadas e fazem parte de um processo sistemático e contínuo de auto-aprendizado e auto-avaliação, sem o que, as condutas tornam-se rapidamente desatualizadas e não-rationais. Por outro lado, o grande volume das informações científicas geradas na área da saúde nas últimas décadas aponta para a necessidade de sínteses que facilitem o acesso e possibilitem conclusões baseadas na combinação dos resultados oriundos de múltiplas fontes (PEREIRA; BACHION, 2006; CORDEIRO et al., 2007).

A prática médica baseada em evidências significa, portanto, integrar a experiência clínica individual à melhor evidência externa disponível oriunda da pesquisa sistemática. A experiência engloba o conhecimento e o julgamento provenientes da prática clínica, já as evidências externas provêm da pesquisa clínica sistemática. Desta forma, é necessário o uso equilibrado da experiência clínica individual e da evidência clínica externa, pois, nenhuma sozinha mostra-se suficiente.

Esse novo paradigma não deve, portanto, ser visto como um recurso para limitar a liberdade da ação dos profissionais, excluindo a experiência e o conhecimento clínico individual, mas como um recurso que abre caminho para novas ações e intervenções, pois, ao avaliar sua prática (evidências internas) e os conhecimentos reproduzidos em textos (evidências externas), os profissionais podem propor uma intervenção mais adequada e segura para atender as necessidades individuais de seus pacientes.

As práticas baseadas em evidência podem contribuir para fundamentar a decisão clínica. Assim, a prática da chamada Medicina Baseada em Evidências requer do profissional de saúde novas habilidades para que possa considerar

critérios como eficácia, efetividade e eficiência, para avaliar a qualidade da evidência disponível e para incorporar e praticar o conhecimento proveniente da pesquisa.

Nesse sentido, a Medicina Baseada em Evidência (MBE) pode ser definida como o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências na tomada de decisões relativas à prática com pacientes individuais, unindo evidências produzidas em pesquisa com experiência clínica (SACKETT et al., 1996 apud CORDEIRO et al., 2007).

A Medicina Baseada em Evidência utiliza as ferramentas da Epidemiologia Clínica, da Estatística, da Metodologia Científica e da Informática, para trabalhar a amostragem de pesquisas clínicas levantadas, com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão. Uma vez que um número cada vez maior de publicações tem sido disponibilizado, é necessário que estas fontes sejam analisadas quanto à sua aplicação, tornando o conhecimento produzido mais validado sob aspectos objetivos (PEREIRA; BACHION, 2006; CORDEIRO et al., 2007).

A consolidação de pesquisas clínicas deve ser realizada de forma sistemática, com a clara definição de critérios de seleção e com a devida integração dos resultados, evitando que dela resultem conclusões equivocadas. Para atender à necessidade de sintetizar o conhecimento produzido e de separar os estudos pertinentes daqueles irrelevantes à determinada questão clínica, surge a possibilidade de se utilizar como ferramentas metodológicas as revisões sistemáticas da literatura com ou sem metanálise.

4.1.2 Revisão Sistemática da literatura

A revisão sistemática é um tipo de investigação científica que tem por objetivo reunir, avaliar criticamente e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários (COOK et al., 1997 apud CORDEIRO et al., 2007).

Os métodos estatísticos (metanálise) podem ou não ser usados para analisar e sumarizar os resultados dos estudos incluídos.

A revisão sistemática tem por objetivo responder a uma pergunta claramente formulada, utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar as pesquisas relevantes, coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão (CLARKE; HORTON, 2001 apud CORDEIRO et al., 2007).

Na pesquisa clínica, a Revisão Sistemática da Literatura constitui uma revisão de estudos clínicos primários por meio de uma abordagem sistemática, utilizando metodologia claramente definida, buscando se apropriar das melhores evidências externas, para uma tomada de decisão baseada em evidência (PEREIRA; BACHION, 2006).

Assim, nas revisões sistemáticas os “sujeitos” da investigação são os estudos primários (unidades de análise) selecionados por meio de método sistemático e pré-definido. Os estudos primários podem ser ensaios clínicos aleatórios, estudos de acurácia, estudos de coortes ou qualquer outro tipo de estudo. Tradicionalmente, a revisão sistemática é um estudo retrospectivo. Existe ainda a possibilidade de realizar a revisão sistemática com dados individuais.

A escolha do tipo de estudo depende da pergunta que se pretende responder. Para a formulação da pergunta temos que inicialmente identificar o problema (P), a intervenção (I), o que será comparado (C), qual o desfecho (D) e, eventualmente, o tempo (T) decorrido para se avaliar o desfecho.

Como em qualquer forma de pesquisa, as revisões sistemáticas são consideradas investigações científicas em si mesmas e, assim como as demais revisões, elas são qualificadas como estudos observacionais retrospectivos, por alguns autores. Outros as situam em algum lugar entre os estudos experimentais e observacionais, não podendo ser inteiramente classificadas em nenhuma das duas categorias (CORDEIRO et al., 2007).

Segundo Castro (2001) os passos para a realização de uma revisão sistemática são determinados em duas publicações complementares:

- a) Cochrane Handbook, produzido pela Colaboração Cochrane; e
- b) CDR Report⁶ produzido pelo NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York.

O mesmo autor cita que a Colaboração Cochrane recomenda que a revisão sistemática seja efetuada em sete passos:

- a) formulação da pergunta;
- b) localização e seleção dos estudos;
- c) avaliação crítica dos estudos;
- d) coleta de dados;
- e) análise e apresentação dos dados;

- f) interpretação dos dados; e
- g) aprimoramento e atualização da revisão.

4.1.3 Metanálise

A metanálise, ou meta-análise ou ainda, metaanálise (sinônimos: quantitative review; pooling; quantitative synthesis) é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos. O termo também é utilizado para se referir a revisões sistemáticas que utilizam a metanálise (CASTRO, 2001).

O prefixo meta tem origem no grego e significa “além”, “transcendência”, “reflexão crítica sobre”. A grafia da palavra freqüentemente gera discussão. O termo meta-analysis foi incluído entre os Medical Subject Headings (PubMed) ou Descritores em Ciência da Saúde (Biblioteca Virtual em Saúde) em 1992, o que permite a utilização desse descritor para identificar metanálises publicadas na Medline e na LILACS (CORDEIRO et al., 2007)

Com muita frequência, o termo aparece significando uma revisão completa, que inclui busca na literatura, extração de dados e combinação dos dados quantitativos; outras vezes o termo é restringido à descrição da síntese quantitativa de diferentes estudos dentro de uma revisão. Há autores que descrevem metanálise como uma revisão sistemática quantitativa; outros, mais especificamente, como a combinação estatística de pelo menos dois estudos, para produzir uma estimativa única.

Para que o produto de uma metanálise, como síntese quantitativa de uma revisão, seja fidedigno, é extremamente importante que os estudos-fonte dos dados originais tenham sido avaliados com critérios tais que se possa confiar na adequação de sua associação com a finalidade de chegar a um resultado integrado. Para isso, não são suficientes apenas métodos estatísticos, pois eles não têm poder para tornar prescindível a avaliação metodológica de cada um dos estudos (LAU; JOANNIDIS; SCHMID, 1997 apud CORDEIRO et al., 2007).

4.2 Passo a passo da Revisão Sistemática com Metanálise em estudos de casos clínicos de tratamento e prevenção

O passo a passo de um estudo de Revisão Sistemática com Metanálise para a avaliação de casos clínicos de tratamento e prevenção pode ser apresentado como proposto por Castro (2001), na seguinte seqüência de eventos.

1º passo: A revisão sistemática deve ser iniciada com a **formulação da pergunta** a ser respondida. A partir da pergunta formulada deve ser definida a necessidade de se fazer a revisão sistemática e ser elaborado o projeto da revisão sistemática.

2º passo: O próximo passo é a **identificação dos artigos** (localização e seleção dos estudos), que irá gerar uma lista com título e resumo dos potenciais artigos a serem incluídos. Esta lista de artigos será fornecida a cada um dos pesquisadores para avaliar se o artigo é do tipo de estudo procurado, se possui os participantes e a intervenção de interesse e os demais critérios da inclusão ou exclusão. Após a seleção de artigos, é necessário uma reunião de consenso para dirimir dúvidas e discordâncias entre os dados coletados pelos revisores. Além disso, os artigos podem devem ser agrupados em randomizados e não randomizados.

Considera-se, nos casos de questões de tratamento e de prevenção, que o tipo de estudo primário que melhor responde à pergunta formulada é o ensaio clínico aleatório (randomizado).

Os ensaios clínicos randomizados são estudos primários que respondem a questões de tratamento e prevenção. Os ensaios clínicos randomizados são considerados nível II de evidências²¹, pois possuem um grupo controle, são prospectivos (paralelos ou cross-over), possuem os processos de randomização (sorteio dos participantes para serem alocados em um dos grupos do estudo, possibilitando a todos os indivíduos a mesma chance de entrarem tanto no grupo tratado como no grupo-controle) e de mascaramento dos desfechos a serem avaliados pelo investigador (estudo cego). Nesse desenho de estudo, existem no mínimo dois grupos: um recebe a intervenção a ser testada e o outro grupo recebe outra intervenção, nenhuma intervenção ou placebo. Os dois grupos são seguidos de forma que os participantes não sejam perdidos até que os desfechos de interesse ocorram (EL DIB, 2007).

²¹ Encontram-se na literatura, diferentes definições de classificação das evidências. As evidências podem ser classificadas utilizando denominações como tipo ou força de evidências, nível de evidências e nível do estudo que lhe deu origem, valor da evidência, ou, simplesmente hierarquia das evidências. No Anexo 4, apresenta-se uma compilação das principais propostas. (PEREIRA;BACHION, 2006).

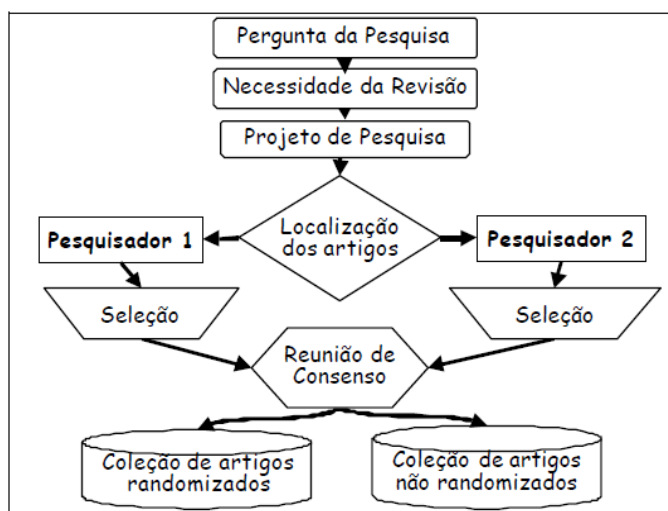


Figura 5 – 1º e 2º passos da seqüência de uma Revisão Sistemática. Fonte: CASTRO, 2001

3º e 4º passos: A seguir, a coleção de estudos randomizados é encaminhada novamente a cada um dos pesquisadores para uma **análise detalhada** (avaliação crítica dos estudos) com a **coleta de dados** de por meio do uso de formulários padronizados para a discriminação de informações quanto: a aspectos gerais e sigilo da alocação; à qualidade do estudo; ao resumo do estudo – métodos, participantes, intervenção, variáveis estudadas e notas; e ao resultado das variáveis estudadas.

Uma nova reunião de consenso resolverá a discordância entre os dados coletados. Teremos, então, os artigos divididos em duas coleções, uma com os estudos com a descrição adequada do sigilo da alocação (classe A) e os ditos randomizados que não descrevem o sigilo da alocação (classe B) e a outra classe com os estudos em que a sigilo da alocação foi realizada de forma errada (classe C).

Os classificados como C devem ser excluídos e os motivos da sua exclusão apresentados individualmente. Para isso, será necessário citar todos nas referências e construir uma tabela com os motivos para exclusão de cada um.

Na análise crítica podem ainda ser identificados artigos caracterizados como não aleatórios, não randômicos, que também deverão ser excluídos (classe D).

Ao finalizar esta fase, possuiremos todos os dados que são necessários para analisar e interpretar cada um dos estudos e os dados para a análise na revisão sistemática.

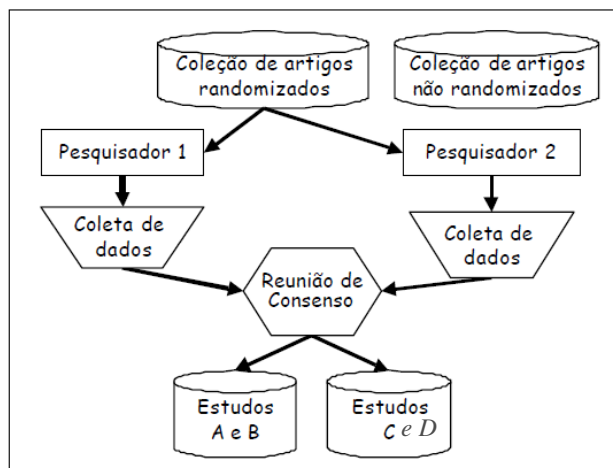


Figura 6 – 3º e 4º passos da seqüência de uma Revisão Sistemática. Fonte: CASTRO, 2001

Freqüentemente, é natural observar que o número de estudos incluídos na metanálise é menor que os incluídos na revisão sistemática. Pode, ainda, acontecer que os pesquisadores, avaliando os dados coletados, decidirem que não faz sentido fazer a metanálise, ou seja, os estudos incluídos podem ser tão diferentes – heterogêneos – que o resultado da síntese dos estudos não será confiável.

5º passo: no próximo passo, de posse dos dados coletados, pode ser feita a **tabulação e a análise dos dados** (análise e apresentação dos dados). Na análise é importante observar que, além de uma metanálise principal, deve-se realizar a análise de sensibilidade e testar as possíveis fontes de heterogeneidade para verificar a força dos nossos resultados.

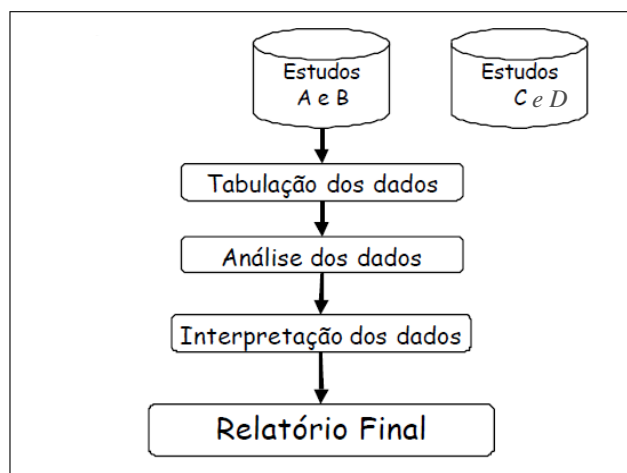


Figura 7 – 5º e 6º passos da seqüência de uma Revisão Sistemática. Fonte: CASTRO, 2001

6º passo: A interpretação dos dados apresenta as possíveis conclusões que decorrem do trabalho de revisão de literatura realizado.

Castro (2001) cita que cada estudo deve ser visto como uma peça de um quebra-cabeça. Utilizando este conceito, a literatura deve ser vista como um amontoado desorganizado de peças para vários quebra-cabeças diferentes. Realizando a revisão sistemática tem-se a possibilidade de identificar peças que serão úteis em cada quebra-cabeça. Nesta identificação podemos encontrar duas peças iguais (estudos publicados mais de uma vez), peças difíceis de serem encontrados (publicados em revistas não indexadas e não publicados) e todas as possibilidades de vieses que podem existir.

Uma vez selecionados e analisados os estudos, o mesmo autor comenta que podem existir ao menos três situações:

a) quebra-cabeça completo, significando que a metanálise foi realizada com estudos de boa qualidade com a detecção de diferença entre os grupos, sendo possível recomendar o uso ou o não uso da intervenção avaliada;

b) quebra-cabeça incompleto, o que significa que a metanálise foi realizada com estudos de boa qualidade, mas não foi possível detectar diferença entre os grupos. Neste caso não se pode recomendar o uso ou não da intervenção avaliada;

c) não foi possível montar nenhuma peça do quebra-cabeça, o que significa não ter sido possível selecionar nenhum estudo para a revisão sistemática. Neste

caso, não foram identificados ensaios clínicos randomizados para responder à pergunta clínica.

Em relação à qualidade dos estudos e ao poder do tratamento estatístico aplicado, a conclusão de um estudo de Revisão Sistemática pode conduzir às seguintes possibilidades gerais:

1. qualidade ruim e poder estatístico bom – a metanálise demonstra que uma intervenção é superior a outra, porém, apesar da diferença encontrada, a qualidade dos estudos não traduz confiança suficiente para a aplicabilidade clínica. No entanto, nestes casos, a metanálise pode auxiliar em estudos futuros.

2. qualidade boa e poder estatístico ruim – a metanálise não demonstrou estatisticamente que uma intervenção é superior à outra e a qualidade dos estudos é boa. Mais uma vez, este mapeamento é útil, pois possibilita o correto planejamento dos próximos estudos, podendo ser aplicado os mesmos métodos e buscando-se aumentar o tamanho da amostra.

3. qualidade ruim e poder estatístico ruim – a metanálise não demonstrou que uma intervenção é superior à outra e a qualidade dos estudos também não é boa. Estes resultados também podem ser importantes no planejamento da pesquisa futura ou para indicar que a intervenção estudada não tem pesquisas adequadas que provem que ela é melhor ou equivalente à outra.

4. qualidade boa e poder estatístico bom – caso idealizado, a metanálise permite demonstrar estatisticamente que uma intervenção é superior à outra e que a qualidade dos estudos é adequada. Nesta situação, é possível passar à etapa de decisão de uso clínico.

Cabe ainda citar que, mesmo nos casos onde as conclusões estabelecem que as evidências encontradas são insuficientes para a avaliação de decisão de uso clínico, há importância dos estudos para a avaliação sobre a qualidade e o poder estatístico das evidências encontradas, para verificar se a intervenção estudada foi comparada com um padrão ou com o placebo, ou mesmo se não há pesquisas adequadas que comprovem seu benefício, além de permitir o planejamento futuros estudos.

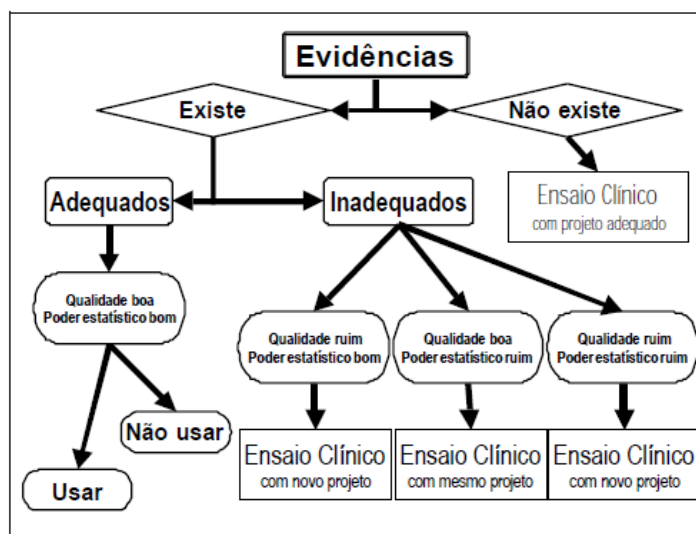


Figura 8 – Possíveis conclusões de uma Revisão Sistemática. Fonte: CASTRO, 2001

Vale, também, registrar a observação de Castro (2001) quanto a diferenciar a “ausência de evidência do efeito” de “evidência de ausência de efeito”:

é importante diferenciar a ausência de evidência do efeito que significa que não foi incluído nenhum estudo na revisão sistemática, da evidência de ausência do efeito que significa que possuímos poder estatístico para dizer que as intervenções são equivalentes, ou descartar a possibilidade de benefício da intervenção experimental. Esta última interpretação é baseada na análise do intervalo de confiança do ponto estimado da meta-análise, não sendo objetivo deste texto explicar os possíveis resultados que podemos encontrar numa meta-análise que podem levar as conclusões descritas.

7º passo: O aprimoramento e atualização da revisão demonstram a natureza dinâmica, contínua e permanente dos trabalhos de Revisão Sistemática, que se inicia uma vez publicado o estudo e disponibilizado à comunidade científica.

Uma apresentação esquemática dos sete passos adotados na metodologia de Revisão Sistemática, sob a forma de um fluxograma, pode ser visualizada a seguir.

Revisão sistemática/ metanálise de estudos clínicos

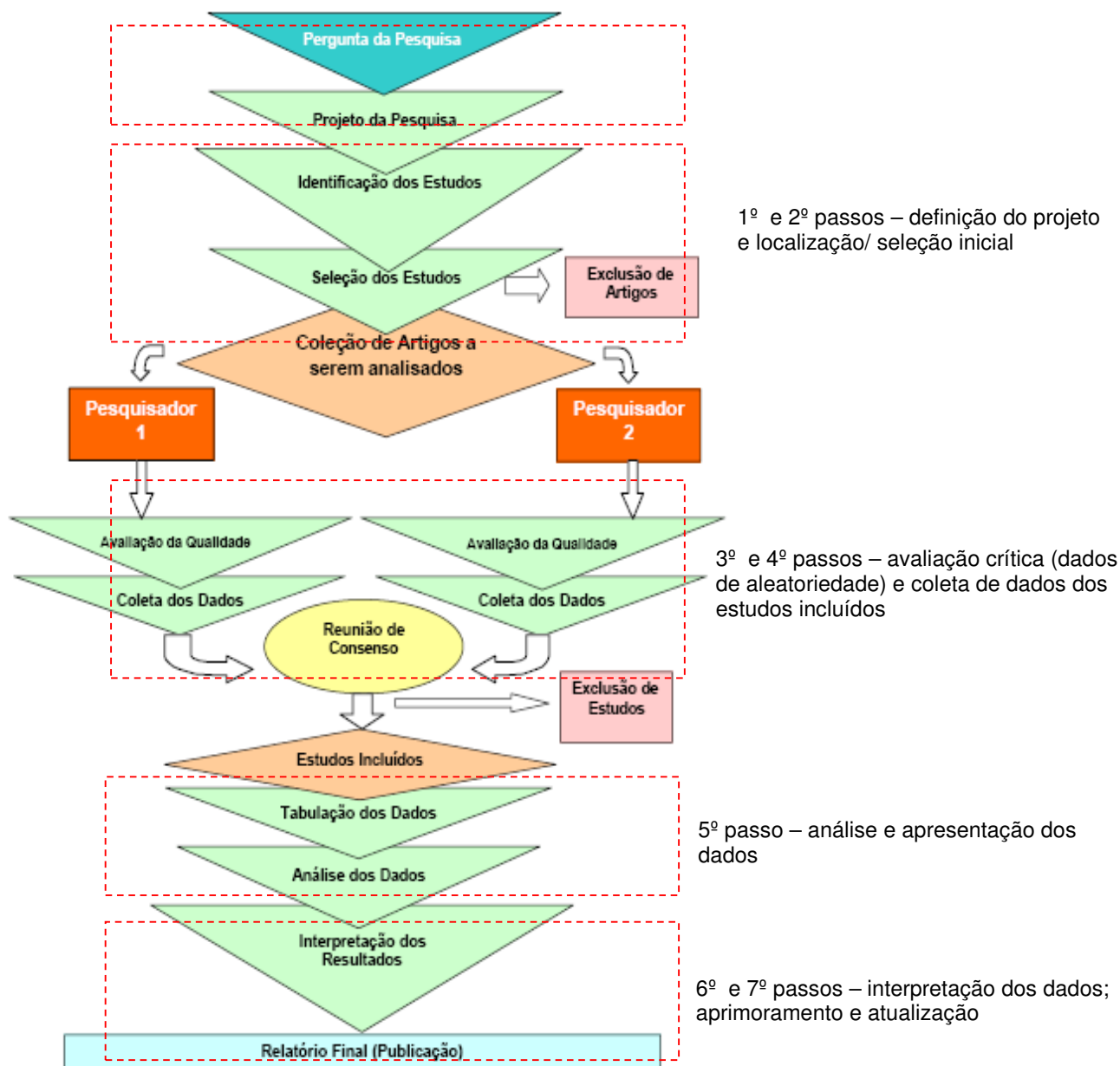


Figura 9 – Fluxograma dos sete passos da metodologia da Revisão Sistemática.

Fonte: Adaptado de CASTRO, 2001.

4.3 A decisão de uso clínico

Conforme a visão da Medicina Baseada em Evidências, os trabalhos de revisão sistemática/metanálise são etapas auxiliares do processo que resulta na tomada de decisão clínica, na busca sistemática da aplicação do conhecimento cientificamente publicado de modo integrado com a experiência clínica individual.

Merece ainda ser considerado e destacado que a decisão clínica decorrente de evidências geradas pela revisão sistemática/metanálise, relaciona-se diretamente com o contexto do atendimento terapêutico e com as particularidades dos usuários do medicamento.

Além disso, na decisão clínica duas considerações devem ainda ser levadas em conta a avaliação tecnológica e a forma de monitorização da intervenção.

Em relação à avaliação tecnológica, busca-se identificar a relação de benefícios da incorporação de nova tecnologia, o que inclui todas as formas de diagnóstico, prevenção, tratamento e cuidados dos doentes, e não apenas o uso de equipamentos. Quanto à monitorização da prática clínica (Clinical audit), busca-se de forma regular e sistemática analisar e propor as mudanças necessárias na prática clínica. Esse processo possui as etapas próprias e deve ser associado a mais um componente de avaliação pós-clínica, a farmacovigilância²², que tem por princípio o acompanhamento dos doentes para a detecção precoce de efeitos adversos que não foram descritos até então (CASTRO, 2001).

Assim, uma vez realizada a decisão pelo uso clínico decorrente de um trabalho de revisão sistemática/metanálise, o monitoramento deve ser o maior possível. Desse modo, a revisão sistemática torna-se peça importante e decisiva no contexto da pesquisa clínica.

Tendo sido apresentadas as bases conceituais dos estudos de evidências na prática da clínica médica, operacionalizados por meio de projetos de Revisão Sistemática de Literatura e de Metanálise, é possível passar para sua aplicação na Medicina Aeroespacial, conforme os objetivos do presente trabalho de pesquisa.

²² A farmacovigilância, como etapa pós-clínica, inclui mas não se limita apenas aos novos efeitos associados ao uso de medicamentos, avaliando de um modo geral o desempenho terapêutico dos medicamentos na prática clínica, em condições reais de uso – vigilância pós comercialização.

4.4 Estudo comparativo do emprego de estimulantes na Medicina Aeroespacial Militar por meio de Revisão Sistemática com Metanálise

4.4.1 Contexto e formulação da pergunta

No cenário internacional, quando se trata do emprego específico de medicamentos pela Medicina Aeroespacial, como opção farmacológica no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília, constata-se a existência de produção científica de médicos e de laboratórios de pesquisa militares, além de relatos clínicos dessa aplicação.

Nesses casos, intui-se que é possível coletar e organizar uma base de dados adequada e suficiente, de modo que se possa realizar trabalhos de revisão da literatura na busca de evidências de um uso clínico seguro e eficaz.

Por outro lado, no Brasil, não há o emprego de medicamentos estimulantes como prática adotada na Medicina de Aviação, sobretudo devido à inexistência de estudos de evidências clínicas que apontem para o uso seguro e eficaz da farmacoterapia no combate aos efeitos da privação do sono na aviação militar.

Assim, na busca de uma terapêutica baseada em evidências de segurança e de eficácia no combate dos efeitos da privação do sono na aviação militar, podem ser especialmente estudadas as pesquisas aeromédicas dos laboratórios militares quanto ao emprego de medicamentos estimulantes (“Go Pills”) como contramedida para o combate da sonolência e da fadiga no conjunto de ações de controle dos riscos decorrentes das missões de guerra de longa duração, noturnas ou com restrição de períodos de sono, principalmente no contexto das missões aéreas operacionais.

Com fulcro no referencial teórico apresentado no Capítulo 2, entre os fármacos estimulantes foram selecionados para o estudo comparativo de aspectos de segurança e de eficácia a cafeína, a dextroanfetamina e o modafinil.

Desse modo, a revisão da literatura foi caracterizada por meio da seguinte pergunta de pesquisa:

Qual a comparação de segurança e de eficácia dos estimulantes cafeína, dextroanfetamina e modafinil no combate aos efeitos da privação do sono na aviação militar?

Como conseqüência, foi presumível atingir o objetivo de comparar a segurança e a eficácia dos estimulantes cafeína, dextroanfetamina e modafinil no combate aos efeitos da privação do sono na aviação militar.

4.4.2 Material (descrição da amostra)

O presente estudo teve desenho retrospectivo, sendo realizado a partir de uma amostra dos trabalhos publicados a respeito do emprego na aviação militar, dos princípios ativos selecionados para análise, no período que se inicia a partir da 2ª Guerra Mundial (após o ano de 1945).

a. Tipos de estudos incluídos

Considerou-se que o tipo de estudo primário que melhor responde à pergunta formulada é o ensaio clínico aleatório (randomizado) (EL DIB, 2007).

b. Quadro clínico, diagnóstico e tipo de participantes

No cenário da guerra e nas situações onde são impostos ritmos irregulares de trabalho e descanso incide a privação do sono ao militar com seus efeitos deletérios de fadiga e de sonolência.

Nesta pesquisa, entende-se a “fadiga” como sendo a “diminuição da habilidade de funcionamento do córtex pré-frontal quando sofre da privação do sono” e a “sonolência” como a “propensão para cair no sono” que é associada aos ritmos circadianos (PIGEAU, 2002).

Observa-se, ainda, que a sonolência pode ser diagnosticada pelos seus efeitos negativos no desempenho de tarefas que exigem vigilância e resposta rápida (como no caso da pilotagem e do monitoramento de sistemas de segurança). No caso da fadiga, o diagnóstico se dá pelo comprometimento das tarefas que exigem altos níveis de atividade cognitiva e meta-cognitiva, ou seja, que envolvem o aprendizado e o conhecimento de estados e processos.

Nesse sentido, o quadro clínico definido para o estudo é o da fadiga e o da sonolência decorrentes da privação do sono.

Além disso, os participantes definidos para o estudo foram os aviadores militares que, em ambiente operacional real ou simulado na atividade de vôo, são submetidos à privação aguda ou acumulada de sono e estão sujeitos aos efeitos de sonolência e de fadiga.

c. Intervenções

Foram analisados e comparados trabalhos publicados a respeito da intervenção farmacológica por meio do emprego dos medicamentos estimulantes do sistema nervoso central cafeína, dextroanfetamina e modafinil.

d. Critérios de amostragem (critérios de inclusão e de exclusão)

Foram considerados incluídos na análise os trabalhos publicados a respeito da escolha da opção farmacológica nas ações de gerenciamento dos ciclos de sono/vigília e no combate à sonolência e à fadiga na aviação militar por meio do emprego dos medicamentos estimulantes do Sistema Nervoso Central selecionados (cafeína, dextroanfetamina ou modafinil), no período que se inicia a partir da 2ª Guerra Mundial (após o ano de 1945), quando se intensificam as ações da Medicina Militar de Aviação.

Foram excluídos da análise dados que não façam parte do período de tempo estabelecido para amostragem assim como trabalhos a respeito de outros princípios ativos empregados com outras finalidades terapêuticas na medicina militar. Também foram excluídos do estudo trabalhos que tratem do emprego da farmacoterapia no uso clínico curativo e preventivo no escopo da “Medicina Civil” e da Saúde Pública.

Finalmente, como resultado da etapa de avaliação crítica, foram excluídos da etapa de coleta de dados e subsequente análise e apresentação, os trabalhos publicados em duplicidade assim como os trabalhos derivados de um estudo “base” mais abrangente.

e. Desfechos clínicos estudados e dados coletados

Os desfechos clínicos foram estudados no sentido de serem buscados dados para uma avaliação de aspectos de segurança e de eficácia do emprego dos medicamentos no meio aeroespacial militar.

Para tal, foram extraídos e consolidados dados referentes a aspectos de eficácia e de segurança do emprego terapêutico, de um modo geral com a seguinte categorização:

✓ dados de segurança: reações adversas e efeitos colaterais gerais e específicos, efeitos nas funções fisiológicas e nos sinais vitais, efeitos na atividade cerebral, efeitos nos sistemas sensoriais e cognitivos e efeitos no sono de recuperação pós-período de privação do sono.

✓ dados de eficácia: efeitos na manutenção da performance cognitiva e no estado de vigiância, efeitos no desempenho de tarefas específicas da atividade aérea militar, efeitos no combate à consequências deletérias no estado de alerta e humor decorrentes da privação do sono (fadiga, sonolência, confusão mental, irritabilidade, entre outros), além de efeitos no desempenho em missões de vôo militar (em vôo real, em vôo simulado, em softwares específicos e em simuladores de plataformas de asas fixas e rotativas).

4.4.3 Método

A seqüência de passos adotada na condução dos trabalhos de revisão sistemática seguiu o referencial adotado (UNIFESP, 2001): formulação da pergunta; localização e seleção dos estudos; avaliação crítica dos estudos; coleta dos dados; análise e apresentação dos dados; interpretação dos resultados; e aperfeiçoamento e atualização.

4.4.3.1 Formulação da pergunta

Conforme apresentado em 4.4.1.

4.4.3.2 Localização e seleção dos estudos

Inicialmente, dois revisores (Luiz Eduardo Ghetti e Lucio Mendes Cabral) avaliaram, de modo independente, os títulos e os resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados na busca eletrônica. A seguir, foram selecionados os estudos que atenderam aos critérios estabelecidos para inclusão, de modo a compor uma coleção de estudos que foram avaliados em revisão.

4.4.3.3 Avaliação crítica dos estudos

Primeiro passo: verificou-se em cada estudo encontrado se o mesmo apresentava os critérios para inclusão: tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenções, utilizando-se um formulário próprio (Anexo 1).

Segundo passo: fez-se uma observação cuidadosa da descrição do processo de sigilo da alocação (cegamento) e a aleatorização (randomização), determinando-se a classificação do estudo em quatro categorias:

- Categoria A: significando que o processo de sigilo da alocação (cegamento) e a aleatorização (randomização) foram adequadamente relatados;

- Categoria B: significando que o sigilo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório;
- Categoria C: significando que o sigilo de alocação foi inadequado; e
- Categoria D: significando que o estudo não é aleatório.

Depois de procedida esta classificação, foi criada uma coleção de artigos, contendo todos os artigos identificados, classificados em A, B, C ou D. Os artigos classificados como A ou B foram incluídos.

Os artigos classificados como C ou D foram excluídos, uma vez que estes estudos não são ensaios clínicos aleatórios, adequadamente mascarados e randomizados. A partir da coleção de ensaios clínicos aleatórios foram realizadas as coletas de dados.

Em outro momento, a qualidade de cada estudo incluído nesta revisão sistemática foi avaliada em formulário específico pela observação de aspectos quantos a vieses: Viés de condução, Viés de detecção e Viés de seguimento.

A seguir, cada revisor classificou o estudo conforme o grau de risco atribuído em baixo risco de viés, moderado risco de viés, e alto risco de viés (CLARKE et al., 1999 apud GUIDUGLI, 2000).

Uma outra escala de qualidade – escala de JADAD (JADAD et al., 1996 apud GUIDUGLI, 2000²³), também foi aplicada pelos revisores, de modo a avaliar fatores que influenciam a validade interna e externa dos estudos (Anexo 2).

Esta escala avalia três fatores que influenciam a validade interna de um estudo, incluindo três perguntas:

- a) O estudo foi descrito como aleatório?
- b) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- c) Foram descritas perdas de seguimento e retiradas de pacientes do estudo?

Cada item recebeu um ponto se a resposta for “sim”. Além disso, mais um ponto pode ser somado ou subtraído, de acordo com a descrição adequada do procedimento de aleatorização, ou de mascaramento.

²³ *Escala de qualidade descrita por JADAD et al. (1996)* - contempla os itens constantes em várias escalas e listas de critérios de avaliação de ensaios clínicos aleatórios e foi construída por um painel multidisciplinar de seis especialistas, que a resumiram em três itens, diretamente relacionados com a redução de tendenciosidades (validade interna): a randomização, o mascaramento duplo-cego e as perdas e exclusões (JADAD et al., 1996 apud GUIDUGLI, 2000).

4.4.3.4 Coleta dos dados

Nesta etapa, as avaliações dos revisores não foram mascaradas quanto aos autores ou aos resultados dos estudos. Os dados foram extraídos de modo independente pelos dois revisores anteriormente citados e cruzados para verificar a concordância. Os resultados discordantes foram resolvidos por consenso.

Utilizando outro formulário padronizado (Anexo 3), os resultados dos desfechos primários dos estudos foram coletados segundo desfechos dicotômicos²⁴ ou contínuos²⁵, sendo calculadas a média, desvio-padrão e número de participantes em cada grupo. Os dados de estudos publicados duas ou mais vezes foram extraídos apenas daquele que foi considerado mais completo (estudo “base”).

Na etapa de extração e de coleta dos dados foi observada a categorização proposta conforme a tipificação de dados definida para a avaliação da segurança e da eficácia terapêutica (vide 4.4.2, letra “e” - Desfechos clínicos estudados e dados coletados), segundo a intenção de integração de evidências pretendida na investigação.

4.4.3.5 Análise e apresentação dos dados

Nas variáveis em que se verificou a possibilidade de uma abordagem e um tratamento estatístico dos dados foi realizada a metanálise, utilizando-se o módulo específico do programa de computador “Review Manager 5” (COLABORAÇÃO COCHRANE, 2008) produzido pela Colaboração Cochrane.

O programa “Review Manager 5 – RevMan 5” foi escolhido por se tratar de software de uso livre, por abranger todos os passos da sistemática e por se encontrar validado e em uso corrente no meio científico.

Para variáveis dicotômicas, foi utilizado o método de Odds Ratio (“razão de chances”, “razão de probabilidades”) com o intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito fixo). Para variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias

²⁴ *Dicotômicas* ou também denominadas *binárias* são variáveis com apenas duas categorias, ou seja, com apenas duas possibilidades de resposta. Como exemplo, citam-se as variáveis gravidez (sim ou não), relato de dor nas últimas quatro semanas (sim ou não) e sexo (masculino ou feminino) (BASTOS; DUQUIA, 2006).

²⁵ *Contínuas*: variáveis geralmente obtidas por meio de alguma forma de mensuração. São medidas em uma escala contínua, isto é, apresentam tantas casas decimais quantas forem passíveis de registro pelo instrumento de medida utilizado. Exemplo: pressão sanguínea, peso ao nascer, altura e colesterol sérico (BASTOS; DUQUIA, 2006).

ponderadas (modelo de efeito fixo) com o intervalo de confiança de 95% correspondente.

Quando necessário, os dados originais foram transformados para bases logarítmicas para sua melhor distribuição e, quando aplicável, as variáveis contínuas foram subdivididas para uma análise dicotomizada.

A apresentação dos resultados foi realizada por meio de gráficos gerados a partir do programa de computador “Review Manager 5”, na forma de “gráficos de floresta”²⁶.

A análise de sensibilidade foi feita, porém não foi possível avaliar a heterogeneidade estatística nos estudos devido ao reduzido número de estudos incluídos em cada avaliação estatística/ metanálise (menor que 5 ensaios).

4.4.3.6 Interpretação dos resultados e discussão

A etapa de interpretação dos resultados se fez a partir de cada avaliação estatística realizada ou metanálise, conforme o caso, por meio da observação do resultado total indicado como “valor síntese”, e da verificação de significâncias estatísticas (valor calculado para o “P” total, “P overall” <0,005) e de tendências.

Na etapa da discussão, comentam-se os resultados à luz do referencial teórico buscando relação com a significância estatística de cada metanálise realizada, de modo que se possa constatar evidências ou tendências e que seja possível comparar os fármacos em estudo quanto à segurança e à eficácia terapêutica.

Tendo como base a distinção do nível de qualidade (significância) estatística alcançado, buscou-se definir, segundo a metodologia aplicada, a melhor opção farmacológica entre os estimulantes estudados para o emprego clínico pretendido.

²⁶ Os resultados de uma metanálise costumam ser representados por um ou mais *gráficos de floresta*, que são aqueles que mostram os resultados padronizados de cada estudo incluído, com seus intervalos de confiança, e um *diamante* que corresponde ao valor de síntese dos resultados de todos os estudos incluídos. Quando os intervalos de confiança tocam ou cruzam a linha intermediária, devemos considerar que o resultado do estudo não alcançou, por si só, significância estatística, pois representa uma razão que resulta em dois números iguais, ou seja, os resultados, por exemplo, do tratamento experimental seriam os mesmos do controle. A coluna com a porcentagem do peso mostra o quanto cada estudo pesou para a síntese dos resultados. A síntese dos resultados mostra significância estatística (JUSTO; SOARES; CALIL, 2005).

4.43.7 Aperfeiçoamento e atualização

As atualizações desta revisão sistemática poderão ser realizadas conforme estabelecido pelos pesquisadores assim como segundo diretrizes emanadas pelas instituições envolvidas no estudo, no caso, de acordo com as políticas específicas do Comando da Aeronáutica.

Para fins de publicação e crítica da comunidade científica, a versão poderá ser submetida à Colaboração Cochrane.

4.5 Considerações quanto ao emprego Revisão Sistemática com Metanálise na Medicina Aeroespacial Militar

A adoção de novas terapêuticas na clínica médica passou a incorporar a necessidade de uma avaliação com embasamento científico e metodológico associada à experiência profissional, com a implantação do paradigma da Medicina Baseada em Evidências.

Nesse sentido, merece ser lembrado e mais uma vez destacado que a decisão clínica decorrente de evidências geradas pela revisão sistemática/metanálise, relaciona-se diretamente com o contexto do atendimento terapêutico e com as particularidades dos usuários do medicamento.

No campo dos cuidados na Saúde Aeroespacial e no meio militar, não se verifica a existência de estudos sistemáticos de evidências clínicas para a aplicação de terapêuticas específicas.

Da mesma forma, a aplicação da farmacoterapia como opção na Medicina Aeroespacial Militar carece de estudos de evidências clínicas para que seja assegurada possibilidade de um uso seguro e eficaz.

Assim, apresenta-se para aplicação na Medicina Aeroespacial Militar, a metodologia baseada em Revisão Sistemática de ensaios clínicos para a comparação de medicamentos estimulantes, com a possibilidade de embasar a decisão do emprego de medicamentos no combate aos efeitos deletérios da privação do sono, como contramedida para a sonolência e a fadiga no conjunto de ações de controle dos riscos decorrentes das missões de guerra de longa duração, noturnas ou com restrição de períodos de sono, principalmente no contexto das missões aéreas operacionais.

CAPÍTULO 5 – COMPARAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ESTIMULANTES CAFEÍNA, DEXTROANFETAMINA E MODAFINIL NO COMBATE AOS EFEITOS DA PRIVAÇÃO DO SONO.

Como resultado pretendido para a presente investigação, passa-se a aplicar a metodologia proposta de modo que seja alcançado o objetivo de comparar os medicamentos estimulantes do Sistema Nervoso Central - cafeína, dextroanfetamina e modafinil - empregados nas ações de combate aos efeitos da privação do sono na Medicina Aeroespacial Militar.

5.1 Localização e seleção dos estudos

5.1.1 Localização dos estudos: fontes consultadas

Inicialmente, a fonte de estudos utilizada (sem restrições quanto a idioma) foi a base de dados Medline via Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Adicionalmente, foram feitas buscas nas bases de dados LILACS, SCIELO, além da base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane. Estas bases de dados foram acessadas por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/ BIREME; <http://www.bireme.br>).

A seguir, foram consultadas (também sem restrições quanto a idiomas) bases de dados eletrônicas disponíveis no meio militar, em busca aberta no banco de dados do Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC), do Departamento de Defesa dos EUA (DoD). (<http://www.dtic.mil/dtic/>). Foram buscadas pesquisas que tratam dos fatores ligados ao desempenho humano (fatores humanos) na Força Aérea Norte-Americana (Laboratório de Eficácia Humana, da Divisão de Biodinâmica e Proteção - Air Force Research Laboratories Human Effectiveness, Biodynamics And Protection Div - Brooks AFB TX), no Exército Norte-Americano (Laboratório de Pesquisas Aeromédicas do Exército - The United States Army Aeromedical Research Laboratory USAARL - Fort Rucker AL), na Marinha Norte-Americana (Laboratório de Pesquisa de Medicina Aeroespacial Naval -Naval Aerospace Medical Research Lab – Pensacola. FL).

Foi ainda consultada a base de dados militar dos laboratórios de pesquisa e tecnologia da Organização do Tratado do Atlântico Norte (North Atlantic Treaty Organization Research and Technology Organizations - NATO RTO).

5.1.2 Estratégias de busca para as bases de dados eletrônicas

5.1.2.1 Estratégia de busca - Medline via Pubmed

A estratégia de busca dos ensaios clínicos aleatorizados foi construída considerando duas partes: a primeira corresponde à estratégia de busca otimizada de ensaios clínicos aleatorizados (DICKERSIN et al., 1994; CASTRO et al., 1997; CASTRO et al., 1999) e a segunda parte corresponde à estratégia para encontrar estudos para a situação clínica estudada.

A sintaxe foi adaptada para a base de dados consultada e a busca realizada via formulário de busca avançada (PubMed advanced search - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>).

A construção da estratégia de busca se encontra discriminada no Apêndice 1.

("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double blind method"[MeSH Terms] OR "single blind method"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR ("clinical"[Text Word] AND "trial"[Text Word]) OR "single"[Text Word] OR "double"[Text Word] OR "treble"[Text Word] OR "triple"[Text Word] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebo"[Text Word] OR "random"[Text Word] OR "research design"[MeSH Terms] OR "follow-up studies"[MeSH Terms] OR "prospective studies"[MeSH Terms] OR "control"[Text Word] OR "prospectiv"[Text Word] OR "volunteer"[Text Word]) AND ("Caffeine"[MeSH Terms]OR"Cafeína"[All Fields]OR"Dextroamphetamine"[MeSH Terms] OR"Dextroanfetamina"[All Fields]OR"d-Anfetamina"[All Fields]OR"Modafinil" [All Fields]) AND ("Sleep Deprivation"[MeSH Terms]OR"Sustained operations"[All Fields]OR"Continuous operations"[All Fields]OR"Fatigue"[MeSH Terms] OR"Fatiga"[All Fields]OR"Fadiga"[All Fields]OR"Somnolence"[All Fields]OR "Somnolencia"[All Fields]OR"Sonolência"[All Fields]OR"Wakefulness"[MeSH Terms] OR"alertness"[All Fields]OR"Vigília"[All Fields])

5.1.2.2 Estratégia de busca nas bases de dados LILACS, SCIELO e Colaboração Cochrane via BVS

As bases de dados foram acessadas por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/ BIREME, Formulário de busca avançada na base de dados; "Advanced form") <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=i&form=A>)

Na busca nas bases de dados acessadas via BVS, foram empregadas as estratégias apresentadas a seguir.

✓ Para a busca em LILACS via BVS:

Da mesma forma que a busca anterior, a estratégia de busca dos ensaios clínicos aleatorizados foi construída considerando duas partes: a primeira corresponde à estratégia de busca otimizada de ensaios clínicos aleatorizados (DICKERSIN et al., 1994; CASTRO et al., 1997; CASTRO et al., 1999) e a segunda parte corresponde à estratégia para encontrar estudos para a situação clínica estudada.

A construção da estratégia de busca se encontra discriminada no Apêndice 1.

((Pt randomized controlled trial OR Pt controlled clinical trial OR Mh randomized controlled trials OR Mh random allocation OR Mh double-blind method OR Mh single-blind method) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Pt clinical trial OR Ex E05.318.760.535\$ OR (Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)) OR ((Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$) AND (Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$)) OR Mh placebos OR Tw placebo\$ OR (Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$) OR Mh research design) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Ct comparative study OR Ex E05.337\$ OR Mh follow-up studies OR Mh prospective studies OR Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal))) AND ((Mh Caffeine OR Tw Cafeina OR TW Cafeína OR Mh Dextroamphetamine OR Tw Dextroanfetamina OR Tw d-Anfetamina OR TW Modafinil) AND (Mh Sleep Deprivation OR Tw Privación de Sueño OR Tw Privação do Sono OR Tw Fragmentação do Sono OR Tw Sustained operations OR Tw operaciones sostenidas OR Tw operações sustentadas OR Tw Continuous operations OR Tw operaciones continuas OR Tw operações continuadas OR Mh Fatigue OR Tw Fatiga OR Tw Fadiga OR Mh Somnolence OR Tw Somnolencia OR Tw Sonolência OR Mh Wakefulness OR Tw alertness OR Tw Vigilia OR Tw Vigília))

✓ Para a busca em SCIELO via BVS:

Para a busca em periódicos científicos foi empregada a estratégia booleana focada em estudos clínicos dos estimulantes do SNC cafeína, dextroanfetamina e modafinil no combate aos efeitos da privação do sono (fadiga e sonolência).

Foi utilizada busca integrada (<http://search.scielo.org/index.php>).

A construção da estratégia de busca se encontra discriminada no Apêndice 1.

(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method) AND (Caffeine OR Cafeina OR Cafeína OR Dextroamphetamine OR Dextroanfetamina OR d-Anfetamina OR Modafinil) AND (Sleep Deprivation OR Privación de Sueño OR Privação do Sono OR Fragmentação do Sono OR Sustained operations OR operaciones sostenidas OR operações sustentadas OR Continuous operations OR operaciones continuas OR operações continuadas OR Fatigue OR Fatiga OR Fadiga OR Somnolence OR Somnolencia OR Sonolência OR Wakefulness OR alertness OR Vigilia OR Vigília)

- ✓ Para a busca na base de dados de ensaios clínicos controlados da Biblioteca Cochrane via BVS:

Da mesma forma, foi empregada a estratégia booleana focada em estudos clínicos dos estimulantes do SNC cafeína, dextroanfetamina e modafinil no combate aos efeitos da privação do sono (fadiga e sonolência).

Foi utilizada busca nas coleções Cochrane na BVS (<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>).

A construção da estratégia de busca se encontra discriminada no Apêndice 1.

(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method) AND (Caffeine OR Cafeina OR Cafeína OR Dextroamphetamine OR Dextroanfetamina OR d-Anfetamina OR Modafinil) AND (Sleep Deprivation OR Privación de Sueño OR Privação do Sono OR Fragmentação do Sono OR Sustained operations OR operaciones sostenidas OR operações sustentadas OR Continuous operations OR operaciones continuas OR operações continuadas OR Fatigue OR Fatiga OR Fadiga OR Somnolence OR Somnolencia OR Sonolência OR Wakefulness OR alertness OR Vigilia OR Vigília)

5.1.2.3 Estratégia de busca em bases de dados militares internacionais (EUA e OTAN)

As bases de dados militares foram acessadas por meio dos endereços eletrônicos do Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC), do Departamento de Defesa dos EUA (DoD), assim como nas Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO). (<http://www.dtic.mil/dtic/> e www.rta.nato.int).

- a. Acesso à Base de dados do Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC) dos EUA.

Na consulta à base de dados Norte-americana, do Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC), foi realizada a busca plena pelo acesso de “Opções detalhadas” (More Search Options). (<http://www.dtic.mil/dtic/search/>).

Foram incluídas as buscas nas bases de dados dos órgãos militares (serviços e agências do Exército, Marinha, Força Aérea, Fuzileiros Navais, Guarda Costeira, Estado-Maior de Comando de Combatentes - Service Organizations Army, Navy, Air Force, Marines, Coast Guard, JCS& Combatant Command), da área de Ciência e Tecnologia do DoD, de Relatórios Técnicos, de publicações em Jornais e Conferências e Padronização, e de Guias e Diretrizes.

A seguir, foi realizado o destaque da busca em documentos técnicos, os “Technical Reports”.

A construção da busca segue o mesmo raciocínio, tendo sido empregada a estratégia booleana focada em estudos clínicos dos estimulantes do SNC cafeína, dextroanfetamina e modafinil no combate aos efeitos da privação do sono (fadiga e sonolência).

Estratégia de busca empregada:

(Caffeine OR Dextroamphetamine OR Modafinil) AND (Sleep Deprivation OR Sustained operations OR Continuous operations OR Fatigue OR Somnolence OR Wakefulness OR Alertness)

b. Acesso à Base de dados das Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO)

Na consulta à base de dados da OTAN (NATO RTO), foi realizada a busca plena pelo acesso de “Busca de Publicações Científicas” (Search Scientific Publications). (<http://www.rta.nato.int/abstracts.aspx>).

Da mesma forma que a busca anterior, a construção da busca se baseou na estratégia booleana, tendo como objetivo levantar dados quanto ao emprego de medicamentos na medicina militar e aeroespacial, em especial os fármacos em estudo. Não foram aplicados outros critérios restritivos.

Estratégia de busca empregada:

(Drugs) OR (Caffeine OR Dextroamphetamine OR Modafinil)

5.1.3 Resultados da busca nas bases de dados eletrônicas

Sinteticamente, a etapa de localização dos estudos por meio de busca eletrônica nas bases de dados consultadas (Medline via Pubmed, Lilacs, Scielo, Colaboração Cochrane, DTIC/ DoD e NATO RTO) originou o seguinte conjunto de citações para seleção:

1. Medline via Pubmed: 449 citações (busca atualizada em 29/05/2010);
2. Lilacs via BVS: 13 citações (busca atualizada em 29/05/2010);
3. Scielo via BVS: 0 citações (busca atualizada em 29/05/2010);
4. Biblioteca Cochrane via BVS: 385 citações na The Cochrane Library e 27 na Biblioteca Cochrane Plus (busca atualizada em 30/05/2010);
5. Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC)/ DoD - EUA: 78 citações em “Technical Reports” (busca atualizada em 03/05/2010); e
6. Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO): 05 citações em Relatórios Técnicos e 01 em Anais de Conferência (busca atualizada em 03/05/2010).

Desse modo, a etapa de localização dos estudos realizada por meio de busca eletrônica nas bases de dados consultadas (Medline via Pubmed, Lilacs, Scielo, Colaboração Cochrane, DTIC/ DoD e NATO RTO) até a “data-limite” de 30/05/2010, identificou e originou um conjunto que totalizou **958** citações que sofreram, inicialmente, uma seleção de títulos e de resumos.

5.1.4 Seleção inicial dos estudos

Os dois revisores (Luiz Eduardo Ghetti e Lucio Mendes Cabral) avaliaram, de modo independente, os títulos e os resumos de todos os relatos de ensaios clínicos identificados na busca eletrônica.

No caso de dúvida, foi consultado o texto completo do artigo localizado. (Busca: estudos clínicos dos estimulantes do SNC cafeína, dextroanfetamina e modafinil no combate aos efeitos da privação do sono - fadiga e sonolência).

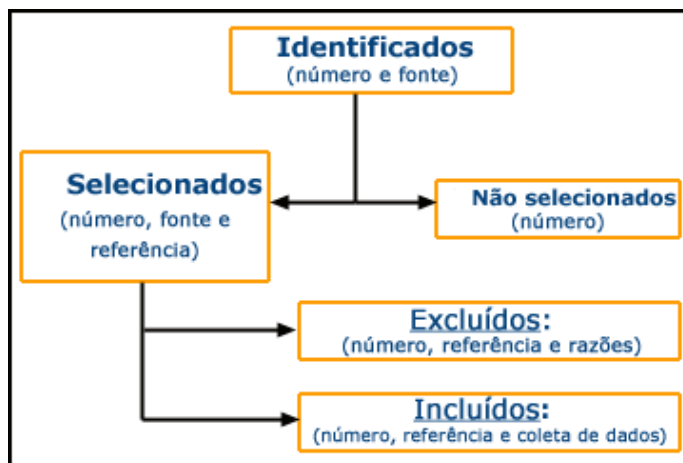


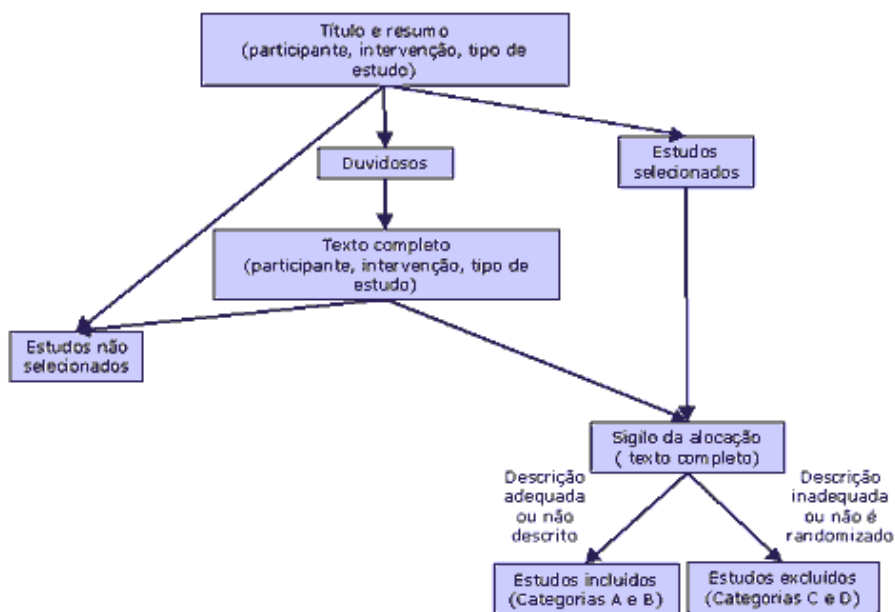
Figura 10 - Seqüência de classificação dos estudos identificados. Fonte: UNIFESP, 2001.

Do total de estudos identificados na busca inicial, foram selecionados **68** trabalhos, conforme os critérios de inclusão: medicamentos estimulantes do Sistema Nervoso Central – cafeína, dextroanfetamina e modafinil – no combate à sonolência e à fadiga nas ações de gerenciamento dos ciclos de sono/ vigília na aviação militar.

Após a seleção inicial foi mantido o seguinte conjunto de citações para a avaliação crítica:

1. Medline via Pubmed: **21** trabalhos;
2. Lilacs via BVS: **0** trabalhos;
3. Scielo via BVS: **0** trabalhos;
4. Biblioteca Cochrane via BVS: **0** trabalhos na The Cochrane Library;
5. Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC)/ DoD - EUA: **30** trabalhos em “Technical Reports”; e
6. Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO): **17** trabalhos.

Desse modo, foram inicialmente selecionados os estudos que atenderam de modo preliminar aos critérios estabelecidos para inclusão (participantes, tipo de intervenção e de estudo), compondo a coleção de estudos que passaram a sofrer uma avaliação crítica (aleatorização e sigilo de alocação) para exclusão ou inclusão, e posterior avaliação da qualidade interna dos trabalhos incluídos.



Etapas para a realização da seleção dos estudos

Figura 11 - Seqüência de classificação dos estudos identificados. Fonte: UNIFESP, 2001.

5.2 Avaliação crítica dos estudos

Em prosseguimento, foi realizada a avaliação crítica dos estudos selecionados, considerando o cumprimento dos critérios de aleatorização e sigilo da alocação, em dois passos consecutivos, utilizando-se um formulário padronizado (Anexo 1).

O formulário adotado foi validado e encontra-se referenciado conforme a sistemática adotada pela UNIFESP (2001).

Primeiro passo: foi verificado e confirmado em cada estudo encontrado se o mesmo apresenta os critérios para inclusão: tipo de estudo, tipo de participantes e tipo de intervenções.

Segundo passo: foi feita uma observação cuidadosa da descrição da aleatorização e do processo de sigilo de alocação, determinando-se a classificação do estudo em quatro categorias:

- Categoria A: significa que o processo é aleatório (randomizado) e o sigilo da alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado

disponível em tempo integral à distância; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez o sigilo da alocação não esteja envolvida na sua utilização).

- Categoria B: significa que é mencionado no texto que o estudo é aleatório, mas o sigilo de alocação não é descrito (cita listas, tabelas e envelopes utilizados, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).

- Categoria C: significa que o sigilo de alocação foi inadequado (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer sigilo de alocação em que esta não seja totalmente imprevisível).

- Categoria D: significa que o estudo não é aleatório.

Depois de proceder a esta classificação, foi criada uma coleção de artigos, contendo todos os artigos identificados, classificados em A, B, C ou D. Os artigos classificados como A ou B foram considerados incluídos. Os artigos classificados como C ou D foram excluídos, uma vez que estes estudos não são ensaios clínicos aleatorizados.

Dos estudos inicialmente selecionados (68 trabalhos), após a avaliação crítica, foram considerados como **incluídos 14 estudos** e excluídos 54 trabalhos.

Estudos incluídos:

1. Medline via Pubmed: **02** trabalhos; e
2. Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC)/ DoD - EUA: **12** trabalhos em "Technical Reports".

A coleção dos estudos inicialmente selecionados assim como os resultados da avaliação crítica se encontram apresentados no Apêndice 2.

A partir desta coleção de ensaios clínicos aleatórios será realizada a avaliação da qualidade dos estudos incluídos (validade interna) e, a seguir, a fase de coleta dos dados.

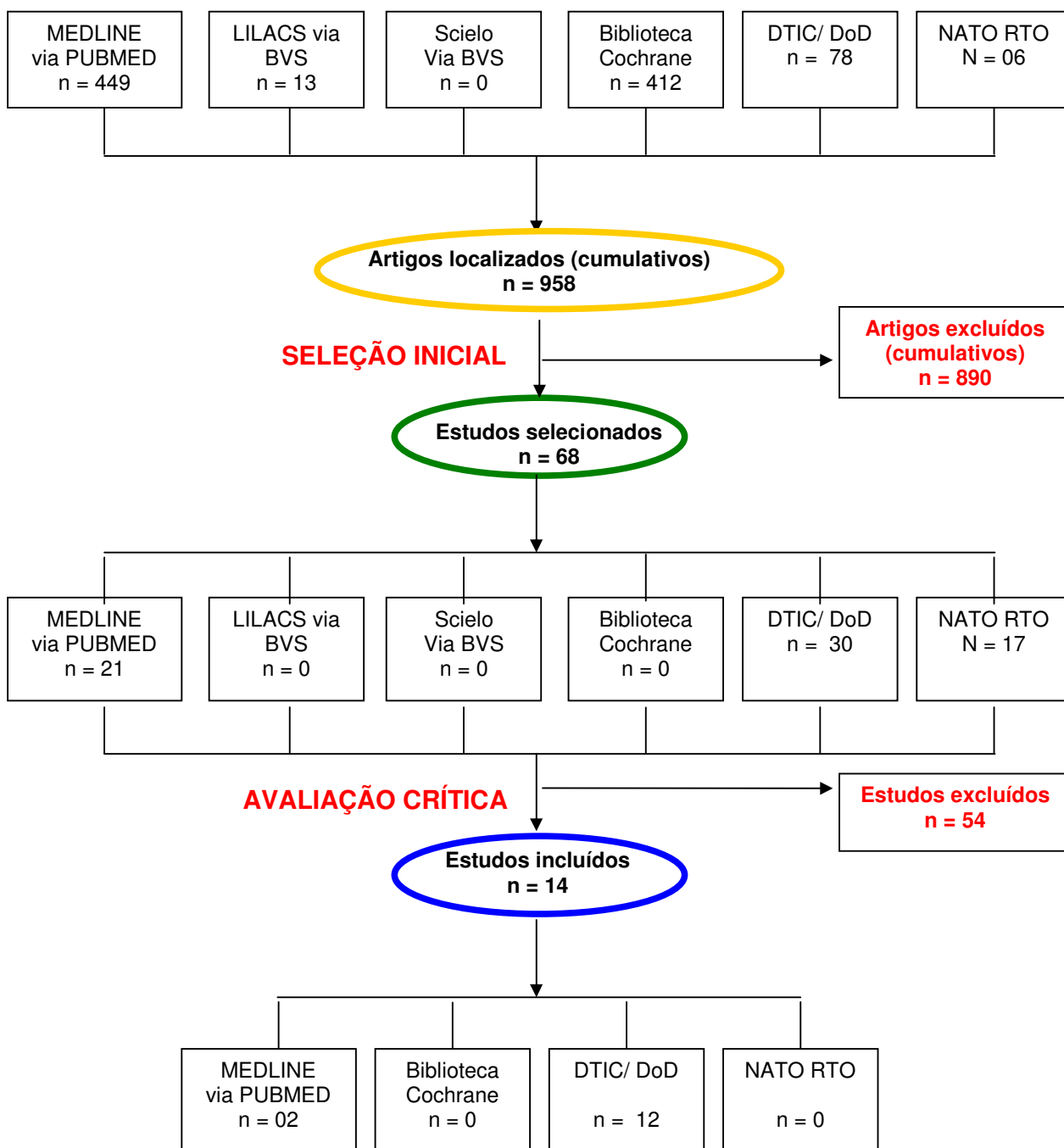


Figura 12 – Localização, seleção inicial e avaliação crítica dos estudos clínicos. Fonte: Ghetti, 2010.

5.2.1 Estudos excluídos e motivos de exclusão

No quadro a seguir, apresentam-se os estudos excluídos após a etapa da avaliação crítica, sendo explicitados os motivos de exclusão.

	Razão da exclusão		
	Não atende a critério de inclusão: participantes inadequados (não aviadores militares) ou outra indicação clínica	Trabalho de revisão de literatura/ Não é estudo clínico aleatório	Não descreve grupos experimentais e de controle
Identificação do estudo	MED.1 - Killgore et al (2009)	MED.11 -Caldwell,Caldwell (2005)	MIL. 31 – Paul et al (2007)
	MED.2 - Killgore et al (2008a)	MED.16 – Kenagy et al (2004)	
	MED.4 - Killgore et al (2008b)	MIL. 1 - Caldwell (2008)	
	MED.5 - Joo et al (2008)	MIL. 2 - Caldwell, Brown (2003)	
	MED.6 - McLellan et al (2007)	MIL. 3 - Caldwell (2002)	
	MED.7 – Batéjat et al (2006)	Mil. 4 - Mohler (1999)	
	MED.8 - Kamimori et al (2005)	MIL. 5 - Cornum, Caldwell, Cornum (1997)	
	MED.9 - Wesensten et al (2005)	MIL. 17 - Saltzgaber et al (2003)	
	MED.10 – McLellan et al (2005a)	MIL.19 - McLellan et al (2004)	
	MED.12 – LaJambe et al (2005)	MIL. 21 - Caldwell (2003)	
	MED.14 - McLellan et al (2005b)	MIL. 40 - Jouvét (1998)	
	MED.15 – Wesensten et al (2004)	MIL. 41 - Lagarde (1998)	
	MED.18 – Tharion et al (2003)	MIL. 45 - Nicholson, Stone (2000)	
	MED.19 – Wesensten et al (2002)	MIL. 46 - Lagarde (2000)	
	MED.20 – Lagarde et al (2000)	MIL. 47 - Nicholson et al (2001)	
	MED.22 – Baranski, Pigeau (1997)	MIL. 48 - Pierard et al (2001)	
	MED.23 – Pigeau et al (1995)	MIL. 50 - Lagarde et al (2002)	
	MIL. 10 – Whitmore et al (2006)	MIL. 51 - Pigeau (2002)	
	MIL. 11 – Dinges et al (2005)	MIL. 53 - Stone et al (2005)	
	MIL. 13 – Kelly et al (1998)	MIL.30 - Schultz, Miller (2005)	
	MIL. 14 – Dinges et al (2000)	MIL.35 - Cornum, Cornum, Storm (1996)	
	MIL. 18 – Whitmore et al (2004)		
	MIL.26 – French et al (2004)		
	MIL. 28 – Simmons et al (2008)		
	MIL. 29 – Benoit (2008)		
	MIL. 36 - Pigeau, Naitoh (1996)		
	MIL. 37 - Sicard et al (1998)		
	MIL. 38 - Doireau et al (1998)		
	MIL. 42 – Raphel (1998)		
	MIL. 44 - Sicard et al (2000)		
	MIL. 54 – Beaumont (2005)		
	MIL. 55 – Klöpping et al (2005)		

Quadro 8 – Estudos excluídos após a avaliação crítica e motivos da exclusão. Fonte: Ghetti, 2010.

5.2.2 Características dos estudos incluídos

A partir da avaliação dos 14 estudos incluídos, foi possível agrupá-los em dois tipos de abordagem:

- Estudos inespecíficos, que tratam de aspectos gerais da atividade aeroespacial militar (forças da aceleração, esforço aéreo sustentado, requisitos vestibulares, cognitivos e fisiológicos específicos) e a possível relação e interferência da farmacoterapia com estimulantes do SNC; e
- Estudos específicos, tratando de ensaios realizados avaliando a farmacoterapia com os estimulantes selecionados (cafeína, dextroanfetamina e modafinil) conforme o tipo de plataforma aérea empregada (asas fixas ou asas rotativas), em missões de vôo real ou simulado.

5.2.2.1 Estudos inespecíficos

Foram considerados incluídos 02 (dois) trabalhos avaliando o emprego da farmacoterapia com estimulantes do SNC e sua relação com fatores inerentes à atividade aérea militar em contextos de privação do sono. Os estudos comparam os diferentes estimulantes com placebo.

Eddy e colaboradores (2005) estudaram o modafinil com o objetivo de prover dados quanto à eficácia e doses seguras de uso em relação à atividade aérea (“safe-to-fly dosage”). Examinaram se doses de 200 ou 400 mg de modafinil têm efeitos sobre o sistema vestibular humano à noite, verificaram a melhora na capacidade cognitiva durante privação do sono de curto prazo (12 horas), monitoraram dados fisiológicos e verificaram possíveis efeitos como a ocorrência de desidratação e de sintomas subjetivos, como o “excesso de auto-confiança”. A pesquisa, iniciada por 18 participantes (homens e mulheres), sendo que 15 destes foram considerados no estudo, foi realizada na Base Aérea de Brooks (EUA), onde os sujeitos receberam o medicamento (modafinil 200 mg ou 400 mg) ou placebo (desenho “duplo-cego” e contra-balanceado). As sessões experimentais incluíram testes de função visual-vestibular (testes visuais de avaliação da acomodação do globo ocular e da capacidade de rastreamento visual fino, testes de reflexo óptico-vestibular –VOR e de resposta óptico-cinética -OKN em cadeira rotatória e teste de estabilidade postural visual-vestibular-somática em plataforma de força), avaliação de performance (desempenho de tarefas cognitivas, vigilância), avaliações subjetivas (levantamento de sintomas, medidas de impulsividade e excesso de auto-

confiança e avaliação de sonolência – escala de Stanford). Foram, ainda, monitoradas as funções fisiológicas, por meio da medida dos sinais vitais (pressão sanguínea, temperatura corporal e ritmo cardíaco) e avaliada a influência do modafinil na produção de urina sendo verificado o volume e a presença do fármaco na urina coletada.

Ramsey e colaboradores (2008) avaliaram a hipótese de que episódios de fadiga aguda reduzem a tolerância aos efeitos das acelerações (“G-tolerância”) enquanto que os estimulantes do SNC podem reverter parcialmente esse impacto. Para esse estudo, 10 voluntários (homens) com idade média de 32 anos, foram testados na Base Aérea de Brooks (EUA) em centrífuga e em condição de 22 horas de vigília sustentada. Os voluntários receberam placebo ou estimulantes e foram avaliados por meio de testes cognitivos e de performance antes de cada sessão na centrífuga e quanto à resistência frente às acelerações.

O quadro 9 apresenta, de modo sintético, as principais características dos estudos inespecíficos incluídos.

Características	Estudos	
	MIL.24 - Eddy et al (2005)	MED.3 - Ramsey et al (2008)
Aspecto avaliado	Potencial de ocorrência de distúrbios vestibulares associados ao uso de modafinil.	Influência do uso de estimulantes e tolerância à acelerações testes em centrífuga.
Duração do seguimento	21 dias, 3 sessões consecutivas com intervalo de 7 dias.	5 dias, 5 sessões noturnas
Local	Human Effectiveness Directorate– AFRL, USA	Human Effectiveness Directorate– AFRL, USA.
Participantes	Homens e Mulheres, adultos	Homens, aviadores (8 USAF, 1 USNAVY, 1 USARMY)
Proporção de gênero (Masculino/Feminino)	Não descrita.	10 M/ 0 F
Intervenção e posologia no grupo experimental	Uso de modafinil 200 e 400 mg Uso de placebo.	Uso de dextroanfetamina 10 mg, pemoline 37,5 mg, modafinil 200 mg e metilfenidato 10 mg. Uso de placebo. Testes de aceleração em acento de F-16.
Variável primária estudada	Avaliação de sintomas vestibulares, cognitivos, subjetivos e fisiológicos.	Avaliação da performance cognitiva antes dos testes e avaliação da resistência à aceleração após.
Tamanho da amostra	15	10

Quadro 9 – Características dos estudos incluídos (inespecíficos). Fonte: Ghetti, 2010.

5.2.2.2 Estudos específicos

a. Plataforma: aeronaves de asas fixas.

Foram considerados incluídos 03 (três) trabalhos avaliando o emprego da farmacoterapia com estimulantes do SNC em testes simulados de vôo e missões noturnas em contextos de privação do sono. Os estudos comparam individualmente diferentes estimulantes (modafinil e cafeína) contra placebo.

Caldwell e colaboradores (2004) apresentam estudo para determinar em que medida o emprego de modafinil (doses de 100 mg após 17, 22 e 72 horas de privação do sono) atenua os efeitos da fadiga na performance e estado de alerta em pilotos militares de aviação de combate. O estudo foi realizado em simulador da aeronave F-117 (F-117 Weapon System Training), na Base Aérea de Holloman (EUA). Na investigação, os pesquisadores empregaram um método “quasi-experimental”, simples-cego e contrabalanceado em uma população de 10 pilotos militares qualificados membros do 49º Grupo de Aviação de Combate da USAF (homens, com idade média de 36,6 anos e experiência média de 2.730 horas de vôo total, sendo 431,5 horas especificamente na plataforma F-117). Foram formados dois grupos com 5 participantes: um grupo de um estudo anterior de influência da fadiga na performance de vôo, em protocolo equivalente porém sem o uso de estimulantes do SNC, foi reconvocato e sofreu apenas a administração do modafinil, o outro grupo recebeu o medicamento contra placebo. Foram realizadas avaliações de vigilância e performance de vôo em manobras de perseguição e missões de caça por meio de testes cognitivos específicos (“Multi-Attribute Test Battery – MATB”, teste de processamento matemático, e teste “Fitness Impairment Tester - FIT), testes fisiológicos (eletrocardiográficos, eletroencefalográficos, de performance óculo-motor), quanto a aspectos subjetivos como alerta e sonolência (teste “Visual Analog Scales – VAS”) e o humor (teste “Profile of Mood States – POMS”). Foram, ainda, registrados dados quanto a possíveis reações adversas, efeitos colaterais e aspectos reacionados à sintomas de vôo.

Doan e colaboradores (2004) estudaram em que medida doses moderadas de cafeína (200 mg), veiculada e administrada na forma de alimento achocolatado (acondicionado em tubos), pode aumentar a performance cognitiva de vigilância em estudo laboratorial desenhado para simular as demandas cognitivas visuais e auditivas de missão noturna de 10 horas na aeronave de bombardeio U-2. A

investigação foi realizada no “Laboratório de pesquisa de contramedidas da fadiga” (Air Force Research Laboratory - Fatigue Countermeasures Lab) localizado na Base Aérea de Brooks (EUA). No ensaio, após sofrerem treinamento específico prévio, 12 pilotos da USAF (11 de aeronaves T-38 e 01 de aeronave F-16, homens, com idade média de 36,4 anos) receberam o fármaco ou placebo (na forma de alimento), de modo duplo-cego, randomizado e contrabalanceado. A duração e a escolha de testes cognitivos específicos (método “Test-Matrix”) foram definidas de modo a replicar as demandas cognitivas do ambiente operacional das missões U-2. Foram, ainda, consultadas informações quanto a possíveis reações adversas, efeitos colaterais e aspectos reacionados ao voo.

Lohi e colaboradores (2007) avaliaram o efeito da cafeína na performance de voo simulado em aviadores militares da Força Aérea Finlandesa, submetidos a período de 37 horas de privação do sono. A pesquisa foi realizada na Academia da Força Aérea Finlandesa, em simulador da aeronave “BAe Hawk MK 5”. No protocolo plicado (de 15 pilotos recrutados para o teste 02 foram excluídos por apresentarem pouca experiência de voo na plataforma em questão) participaram 13 indivíduos (pilotos militares, homens, com idade entre 23 e 24 anos e experiência de voo média de 190 horas). Registra-se que dos 13 indivíduos incluídos, 11 eram consumidores habituais de bebidas contendo cafeína e 6 de produtos contendo nicotina. O modelo de ensaio adotado foi duplo-cego, e randômico, sendo que todos os indivíduos receberam o placebo antes do primeiro voo simulado para derterminação dos parâmetros basais. Uma hora antes das demais sessões de voo simulado, foram administrados, de modo randomizado, o placebo ou a cafeína (200 mg). Durante o período de vigília de 37 horas, os indivíduos praticaram 4 sessões de voo simulado de tempo médio de 27 minutos (1º dia - vôos entre 09:00 e 12:00 h e entre 18:30 e 19:30 h; 2º dia – vôos entre 02:00 e 05:00 h e entre 09:00 e 12:00 h). A performance de voo simulado foi avaliada por instrutores de voo e por médico de aviação, incluindo a observação de tomadas de decisão e de consciência situacional em 8 fases de voo em duas rotas. Os dados foram tratados em softwares específicos (SAS 9.1.3 - SAS Institute e SPSS 11.5.0). Foram ainda realizados testes de vigilância, de audição e produção de discurso, além da medição da temperatura corporal.

O quadro 10 apresenta, de modo sintético, as principais características dos estudos incluídos, no contexto da aviação militar de asas fixas.

Características	Estudos		
	MIL.7 - Caldwell et al (2004)	MIL.32 - Doan et al (2004)	MED.24 - Lohi et al (2007)
Aspecto avaliado	Eficácia do uso de modafinil no estado de alerta e performance de voo simulado em 37 horas de vigília.	Efeito do uso da cafeína na performance cognitiva em missões noturnas simuladas com duração de 10 horas.	Influência do uso de cafeína na performance de voo simulado em período de 37 horas de privação do sono .
Duração do seguimento	7 dias (5 dias de treinamento e acompanhamento, 2 dias de testes).	12 dias (7 dias de acompanhamento, 5 dias de testes).	02 dias.
Local	Human Effectiveness Directorate– AFRL, USA	Human Effectiveness Directorate– AFRL, USA	Air Force Academy, Finnish Air Force, Finlândia
Participantes	Homens, aviadores militares, pilotos de F-117A da USAF.	Homens, aviadores militares, pilotos de F-16 e T-38 da USAF	Homens, aviadores militares
Proporção de gênero (Masculino/Feminino)	10 M: 0 F	12 M: 0 F	13 M: 0 F
Intervenção e posologia no grupo experimental	Uso de modafinil 100 mg Uso de placebo. Testes em simulador de F117 (F-117 WST)	Uso de cafeína 200 mg Uso de placebo. 2 doses com intervalo de 4 horas. Testes em software de simulação de voo para tarefas de missão com plataforma U2	Uso da cafeína 200 mg Uso de placebo Testes em simulador da aeronave BAe Hawk Mk 5
Variável primária estudada	Testes de performance de voo simulado, cognitivos e fisiológicos (dados eletroencefalográficos e clínicos).	Avaliação de sintomas cognitivos, subjetivos e fisiológicos (clínicos).	Avaliação da performance de voo e de sintomas subjetivos. Medição da temperatura corporal.
Tamanho da amostra	10	12	13

Quadro 10 – Características dos estudos incluídos (aeronaves de asas fixas). Fonte: Ghetti, 2010.

b. Plataforma: aeronaves de asas rotativas

Foram considerados incluídos 09 (nove) trabalhos avaliando o emprego da farmacoterapia com estimulantes do SNC em testes de voo real assim como de voo simulados e missões noturnas em contextos de privação do sono. Os estudos comparam de modo simultâneo ou individualmente os diferentes estimulantes (dextroanfetamina, modafinil e cafeína) contra placebo.

Caldwell e colaboradores (1994) desenvolveram pesquisa para determinar a eficácia e a segurança no emprego da dextroanfetamina (Dexedrine) para manter a performance de aviadores submetidos a privação do sono. A investigação, realizada no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (USAARL), sendo a prática de voo simulado desenvolvida no simulador de helicóptero UH-60. O protocolo que totalizou 7 dias, com 5 dias de testes, foi aplicado em 6 voluntários (homens, pilotos militares de helicóptero UH-60, com idade média de 27,8 anos) que foram submetidos a dois períodos de 40 horas contínuas de privação do sono ao longo de uma semana de testes. Todos os voluntários completaram os testes. Os sujeitos completaram 5 missões de uma hora de voo em simulador, sendo suas

performances avaliadas por um sistema computadorizado. O esquema de administração do medicamento foi duplo-cego e contrabalanceado. O fármaco (10 mg de dextroanfetamina) ou o placebo foi administrado em dois dias nos quais foram impostos os dois períodos de privação de sono, uma hora antes de cada uma das sessões. As sessões de testes começaram com vôos em simulador às 01:00, 05:00, 09:00, 13:00 e 17:00 horas. Imediatamente na seqüência de cada vôo foram colhidos os dados fisiológicos (eletrocardiograma inicial, temperatura oral, pulso e pressão sanguínea) da atividade eletroencefalográfica, da performance cognitiva e psicomotora e quanto a indicadores subjetivos do estado de humor. O sono de recuperação também foi avaliado, por meio de polissonografia.

Em outra pesquisa, avaliando a questão de gênero, Caldwell e colaboradores (1995) estudaram a eficácia da dextroanfetamina (Dexedrine) na manutenção da performance operacional de 6 mulheres, pilotos militares de helicóptero, submetidas a período moderado de privação do sono. No estudo, também desenvolvido no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (USAARL), em uma semana de testes cada sujeito foi exposto a 2 períodos de 40 horas de privação do sono. Durante ambos os períodos de privação do sono, foram distribuídas 5 sessões de testes, cada qual incluindo o vôo em simulador do helicóptero UH-60, avaliação eletroencefalográfica, testes em software simulador de vôo "Microsoft Flight Simulator", aplicação de questionários de avaliação do perfil do estado de humor (POMS) e avaliação cognitiva em bateria de testes de trabalho (Synthetic Work Battery). As sessões iniciaram às 01:00, 05:00, 09:00, 13:00 e 17:00 horas. Durante um dos períodos de privação do sono, aos sujeitos foram administradas dose de 10 mg de Dexedrine, uma hora antes do início de cada uma das 3 sessões (dose total de 30 mg). Durante o outro período de privação do sono, foi administrado placebo aos sujeitos. O esquema de administração das doses foi duplo-cego. Foram ainda monitorados os sinais vitais (eletrocardiograma inicial, temperatura oral, pulso e pressão sanguínea durante os ensaios).

Caldwell e colaboradores (1996), aplicando protocolo em vôo real, realizaram pesquisa no sentido de determinar a eficácia da administração de doses profiláticas de dextroanfetamina (Dexedrine) na manutenção da performance de vôo e do estado de alerta em pilotos de helicóptero submetidos à privação do sono. O estudo, realizado no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (USAARL), incluiu a prática de vôo real desenvolvida em helicópteros UH-60 especialmente

equipados e buscou correlação com protocolo aplicado em estudo anterior realizado em simulador de vôo. Na investigação, dez pilotos militares (homens, com idade média de 31,9 anos e experiência média de 1.277 horas de vôo total, sendo 892 horas em UH-60) foram submetidos a dois períodos de 40 horas contínuas de privação do sono ao longo de uma semana de testes. Durante ambos os períodos, os sujeitos completaram tarefas de vôo real e passaram por avaliações eletroencefalográficas, cognitivas e por testes de humor. Em um dos períodos de privação do sono, os sujeitos sofreram a administração de doses de 10 mg de Dexedrine, uma hora antes de cada sessão de testes (dose total de 30 mg). No outro período, foram fornecidos placebos aos voluntários, tendo sido usado um esquema no formato duplo-cego, com contrabalanceamento da ordem de administração. O estudo empregou uma variedade de procedimentos para determinar os efeitos do fármaco incluindo a avaliação da performance de vôo real na plataforma UH-60, a medida das funções do SNC por eletroencefalograma, medidas da habilidade psicomotora e cognitiva em tarefas simuladas por meio de computador, avaliação do perfil do estado do humor (POMS), medidas da ativação cortical, medidas de vigiância (bateria de tarefas multi-atributo – MTAB) e da arquitetura do sono de recuperação por meio da polissonografia. Os sinais vitais também foram monitorados em intervalos regulares ao longo do estudo.

Em outro estudo, avaliando maior período de privação do sono, Caldwell e colaboradores (1998) desenvolveram pesquisa ainda estudando a dextroanfetamina (Dexedrine) na manutenção da performance de aviadores militares, quando submetidos à privação do sono sustentada por 64 horas, ampliando o campo de observação de estudos anteriores, nos quais o período de privação do sono se limitou a 40 horas. Nesta investigação, também desenvolvida no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (USAARL), a avaliação se estendeu por 2 períodos de 64 horas - 3 dias e 2 noites - de privação do sono. No protocolo aplicado em 10 dias de testes, em intervalos regulares foram efetuadas avaliações computadorizadas da habilidade de vôo dos sujeitos (6 aviadores militares, 5 homens e 1 mulher e idade média de 33,3 anos) na medida em que os voluntários completavam missões padronizadas de vôo em simulador do helicóptero UH-60. Um esquema duplo-cego e contrabalanceado foi utilizado na administração profilática das doses de Dexedrine (10 mg) às 00:00, 04:00 e 08:00 horas em um dos períodos de privação do sono, enquanto que no outro foi administrado o placebo. As

avaliações laboratoriais envolveram testes da capacidade cognitiva, do estado psicológico, da ativação do SNC, dos sinais vitais (temperatura oral, pulso e pressão cardíaca) e da qualidade do sono de recuperação por meio da polissonografia.

Caldwell e colaboradores (1999) publicaram estudo no qual buscaram avaliar a eficácia a do modafinil na manutenção segura da performance de vôo, da habilidade cognitiva, do humor e na ativação do SNC em pilotos de helicóptero submetidos à privação do sono. A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (USAARL), sendo a prática de vôo simulado desenvolvida no simulador de helicóptero UH-60. Na investigação, 6 pilotos de helicóptero (de 8 voluntários iniciais, 2 foram excluídos), militares do exército dos EUA foram expostos a dois períodos de 40 horas de vigília continuada separados por uma noite de recuperação do sono. Foi empregado um desenho de método duplo-cego, controlado por placebo e contrabalanceado. Em um dos períodos de vigília, foram administradas 3 doses de 200 mg de modafinil (às 23:00, 03:00 e 07:00) e no outro período foi administrado o placebo. As sessões de testes incluíram avaliações da performance de vôo em simulador (precisão de pouso, altitude, controle de parâmetros de vôo), da ativação do SNC em termos de exames eletroencefalográficos de ondas delta, teta, alfa e beta, da performance cognitiva (rapidez e precisão para completar missões aéreas simuladas). Avaliações psicológicas e subjetivas incluíram observação do estado do humor em relação a ocorrência de depressão ou desânimo, raiva e hostilidade, confusão e desorientação, fadiga e inércia, vigor e atividade. Foram, ainda, monitorados os sinais vitais incluindo a temperatura oral, ritmo cardíaco e pressão sanguínea. A qualidade do sono no período de recuperação foi avaliada por meio de polissonografia.

Darlington e colaboradores (2006) apresentam pesquisa onde buscam determinar em que medida estimulantes do SNC tradicionalmente empregados no combate à fadiga (dextroanfetamina, cafeína e modafinil) atuam de modo efetivo sustentando, em equipagens com dois tripulantes, a performance operacional, a capacidade de gerenciar recursos e de manter a consciência em situações de alta complexidade. No estudo, realizado no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (USAARL), 32 aviadores militares, homens, pilotos de helicóptero UH-60, após período de aclimatação, foram submetidos a 87 horas de privação do sono ao longo de 7 dias. Cada par de pilotos, foi randomicamente submetido a uma

das 4 possibilidades de medicação (dextroanfetamina 5 mg, cafeína 200 mg, modafinil 100 mg ou placebo). Os medicamentos foram administrados 3 vezes em cada dia de privação do sono (00:00, 04:00 e 08:00 horas), alcançando doses totais do estudo - dextroanfetamina: 30 mg, cafeína: 1.200 mg e modafinil: 600 mg). Os participantes foram testados repetidamente aos pares ao longo do período de privação do sono. Os testes realizados incluíram o teste de desempenho de atividades com elevada demanda cognitiva (teste WOMBAT - Wondrous Original Method of Basic Awareness Testing), a avaliação de performance de vôo em simulador do helicóptero UH-60 (USAARL UH-60 Flight simulator).

Cardillo (2008) empreendeu estudo onde empregou a técnica da eletroencefalografia quantitativa (QEEG) para elucidar os efeitos no SNC de estimulantes (modafinil, dextranfetamina e cafeína) e de cochilos associados aos contextos de privação do sono na aviação militar do exército. A pesquisa se desenvolveu no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (U.S. Army Aeromedical Research Laboratory - USAARL). O estudo foi inicialmente aplicado a 32 pilotos militares de helicóptero (homens), tendo sido finalizado com 28 colaboradores. Na investigação, os colaboradores foram inicialmente avaliados para definir os padrões eletroencefalográficos basais e acompanhados durante as 87 horas do estudo quando receberam 6 doses dos estimulantes (modafinil 100 mg, dextroanfetamina 5 mg e cafeína 200 mg) ou do placebo e sofreram 8 sessões de QEEG (18, 22, 26, 34, 42, 46, 50 e 58 horas de privação do sono). Foram ainda avaliados após dois períodos de cochilo de 2 horas pós 74 e 82 horas de vigília. Na pesquisa, foram buscadas alterações eletroencefalográficas significativas nas ondas delta, teta, alfa e beta, de modo a determinar efeitos em múltiplas áreas do cérebro, utilizando o sistema de mapeamento cerebral dinâmico.

Estrada e colaboradores (2008) realizaram estudo com cenário equivalente ao do trabalho anterior – situação de privação do sono sustentada por 87 horas na aviação militar do exército. Nesta pesquisa, buscaram determinar em que extensão dextroanfetamina, cafeína, modafinil ou placebo afetaram a habilidade e a coordenação das equipagens em situações de emergência no contexto da atividade aérea militar. O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (USAARL), sendo a prática de vôo simulado desenvolvida no simulador de helicóptero “NUH-60A Black Hawk helicopter Simulator”. No protocolo aplicado para a investigação, 32 voluntários (aviadores militares pilotos de

helicóptero, 30 homens e 02 mulheres com idade média de 34,6 anos) participaram em duplas em uma das quatro condições de uso dos fármacos ou do placebo. Foram avaliados quanto à coordenação, ao tempo de resposta e a 7 medidas de performance em vôo durante situações de emergência apresentadas ao longo de 3 dos 7 dias de acompanhamento (dias 4, 5 e 6) nos tempos de 23, 47 e 71 horas de vigília contínua. A experiência de vôo dos pilotos também foi considerada como variável, tendo em vista avaliar a relação desta com os indicadores de desempenho observados.

Le Duc e colaboradores (2009) apresentam outra investigação com contexto equivalente e que complementa a abordagem das pesquisas anteriores, ou seja, privação do sono sustentada por 87 horas na aviação militar do exército. Neste caso, o objetivo foi de avaliar os efeitos exercidos pelas operações sustentadas e contramedidas selecionadas (dextroanfetamina 5 mg, modafinil 100 mg, cafeína 200 mg contra placebo e o uso de cochilos) na performance de vôo, na coordenação das equipes de vôo e outras questões de interesse na aviação militar (reações adversas e efeitos colaterais dos medicamentos, performance cognitiva e na tomada de decisões). O estudo enfatizou a habilidade de tripulação de dois pilotos em manter a proficiência de vôo em simulador de helicóptero UH-60, assim como a coordenação das equipagens em testes de computador relacionados com a atividade aérea, uma vez que a maioria dos estudos anteriores de basearam em performance individual, enquanto que poucas aeronaves no inventário do Exército dos EUA são monopiloto. A investigação, também foi realizada no Laboratório de Pesquisa Aeromédica do Exército dos EUA (USAARL), com a prática de vôo simulado desenvolvida no simulador de helicóptero “NUH-60A Black Hawk helicopter Simulator”. A pesquisa seguiu modelo duplo-cego, com medições repetidas entre voluntários (32 pilotos militares de helicóptero, 30 homens, 02 mulheres) agrupados em duplas e randomicamente distribuídos. Os testes aplicados incluíram medidas psicológicas indicativas de fadiga (testes de vigília sustentada, medidas de polissonografia e medidas de sinais vitais), a aplicação de questionários específicos (perfil do estado de humor – POMS, escala analógica visual – VAS, avaliação de enjôo – SSQ e de risco – EVAR). Os testes de performance incluíram tarefas de vigilância psicocomotora (PVT), bateria de testes neuropsicológicos de Cambridge (CANTAB), testes de tempo de reação (RTI), busca visual combinatória (MTS), rápido processamento visual de informações, testes de performance em tarefas complexas

(WOMBAT), além da avaliação de desempenho do voo e realização de manobras no simulador.

Os quadros 11 e 12 apresentam, de modo sintético, as principais características dos estudos incluídos, no contexto da aviação militar de asas rotativas.

Assim, após terem sido explicitados os trabalhos considerados excluídos, apontando-se os motivos de exclusão, foram apresentados os trabalhos incluídos no estudo de revisão sistemática, destacando-se suas principais características conforme a tipificação proposta (estudos inespecíficos, aviação de asas fixas e aviação de asas rotativas).

A etapa seguinte trata da avaliação da qualidade dos estudos considerados incluídos, indentificando-se o grau de aleatorização detectado e o risco atribuído de vieses.

Características	Estudos				
	MIL.22 - Caldwell et al (1994)	MIL.27 - Caldwell et al (1995)	MIL.20 - Caldwell et al (1996)	MIL.33 - Caldwell et al (1998)	MIL.15 - Caldwell et al (1999)
Aspecto avaliado	Efeito do uso de dextroanfetamina no estado de alerta e na performance de vôo simulado em vigília sustentada de 40 horas.	Efeito do uso de dextroanfetamina no estado de alerta e na performance de vôo simulado em vigília sustentada de 40 horas.	Efeito do uso de dextroanfetamina no estado de alerta e na performance de vôo real em vigília sustentada de 40 horas.	Efeito do uso de dextroanfetamina no estado de alerta e na performance de vôo simulado em vigília sustentada de 64 horas.	Efeito do uso de modafinil no estado de alerta e na performance de vôo simulado em vigília sustentada de 40 horas.
Duração do seguimento	7 dias (5 dias de testes).	7 dias (5 dias de testes).	7 dias (5 dias de testes).	10 dias (7 dias de testes).	7 dias (4 dias de testes).
Local	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory
Participantes	Homens, aviadores militares, pilotos de helicóptero - UH-60, US Army	Mulheres, aviadoras militares, pilotos de helicóptero - UH-60, US Army	Homens, aviadores militares, pilotos de helicóptero - UH-60, US Army	Homens e Mulheres, aviadorer militares, pilotos de helicóptero - UH-60, US Army	Homens, aviadores militares, pilotos de helicóptero - UH-60, US Army
Proporção de gênero (Masculino/Feminino)	6 M: 0 F	0 M: 6 F	10 M: 0 F	5 M: 1 F	6 M: 0 F
Intervenção e posologia no grupo experimental	Uso de dextroanfetamina 2,5 mg (avaliação) 2 X 5 mg (testes) Uso de placebo Testes em simulador (H-60A)	Uso de dextroanfetamina 2,5 mg (avaliação) 2 X 5 mg (testes) Uso de placebo Testes em simulador (H-60A)	Uso de dextroanfetamina 2,5 mg (avaliação) 2 X 5 mg (testes) Uso de placebo Testes em vôo real UH-60	Uso de dextroanfetamina 2,5 mg (avaliação) 2 X 5 mg (testes) Uso de placebo Testes em simulador (H-60A)	Uso de modafinil 100 mg (3 doses de 2 comp/dia) Uso de placebo Testes em simulador (UH-60)
Variável primária estudada	Avaliação performance de vôo simulado, de sintomas cognitivos, subjetivos e fisiológicos (clínicos – EEG, recuperação do sono).	Avaliação performance de vôo simulado, de sintomas cognitivos, subjetivos e fisiológicos (clínicos – EEG, recuperação do sono).	Avaliação performance de vôo real, de sintomas cognitivos, subjetivos e fisiológicos (clínicos - EEG).	Avaliação performance de vôo simulado, de sintomas cognitivos, subjetivos e fisiológicos (clínicos – EEG, recuperação do sono).	Avaliação de performance de vôo simulado, de sintomas cognitivos, subjetivos e fisiológicos (clínicos - EEG).
Tamanho da amostra	6	6	10	6	6

Quadro 11 – Características dos estudos incluídos (aeronaves de asas rotativas). Fonte: Ghetti, 2010.

	MIL.23 - Darlington et al (2006)	MIL.6 - Cardillo (2008)	MIL.8 - Estrada et al (2008)	MIL.16 - Le Duc et al (2009)
Aspecto avaliado	Efeito de estimulantes na performance de voo simulado e aspectos clínicos em vigília sustentada de 87 horas.	Efeito de estimulantes nos padrões eletroencefalográficos em vigília sustentada de 87 horas.	Efeito de estimulantes na coordenação e performance de voo simulado e situações de emergência em vigília sustentada de 87 horas.	Efeito de estimulantes na performance de voo simulado e aspectos clínicos em vigília sustentada de 87 horas.
Duração do seguimento	7 dias (3 dias de testes).	7 dias (2 dias de preparação, 4 dias de testes e 1 dia de recuperação).	7 dias (3 dias de testes).	7 dias (3 dias de testes).
Local	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory	U.S. Army Aeromedical Research Laboratory
Participantes	Homens, aviadores militares, pilotos de helicóptero - UH-60, US Army	Homens, aviadores militares, pilotos de helicóptero - US Army	Homens e mulheres, aviadores militares, pilotos de helicóptero - UH-60, US Army	Homens e mulheres, aviadores militares, pilotos de helicóptero - UH-60, US Army
Proporção de gênero (Masculino/Feminino)	32 M: 0 F	28 M/ 0 F	30 M: 2 F	30 M: 2 F
Intervenção e posologia no grupo experimental	Uso de estimulantes cafeína 200 mg, dextroanfetamina 5 mg, e modafinil 100 mg Uso de placebo Testes em simulador (NUH-60A)	Uso de estimulantes cafeína 200 mg, dextroanfetamina 5 mg, e modafinil 100 mg Uso de placebo	Uso de estimulantes cafeína 200 mg, dextroanfetamina 5 mg, e modafinil 100 mg Uso de placebo Testes em simulador (NUH-60A)	Uso de estimulantes cafeína 200 mg, dextroanfetamina 5 mg, e modafinil 100 mg Uso de placebo Testes em simulador (NUH-60A)
Variável primária estudada	Testes de performance de voo simulado e cognitivo no desempenho de tarefas.	Eletroencefalogramas e efeitos eletrofisiológicos dos fármacos.	Testes de coordenação e performance de voo simulado.	Testes de performance de voo simulado e sintomas cognitivos, subjetivos e fisiológicos (sinais vitais).
Tamanho da amostra	32	28	32	32

Quadro 12 – Características dos estudos incluídos (aeronaves de asas rotativas- continuação). Fonte: Ghetti, 2010.

5.2.3 Qualidade dos estudos incluídos

Por meio da aplicação de um formulário específico, Anexo 2, os estudos considerados incluídos sofreram uma avaliação da qualidade, de modo a se determinar, inicialmente, a influência de possíveis vieses (viés de performance, viés de detecção e viés de seguimento).

A seguir, a escala de qualidade de Jadad e colaboradores (1996 apud GUIDUGLI, 2000) foi empregada de modo a avaliar os fatores que influenciam a validade interna e externa dos estudos.

Constatou-se que, de um modo geral, todos os estudos selecionados foram avaliados como com “baixo risco” de viés. O estudo de Lohi e colaboradores (2007) não explicita dados suficientes para avaliação dos vieses (não registra se os participante, administradores e responsáveis pelas mensurações estavam a par da intervenção nem aspectos de seguimento).

A avaliação da qualidade interna dos estudos variou em toda a escala de Jadad. O estudo de Caldwell e colaboradores (2004) apresentou menor pontuação por caracterizar-se como estudo “quasi-experimental” e “simples-cego”. Foi considerado como válido na presente pesquisa de revisão sistemática por suas características técnicas, especificidade da população-alvo e relevância no enfoque da presente pesquisa.

O formulário adotado para a avaliação da qualidade dos estudos foi validado e encontra-se referenciado conforme a sistemática adotada pela UNIFESP (2001).

Estudos	Aleatorização Sigilo de alocação	Risco de Viés	Perdas no seguimento	Escala de qualidade de Jadad
Inespecíficos				
MIL.24 - Eddy et al (2005)	B	Baixo risco	3 exclusões em 18	5
MED.3 - Ramsey et al (2008)	B	Baixo risco	Não houve	2
Asas fixas				
MIL.7 - Caldwell et al (2004)	A	Baixo risco	Não houve	1
MIL.32 - Doan et al (2004)	B	Baixo risco	Não houve	5
MED. 24 – Lohi et al (2007)	B	Indeterminado	2 exclusões em 15	5
Asas rotativas				
MIL.22 - Caldwell et al (1994)	B	Baixo risco	Não houve	3
MIL.27 - Caldwell et al (1995)	B	Baixo risco	Não houve	3
MIL.20 - Caldwell et al (1996)	A	Baixo risco	Não houve	5
MIL.33 - Caldwell et al (1998)	B	Baixo risco	Não houve	3
MIL.15 - Caldwell et al (1999)	A	Baixo risco	2 exclusões em 8	5
MIL.23 - Darlington et al (2006)	A	Baixo risco	Não Informado	4
MIL.6 - Cardillo (2008)	B	Baixo risco	4 exclusões em 32	3
MIL.8 - Estrada et al (2008)	B	Baixo risco	Não Informado	2
MIL.16 - Le Duc et al (2009)	A	Baixo risco	Não houve	5

Quadro 13 – Qualidade dos estudos incluídos. Fonte: Ghetti, 2010.

5.3 Coleta dos dados

Na etapa de coleta de dados, as pesquisas clínicas foram exploradas de modo a serem extraídos, coletados e organizados os dados relacionados a aspectos relevantes no sentido de se realizar a pretendida avaliação de eficácia e de segurança do emprego dos medicamentos no meio aeroespacial militar.

Nesse sentido, utilizando-se um formulário específico (Anexo 3), os dados foram registrados e categorizados segundo sua classificação como variáveis dicotômicas ou variáveis contínuas, de modo a sustentar a etapa seguinte, analítica, inclusive com tratamento estatístico.

De acordo com a abordagem da presente investigação, buscou-se evidenciar dados relativos à segurança e à eficácia do emprego terapêutico dos estimulantes do SNC selecionados para estudo, conforme aspectos específicos ao ambiente aeroespacial, assim como impactantes na capacidade de desempenho seguro das tarefas operacionais aéreas militares.

Assim, em relação à segurança no emprego terapêutico dos fármacos, foram consideradas variáveis ligadas ao potencial em provocar alterações no desempenho dos sistemas sensoriais humanos (visuais, vestibulares e somáticos), e em indicadores de funções fisiológicas (sinais vitais, atividade cerebral, qualidade e arquitetura do sono de recuperação), além do levantamento de sintomas específicos (vestibulares e influência na tolerância às acelerações “G”) e de reações adversas e efeitos colaterais gerais.

Guardando o mesmo raciocínio, em relação a aspectos de eficácia no emprego terapêutico esperado (combate aos efeitos da privação do sono – fadiga e sonolência), foram consideradas variáveis referentes à performance operacional em voo simulado ou real, ao desempenho de tarefas cognitivas, à manutenção do estado de alerta/vigilância e a avaliações subjetivas, como as medidas de impulsividade e excesso de auto-confiança.

Os quadros a seguir (Quadros 14 e 15) apresentam as variáveis apreciadas na etapa de coleta de dados, classificando-as em dicotômicas ou contínuas.

Classificação	Avaliações	Ensaio		Tipo de variável
Segurança: potencial em provocar alterações nos sistemas sensoriais humanos visuais e vestibulares, nos indicadores fisiológicos e avaliações subjetivas de reações adversas e efeitos colaterais	Avaliação de efeitos nos sistemas sensoriais	Visuais	Avaliação óculo-motora (FIT)	Contínua
			Movimentos de acomodação do globo ocular (sacádicos)	Contínua
			Atividade de rastreamento visual fino	Contínua
		Vestibulares	Testes de reflexo óptico-vestibular –VOR	Contínua
		Função Visual-Vestibular	Testes de resposta óptico-cinética –OKN	Contínua
		Visual-Vestibular-Somática	Teste de estabilidade postural	Contínua
		Pupilometria		Contínua
	Medida de funções fisiológicas	Temperatura corporal oral ou axilar		Contínua
		Ritmo cardíaco (pulso)		Contínua
		Pressão sanguínea (sistólica e diastólica)		Contínua
		Balanço hídrico (volume fluidos ingeridos/urina)		Contínua
		Urinálise (eliminação do fármaco na urina)		Dicotômica
		Dados eletroencefalográficos – ativação do SNC (atividade delta, teta, alfa e beta)		Contínua
		Polissonografia – qualidade do sono de recuperação: Tempo de início do sono (seg), Tempo latente para o 1º estágio REM (min), Alterações na arquitetura do sono (% tempo por estágio do sono).		Contínua
	Reações adversas e Efeitos colaterais	Levantamento (Checklist) de sintomas vestibulares – SSQ		Contínua
		Levantamento de sintomas colaterais gerais		Dicotômica
		Avaliação da "G-Tolerância"		Contínua

Quadro 14 – Variáveis apreciadas na etapa de coleta de dados para avaliação da segurança terapêutica. Fonte: Ghetti, 2010.

Classificação	Avaliações	Ensaio	Tipo de variável
Eficácia: performance e combate à fadiga/ sonolência	Testes de performance: desempenho de voo real (Aeronave UH-60)	Voo reto e nivelado, Decolagem, Pouso, Pouso e aproximação ILS, Curva padrão a direita, Curva padrão a esquerda, Curvas ascendentes e descendentes	Contínua
	Testes de performance: desempenho de voo simulado (Aeronaves F-117, BAe MK51, UH-60)	Voo reto e nivelado, Decolagem, Pouso, Pouso e aproximação ILS, Curva padrão a direita, Curva padrão a esquerda, Curvas ascendentes e descendentes, Procedimentos evasivos e de emergência	Contínua
		Tarefas de voo simulado em software "Desktop flight Simulator"	Contínua
	Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigiância	Bateria de testes multi- atributo (MTAB): comunicações, gerenciamento de recursos, monitoramento de sistema e rastreamento	Contínua
		Bateria de tarefas de trabalho: teste de Sternberg, teste Manikin, testes aritméticos, tarefas de monitoramento e "scaneamento" visual e tarefas de monitoramento auditivo	Contínua
		Teste de memória (correspondência entre amostras), substituição de códigos, tempo de reação a testes de duas escolhas e rapidez na digitação e interferência ao movimento	Contínua
		Teste de vigiância psicomotora (PVT)	Contínua
		Bateria Cambridge de testes neuropsicológicos e de sensibilidade espacial (CANTAB e SOC)	Contínua
		Testes de tarefas de consciência situacional – emergência e segurança em voo individual e em duplas (WOMBAT/DUO)	Contínua
		Avaliação de vigiância: ativação cortical CFF (Critical Fusion Frequency - frequência de fusão crítica por cintilação)	Contínua
	Avaliações subjetivas de fadiga/sonolência	Avaliação de sonolência – escala de Stanford e escala analógico-visual (VAS)	Contínua
		Medidas de impulsividade e excesso de auto-confiança	Contínua
		Perfil do Estado de Humor (POMS) Tensão/ ansiedade, Depressão/ desânimo, Raiva/ hostilidade, Vigor/ atividade, Fadiga/ inércia, Confusão/ espanto	Contínua
Outras variáveis	Sexo	-	Dicotômica

Quadro 15 – Variáveis apreciadas na etapa de coleta de dados para avaliação da eficácia terapêutica. Fonte: Ghetti, 2010.

5.4 Análise, apresentação e interpretação dos dados

A análise dos dados obtidos observou o raciocínio planejado, com a execução da metanálise principal e de avaliações estatísticas em casos individuais.

No caso dos dados não submetidos à metanálise por impossibilidades na integração estatística direta – originados de apenas um estudo selecionado, ou de estudos com informações parciais, unidades não conversíveis a um denominador comum ou com protocolos avaliados com desfechos diferentes, foi realizada uma avaliação estatística em cada caso para considerações na etapa de discussão.

A metanálise foi realizada a partir do agrupamento das variáveis obtidas segundo a intenção da observar aspectos de segurança e de eficácia terapêutica para a comparação dos fármacos em estudo – cafeína, dextroanfetamina e modafinil – no combate aos efeitos da privação do sono na aviação militar.

As análises foram feitas considerando, sob um mesmo enfoque (desfecho clínico), os três fármacos individualmente contra placebo, possibilitando realizar a desejada interpretação comparativa na etapa de discussão.

A metanálise foi realizada em software específico (Revman 5 da Colaboração Cochrane), sendo os dados tabulados e, a seguir, tratados estatisticamente para apresentação na forma gráfica – gráficos de floresta.

Para variáveis dicotômicas, foi utilizado o método de Odds Ratio (“razão de chances”, “razão de probabilidades”) com o intervalo de confiança de 95% (modelo de efeito fixo). Para variáveis contínuas, foi calculada a diferença de médias ponderadas (modelo de efeito fixo) com o intervalo de confiança de 95% correspondente.

A análise de sensibilidade foi feita: excluindo estudos que apresentaram alguma ambigüidade nos seus critérios de inclusão; excluindo estudos não publicados; excluindo estudos de baixa qualidade metodológica (estudos graduados na escala de Jadad de zero a dois); reanalisando os dados usando uma variação razoável dos resultados dos estudos, onde havia alguma incerteza sobre os resultados; e buscando reanalisar os dados usando métodos estatísticos diferentes.

Não foi possível avaliar a heterogeneidade estatística nos estudos, uma vez pretendida por meio da avaliação da dispersão gráfica – “gráfico do funil invertido” (EGGER et al., 1997), devido ao reduzido número de estudos incluídos em cada avaliação estatística/ metanálise (menor que 5 ensaios).

Da mesma forma, devido ao pequeno número de artigos por metanálise, é baixo o poder estatístico do teste do “qui-quadrado” (calculado automaticamente e apresentado em cada análise).

A interpretação dos dados se fez a partir de cada avaliação estatística realizada ou metanálise, conforme o caso, por meio da avaliação do resultado total indicado como “valor síntese”, simbolicamente indicado no gráfico na forma de um “diamante”, e sua posição/ relação quanto à linha intermediária do gráfico. Observe-se que, nos “gráficos de floresta”, quando os intervalos de confiança tocam ou cruzam a linha intermediária, devemos considerar que o resultado do estudo não alcançou, por si só, significância estatística, pois representa uma razão que resulta em dois números iguais, ou seja, os resultados, por exemplo, do tratamento experimental seriam os mesmos do controle. A coluna com a porcentagem do peso mostra o quanto cada estudo pesou para a síntese dos resultados. A síntese dos resultados mostra a significância estatística, conforme citam Justo, Soares e Calil (2005).

Além da observação do gráfico traçado, a significância estatística foi definida por meio da avaliação do valor “P” total calculado para a metanálise, sendo considerada com significância as comparações com “P overall” menores que 0,05 (“P overall” < 0,05).

Os gráficos de floresta com respectivas informações estatísticas são apresentados a seguir.

5.4.1 Avaliação da segurança terapêutica: levantamento (Checklist) de sintomas vestibulares – SSQ (Simulator Sickness Questionary)

Neste caso, não foi possível realizar a metanálise, pois apenas um estudo comparando os fármacos em foco foi considerado incluído (MIL 16 - Le Duc et al, 2009). Entretanto, cabe apresentar a avaliação estatística do trabalho em questão de modo a observar possível significância no que tange a reações adversas e aos efeitos colaterais atribuídos aos fármacos quando individualmente comparados ao grupo controle (placebo).

5.4.1.1 Cafeína versus placebo

A avaliação estatística do trabalho de Le Duc e colaboradores (2009) não denota significância no que tange a reações adversas e aos efeitos colaterais atribuídos à cafeína quando comparado ao grupo controle (placebo). (P overall=0,96; Diferença de médias ponderadas -0,12; Intervalo de Confiança 95% de -4,91 a 4,68; resultado baseado em 24 observações).

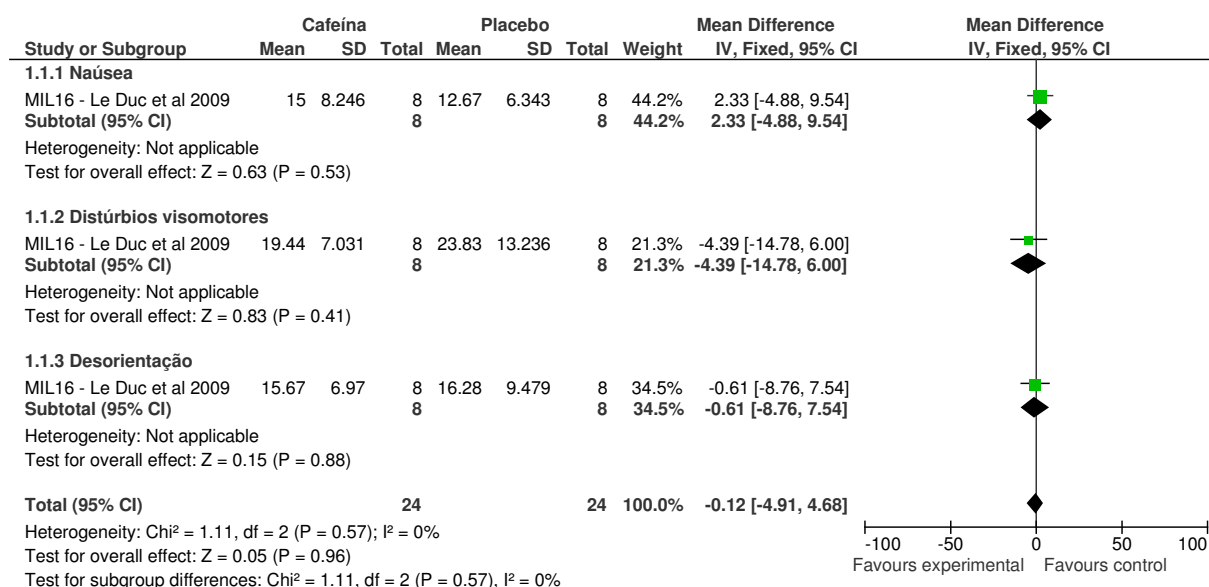


Figura 13 – Avaliação estatística de sintomas vestibulares associados ao uso da cafeína.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.1.2 Dextroanfetamina versus placebo

Em relação à dextroanfetamina, a avaliação estatística do trabalho (MIL 16 - Le Duc et al, 2009) indica significância quanto a reações adversas e aos efeitos colaterais quando comparado ao grupo controle (placebo), além de mostrar tendência favorável ao fármaco nos sintomas considerados (P overall=0,002; Diferença de médias ponderadas -6,74; Intervalo de Confiança 95% de -11,03 a -2,44; resultado baseado em 24 observações).

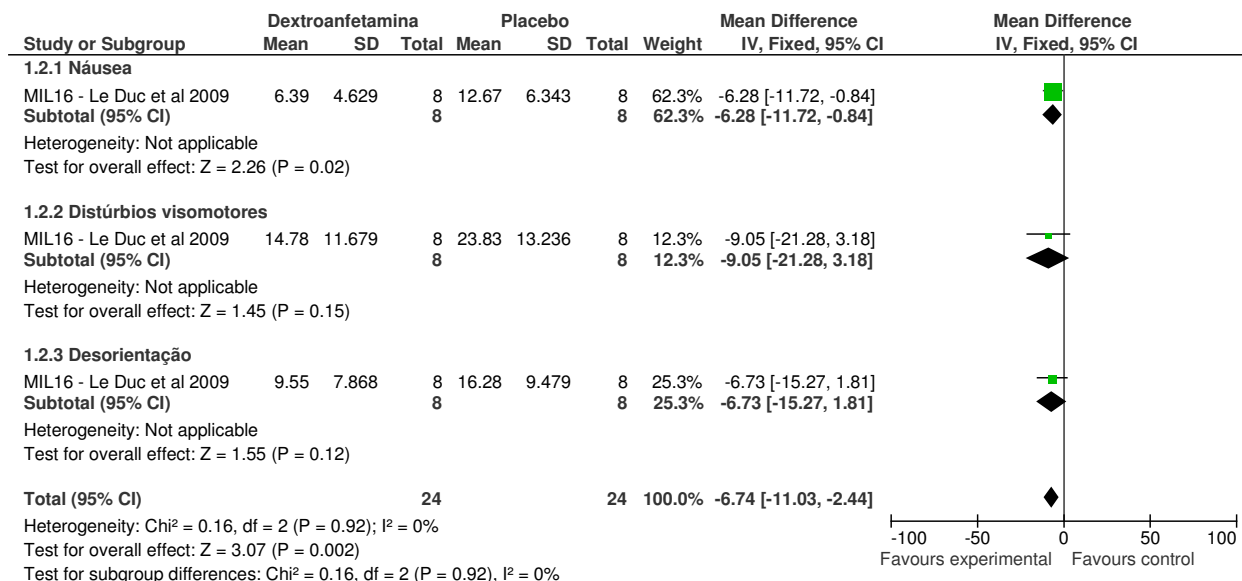


Figura 14 – Avaliação estatística de sintomas vestibulares associados ao uso da dextroanfetamina.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.1.3 Modafinil versus placebo

Ainda no estudo de Le Duc e colaboradores (2009), a avaliação estatística dos dados comparando o modafinil com o grupo controle (placebo) indica significância quanto aos efeitos colaterais náusea e desorientação, mostrando-se ainda favorável ao medicamento no sintoma distúrbios visomotores e na tendência geral (P overall=0,001; Diferença de médias ponderadas -7,14; Intervalo de Confiança 95% de -11,44 a -2,84; resultado baseado em 24 observações).

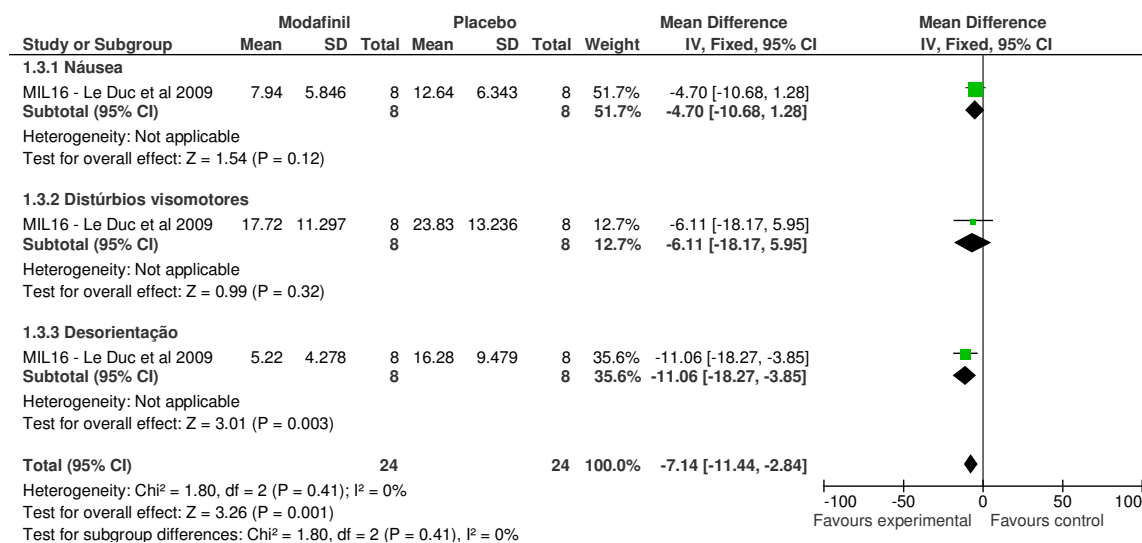


Figura 15 – Avaliação estatística de sintomas vestibulares associados ao uso do modafinil.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.2 Avaliação da segurança terapêutica: reações adversas e efeitos colaterais gerais

Neste desfecho, um estudo foi selecionado (MIL 32 - Doan et al, 2004) em relação a reações adversas e aos efeitos colaterais atribuídos à cafeína, nenhum foi incluído quanto à dextroanfetamina e três (MIL.07 – Caldwell et al, 2004, MIL.15 – Caldwell et al, 1999 e MIL.24 – Eddy et al, 2005) foram considerados abordando o modafinil. Cabe, portanto, apresentar a avaliação estatística relativa ao primeiro e a metanálise do terceiro fármaco.

5.4.2.1 Cafeína versus placebo

A avaliação do trabalho de Doan e colaboradores (2004) mostra, de um modo geral, reações adversas e efeitos colaterais desfavoráveis à cafeína quando comparados ao grupo controle (placebo), porém sem clara significância estatística. (P overall=0,05; Diferença de médias ponderadas 3,93; Intervalo de Confiança 95% de 1,01 a 15,26; resultado baseado em 48 observações).

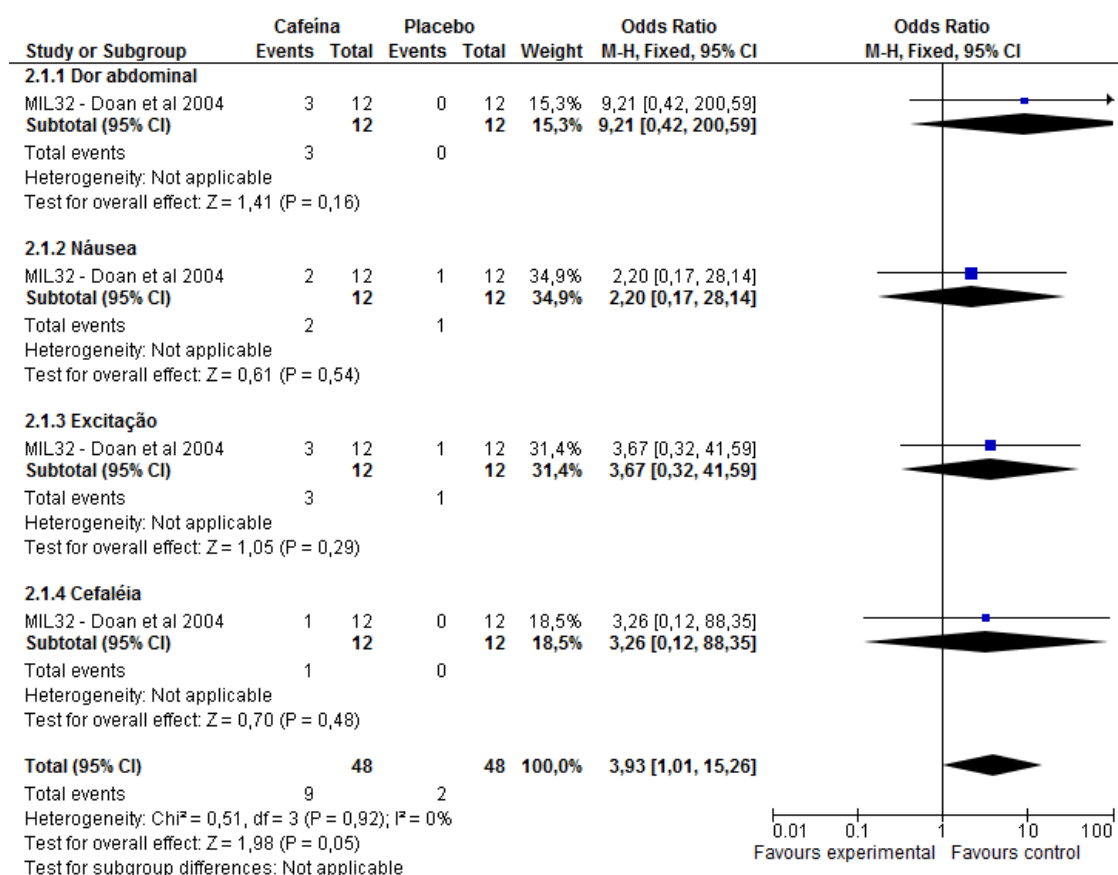


Figura 16 – Avaliação estatística de reações adversas e efeitos colaterais gerais associados ao uso da cafeína. Fonte: Ghetti, 2010.

5.4.2.2 Dextroanfetamina versus placebo

Não há dados disponíveis neste desfecho.

5.4.2.3 Modafinil versus placebo

A metanálise dos trabalhos incluídos para a avaliação modafinil, da mesma forma se mostra de um modo geral desfavorável, quando comparado ao grupo controle (placebo). Não há, também, clara significância estatística. (P overall=0,05; Diferença de médias ponderadas 3,93; Intervalo de Confiança 95% de 1,01 a 15,26; resultado baseado em 48 observações).

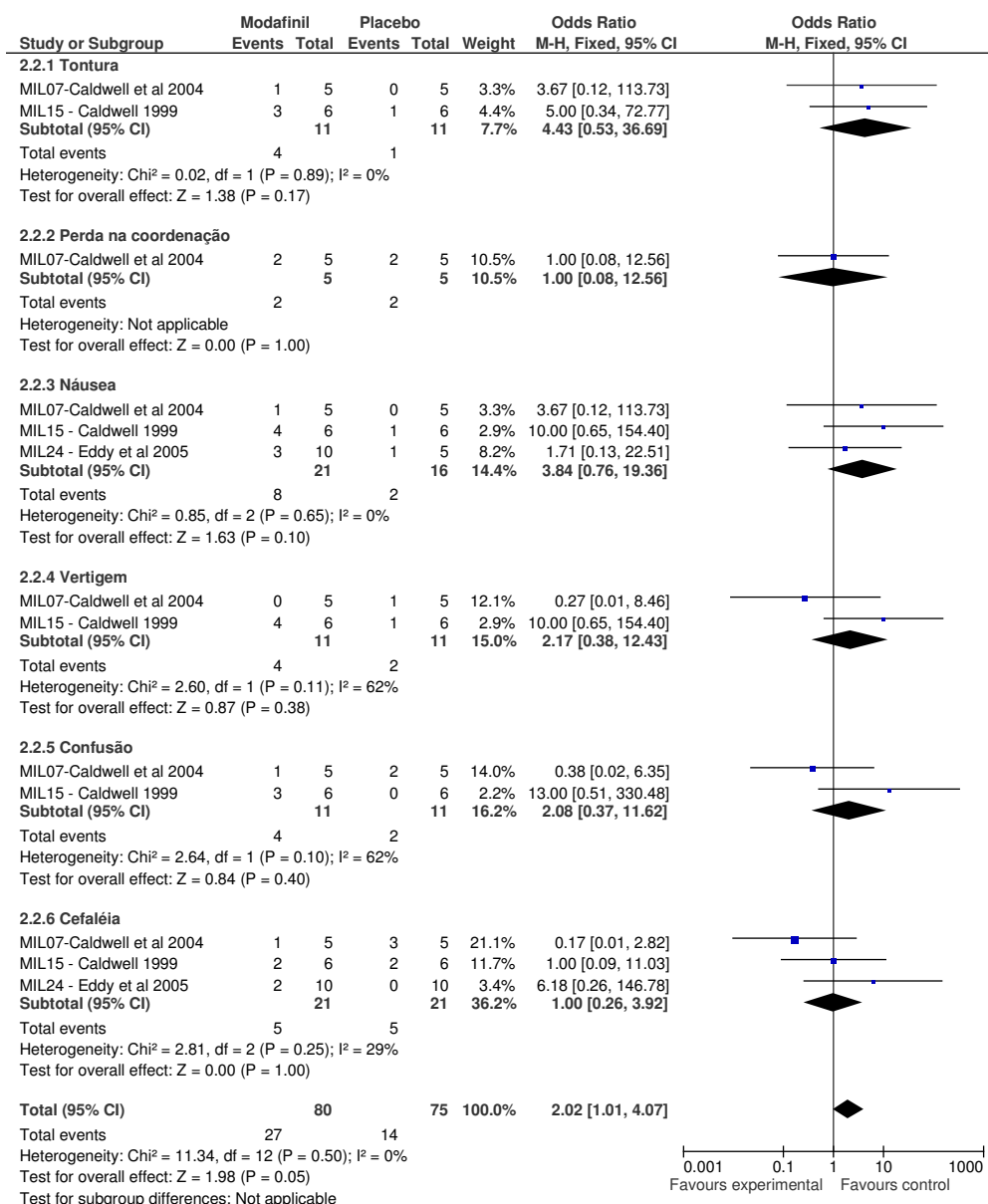


Figura 17– Metanálise de reações adversas e efeitos colaterais gerais associados ao uso do modafinil. Fonte:Ghetti, 2010.

5.4.3 Avaliação da segurança terapêutica: sinais vitais

No desfecho - sinais vitais, um estudo foi selecionado (MIL 16 – Le Duc et al, 2009) em relação à cafeína, cinco (MIL.16 – Le Duc et al, 2009; MIL.20 – Caldwell et al, 1996; MIL.22 – Caldwell et al, 1994; MIL.27 – Caldwell et al, 1995 e MIL.33 – Caldwell et al, 1998) analisam a dextroanfetamina e três (MIL. 15 – Caldwell et al, 1999; MIL.16 – Le Duc et al, 2009 e MIL.24 – Eddy et al, 2005) foram considerados abordando o modafinil. Foi, portanto, possível realizar a avaliação estatística referente ao primeiro e a metanálise para os demais fármacos.

O indicador fisiológico “Temperatura oral” foi registrado nos estudos incluídos, porém não foi considerado na avaliação, pois não mostrou significância estatística nem lógica de integração com os demais sinais vitais apresentados.

5.4.3.1 Cafeína versus placebo

A avaliação estatística do estudo de Le Duc e colaboradores (2009) comparando a cafeína contra o placebo mostra resultados desfavoráveis ao fármaco com alterações nas pressões sistólica e diastólica. Apresenta resultados favoráveis em relação ao ritmo cardíaco e, na avaliação total, não registra significância estatística. (P overall=0,66; Diferença de médias ponderadas 0,46; Intervalo de Confiança 95% de -1,55 a 2,46; resultado baseado em 24 observações).

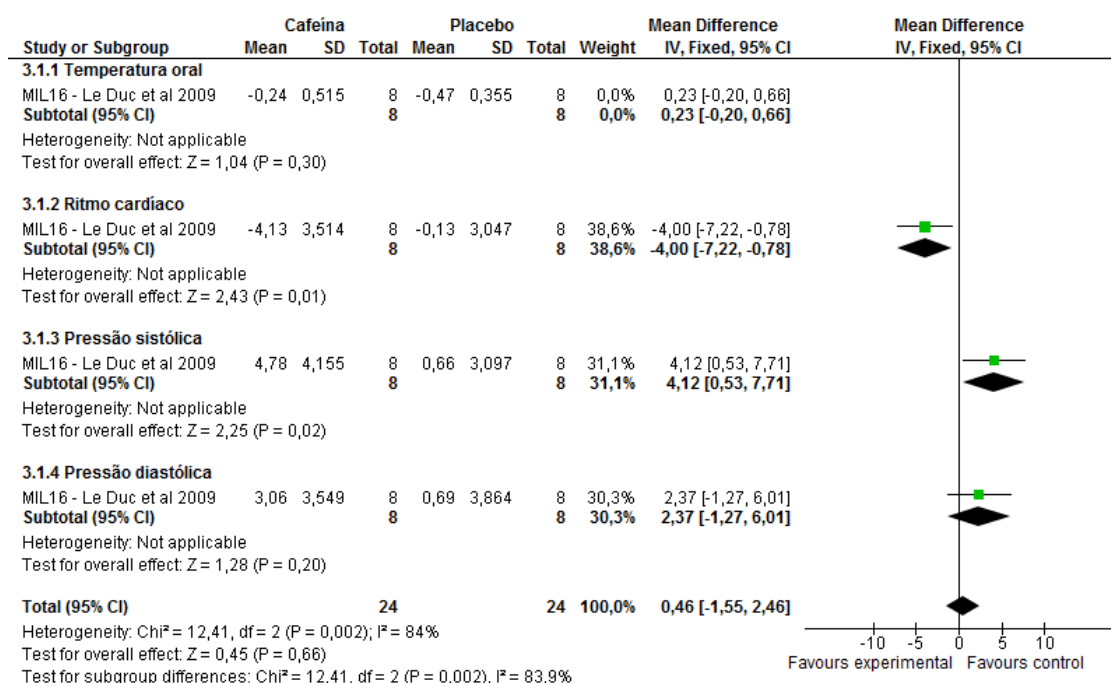


Figura18 – Avaliação estatística dos sinais vitais associados ao uso da cafeína. Fonte: Ghetti, 2010

5.4.3.2 Dextroanfetamina versus placebo

A metanálise dos resultados comparando a dextroanfetamina contra o placebo mostrou significativo impacto no total e em todos os sinais vitais considerados, avaliando desfavoravelmente o fármaco em relação ao placebo. (P overall <0,00001; Diferença de médias ponderadas 4,52; Intervalo de Confiança 95% de 3,59 a 5,44; resultado baseado em 108 observações).

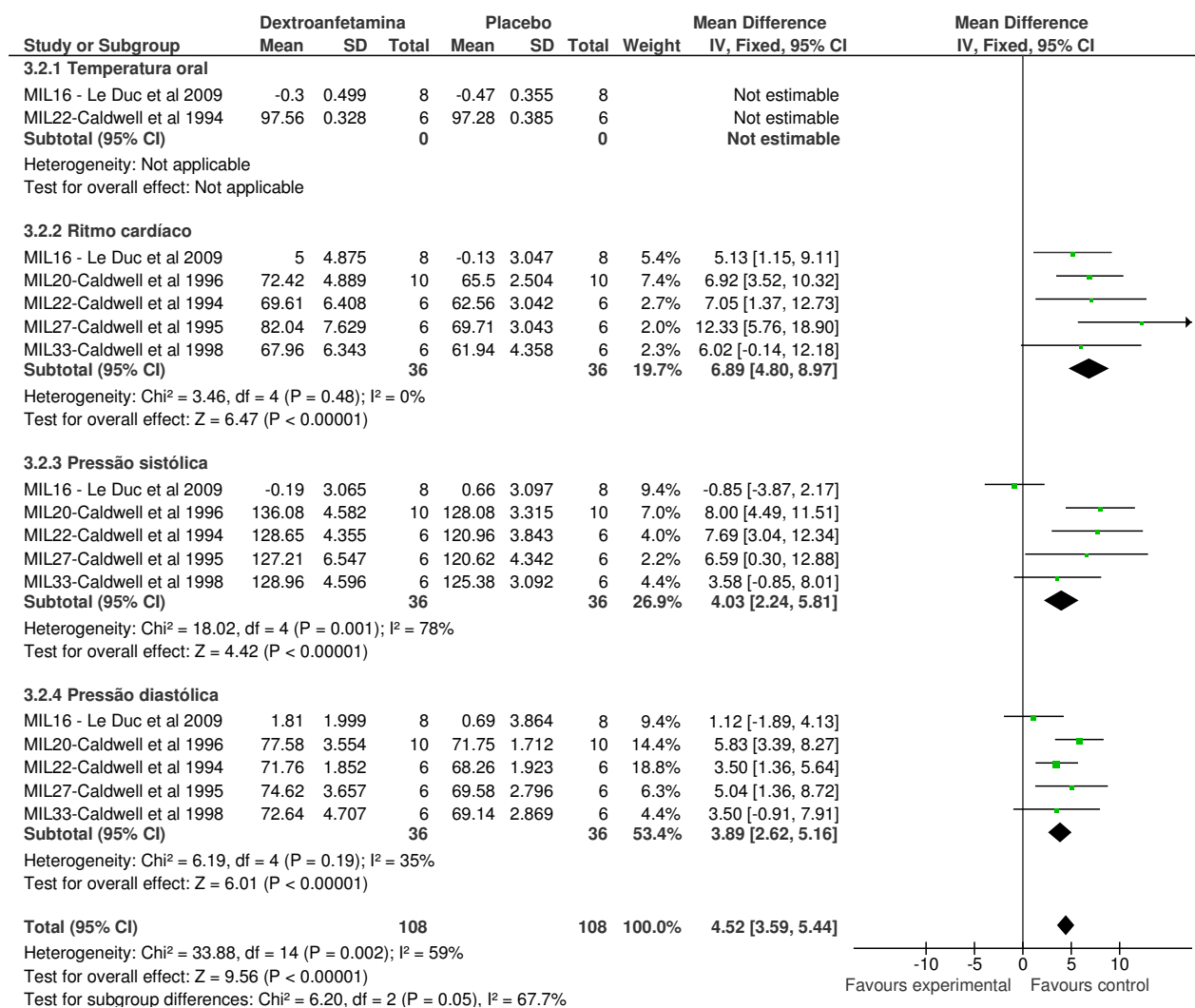


Figura 19 – Metanálise dos sinais vitais associados ao uso da dextroanfetamina.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.3.3 Modafinil versus placebo

De modo equivalente e também de modo estatisticamente significante, a metanálise dos resultados comparando o modafinil contra o placebo mostrou impacto no total e em todos os sinais vitais considerados, avaliando desfavoravelmente o fármaco em relação ao placebo. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas 3,32; Intervalo de Confiança 95% de 2,08 a 4,56; resultado baseado em 72 observações).

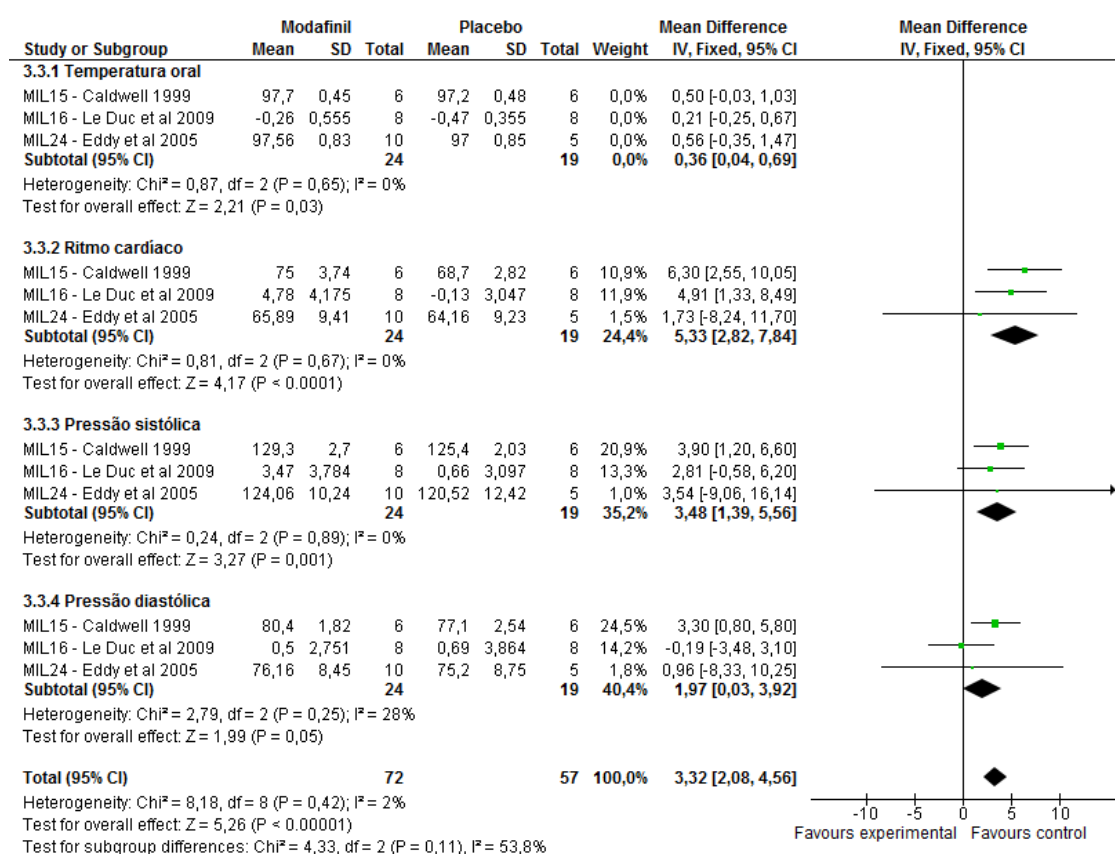


Figura 20 – Metanálise dos sinais vitais associados ao uso do modafinil.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.4 Avaliação da segurança terapêutica: dados eletroencefalográficos

Na avaliação dos dados eletroencefalográficos, para o fármaco cafeína foi incluído um estudo (MIL.06 – Cardillo, 2008), para a dextroanfetamina foram considerados 04 estudos (MIL.20 – Caldwell et al, 1996; MIL.22 – Caldwell et al, 1994; MIL.27 – Caldwell et al, 1995 e MIL.33 – Caldwell et al, 1998) e, para o modafinil, dois trabalhos (MIL.07 – Caldwell et al, 2004 e MIL. 15 – Caldwell et al,

1999). Foi realizada a análise estatística no primeiro caso e a metanálise nos dois últimos.

5.4.4.1 Cafeína versus placebo

A avaliação estatística dos dados eletroencefalográficos apresentados no trabalho de Cardillo (2008) em relação à cafeína contra o placebo mostra, na atividade delta, resultado pró fármaco. No total e nas demais faixas de atividade cerebral, os resultados mostraram-se desfavoráveis ao medicamento, porém sem significância estatística. (P overall=0,10; Diferença de médias ponderadas 1,82; Intervalo de Confiança 95% de -0,36 a 4,01; resultado baseado em 24 observações).

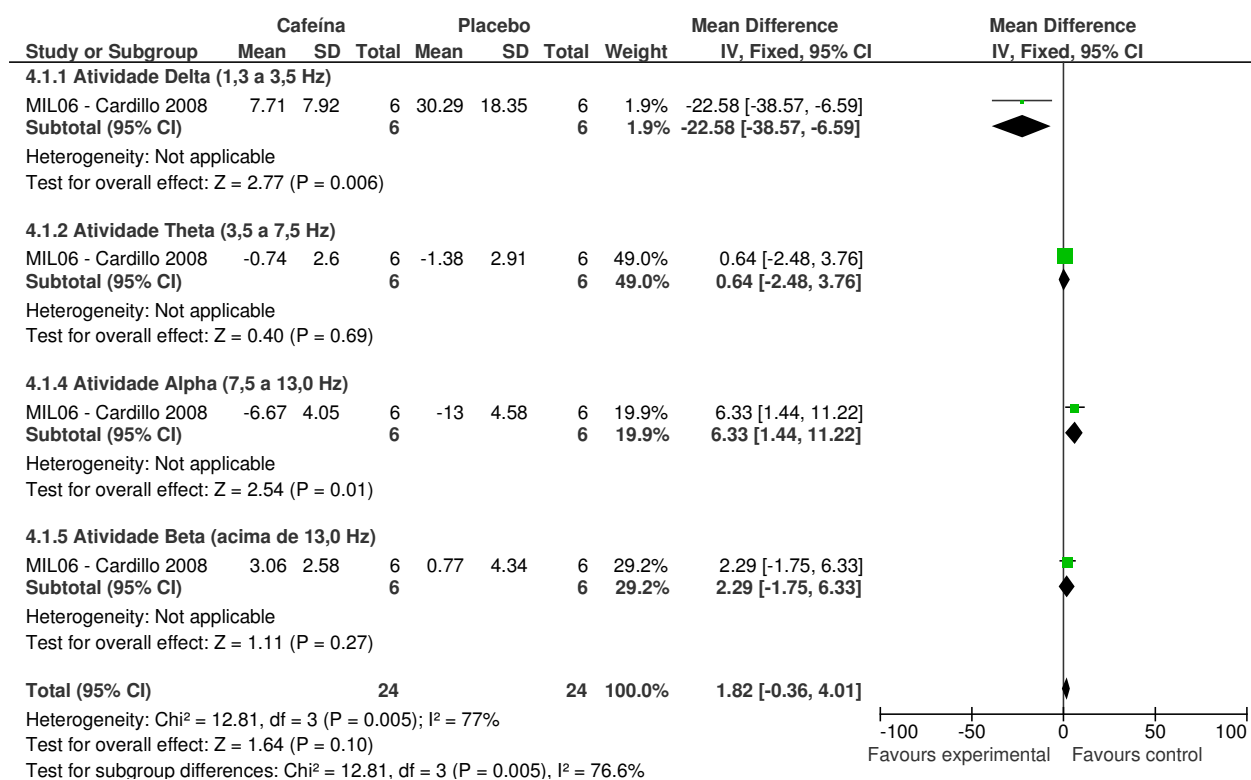


Figura 21 – Avaliação estatística de dados eletroencefalográficos associados ao uso da cafeína.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.4.2 Dextroanfetamina versus placebo

A metanálise dos dados eletroencefalográficos apresentados para a dextroanfetamina contra o placebo mostra, nas atividades delta e theta, resultados pró fármaco, assim como na avaliação total. Nas faixas de atividade alfa e beta indica resultados com tendência pró placebo. Não há, porém, significância estatística constatada. (P overall=0,12; Diferença de médias ponderadas -0,66; Intervalo de Confiança 95% de -1,49 a 0,17; resultado baseado em 77 observações).

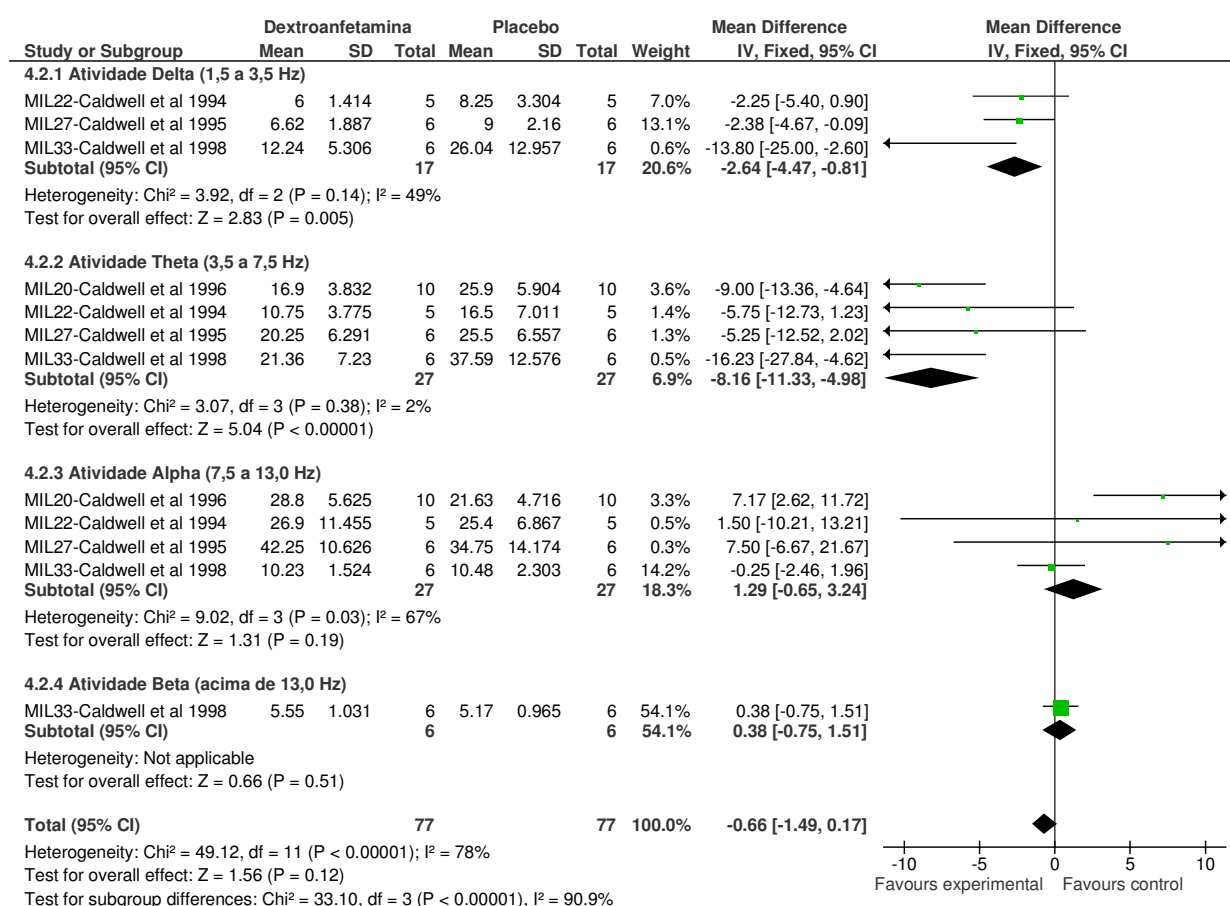


Figura 22 – Metanálise dos dados eletroencefalográficos associados ao uso da dextroanfetamina.

Fonte: Ghetti, 2010.

5.4.4.3 Modafinil versus placebo

Os resultados da metanálise dos dados eletroencefalográficos apresentados para o modafinil também mostram, nas atividades delta e theta, resultados pró fármaco assim como na avaliação total, onde há forte significância estatística. Os dados relativos às faixas de atividade alfa e beta não foram considerados relevantes nas pesquisas analisadas. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas - 19,55; Intervalo de Confiança 95% de -23,87 a -15,23; resultado baseado em 32 observações).

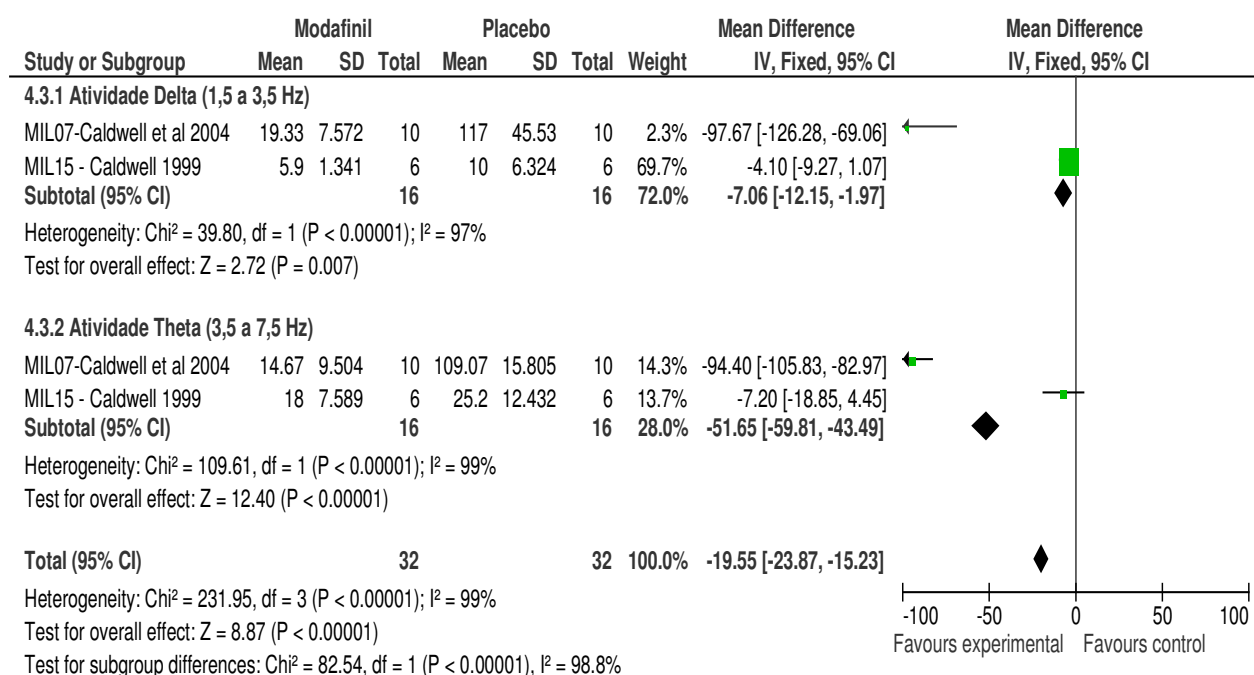


Figura 23 – Metanálise dos dados eletroencefalográficos associados ao uso do modafinil.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.5 Avaliação de eficácia terapêutica - desempenho cognitivo: bateria de testes multi-atributo (MTAB)

Neste desfecho, nenhum estudo foi selecionado em relação à cafeína. Foram incluídos dois trabalhos quanto à dextroanfetamina (MIL.20 – Caldwell et al, 1996 e MIL.33 – Caldwell et al, 1998) e outros dois (MIL.07 – Caldwell et al, 2004 e MIL. 15 – Caldwell et al, 1999) abordando o modafinil. Desse modo, é possível apresentar a metanálise referente aos dois últimos fármacos.

5.4.5.1 Cafeína versus placebo

Não há dados disponíveis neste desfecho.

5.4.5.2 Dextroanfetamina versus placebo

A metanálise dos dados referentes à anfetamina comparada ao placebo apresenta resultados favoráveis ao fármaco, notadamente quanto ao quesito “rastreamento” e alta significância estatística total. Mostra, contudo, irrelevância no item “comunicações”. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -1,10; Intervalo de Confiança 95% de -1,51 a -0,70; resultado baseado em 42 observações).

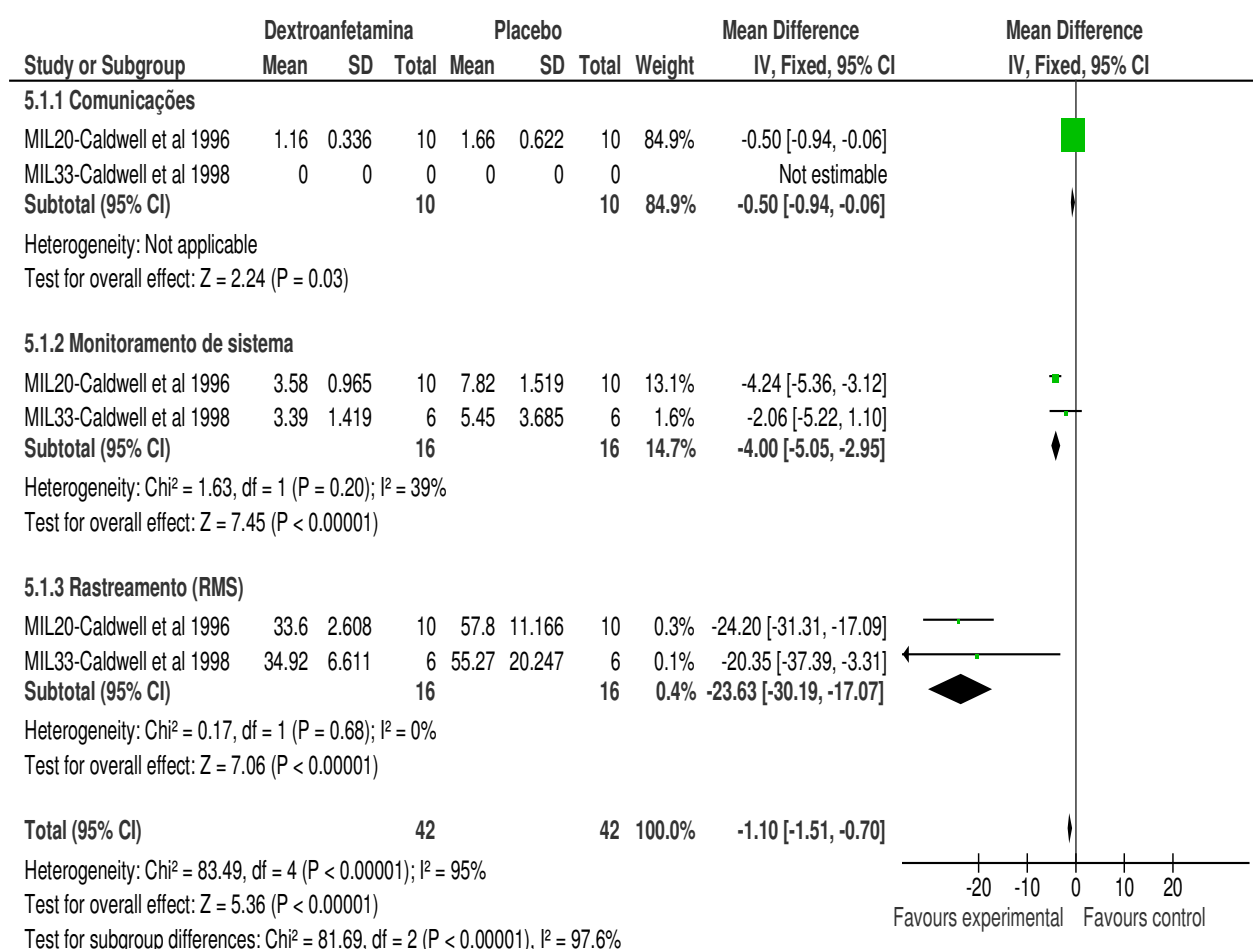


Figura 24 – Metanálise do desempenho cognitivo: bateria de testes multi-atributo (MTAB) associados ao uso da dextroanfetamina. Fonte: Ghetti, 2010

5.4.5.3 Modafinil versus placebo

A metanálise dos dados de desempenho cognitivo (bateria de testes multi-atributo) relativos ao modafinil contra placebo também mostra resultados favoráveis ao fármaco, com alta significância estatística no total e em todos os parâmetros avaliados. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -6,65; Intervalo de Confiança 95% de -9,54 a -3,76; resultado baseado em 32 observações).

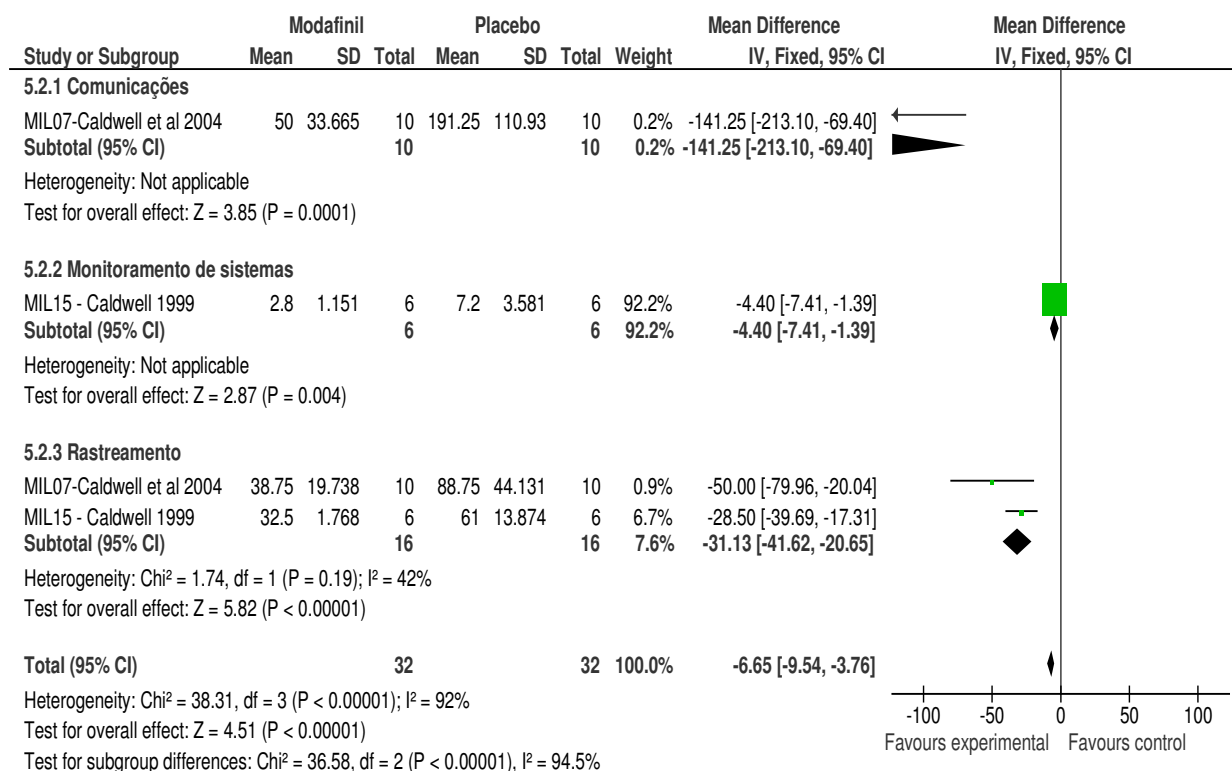


Figura 25 – Metanálise do desempenho cognitivo: bateria de testes multi-atributo (MTAB) associados ao uso do modafinil. Fonte: Ghetti, 2010

5.4.6 Avaliação de eficácia terapêutica - testes individuais com tarefas de emergência e segurança em vôo (consciência situacional - WOMBAT)

Na avaliação de tarefas individuais referentes ao desfecho “consciência situacional” foram considerados incluídos dois estudos (MIL 16 – Le Duc et al, 2009 e MED.24 – Lohi et al, 2007) relativos à cafeína e apenas um (MIL 16 – Le Duc et al, 2009) quanto à dextroanfetamina e ao modafinil, todos contra placebo. Foi possível realizar a metanálise em relação à cafeína e o tratamento estatístico individual para os demais fármacos.

5.4.6.1 Cafeína versus placebo

A metanálise dos dados referentes à cafeína contra o placebo indica uma tendência de resultados de um modo geral favorável ao fármaco, com elevada significância estatística no total. Não há, contudo, significância no item “score geral VAS”. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -0,55; Intervalo de Confiança 95% de -0,75 a -0,35; resultado baseado em 31 observações).

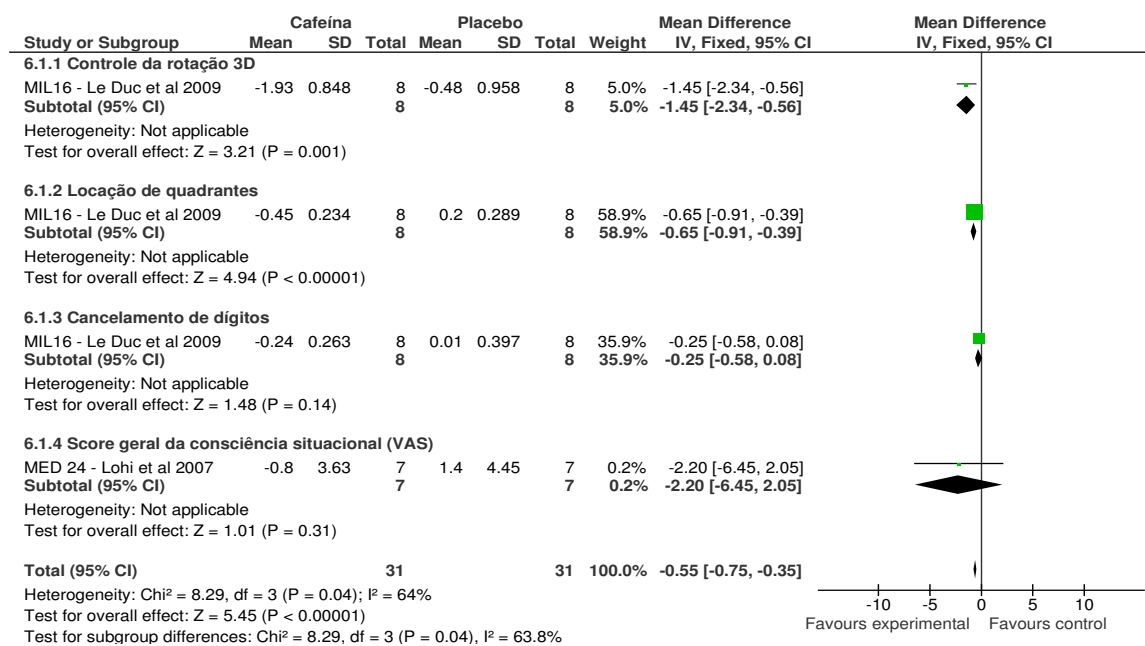


Figura 26 – Metanálise da consciência situacional individual associada ao uso da cafeína.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.6.2 Dextroanfetamina versus placebo

Neste desfecho, a avaliação estatística dos resultados relativos à dextroanfetamina, extraídos do estudo de Le Duc e colaboradores (2009), mostra resultado com grande significância estatística, no total e de um modo geral favoráveis ao medicamento, quando comparado com o placebo. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -0,62; Intervalo de Confiança 95% de -0,86 a -0,39; resultado baseado em 24 observações).

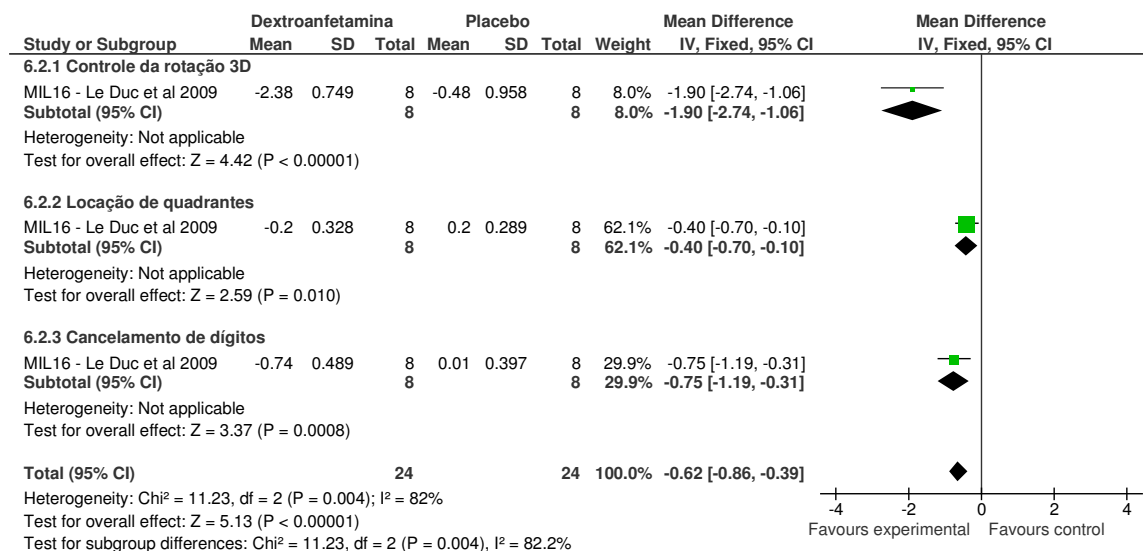


Figura 27 – Avaliação estatística da consciência situacional individual associada ao uso da dextroanfetamina. Fonte: Ghetti, 2010

5.4.6.3 Modafinil versus placebo

A avaliação estatística do trabalho de Le Duc e colaboradores mostra, para o modafinil em comparação com o grupo controle (placebo), resultado também com elevada significância estatística e favorável ao fármaco na estimativa total. A tendência favorável ao fármaco, contudo, não se confirmou no estudo em questão no aspecto “controle da rotação 3D”. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -0,73; Intervalo de Confiança 95% de -0,92 a -0,53; resultado baseado em 24 observações).

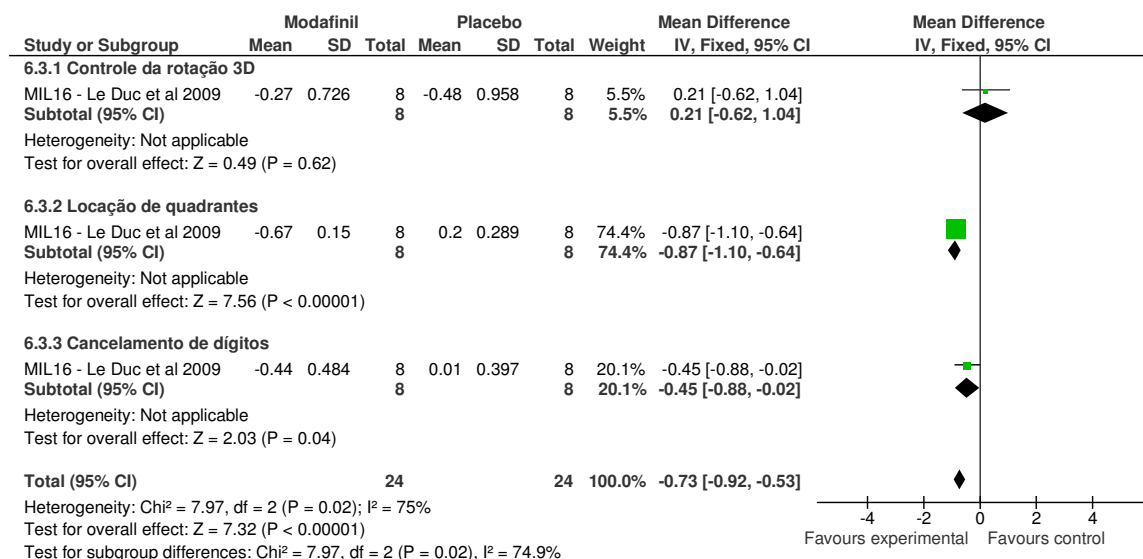


Figura 28 – Avaliação estatística da consciência situacional individual associada ao uso do modafinil. Fonte: Ghetti, 2010

5.4.7 Avaliação de eficácia terapêutica - testes em duplas com tarefas de emergência e segurança em vôo (consciência situacional - WOMBAT)

Na avaliação de tarefas em duplas referentes ao desfecho “consciência situacional” foi possível realizar a metanálise para os fármacos em estudo. Em todos os casos, foram considerados válidos e integrados para esse desfecho os trabalhos de Le Duc e colaboradores (2009) e de Darlington e colaboradores (2006).

5.4.7.1 Cafeína versus placebo

A metanálise dos estudos incluídos neste desfecho comparando a cafeína em relação ao placebo mostra tendência favorável ao fármaco, porém com limitada significância e diferença estatística, mantendo-se dentro do aceitável no cômputo total. (P overall=0,01; Diferença de médias ponderadas -0,14; Intervalo de Confiança 95% de -0,24 a -0,03; resultado baseado em 64 observações).

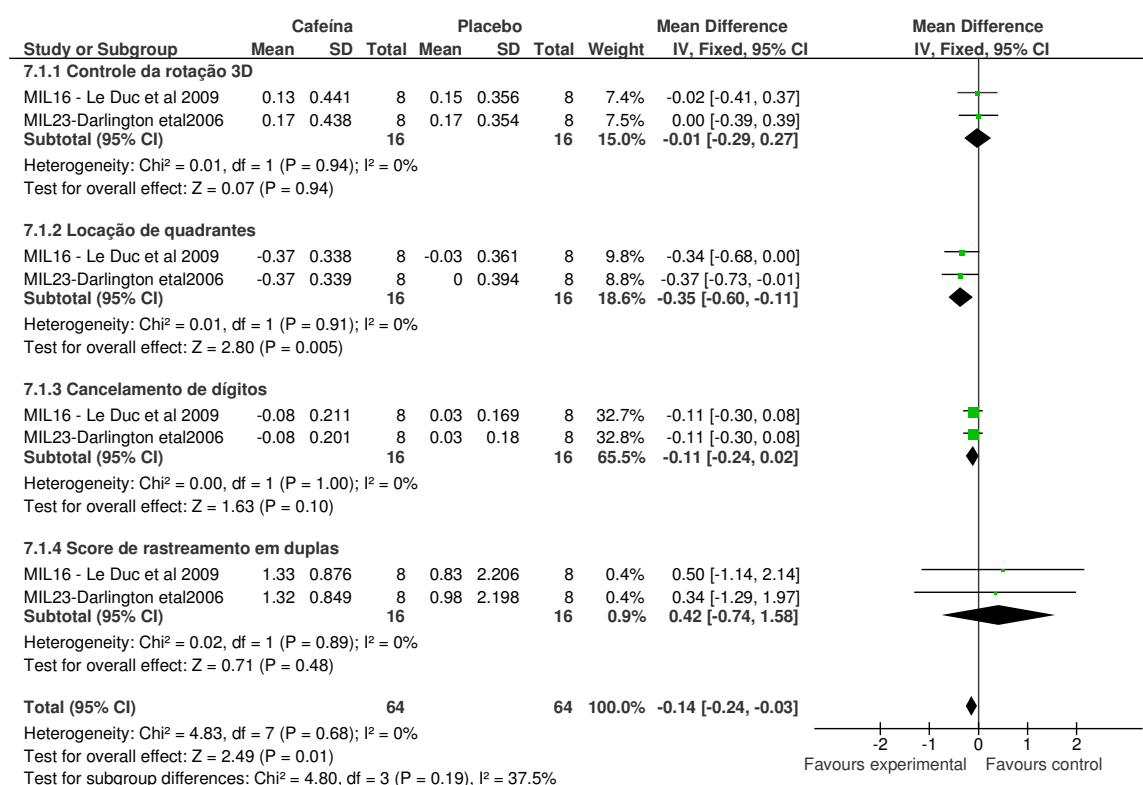


Figura 29 – Metanálise da consciência situacional em duplas associada ao uso da cafeína.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.7.2 Dextroanfetamina versus placebo

A metanálise dos dados obtidos na comparação entre a dextroanfetamina e o placebo neste caso também mostra resultado favorável ao fármaco, porém sem significância e diferença estatística no cômputo total. (P overall=0,26; Diferença de médias ponderadas -0,07; Intervalo de Confiança 95% de -0,20 a 0,05; resultado baseado em 64 observações).

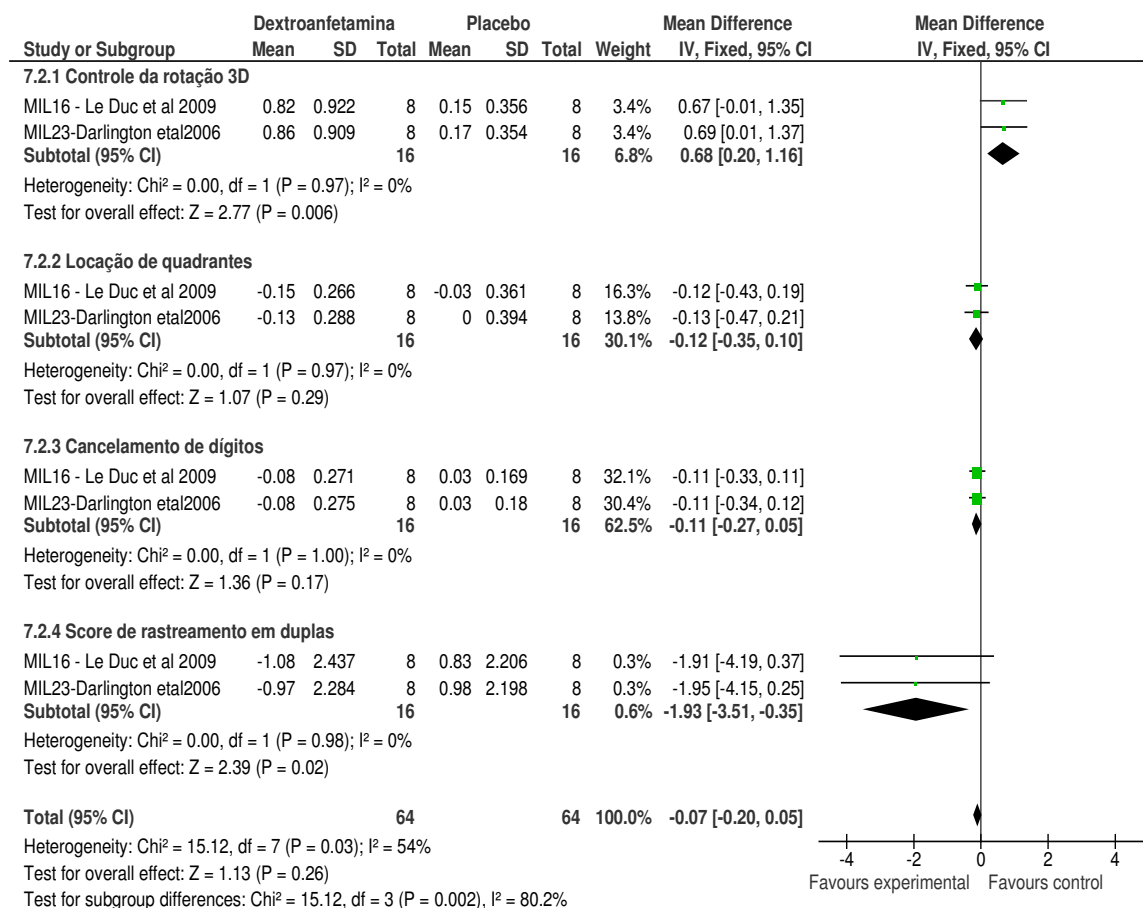


Figura 30 – Metanálise da consciência situacional individual associada ao uso da dextroanfetamina.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.7.3 Modafinil versus placebo

Como nas comparações anteriores deste desfecho, a metanálise dos dados obtidos na comparação entre o modafinil e o placebo igualmente mostra resultado favorável ao fármaco, destacando-se a significância estatística no cômputo total, apesar de haver manifestação inversa nos quesitos “controle da rotação 3D” e “score de rastreamento”. (P overall=0,0004; Diferença de médias ponderadas -0,24; Intervalo de Confiança 95% de -0,37 a -0,11; resultado baseado em 64 observações).

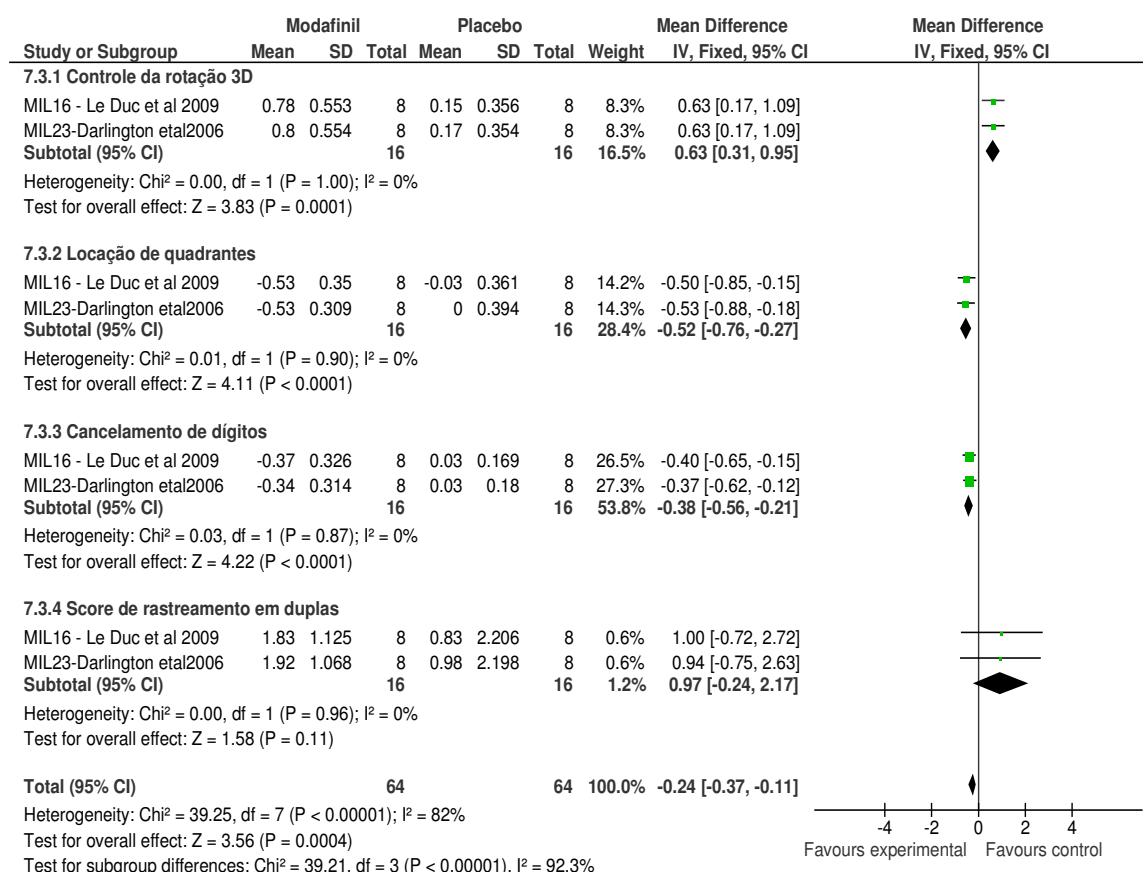


Figura 31 – Metanálise da consciência situacional individual associada ao uso do modafinil.

Fonte: Ghetti, 2010

5.4.8 Avaliação de eficácia terapêutica - desempenho de tarefas em vôo real/simulado

Na avaliação da capacidade dos fármacos selecionados em manter o desempenho na execução de tarefas de vôo real ou simulado na aviação militar em situações de privação do sono, foram realizadas metanálises integrando dados em 07 dos 14 estudos clínicos incluídos na investigação.

Foi buscada a integração de dados dos seguintes trabalhos:

- para a cafeína: MED. 24 – Lohi e colaboradores (2007), MIL.16 – Le Duc e colaboradores (2009) e MIL.23 – Darlington e colaboradores (2006);
- para a dextroanfetamina: MIL.16 – Le Duc e colaboradores (2009), MIL.20 – Caldwell e colaboradores (1996), MIL.22 - Caldwell e colaboradores (1994), MIL.23 – Darlington e colaboradores (2006) e MIL.27 - Caldwell e colaboradores (1995);
- para o modafinil: MIL.07 - Caldwell e colaboradores (2004), MIL.16 – Le Duc e colaboradores (2009) e MIL.23 – Darlington e colaboradores (2006).

5.4.8.1 Cafeína versus placebo

A metanálise realizada para integrar os dados levantados comparando a cafeína contra placebo em tarefas de vôo militar mostra resultado total e de um modo geral favorável ao fármaco, com significância estatística. Isoladamente, porém, porém, em dois aspectos - “sobrevôo reto e nivelado” e “pouso” - não se verifica a tendência favorável nem houve diferença estatística, respectivamente. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -2,31; Intervalo de Confiança 95% de -3,23 a -1,39; resultado baseado em 46 observações).

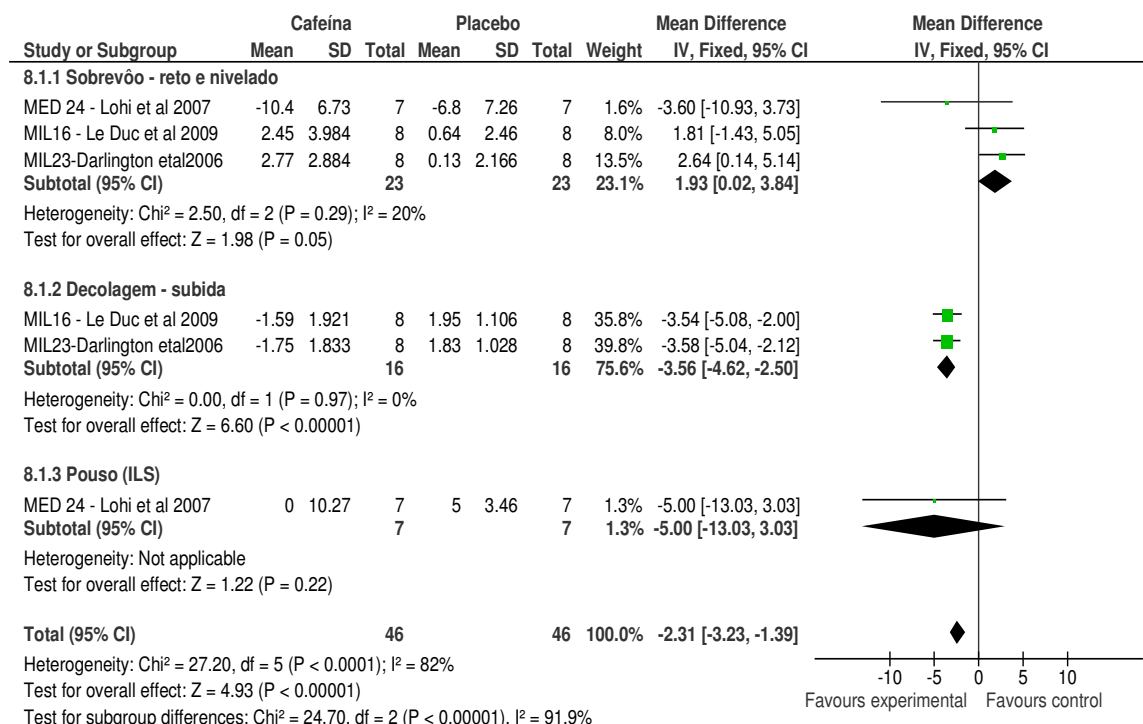


Figura 32– Metanálise do desempenho de tarefas em vôo real/ simulado associado ao uso da cafeína. Fonte: Ghetti, 2010

5.4.8.2 Dextroanfetamina versus placebo

De modo semelhante, a metanálise realizada comparando a dextroanfetamina contra o placebo em tarefas de vôo militar mostra resultado total favorável ao fármaco, com alta significância estatística. Indica, por sua vez, efeito favorável ao medicamento em todos os quesitos observados. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -0,44; Intervalo de Confiança 95% de -0,56 a -0,33; resultado baseado em 142 observações).

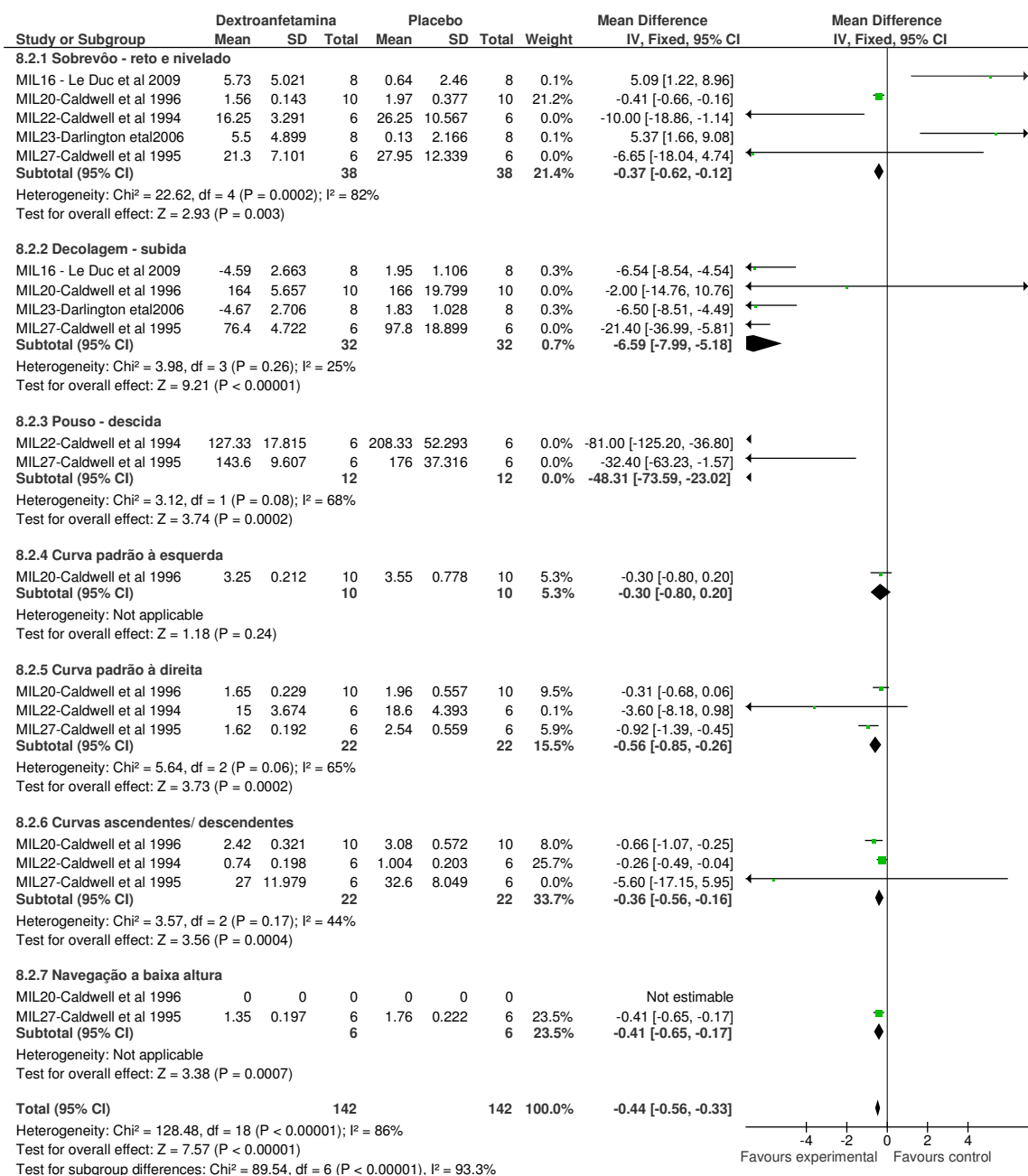


Figura 33 – Metanálise do desempenho de tarefas em vôo real/ simulado associado ao uso da dextroanfetamina. Fonte: Ghetti, 2010.

5.4.8.3 Modafinil versus placebo

Igual comportamento mostra a metanálise realizada comparando o modafinil contra o placebo neste desfecho, resultando em tendência total favorável ao fármaco e efeito favorável ao medicamento em todos os quesitos observados. Demonstra, ainda, grande significância estatística. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -5,87; Intervalo de Confiança 95% de -7,10 a -4,63; resultado baseado em 92 observações).

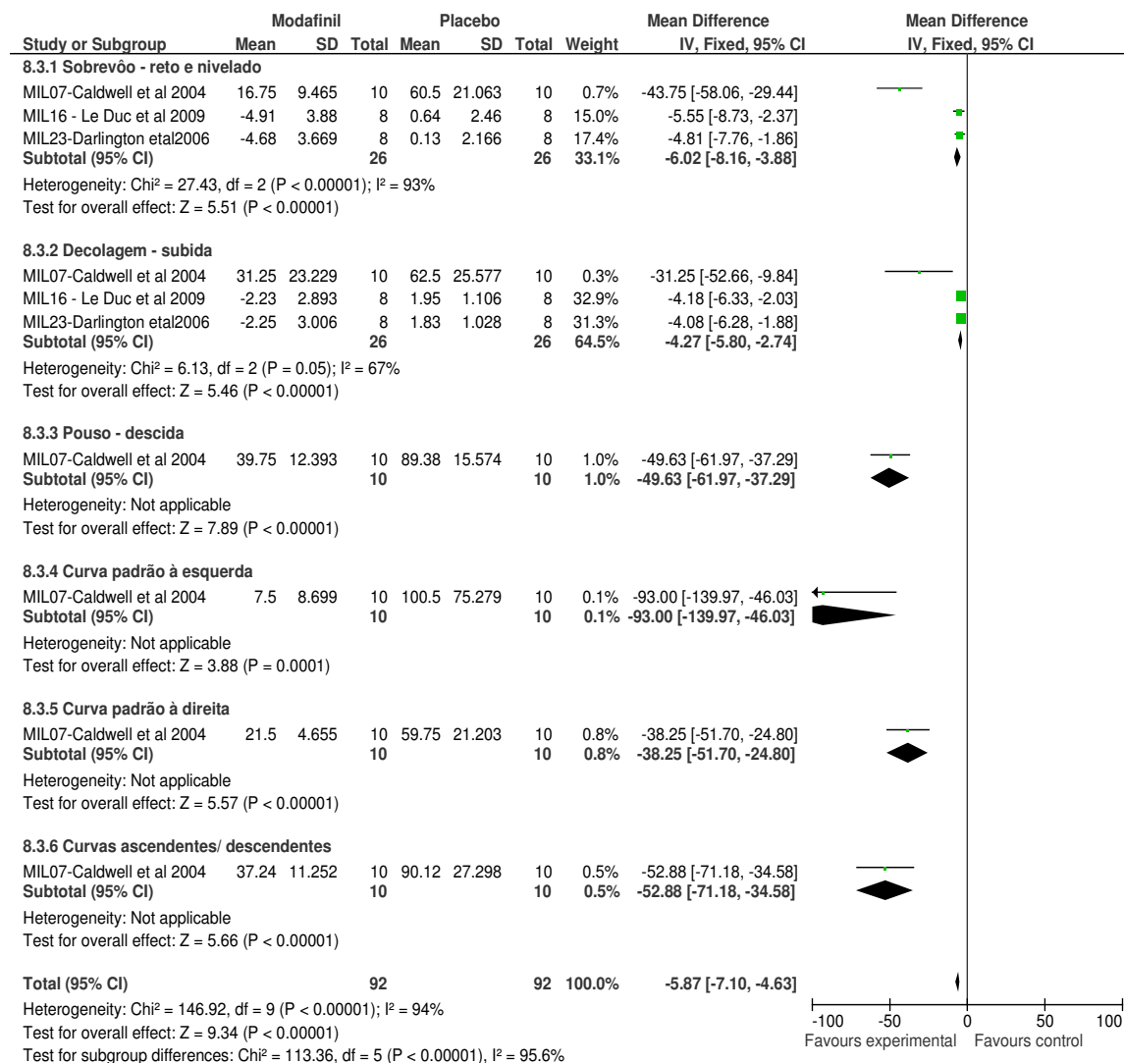


Figura 34 – Metanálise do desempenho de tarefas em vô real/ simulado associado ao uso do modafinil. Fonte: Ghetti, 2010.

5.4.9 Avaliação de eficácia terapêutica - manutenção do estado de alerta e controle da fadiga e sonolência

Finalmente, para avaliar a capacidade dos fármacos selecionados em manter - na aviação militar - o estado de alerta e o controle da fadiga e da sonolência em episódios de privação do sono, foram realizadas metanálises buscando a integração de dados dos seguintes trabalhos:

- para a cafeína: MED. 24 – Lohi e colaboradores (2007), MIL.16 – Le Duc e colaboradores (2009) e MIL.32 – Doan et al (2004) ;
- para a dextroanfetamina: MIL.16 – Le Duc e colaboradores (2009), MIL.20 – Caldwell e colaboradores (1996), MIL.22 - Caldwell e colaboradores (1994), MIL.27 - Caldwell e colaboradores (1995) e MIL.33 – Caldwell e colaboradores (1998); e
- para o modafinil: MIL.07 - Caldwell e colaboradores (2004), MIL.15 – Caldwell e colaboradores (1999), MIL.16 – Le Duc e colaboradores (2009) e MIL.24 – Eddy e colaboradores (2005).

5.4.9.1 Cafeína versus placebo

A metanálise integrando os dados referentes à cafeína comparada ao placebo neste desfecho tem resultado estatisticamente sem clara significância, não diferenciando os grupos experimental e controle em diversos quesitos assim como na avaliação total. (P overall=0,05; Diferença de médias ponderadas 0,35; Intervalo de Confiança 95% de 0,00 a -0,71; resultado baseado em 67 observações).

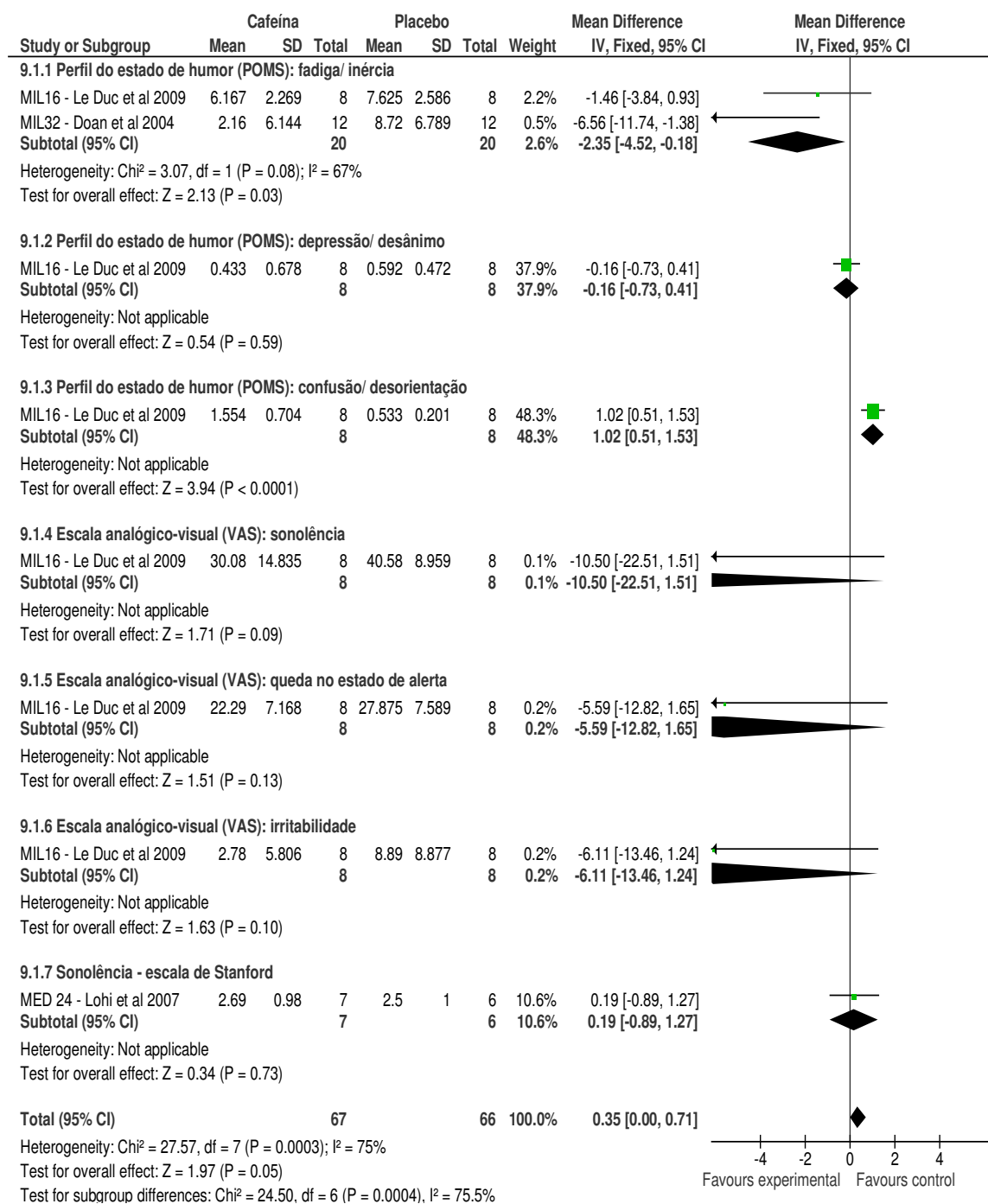


Figura 35 – Metanálise da manutenção do estado de alerta e controle da fadiga e sonolência associada ao uso da cafeína. Fonte: Ghetti, 2010.

5.4.9.2 Dextroanfetamina versus placebo

Na metanálise que trata os dados que comparam a dextroanfetamina com o placebo, verifica-se resultado estatisticamente significativo e favorável ao fármaco em todos os quesitos assim como na avaliação total. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -0,93; Intervalo de Confiança 95% de -1,17 a -0,69; resultado baseado em 132 observações).

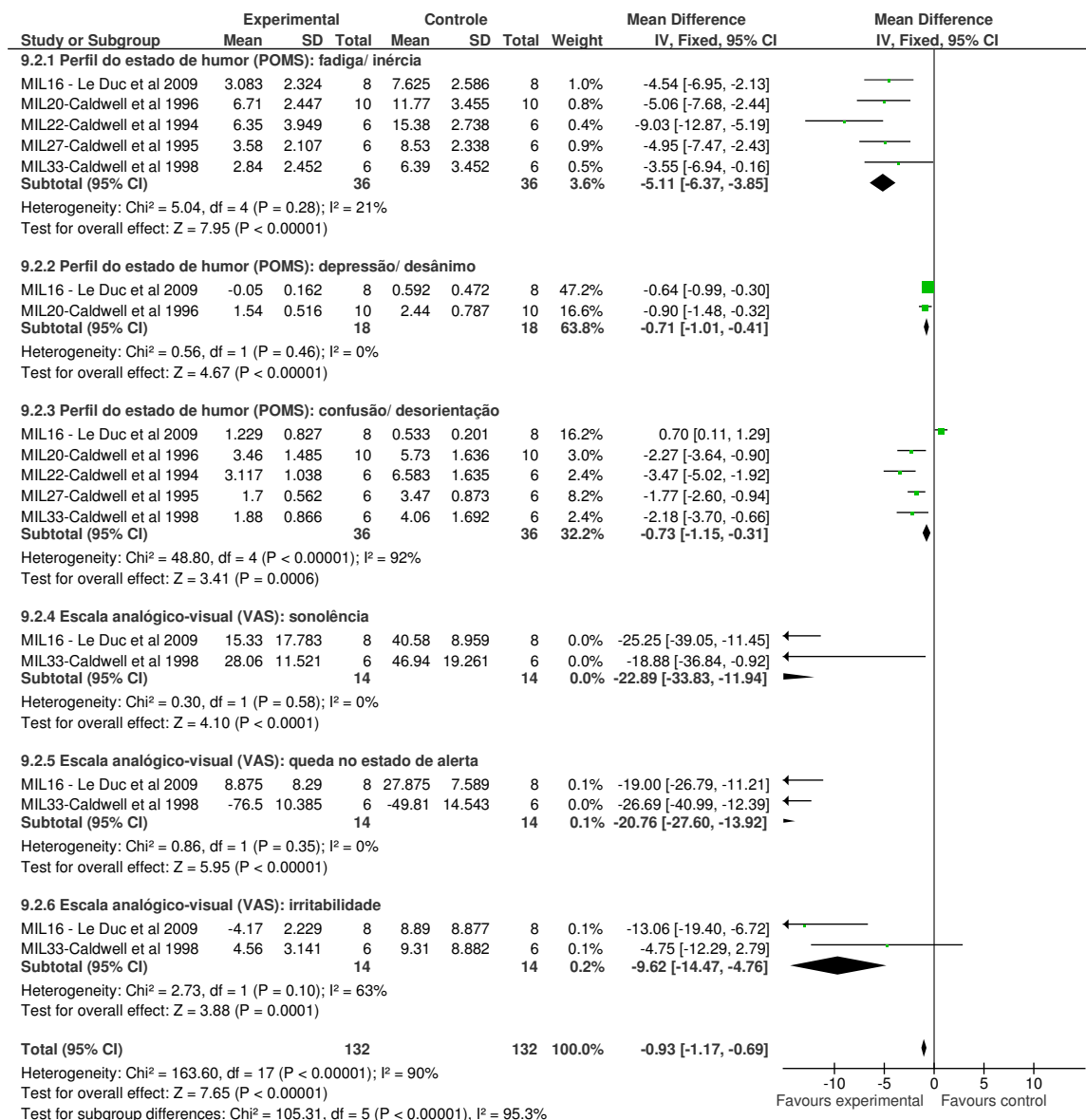


Figura 36 – Metanálise da manutenção do estado de alerta e controle da fadiga e sonolência associada ao uso da dextroanfetamina. Fonte: Ghetti, 2010.

5.4.9.3 Modafinil versus placebo

De modo semelhante, a metanálise que trata os dados que comparam o modafinil com o placebo neste desfecho, verifica-se também resultado estatisticamente significativo e favorável ao fármaco em todos os quesitos assim como na avaliação total. (P overall < 0,00001; Diferença de médias ponderadas -0,83; Intervalo de Confiança 95% de -1,09 a -0,57; resultado baseado em 96 observações).

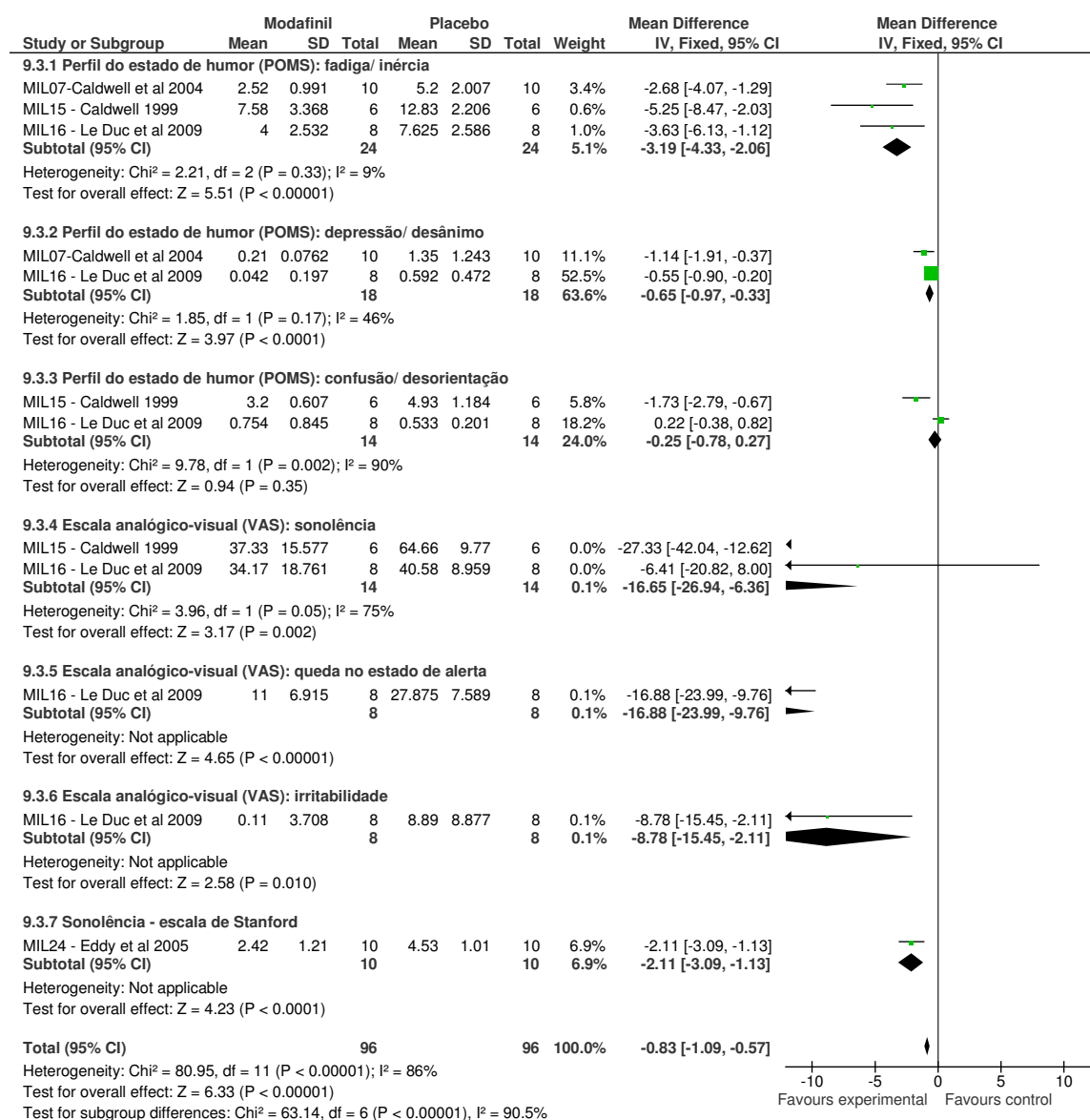


Figura 37 – Metanálise da manutenção do estado de alerta e controle da fadiga e sonolência associada ao uso do modafinil. Fonte: Ghetti, 2010.

Desse modo, encerra-se a etapa da metanálise dos dados coletados, que possibilitou a avaliação da segurança terapêutica pelo agrupamento e tratamento estatístico das principais informações elencadas relativas às reações adversas e aos efeitos colaterais (nos sistemas vestibulares e gerais), aos sinais vitais e aos dados eletroencefalográficos.

A etapa permitiu, ainda, avaliar a eficácia terapêutica pelo tratamento das informações obtidas quanto à manutenção do desempenho cognitivo, à consciência situacional (individual e em duplas), ao desempenho em rotinas de vôo real e simulado e à manutenção do estado de alerta e o controle da fadiga e do sono.

Finalizada a apresentação dos dados extraídos, consolidados e integrados por meio do tratamento estatístico, é possível evoluir a investigação no sentido da comparação entre os fármacos selecionados para o estudo, por meio de uma discussão dos resultados apresentados. Por fim, são avaliadas possibilidades e implicações para a prática médica aeroespacial militar no Brasil.

5.5 Discussão dos resultados: análise comparativa dos fármacos

5.5.1 Análises de segurança: desfechos avaliados, tendências e evidências por fármaco

5.5.1.1 Avaliação de sintomas vestibulares

A análise de sintomas que manifestam alterações nos sistemas visual-vestibulares, relevantes para a segurança da atividade de vôo, especialmente do vôo militar e em episódios de privação do sono, foi conduzida quanto à manifestação dos sintomas principais identificados (náusea, desorientação e alterações visomotoras).

Nesse desfecho, a avaliação estatística dos fármacos em estudo, quando comparados com o placebo, não denotou significância nem tendência no que tange a reações adversas e aos efeitos colaterais atribuídos à cafeína. Indicou, porém, significância com resultados favoráveis aos fármacos dextroanfetamina e modafinil.

5.5.1.2 Avaliação de reações adversas e efeitos colaterais gerais

As principais reações adversas e os efeitos colaterais espontaneamente relatados pelos sujeitos dos diversos ensaios clínicos estudados foram integrados no

sentido de serem identificadas evidências ou tendências de efeitos críticos à segurança individual para a atividade aérea militar.

Nesse sentido, nenhum trabalho considerado incluído na avaliação abordou o fármaco dextroanfetamina. A análise estatística realizada quanto aos outros dois fármacos mostrou reações adversas/ efeitos colaterais com resultados desfavoráveis aos mesmos contra o placebo, porém estatisticamente sem significância tanto para a cafeína quanto em relação ao modafinil.

Por não haverem evidências identificadas e como a avaliação não se deu para todos os fármacos, esse desfecho não foi considerado para comparar os estimulantes entre si.

5.5.1.3 Avaliação dos sinais vitais

A avaliação de impactos significativos nos sinais vitais em decorrência do uso dos estimulantes, quando comparados com o placebo, foi obtida pela integração de dados fisiológicos relevantes, especialmente aqueles ligados ao sistema cardíaco: ritmo cardíaco, pressão sistólica e pressão diastólica.

Como era de se esperar conforme as características farmacológicas dos estimulantes do SNC, a avaliação estatística mostrou de um modo geral resultados desfavoráveis aos fármacos pelo efeito excitatório nas funções cardíacas e consequente incremento nos indicadores fisiológicos analisados (COLLIS et al., 1984 apud NATIONAL ACADEMY PRESS, 2001; GOODMAN; GILMAN, 2005; DRUGBANK VERSION 2.5, 2008).

No caso da cafeína, os resultados mostram tendência sem importância estatística, já em relação à dextroanfetamina e ao modafinil, há significância e evidências desfavoráveis aos fármacos.

Por outro lado, como citado, em investigação desenvolvida por Roth, Schwartz, Hirshkowitz e colaboradores (2007) para avaliar a segurança do uso do modafinil no tratamento de indivíduos com sonolência excessiva associada a distúrbios do sono, foi concluído que o medicamento é bem tolerado e não afeta parâmetros do sono nem do sistema cardiovascular.

Além desse estudo, as pesquisas localizadas nos bancos de dados consultados e desenvolvidas tendo como sujeitos aviadores militares, mostram que as alterações nos indicadores cardiovasculares identificadas não trazem riscos à segurança individual nem à atividade militar em vôo, considerando-as como

“elevações clinicamente não significantes” (CALDWELL et al., 1994; CALDWELL et al., 1995; CALDWELL et al., 1996; CALDWELL et al., 1998; CALDWELL et al., 1999; EDDY et al., 2005; LE DUC et al., 2009).

Nesse sentido, pode ainda ser citado o trabalho de Caldwell (1996) no qual faz revisão de pesquisas anteriores e compara os efeitos cardiovasculares de dose de 30 mg da dextroanfetamina (doses parciais de 10 mg à meia-noite, 04:00 e 08:00 horas) contra placebo, em pilotos militares (de ambos os sexos) em atividade de vôo simulado e submetidos a dois períodos de privação do sono. No artigo, autor constata uma elevação média de 15 mm Hg nos valores da pressão sistólica, de 9 mm Hg na pressão diastólica e de 21 batimentos por minuto no ritmo cardíaco. Conclui, afirmando que

Algumas pessoas sem dúvida mostrarão maiores efeitos que outras, entretanto, elevações clinicamente significativas devem ser raras. Os valores máximos individuais registrados na presente amostra de aviadores para pressão sistólica, diastólica e ritmo cardíaco foram: 163 mm Hg; 95 mm Hg e 125 batimentos por minuto. Pressões sanguíneas e ritmo cardíaco dessa magnitude provavelmente não apresentarão problemas, em curto prazo, para indivíduos assintomáticos para problemas cardíacos e neurológicos. Entretanto, nota-se a ocorrência ocasional de reações idiossincráticas associadas ao uso da dextroanfetamina, com efeitos tóxicos. Portanto, os aviadores sempre devem receber uma dose-teste de 2,5 mg de dextroanfetamina antes do início da administração de doses maiores (CALDWELL, 1996).

5.5.1.4 Avaliação dos dados eletroencefalográficos

A avaliação da atividade cerebral por meio da eletroencefalografia teve por objetivo constatar os efeitos positivos dos fármacos estimulantes do SNC frente à queda da atividade cerebral decorrente do impacto da privação do sono, como ainda verificar possíveis alterações indesejadas identificáveis no estudo contra o placebo.

Nesse escopo, a avaliação estatística dos dados eletroencefalográficos apresentados no trabalho de Cardillo (2008) em relação à cafeína contra o placebo mostra, na atividade delta, resultado pró fármaco. No total e nas demais faixas de atividade cerebral, os resultados mostraram-se desfavoráveis ao medicamento, porém sem significância estatística.

As metanálises dos dados eletroencefalográficos apresentados para a dextroanfetamina assim como para o modafinil contra o placebo mostram, na redução das atividades delta e theta, resultados pró fármacos, com significância. Nas faixas de atividade alfa e beta indica resultados com tendência de redução pró

placebo, sem significância estatística no caso da dextroanfetamina e não foram registradas para o modafinil.

É importante observar que, como consequência da privação do sono é de se esperar aumento nas atividades de baixa frequência (delta, principalmente, e theta), além de queda nas de maior frequência (alfa, principalmente, e beta). Quedas na performance em tarefas cognitivas e rapidez na resposta a estímulos externos são relacionadas com o aumento nas atividades delta e theta, sendo desejáveis os efeitos observados nos estimulantes estudados (CALDWELL et al., 1999).

5.5.2 Análises de eficácia: resumo das tendências e evidências por fármaco

Antes de comentar as avaliações de eficácia na manutenção do desempenho cognitivo, da performance de vôo e no combate à fadiga e sonolência, é importante registrar que, tendo sido observado que na maioria das pesquisas incluídas os ensaios em vôo foram desenvolvidos em plataformas de asas rotativas (helicópteros UH-60, em vôo real ou simulado), deve ser entendido que os resultados de desempenho de um modo geral podem ser expandidos às equipagens em outras plataformas, uma vez que as demandas cognitivas e psicomotoras podem ser consideradas semelhantes.

A esse respeito, Caldwell e colaboradores (1996) citam que

apesar da (presente) investigação utilizar apenas pilotos de UH-60, os resultados podem ser aplicáveis à maior população de todos os tipos de aviadores porque as demandas psicomotoras e cognitivas no vôo num helicóptero UH-60 são similares às demandas associadas com o vôo em outras plataformas. Além disso, pesquisas anteriores sugerem que pilotos, como uma população, independentemente do tipo de aeronave que voam, tendem a apresentar características psicológicas também semelhantes.

5.5.2.1 Avaliação do desempenho cognitivo: bateria de testes multi-atributo

A avaliação de desempenho na bateria de testes “multi-atributo” busca conhecer o impacto da privação do sono em rotinas cognitivas relacionadas com a atividade aérea.

As metanálises dos dados de desempenho cognitivo integradas para os fármacos dextroanfetamina e modafinil apresentaram resultados favoráveis pró fármacos, com evidência e significância estatística.

Como não houve estudo nesse desfecho abordando a cafeína, não foi possível considerar este indicador na comparação entre os estimulantes.

5.5.2.2 Testes individuais com tarefas de emergência e segurança em vôo

Para a verificar a evolução do desempenho em tarefas de emergência e segurança em vôo, considerando a influência da privação continuada do sono no cenário da aviação militar, autores empregam baterias de testes cognitivos tanto para avaliação do desempenho individual quanto em duplas.

A bateria de testes WOMBAT (Wondrous Original Method of Basic Awareness Testing), avalia em ambiente simulado, capacidades para a tomada de decisões por meio da percepção de informações, da alocação de prioridades, da descoberta, da indução e dedução de oportunidades em situações de emergências.

As metanálises dos dados referentes aos testes individuais realizados com os três medicamentos contra o placebo indicaram resultados de um modo geral favoráveis aos fármacos, com elevada significância estatística no total.

No caso do modafinil, porém, a tendência favorável ao fármaco não se confirmou em um aspecto – o “controle da rotação 3D”.

5.5.2.3 Testes em duplas com tarefas de emergência e segurança em vôo

O desempenho em tarefas de emergência e segurança em vôo (bateria WOMBAT) também foi estudado nos casos de duplas, considerando as situações de missões aéreas bi-tripuladas.

Os indicadores em dupla não mostram evidências claras, especialmente nos medicamentos contendo cafeína e dextroanfetamina, apesar de haver tendências favoráveis aos fármacos. Para o modafinil, os resultados são favoráveis e com significância estatística, apesar de ocorrer contradição e inversão de efeito em algumas tarefas.

5.5.2.4 Desempenho de tarefas em vôo real/ simulado

A capacidade dos fármacos em estudo para combaterem ou atenuarem os efeitos deletérios da privação do sono na execução de tarefas específicas das situações de vôo militar também foi avaliada em testes de vôo real e simulado.

Os testes de vôo real foram relatados na plataforma UH-60 (asas rotativas - helicóptero), enquanto que foram identificados estudos de vôo em simuladores nas plataformas UH-60, assim como nas F-117 e BAe Mk51 (asas fixas - aviões).

A metanálise realizada para a cafeína mostra resultado total e de um modo geral favorável ao fármaco, com significância estatística. Isoladamente, porém, em

dois aspectos - “sobrevôo reto e nivelado” e “pouso” - não se verifica a tendência favorável nem houve diferença estatística, respectivamente. Nos casos da dextroanfetamina e do modafinil, indica resultado total favorável aos fármacos em todos os quesitos observados, com alta significância estatística.

5.5.2.5 Manutenção do estado de alerta, controle da fadiga e da sonolência

No sentido de avaliar a eficácia requerida dos fármacos em estudo para combater os principais efeitos da privação do sono em discussão na presente investigação (fadiga e sonolência) foram consolidadas avaliações clínicas que empregaram os testes POMS (Perfil do Estado de Humor), VAS (Escala Analógico-Visual) e a Escala de Sonolência de Stanford.

A metanálise integrando os dados referentes à cafeína neste desfecho tem resultado sem clara significância estatística, não diferenciando os grupos experimental e controle em diversos quesitos assim como na avaliação total.

Na avaliação da dextroanfetamina assim como do modafinil verificam-se resultados estatisticamente significantes e favoráveis aos fármacos em todos os quesitos assim como na avaliação total.

5.5.3 Comparação entre os fármacos: “índice de significância estatística dos desfechos”

Com a finalidade de estabelecer uma hierarquia capaz de comparar os diversos níveis de significância estatística alcançado na análise/ metanálise dos diversos desfechos considerados por cada fármaco estudado, visualiza-se a oportunidade de ser definida uma escala com índices crescentes de avaliação, conforme o nível de qualidade (significância) estatística alcançado.

Desse modo, utilizando raciocínio baseado no método de comparação e análise de riscos FMEA (Failure Modes Effects Analysis)²⁷, foram atribuídos índices de maior peso aos desfechos analisados e classificados como de maior significância estatística e considerados como “evidências”, assim como conferindo menor peso

²⁷ O método FMEA é uma ferramenta de análise de risco que pode ser usada para identificar os pontos nos quais um processo é propenso a falhas, assim como para determinar como potenciais mudanças afetarão a segurança do processo e monitorar o impacto de risco decorrente (WILLIAMSON; WAKE; DONOVAN, 2009). No método, para cada desfecho considerado atribui-se um índice de ponderação, que será utilizado para fins de cálculo matemático.

aos desfechos sem significância estatística e considerados como “tendências”, estabelecendo-se a seguinte escala de avaliação tendo em vista a comparação dos fármacos.

Critérios de avaliação:

Índice	Significância estatística dos desfechos
0	existem evidências desfavoráveis
1	existem tendências desfavoráveis
2	não existem evidências/ tendências
3	existem tendências favoráveis
4	existem evidências favoráveis

Quadro 16 – Índices de significância estatística dos desfechos. Fonte: Ghetti, 2010.

Assim, utilizando os critérios acima estabelecidos e aplicando-os aos resultados anteriormente comentados relativos às análises estatísticas/ metanálise, por desfecho avaliado e por fármaco, é possível obter pontuações e compor tabelas comparando desempenhos em segurança e em eficácia terapêutica, como explicitado a seguir.

Segurança: índice de significância estatística dos desfechos

Fármaco	Sintomas vestibulares	Reações adversas/ Efeitos colaterais	Sinais vitais	Dados eletroencefalográficos	Pontuação total ^(a)
Cafeína	2	1	1	3 (faixa Delta)	6
Dextroanfetamina	4	-	0	4 (faixas Delta e Theta)	8
Modafinil	4	1	0	4 (faixas Delta e Theta)	8

Quadro 17– Índices de segurança dos ensaios clínicos avaliados. Fonte: Ghetti, 2010.

Obs: a – Total não considera o desfecho “Reações adversas/ Efeitos colaterais”.

Eficácia: índice de significância estatística dos desfechos

Fármaco	Testes cognitivos: bateria multi-atributo	Testes individuais emergência/ segurança em vôo	Testes em duplas emergência/ segurança em vôo	Tarefas em vôo real/ simulado	Manutenção da alerta, controle da fadiga e da sonolência	Pontuação Total ^(a)
Cafeína	-	4 ^(c)	3	4 ^{(c)(e)}	2	13
Dextroanfetamina	4 ^(b)	4	3	4	4	15
Modafinil	4	4 ^(e)	4 ^(d)	4	4	16

Quadro 18 – Índices de eficácia dos ensaios clínicos avaliados. Fonte: Ghetti, 2010.

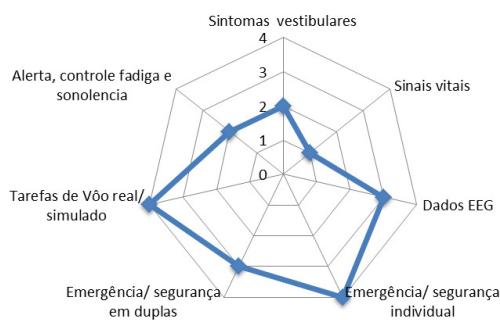
Obs: a – Total não considera o desfecho “Testes cognitivos: bateria multi-atributo”.
 b – Há irrelevância em 01/03 dos quesitos avaliados.
 c – Há irrelevância em 01/04 dos quesitos avaliados.
 d – Há contradição em 02/04 dos quesitos avaliados.
 e – Há contradição em 01/04 dos quesitos avaliados.

De modo sucinto e sintético, a leitura das tabelas apresentadas permite comparar, à luz das análises estatísticas/ metanálises realizadas, os fármacos estimulantes selecionados atendendo a um dos objetivos da atual investigação.

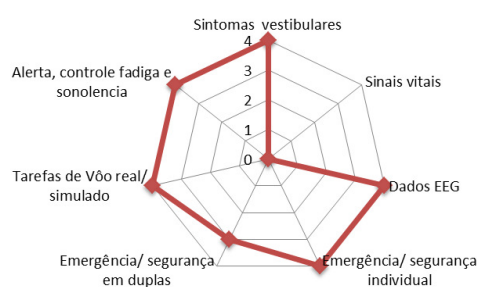
Assim, após a interpretação e a discussão das evidências e tendências estudadas, pode ser constatada e atribuída uma superioridade nos aspectos de segurança e de eficácia terapêutica para os fármacos dextroanfetamina e modafinil em relação à cafeína, conforme o escopo e a metodologia estabelecida na pesquisa. Verifica-se, ainda, uma discreta vantagem do modafinil em relação à dextroanfetamina.

Esquemáticamente, os resultados podem ser representados na forma de gráficos poligonais “em radar”, conforme proposto por Rocha (2006), para avaliar e comparar fatores de desempenho.

Síntese de evidências/ tendências: cafeína



Síntese de evidências/ tendências: dextroanfetamina



Síntese de evidências/ tendências: modafinil

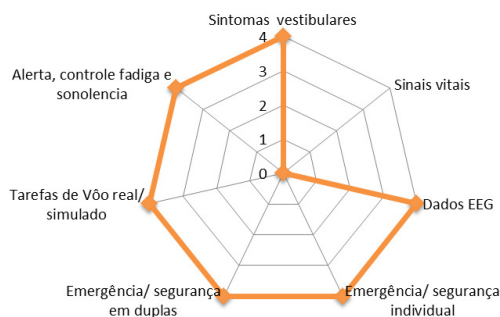


Figura 38 – Síntese das evidências/ tendências para os fármacos em estudo. Fonte: Ghetti, 2010.

Tendo sido encerrada a apresentação, a interpretação e a discussão dos resultados alcançados na investigação, é possível caminhar no sentido das considerações finais, retomando o raciocínio para concluir a respeito de eventuais implicações das evidências e/ou tendências observadas tanto para a clínica na Medicina Aeroespacial do COMAER, quanto para futuras pesquisas de interesse.

CONCLUSÃO

Uma verdadeira explosão tecnológica afetou todos os segmentos da sociedade, principalmente e numa escala exponencial, após a II Guerra Mundial. A partir de então, especialmente no meio militar, ficou cada vez mais evidente que o fator restritivo à aplicação e ao pleno emprego das tecnologias disponíveis é o fator humano que, por limitações naturais e fisiológicas, se torna “o elo fraco”.

Assim, um assunto crescente em importância no planejamento militar passa a ser o gerenciamento do fator humano tendo em vista alcançar e conservar efetivamente a saúde, a segurança e a performance dos indivíduos.

Nesse cenário, o presente trabalho aborda a farmacoterapia aplicada à equipagem militar, e surge da percepção da atualidade que apresentam projetos para estudar medicamentos com objetivos estritamente militares, conforme as necessidades da aviação militar do Brasil, como parte de um conjunto de instrumentos de apoio ao piloto nos casos julgados pertinentes pelo Médico de Esquadrão.

Nos atuais episódios da guerra deflagrada, nos casos de acionamento em operações de conquista e de manutenção da paz e, mesmo, em ações humanitárias, comumente são caracterizadas situações de “guerra total e 24 horas”, onde são impostos ritmos irregulares de trabalho e descanso além de ser exigido pleno nível de desempenho a qualquer hora do dia ou da noite, causando privação ou fragmentação dos períodos de sono, fato evidente e crítico no desempenho da atividade aérea militar.

Nesta área, o que se verifica no Brasil é uma posição excludente quando o assunto é a farmacoterapia em relação à prática da atividade aérea, uma vez que se desenvolve a concepção de que as reações adversas e os efeitos colaterais dos medicamentos não são totalmente conhecidos nas situações de uso durante o vôo, uma vez que, normalmente, não provêm de sua observação durante a atividade aérea.

Por outro lado, no cenário internacional, quando se trata do emprego específico de medicamentos pela Medicina Aeroespacial como opção farmacológica no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília, destaca-se a existência de extensa produção científica de médicos e de laboratórios de pesquisa militares, além de relatos clínicos dessa aplicação.

Neste contexto, surge a questão norteadora para esta pesquisa: como coletar e analisar evidências clínicas e de farmacologia para uma decisão de emprego seguro e eficaz da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial, tendo em vista o controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar do COMAER?

Para responder à pergunta formulada, propõe-se que o estudo da produção científica de relatos e de evidências clínicas específicas na Medicina Aeroespacial Militar por meio de Revisão Sistemática de Ensaio Clínicos é metodologia para embasar o emprego da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial para o controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar do COMAER.

Desse modo, o principal objetivo projetado para a investigação é o de apresentar e aplicar a metodologia Revisão Sistemática com Metanálise para coletar e analisar evidências clínicas e elementos de farmacologia, apoiando possível decisão de emprego seguro e eficaz da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial, permitindo, ainda, comparar fármacos estimulantes do SNC para o controle dos efeitos da privação do sono na aviação militar do COMAER.

Assim, inicialmente foi abordada a aplicação da farmacoterapia na Medicina Aeroespacial Militar, sendo apresentadas as possibilidades e o “estado da arte” em nível interacional, exemplificados na base de dados da OTAN, partindo de comentários quanto à situação no Brasil.

A seguir, o assunto é aprofundado na aplicação estrita do medicamento no meio aéreo militar, como opção para o controle dos efeitos negativos decorrentes de episódios de privação do sono – fadiga e sonolência.

Ao serem fornecidos elementos da farmacologia do Sistema Nervoso Central para a compreensão dos estimulantes selecionados para o estudo – a cafeína, a dextroanfetamina e o modafinil, atingiu-se mais um dos objetivos intermediários da investigação.

Além disso, prosseguiu-se com a identificação e a apresentação de uma abordagem metodológica para coletar, selecionar e consolidar dados sob a ótica da Medicina Baseada em Evidências que são os estudos de Revisão Sistemática, buscando apoiar decisões de emprego terapêutico na Medicina Aeroespacial Militar.

Mais do que isso, o trabalho definiu e aplicou esta metodologia específica para estudar o emprego dos medicamentos estimulantes do SNC selecionados, no desfecho clínico delimitado. Nesta aplicação, foram identificadas fontes para a

obtenção de evidências clínicas e de farmacologia relativas ao emprego de medicamentos na Medicina Aeroespacial Militar, com abrangência das bases de dados eletrônicas “civis e militares” incluindo Medline via Pubmed, Lilacs via BVS, Scielo via BVS, Biblioteca Cochrane via BVS, Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC)/ DoD – EUA e as Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO).

A busca foi alcançada esgotando as citações disponíveis e o trabalho percorreu toda a sistemática proposta, a qual ainda incluiu as etapas de seleção e avaliação crítica dos estudos, de extração e coleta de dados, de apresentação e análise dos dados (metanálise), além de interpretação dos dados.

Neste aspecto, a “massa de dados” analisada se iniciou com a identificação de um total de 958 citações após as buscas por estudos clínicos randomizados. Destes, foram selecionados num primeiro momento, 68 por se enquadrarem em todos os critérios de inclusão e, finalmente, foram mantidos incluídos após avaliação crítica de qualidade, 14 estudos clínicos.

Como fechamento, foram fornecidos elementos para uma decisão de emprego clínico seguro e eficaz de medicamentos para o apoio das atividades aéreas no gerenciamento dos ciclos sono/ vigília e no controle da fadiga operacional do aviador militar.

Esses “elementos de decisão” incluíram 9 desfechos clínicos, tratando aspectos de interesse da Medicina Aeroespacial, os quais foram sintetizados e apresentados em 08 avaliações estatísticas de estudos individuais assim como em 17 metanálises integrando estudos, de forma que permitiram a comparação de segurança e de eficácia dos fármacos selecionados, ao serem transformadas em “índices de significância estatística”.

O resultado final dessa comparação apontou evidências e/ou tendências, após ponderação relativa, interpretação e discussão, constatando-se uma superioridade nos aspectos de segurança e de eficácia terapêutica para os fármacos dextroanfetamina e modafinil em relação à cafeína, e verificando-se, ainda, uma discreta vantagem do modafinil em relação à dextroanfetamina.

Para realizar uma comparação direta entre o modafinil e a dextroanfetamina, as evidências resultantes da Revisão Sistemática devem ser aliadas com o embasamento teórico de farmacologia. Nesse sentido, a literatura mostra o modafinil com um perfil clínico comparativo seguro, resultado de sua ação seletiva em centros

do sono/ vigília no cérebro, ao invés e uma ação generalizada de estimulação do Sistema Nervoso Central e Periférico, como ocorre com as Anfetaminas. Além disso, registra-se um baixo potencial de abuso atribuído ao modafinil, ao contrário do que se evidencia para a dextroanfetamina.

Desse modo, aliando-se as evidências obtidas na Revisão Sistemática com os dados da fundamentação teórica, a investigação indica o modafinil como a melhor escolha no contexto clínico estudado, tendo em vista as evidências de eficácia e seu perfil de maior segurança farmacológica.

Com esta trajetória, a investigação respondeu à questão formulada, atingindo os objetivos propostos, podendo-se ainda traçar algumas considerações e possíveis implicações para a prática clínica de interesse para o COMAER.

Sob o ponto de vista do pragmatismo, quanto à decisão de uso clínico imediato, volta-se à dúvida de Castro (2001): o quebra-cabeça está completo? O autor cita que, considerando cada estudo incluído como uma peça de um quebra-cabeça, a literatura passa a ser vista como um amontoado desorganizado de peças para vários quebra-cabeças diferentes. A revisão sistemática dá, desse modo, a possibilidade de se identificar peças que serão úteis em cada quebra-cabeça.

Nesta investigação, uma vez selecionados e analisados os estudos, conquistou-se a melhor possibilidade: quebra-cabeça completo, o que significa que a metanálise foi realizada com estudos de boa qualidade e que houve detecção de diferença entre os grupos, considerando a significância estatística observada nos desfechos avaliados.

As limitações que serão comentadas a seguir, entretanto, ainda recomendam o aprofundamento no tema, por meio de futuras investigações, antes da definição de protocolos específicos e da recomendação do uso da intervenção avaliada.

A definição e a delimitação de um protocolo para a aplicação de medicamentos psicotrópicos, especialmente no público-alvo aqui tratado, militares, indivíduos são e em excelentes condições de saúde mental e física, certamente requer discussões que extrapolam o foco técnico que baliza o presente trabalho, inclusive demandando considerações não pretendidas no atual trabalho, na esfera ética sob o ponto de vista estratégico, militar e operacional.

Ao mesmo tempo, na esfera técnica, a abordagem proposta para a investigação buscou fornecer uma visão inicial e panorâmica do assunto, necessitando um aprofundamento específico, principalmente para a avaliação de

uma maior correlação entre os dados das diversas plataformas (asas fixas – aviões e asas rotativas – helicópteros).

Merecem, ainda, ser observadas e melhor avaliadas as evidências constatadas e desfavoráveis aos fármacos em relação a reações adversas e aos efeitos colaterais como os sintomas cardiológicos relatados, em futuras investigações.

Deve ainda ser registrada a limitação encontrada em relação ao tratamento estatístico dos dados, onde o número reduzido de trabalhos integrados por metanálise, apesar de não prejudicar a qualidade das análises e interpretações obtidas, não permitiu a avaliação de heterogeneidades.

Como todo trabalho de pesquisa, a presente investigação se confina invariavelmente ao fator tempo – variável inelástica e limitante do nível de aprofundamento das discussões.

As limitações constatadas nesta pesquisa merecem, contudo, ser compreendidas levando-se em conta que esta investigação é a primeira, no Brasil, a tratar a farmacoterapia na delimitação a que se propõe, como tecnologia disponível à prática médica militar, em ações de proteção específica e na manutenção da capacidade operacional, focando-se em sua utilidade para o Poder Aeroespacial Militar.

Também, é pioneira ao tratar a opção farmacológica no apoio ao gerenciamento das equipagens, especificamente na sustentação da performance e no combate aos efeitos da privação do sono, em cenários de evolução na Doutrina de emprego da Aviação Militar no Brasil com a incorporação de novas plataformas aéreas.

Deixa, porém, perspectivas ao aplicar a metodologia da Revisão Sistemática em bases de dados internacionais, e traz à luz evidências que podem se desdobrar em futuros trabalhos de desenvolvimento farmacotécnico, no aprofundamento de estudos para a definição de protocolos específicos e no delineamento de pesquisas clínicas no COMAER, conforme interesses estratégicos nacionais.

Nesse sentido, em relação a projetos de desenvolvimento farmacotécnico, merecerá ser explorado o potencial apresentado pelo fármaco modafinil, podendo ser consideradas possibilidades para formulações de liberação prolongada/ liberação imediata.

Além disso, a necessidade de aprimoramento e de atualização, etapas que se iniciam uma vez seja o estudo publicado e disponibilizado à comunidade científica, são intrínsecas a qualquer trabalho de Revisão Sistemática que possui entre suas características principais a natureza dinâmica e contínua.

Assim, a presente investigação alcança o objetivo de aplicar a metodologia dos estudos de Revisão Sistemática da Literatura, solidamente empregada na clínica médica como instrumento capaz de apoiar a incorporação de tecnologias com fundamento em evidências, a serviço da Medicina Aeroespacial Militar, obtendo-se elementos para uma decisão cientificamente embasada, quanto o emprego de medicamentos de modo seguro e eficaz, no âmbito do Sistema de Saúde da Aeronáutica.

Desse modo, a pesquisa contribui para que sejam abertos no Brasil novos horizontes na relação farmacoterapia e atividade aérea militar, com a introdução do arsenal farmacológico para a prática da Medicina Aeroespacial, considerando necessária uma flexibilização dos aspectos restritivos da legislação brasileira no que tange ao uso controlado, específico e estratégico de medicamentos, baseado em estudos científicos quanto a aspectos de segurança e eficácia terapêutica.

E, ciente das limitações, mas com a ousadia que decorre do orgulho pelo esforço despendido, tomam-se emprestadas palavras do “Profeta da Aviação”:

Não obstante quão limitada seja minha proposta (...) estou convicto de que equacionar o problema é resolvê-lo, se não na prática, pelo menos no espírito de minha argumentação. Se meu estudo deste tema e o zelo que lhe dediquei servirem para semear a boa semente, eu me considerarei amplamente recompensado. A planta florescerá rapidamente” (DOUHET, 1988).

REFERÊNCIAS

BASTOS, J. L.; DUQUIA, R. P. **Tipos de dados e formas de apresentação na pesquisa clínico-epidemiológica.** Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS, v. 16, n. 3, jul./set. 2006.

BAUMGARTEN, R; DALMARCO, E, GUIMARÃES, C. **Inibição do edema pulmonar em camundongos por bloqueadores das fosfodiesterases.** Dynamis revista técnico-científica.n. 14, vol.3, 37-41, 2008

BEASON, J. D.; LEWIS, M. **A necessidade de Ciência e Tecnologia para o combatente.** Airpower Journal, 1º trimestre 2006. Disponível em: <<http://www.airpower.maxwell.af.mil/apjinternational/apj-p/2006/1tri06.html>>. Acesso em: 26 mai. 2007.

BRASIL, Comando da Aeronáutica. Comando Geral do Pessoal. Diretoria de Saúde da Aeronáutica. **Atividades do Médico-de-esquadrão:** ICA 160-14. Brasília, DF, 2002.

_____. **Atividades do Médico-de-esquadrão:** ICA 160-14. Brasília, DF, 2007.

BUCHSBAUM, P. E. L. **Frases geniais.** Rio de Janeiro: Ediouro, 2004.

BUGUET, A.; MOROZ, D.; RADOMSKI, M. **Modafinil—Medical Considerations for Use in Sustained Operations.** Aviation, Space, and Environmental Medicine, Vol. 74, No. 6, June 2003.

CALDWELL, John. A. **Effects os operationally effective doses of dextroamphetamine on heart rates and blood pressures of Army aviators.** Military Medicine. 161, 11:673, 1996.

_____. **Short-Term Fatigue Management: A Cross- Study Analysis of the Effects of Dextroamphetamine and Modafinil in Sleep-Deprived Aviators.** Air Force Research Lab Brooks AFB TX Human effectiveness Dir/ Biodynamics and protection div. Brooks, 2003a. Disponível em:<<http://www.stormingmedia.us/63/6384/A638434.html?searchTerms=pharmacological~countermeasure>>. Acesso em: 21 fev. 2007.

_____. **An Overview of the Utility of Stimulants as a Fatigue Countermeasure for Aviators.** Air Force Research Lab Brooks AFB TX Human Effectiveness Dir/ Biodynamics and protection Div, Brooks, 2003b. Disponível em: <<http://www.stormingmedia.us/63/6384/A638434.html?searchTerms=pharmacological~countermeasure>>. Acesso em: 21 fev. 2007.

CALDWELL, John A.; CALDWELL, J. L. **Fatigue in Military Aviation: An Overview of U.S. Military-Approved Pharmacological Countermeasures.** Aviation, Space, and Environmental Medicine, Vol. 76,(7), July 2005.

CALDWELL J.A.; CALDWELL J.L.; DARLINGTON K. **Utility of Dextroamphetamine for attenuating the impact of sleep deprivation in pilots.** Aviation, Space, and Environmental Medicine, Vol. 74,(11), November 2003.

CALDWELL, J.; HALL, K. K. Placebo-controlled studies of sustaining the alertness and flight performance of aviators with Dexedrine. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO LECTURE SERIES 223 – Sleep/ Wakefulness Management in Continuous/ Sustained Operations.** Ontario: St. Joseph Print Group Inc., 2002.

CALDWELL, J.; PRAZINKO, B. F.; CALDWELL J.L.. Fatigue in Aviation Sustained Operations, the Utility of Napping, and the Problem of Sleep Inertia. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO LECTURE SERIES 223 – Sleep/ Wakefulness Management in Continuous/ Sustained Operations.** Ontario: St. Joseph Print Group Inc., 2002.

CALDWELL, J. et al. **Effects of Dextroamphetamine on Helicopter Pilot Performance: A UH-60 simulator study.** United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No 94-43. Fort Rucker, Alabama, 1994. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA286290>> Acesso em 03 Mai 2010.

_____. **Sustaining Female UH-60 Helicopter Pilot Performance with Dexedrine During sustained operations: a simulator study.** United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No 95-27. Fort Rucker, Alabama, 1995. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA299105>> Acesso em 03 Mai 2010.

_____. **An In-Flight Investigation of the Efficacy of Dextroamphetamine for the sustainment of helicopter pilot performance.** United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No 97-05. Fort Rucker, Alabama, 1996. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA320271>> Acesso em 03 Mai 2010.

_____. **The Efficacy of Dexedrine for the Sustainment of Helicopter Pilot Performance during 64 hours of continuous wakefulness.** United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No 99-01. Fort Rucker, Alabama, 1998. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA356084>> Acesso em 03 Mai 2010.

_____. **The effects of Modafinil on aviator performance during 40 hours of continuous wakefulness: a simulator study.** United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No 99-17. Fort Rucker, Alabama, 1999. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA365558>> Acesso em 03 Mai 2010

_____. **The efficacy of Modafinil for sustaining alertness and simulator flight performance in F-117 pilots during 37 hours of continuous wakefulness.** Air Force Research Lab Brooks Afb Tx Human Effectiveness Dir/ Biodynamics And protection Div. Brooks, 2004. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA420330>>. Acesso em: 03 Mai 2010.

CAPACIDADE estratégica comprovada. **DEFESA@NET**, Edição de 28 de agosto de 2003. Disponível em: <http://www.defesanet.com.br/fab/op_estrategica.htm> Acesso em: 01 set. 2007.

CARDILLO, C. **Quantitative Electroencephalographic (QEEG) Data Analysis for the Performance Sustainment of Two Man Crews Throughout 87 Hours of Extended Wakefulness with Stimulants (Dextroamphetamine, Caffeine, Modafinil) and Napping.** United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No 2008-11. Fort Rucker, Alabama, 2008. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA485179>> Acesso em 03 Mai 2010

CARVALHO, A. M.O. Otorrinolaringologia nas atividades aeroespaciais. In: TEMPORAL, Waldo (Org.). **Medicina Aeroespacial.** Rio de Janeiro: Luzes – Comunicação, 2005.

CASAGRANDE, M. Individual Differences in Vigilance an performance during Continuos/ Sustained Operations. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO LECTURE SERIES 223 – Sleep/ Wakefulness Management in Continuos/ Sustained Operations.** Ontario: St. Joseph Print Group Inc., 2002

CASTRO, A. A. **Revisão sistemática e meta-análise.** Compacta: temas de cardiologia. 2001; 3(1): 5-9. Disponível em: <http://www.metodologia.org/meta1.PDF>. Acessado em 7 de abril de 2009.

CASTRO, A. A. et al. **Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS).** Rev Paul Med 1997;115(3):1423-6.

_____. **Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS): Update.** Rev Paul Med 1999; 117(3):138-9.

CLAUSEN, S.; READ, S.; TULLOCH, S. **Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of an Oral Mixed Amphetamine Salts Extended-Release Formulation in Adults.** CNS Spectr. 2005;10(12 Suppl 20):6-15

COLABORAÇÃO COCHRANE. **Software Review Manager 5,** The Cochrane IMS, 2008. Disponível em: < <http://www.cc-ims.net/revman>>. Acesso em: 24 ago 2009.

- COMPERATORE, C. A. et al. **Leader's Guide to Crew Endurance**. Army Aeromedical Research Lab. Fort Rucker, 1997. Disponível em: <<http://www.stormingmedia.us/63/6384/A638434.html?searchTerms=pharmacological~countermeasure>>. Acesso em: 21 fev. 2007.
- CORDEIRO, A. M. et al. **Revisão Sistemática: uma revisão narrativa**. Rev. Col. Bras. Cir. 2007; 34(6): 428-431.
- CORNUM, K.; CORNUM, R.; STORM, W. **Use of psychostimulants in extended flight operations: a Desert Shield experience**. NATO RTO. AGARD – CP – 579: Neurological Limitations of Aircraft Operations - Human Performance Implications. Quebec: Canada Communication Group, 1996.
- CORNUM, R.; CALDWELL, J.; CORNUM, K. **Stimulant Use in Extended Flight Operations**. Airpower Journal, Spring 1997. Disponível em: <<http://www.airpower.maxwell.af.mil/>>. Acesso em: 20 fev. 2007.
- DANESE, D. Endocrine Drugs in Aircrew. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options**. Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001.
- DARLINGTON, K. et al. **Situational Awareness, Crew Resource Management and Operational Performance In Fatigued Two-Man Crews Using Three Stimulant Countermeasures**. United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No ADM002075. Fort Rucker, Alabama, 2006. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA481729>> Acesso em 03 Mai 2010
- DAVIDSON, R. A. et al. H1-Antihistamines in Aircrew. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options**. Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001.
- DEHART RL, Davis JR. **Fundamentals of Aerospace Medicine**, 3^a ed., Philadelphia: Lippencott, Williams and Wilkins; 2002; 702 p.
- DICKERSIN, K., et al. **Identifying relevant studies for systematic reviews**. BMJ. 1994 Nov 12; 309 (6964):1286-91.
- DOAN, B. et al. **The Effect of Caffeinated Tube Food on Cognitive Performance During Fatigue/ circadian desynchronization**. TR – 2004 – 0189. Air Force Research Lab Brooks Afb Tx Human Effectiveness Dir/ Biodynamics And protection Div. Brooks, 2004. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA430562>>. Acesso em: 03 Mai 2010.
- DOUHET, G. **O domínio do ar**. Tradução Escola de Aperfeiçoamento de Oficiais da Aeronáutica, Belo Horizonte: Itatiaia; [Rio de Janeiro]: Instituto Histórico da Aeronáutica, 1988.

DRUGBANK VERSION 2.5. **DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets.** Wishart DS, Knox C, Guo AC, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D, Gautam B, Hassanali M. *Nucleic Acids Res.* 2008 Jan;36(Database issue):D901-6.

EDDY, D. et al. **Assessment of Modafinil for Vestibular and Aviation-Related Effects.** TR-2005-0129. Air Force Research Lab Brooks Afb Tx Human Effectiveness Dir/ Biodynamics And protection Div. Brooks, 2005. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA442742>>. Acesso em: 03 Mai 2010.

EDIGER, M. Section I: Introduction. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001.

EGGER, M. et al. **Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.** *BMJ* 1997; 315 : 629.

EL DIB, R. P. **Como praticar a medicina baseada em evidências,** *J Vasc Bras* 2007; 6(1):1-4.

ELIOPOULOS, T. Lipid Lowering Agents – Aeromedical Concerns. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001.

EMONSON, D.L.; VANDERBEEK, R.D. **The use of amphetamines in U.S. Air Force tactical operations during Desert Shield and Storm.** *Aviat Space Environ Med.* 1995 Mar;66(3):260-3. PubMed PMID: 7661838.

ESTRADA, A et al. **Performance Sustainment of Two Man Crews during 87 Hours of Extended Wakefulness with Stimulants (Dexedrine, Caffeine, Modafinil) and Napping: Analysis of Aircrew Performance during In-Flight Emergency Situations.** United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No USAARL 2008-09. Fort Rucker, Alabama, 2008. Disponível em: < <http://handle.dtic.mil/100.2/ADA481844>> Acesso em 03 Mai 2010

FERNÁNDEZ-ESPEJO, E. **Neurobiología de la adicción a psicoestimulantes.** *Rev Neurol*, 43 (3): 147-154,2006.

FUCHS, F.; WANNMACHER, L. **Farmacología clínica: fundamentos da terapêutica racional.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

GHETTI, L. E. **Rede cooperativa para o desenvolvimento tecnológico de medicamentos: elementos para o apoio da atividade aeroespacial no Comando da Aeronáutica.** 2007. Dissertação (Mestrado em Ciências Aeroespaciais) – Universidade da Força Aérea, Rio de Janeiro, 2007.

GIL, Antonio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: ATLAS, 2002, 175p.

GOMES, M. P. **Construindo soluções acadêmicas – Monografias, dissertações e teses**. Rio de Janeiro: Universidade da Força Aérea, 2007, 128 p.

GOODMAN, L.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 6ª ed, Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1985.

_____. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10ª ed, Rio de Janeiro: Ed. Mc Graw-Hill, 2005.

GUIDUGLI, F. **Prevenção e tratamento da leptospirose: Revisão Sistemática de ensaios clínicos aleatorizados com metanálises**. 2000. Tese (Doutorado em Medicina Interna e Terapêutica) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000.

JOO, E. Y.; TAE, W. S. ; JUNG, K.; HONG S. B. **Cerebral blood flow changes in man by wake-promoting drug, modafinil: a randomized double blind study**. J. Sleep Res. (2008) 17, 82–88.

JUSTO, L. P.; SOARES, B. G. O. ; CALIL, H. M. **Revisão sistemática, metanálise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais**. J Bras Psiquiatr 54(3): 242-247, 2005.

KANASHIRO, R. G. Fadiga de vôo. In: TEMPORAL, Waldo (Org.). **Medicina Aeroespacial**. Rio de Janeiro: Luzes – Comunicação, 2005, p.335-342.

KATZUNG, B. **Farmacologia Básica e Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

KENAGY, D.N.; BIRD, C.T.; WEBBER, C.M.; FISCHER, J.R. **Dextroamphetamine use during B-2 combat missions**. Aviat Space Environ Med. 2004 May;75(5):381-6. PubMed PMID: 15152888

LAGARDE, D. The Sleep-Wakefulness Cycle and the SUSOPS/ CONOPS. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO LECTURE SERIES 223 – Sleep/ Wakefulness Management in Continuous/ Sustained Operations**. Ontario: St. Joseph Print Group Inc., 2002.

LAM, B. Medication Database. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options**. Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001.

LE DUC, P. et al. **Performance Sustainment of Two Man Crews during 87 Hours of Extended Wakefulness with Stimulants and Napping.** United States Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL. Report No USAARL 2009-04. Fort Rucker, Alabama, 2009. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA498120>> Acesso em 03 Mai 2010

LECLAIR, M. A. **Fatigue Management for Aerospace Expeditionary Forces Deployment and Sustained Operations.** Air Command and Staff College Wright Flyer Paper No. 12, Alabama: Maxwell Air Force Base, 2001. Disponível em: <<http://stinet.dtic.mil/dticrev/a407468.pdf> >. Acesso em: 02 mar. 2007.

LOHI, J. et al. **Effect of caffeine on simulator flight performance in sleep-deprived military pilot students.** Mil Med. 2007 Sep; 172 (9):982-7.

MARTINDALE, W.; REYNOLDS, J.; PRASAD, A. **Martindale: The Extra Pharmacopoeia 31 th Ed.** London: Pharmaceutical Press, 1996, 2736 p.

MAURICE, M. S. **The U.S. Air Force Research Laboratory and Programs for International Cooperation.** Air Force Office Of Scientific Research Air Force Research Laboratory, Arlington, 2002. Disponível em: <<http://www.wpafb.af.mil/shared/media/document/AFD-070822-085.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2007.

MILLER, James C. **Operational Risk Management of Fatigue Effects.** Air Force Research Lab Brooks AFB TX Human Effectiveness Dir/ Biodynamics and protection div, Brooks, 2005. Disponível em: <<http://www.stormingmedia.us/63/6384/A638434.html?searchTerms=pharmacological~countermeasure>>. Acesso em: 21 fev. 2007.

MITCHELL H. A., BOGENPOHL J. W., LILES L. C., EPSTEIN M. P., BOZYCZKO-COYNE D., WILLIAMS M., WEINSHENKER D. **Behavioral responses of dopamine β -hydroxylase knockout mice to modafinil suggest a dual noradrenergic-dopaminergic mechanism of action.** Pharmacol Biochem Behav. 2008 December ; 91(2): 217–222. doi:10.1016/j.pbb.2008.07.014.

MORAES, M. S. Indicadores Laboratoriais em Atividades Aeroespaciais. In: TEMPORAL, Waldo (Org.). **Medicina Aeroespacial.** Rio de Janeiro: Luzes – Comunicação, 2005, p.453-468.

NATIONAL ACADEMY PRESS. **Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations.** Committee on Military Nutrition Research, Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Washington, 2001. Disponível em: <<http://www.nap.edu/catalog/10219.html>> Acesso em 15/10/2009.

NICHOLSON, A. N.; STONE, B. M., TURNER, C. Drugs and Air Operations. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001.

NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001.

_____. **RTO LECTURE SERIES 223 – Sleep/ Wakefulness Management in Continuous/ Sustained Operations.** Ontario: St. Joseph Print Group Inc., 2002.
 PANNAIN, L. E. N. Sobrecarga Autoprovocada. In: TEMPORAL, Waldo (Org.). **Medicina Aeroespacial.** Rio de Janeiro: Luzes – Comunicação, 2005, p.343-359.

PANNAIN, L. E. N. Sobrecarga Autoprovocada. In: TEMPORAL, Waldo (Org.). **Medicina Aeroespacial.** Rio de Janeiro: Luzes – Comunicação, 2005, p.343-359.

PARIS, J.; GOUBART, J; DOIREAU, P. Malaria Chemoprophylaxis in Military Aircrew. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001.

PEREIRA, A. L.; BACHION, M. M. **Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência.** Rev Gaúcha Enferm, Porto Alegre (RS) 2006 dez;27(4):491-8.2006

PICKARD, J. S. Antihypertensive Drugs in Aircrew. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001a.

_____. Approach to Aeromedical Drug Evaluation. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001b.

_____. Losartan Potassium: A Review of its suitability for use in Military Aircrew. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO TECHNICAL REPORT 14 – Medication for Military Aircrew: Current use, issues, and strategies for expanded options.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2001c.

PIGEAU, R. A. An overview of sleep deprivation and the ameliorative effects off Modafinil. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO LECTURE SERIES 223 – SLEEP/ WAKEFULNESS MANAGEMENT IN CONTINUOUS/ SUSTAINED OPERATIONS.** Quebec: St Joseph Ottawa/Hull, 2002.

RAMSEY, C. S. et al. **Acceleration tolerance at night with acute fatigue and stimulants.** Aviat Space Environ Med. 2008 Aug;79(8):769-73.

ROCHA, M. **Planejamento estratégico no preparo da Força Aérea**. Rio de Janeiro: Luzes – Comunicação, Arte & Cultura, 2006.

ROTH, T; SCHWARTZ, JRL; HIRSHKOWITZ, M. et al **Evaluation of the Safety of Modafinil for Treatment of Excessive Sleepiness** JCSM Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 3, No. 6, 2007.

SALTZGABER, Lee G.; MILLER, James. **Critical Knowledge Gaps Concerning Pharmacological Fatigue Countermeasures for Sustained and Continuous Aviation Operations**. Air Force Research Lab Brooks Afb Tx Human Effectiveness Dir/ Biodynamics Andprotection Div. Brooks, 2003. Disponível em: <<http://www.stormingmedia.us/63/6384/A638434.html?searchTerms=pharmacological~countermeasure>>. Acesso em: 21 fev. 2007.

SCHULTZ, D.; MILLER, J. **Fatigue and Use of Go/Nogo Pills in F-16 Pilots Subjected to Extraordinary long combat sorties**. AFRL HE /BR/ TR – 2004 -0014. Air Force Research Lab Brooks Afb Tx Human Effectiveness Dir/ Biodynamics And protection Div. Brooks, 2004. Disponível em: <<http://handle.dtic.mil/100.2/ADA422866>>. Acesso em: 03 Mai 2010.

SCHWARTZ, J. R. L. **Modafinil in the treatment of excessive sleepiness**. Drug Design, Development and Therapy, 2008:2 71–85

SILVA, P. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

STONE, B. M. Sleep promoting substances. In: NORTH ATLANTIC TREATY ORGANIZATION. **RTO LECTURE SERIES 223 – Sleep/ Wakefulness Management in Continuos/ Sustained Operations**. Ontario: St. Joseph Print Group Inc., 2002

SUDDARTH, S.; MCNURT, R.; COOLEY, W. **Chegar Primeiro**. Airpower Journal, 3º trimestre 2004. Disponível em: < <http://www.airpower.maxwell.af.mil/apjinternational/apj-p/2004/3tri04.html/>>. Acesso em: 26 mai. 2007.

UNIFESP. **Curso de Revisão Sistemática e Metanálise**. UNIFESP Virtual, 2001. Disponível em: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise/> Acesso em 01 jul 2008.

URBANO, F. J., LEZNIK, E., LLINÁS R. R. **Modafinil enhances thalamocortical activity by increasing neuronal electrotonic coupling**. PNAS, vol. 104 ,nº 30, 2007. Disponível em: <[HTTP://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0705087104.html](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0705087104)>. Acesso em: 09 mar.2010.

U.S.A. UNITED STATES OF AMERICA DEPARTMENT OF AIR FORCE. **Memorandum for see distribution: Modafinil and Management of Aircrew Fatigue**. Washington, 2003.

VERGARA, Sylvia. **Projetos e Relatórios de Pesquisa em Administração**. Rio de Janeiro: ATLAS, 2004.

WHITMORE et al. **A Laboratory Evaluation of Performance Following a Daytime Nap Under Zaleplon and Placebo Conditions**. Air Force Research Lab Brooks AFB TX Human Effectiveness Dir/ Biodynamics Andprotection Div. Brooks, 2003. Disponível em:<[http://www.stormingmedia.us/63/6384/A638434.html?searchTerms=pharmacological~counter measure](http://www.stormingmedia.us/63/6384/A638434.html?searchTerms=pharmacological~counter%20measure)>. Acesso em: 21 fev. 2007.

WILLIAMSON, S; WAKE, N.; DONOVAN,G. **FMEA: a new approach to manage high risk medicines**. The British Journal of Clinical Pharmacy, 2009(1) 329–332.

Apêndice 1 – Construção de estratégias de busca em bases eletrônicas

Estudos clínicos dos estimulantes do SNC CAFEÍNA, DEXTROANFETAMINA e MODAFINIL no combate aos efeitos da privação do sono (fadiga e sonolência).

Núcleos

1 - Cafeína, Dextroanfetamina e Modafinil

2 - Privação do sono

3 - Fadiga e sonolência

Estratégia de busca

(1) AND (2) OR (3)

Palavras-chaves

ensaio clínico controlado aleatório/Cafeína/Dextroanfetamina/Modafinil/fadiga/sonolência/privação do sono/vigília/ operações sustentadas/operações continuadas

Descritores

Núcleo 1

Descritores Inglês: Caffeine

Descritores Espanhol: Cafeína

Descritores Português: Cafeína

Descritores Inglês: Dextroamphetamine

Descritores Espanhol: Dextroanfetamina

Descritores Português: Dextroanfetamina

Sinônimos Português: d-Anfetamina

Descritores Inglês: Modafinil

Descritores Espanhol: Modafinil

Descritores Português: Modafinil

Núcleo 2

Descritores Inglês: Sleep Deprivation

Descritores Espanhol: Privación de Sueño

Descritores Português: Privação do Sono

Sinônimo Português: Fragmentação do sono

Descritores Inglês: Sustained operations

Descritores Espanhol: operaciones sostenidas

Descritores Português: operações sustentadas

Descritores Inglês: Continuous operations

Descritores Espanhol: operaciones continuas

Descritores Português: operações continuadas

Núcleo 3

Descritores Inglês: Fatigue

Descritores Espanhol: Fatiga

Descritores Português: Fadiga

Descritores Inglês: Somnolence

Descritores Espanhol: Somnolencia

Descritores Português: Sonolência

Descritores Inglês: Wakefulness

Sinônimo Inglês: alertness

Descritores Espanhol: Vigília

Descritores Português: Vigília

1 - Estratégia de busca- Medline via Pubmed

Estratégia de busca por núcleos

("Caffeine"[MeSH Terms]OR"Cafeína"[All Fields]OR"Dextroamphetamine"[MeSH Terms]OR"Dextroanfetamina"[All Fields]OR"d-Anfetamina"[All Fields]OR"Modafinil"[MeSH Terms]OR"Modafinil"[All Fields])

AND

("Sleep Deprivation"[MeSH Terms]OR"Privación de Sueño"[All Fields]OR"Privação do Sono"[All Fields]OR"Fragmentação do Sono"[All Fields]OR("Sustained operations"[All Fields]OR"operaciones sostenidas"[All Fields]OR"operações sustentadas"[All Fields]OR"Continuous operations"[All Fields]OR"operaciones continuas"[All Fields]OR"operações continuadas"[All Fields])OR

OR

("Fatigue"[MeSH Terms]OR"Fatiga"[All Fields]OR"Fadiga"[All Fields]OR"Somnolence"[All Fields]OR"Somnolencia"[All Fields]OR"Sonolência"[All Fields]OR"Wakefulness"[MeSH Terms]OR"alertness"[All Fields]OR"Vigilia"[All Fields])

VERSÃO 1: APÓS TESTE POR NÚCLEOS

("Caffeine"[MeSH Terms]OR"Cafeína"[All Fields]OR"Dextroamphetamine"[MeSH Terms]OR"Dextroanfetamina"[All Fields]OR"d-Anfetamina"[All Fields]OR"Modafinil"[All Fields])
RECUPERA 24.449 CITAÇÕES

AND

("Sleep Deprivation"[MeSH Terms]OR"Sustained operations"[All Fields]OR"Continuous operations"[All Fields])

RECUPERA 5.541 CITAÇÕES

OR

("Fatigue"[MeSH Terms]OR"Fatiga"[All Fields]OR"Fadiga"[All Fields]OR"Somnolence"[All Fields]OR"Somnolencia"[All Fields]OR"Sonolência"[All Fields]OR"Wakefulness"[MeSH Terms]OR"alertness"[All Fields]OR"Vigilia"[All Fields])

RECUPERA 34.505 CITAÇÕES

Versão 1

("Caffeine"[MeSH Terms]OR"Cafeína"[All Fields]OR"Dextroamphetamine"[MeSH Terms]OR"Dextroanfetamina"[All Fields]OR"d-Anfetamina"[All Fields]OR"Modafinil"[All Fields])AND("Sleep Deprivation"[MeSH Terms]OR"Sustained operations"[All Fields]OR"Continuous operations"[All Fields]OR"Fatigue"[MeSH Terms]OR"Fatiga"[All Fields]OR"Fadiga"[All Fields]OR"Somnolence"[All Fields]OR"Somnolencia"[All Fields]OR"Sonolência"[All Fields]OR"Wakefulness"[MeSH Terms]OR"alertness"[All Fields]OR"Vigilia"[All Fields])
RECUPERA 722 CITAÇÕES

VERSÃO 2: BUSCA DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS: Estratégia para ensaios clínicos aleatórios (<http://www.evidencias.com/acesso/busca.htm#Ensaio%20Clínicos%20Aleatórios>)

("randomized controlled trial"[Publication Type]OR"controlled clinical trial"[Publication Type]OR"randomized controlled trials"[MeSH Terms]OR"random allocation"[MeSH Terms]OR"double blind method"[MeSH Terms]OR"single blind method"[MeSH Terms]OR"clinical trial"[Publication Type]OR"clinical trials"[MeSH Terms]OR("clinical"[Text Word]AND"trial"[Text Word])OR"single"[Text Word]OR"double"[Text Word]OR"treble"[Text Word]OR"triple"[Text Word]OR"placebos"[MeSH Terms]OR"placebo"[Text Word]OR"random"[Text Word]OR"research design"[MeSH Terms]OR"comparative study"[MeSH Terms]OR"evaluation studies"[MeSH Terms]OR"follow-up studies"[MeSH Terms]OR"prospective studies"[MeSH Terms]OR"control"[Text Word]OR"prospectiv"[Text Word]OR"volunteer"[Text Word])

Após teste

("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double blind method"[MeSH Terms] OR "single blind

method"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR ("clinical"[Text Word] AND "trial"[Text Word]) OR "single"[Text Word] OR "double"[Text Word] OR "treble"[Text Word] OR "triple"[Text Word] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebo"[Text Word] OR "random"[Text Word] OR "research design"[MeSH Terms] OR "follow-up studies"[MeSH Terms] OR "prospective studies"[MeSH Terms] OR "control"[Text Word] OR "prospectiv"[Text Word] OR "volunteer"[Text Word])
 RECUPERA 4.061.014 CITAÇÕES

A estratégia de busca dos ensaios clínicos aleatorizados (Quadro 1) está dividida em duas partes: a primeira corresponde à estratégia de busca otimizada de ensaios clínicos aleatorizados (DICKERSIN et al., 1994; CASTRO et al., 1997; CASTRO et al., 1999) e a segunda parte corresponde à estratégia para encontrar estudos para a situação clínica estudada. A sintaxe deve ser adaptada para cada base de dados consultada. A busca deve ser realizada via formulário de busca avançada (Advanced search). Fonte: <http://www.evidencias.com/acesso/busca.htm>.

VERSÃO 3

("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double blind method"[MeSH Terms] OR "single blind method"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR ("clinical"[Text Word] AND "trial"[Text Word]) OR "single"[Text Word] OR "double"[Text Word] OR "treble"[Text Word] OR "triple"[Text Word] OR "placebos"[MeSH Terms] OR "placebo"[Text Word] OR "random"[Text Word] OR "research design"[MeSH Terms] OR "follow-up studies"[MeSH Terms] OR "prospective studies"[MeSH Terms] OR "control"[Text Word] OR "prospectiv"[Text Word] OR "volunteer"[Text Word])AND("Caffeine"[MeSH Terms]OR"Cafeína"[All Fields]OR"Dextroamphetamine"[MeSH Terms]OR"Dextroanfetamina"[All Fields]OR"d-Anfetamina"[All Fields]OR"Modafinil"[All Fields])AND("Sleep Deprivation"[MeSH Terms]OR"Sustained operations"[All Fields]OR"Continuous operations"[All Fields]OR"Fatigue"[MeSH Terms]OR"Fatiga"[All Fields]OR"Fadiga"[All Fields]OR"Somnolence"[All Fields]OR"Somnolencia"[All Fields]OR"Sonolência"[All Fields]OR"Wakefulness"[MeSH Terms]OR"alertness"[All Fields]OR"Vigilia"[All Fields])

RECUPERA 449 CITAÇÕES
 Busca em 29/05/2010

2 - Estratégia de busca LILACS via BIREME

MEDLINE/LILACS

Publication Type - Pt
 MeSH Terms - Mh
 All Fields - Text word - Tw

Teste por núcleos

(Mh Caffeine OR Tw Cafeina OR TW Cafeína OR Mh Dextroamphetamine OR Tw Dextroanfetamina OR Tw d-Anfetamina OR TW Modafinil)
 RECUPERA 280 CITAÇÕES

AND

(Mh Sleep Deprivation OR Tw Privación de Sueño OR Tw Privação do Sono OR Tw Fragmentação do Sono OR Tw Sustained operations OR Tw operaciones sostenidas OR Tw operações sustentadas OR Tw Continuous operations OR Tw operaciones continuas OR Tw operações continuadas)
 RECUPERA 90 CITAÇÕES

OR

(Mh Fatigue OR Tw Fatiga OR Tw Fadiga OR Mh Somnolence OR Tw Somnolencia OR Tw Sonolência OR Mh Wakefulness OR Tw alertness OR Tw Vigilia OR TW Vigília)
 RECUPERA 1806 CITAÇÕES

VERSÃO 1

(Mh Caffeine OR Tw Cafeina OR TW Cafeína OR Mh Dextroamphetamine OR Tw Dextroanfetamina OR Tw d-Anfetamina OR TW Modafinil) AND (Mh Sleep Deprivation OR Tw Privación de Sueño OR Tw Privação do Sono OR Tw Fragmentação do Sono OR Tw Sustained operations OR Tw operaciones sostenidas OR Tw operações sustentadas OR Tw Continuous operations OR Tw operaciones continuas OR Tw operações continuadas OR Mh Fatigue OR Tw Fatiga OR Tw Fadiga OR Mh Somnolence OR Tw Somnolencia OR Tw Sonolência OR Mh Wakefulness OR Tw alertness OR Tw Vigilia OR TW Vigília)
 RECUPERA 22 CITAÇÕES

VERSÃO 2: BUSCA DE ENSAIOS CLÍNICOS ALEATÓRIOS: Estratégia para ensaios clínicos

aleatórios (<http://www.evidencias.com/acesso/busca.htm#Ensaios%20Clínicos%20Aleatórios>)
 ((Pt randomized controlled trial OR Pt controlled clinical trial OR Mh randomized controlled trials OR Mh random allocation OR Mh double-blind method OR Mh single-blind method) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Pt clinical trial OR Ex E05.318.760.535\$ OR (Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)) OR ((Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$) AND (Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$)) OR Mh placebos OR Tw placebo\$ OR (Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$) OR Mh research design) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Ct comparative study OR Ex E05.337\$ OR Mh follow-up studies OR Mh prospective studies OR Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)))
 RECUPERA 145.692 CITAÇÕES

VERSÃO 3

((Pt randomized controlled trial OR Pt controlled clinical trial OR Mh randomized controlled trials OR Mh random allocation OR Mh double-blind method OR Mh single-blind method) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Pt clinical trial OR Ex E05.318.760.535\$ OR (Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)) OR ((Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$) AND (Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$)) OR Mh placebos OR Tw placebo\$ OR (Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$) OR Mh research design) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Ct comparative study OR Ex E05.337\$ OR Mh follow-up studies OR Mh prospective studies OR Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal))) AND ((Mh Caffeine OR Tw Cafeina OR TW Cafeína OR Mh Dextroamphetamine OR Tw Dextroanfetamina OR Tw d-Anfetamina OR TW Modafinil) AND (Mh Sleep Deprivation OR Tw Privación de Sueño OR Tw Privação do Sono OR Tw Fragmentação do Sono OR Tw Sustained operations OR Tw operaciones sostenidas OR Tw operações sustentadas OR Tw Continuous operations OR Tw operaciones continuas OR Tw operações continuadas OR Mh Fatigue OR Tw Fatiga OR Tw Fadiga OR Mh Somnolence OR Tw Somnolencia OR Tw Sonolência OR Mh Wakefulness OR Tw alertness OR Tw Vigilia OR Tw Vigília))
 RECUPERA 13 CITAÇÕES

Busca em 29/05/2010

3 - Estratégia de busca SCIELO via BIREME

(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method)
 RECUPERA 38 CITAÇÕES

AND

(Caffeine OR Cafeina OR Cafeína OR Dextroamphetamine OR Dextroanfetamina OR d-Anfetamina OR Modafinil)
 RECUPERA 177 CITAÇÕES

AND

(Sleep Deprivation OR Privación de Sueño OR Privação do Sono OR Fragmentação do Sono OR Sustained operations OR operaciones sostenidas OR operações sustentadas OR Continuous operations OR operaciones continuas OR operações continuadas OR Fatigue OR Fatiga OR Fadiga OR Somnolence OR Somnolencia OR Sonolência OR Wakefulness OR alertness OR Vigília OR Vigília)

RECUPERA 413 CITAÇÕES

VERSÃO 1

(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method) AND (Caffeine OR Cafeina OR Cafeína OR Dextroamphetamine OR Dextroanfetamina OR d-Anfetamina OR Modafinil) AND (Sleep Deprivation OR Privación de Sueño OR Privação do Sono OR Fragmentação do Sono OR Sustained operations OR operaciones sostenidas OR operações sustentadas OR Continuous operations OR operaciones continuas OR operações continuadas OR Fatigue OR Fatiga OR Fadiga OR Somnolence OR Somnolencia OR Sonolência OR Wakefulness OR alertness OR Vigília OR Vigília)

RECUPERA 0 CITAÇÕES

Busca em 29/05/2010

4 - Estratégia de busca para base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane via BIREME:

Mesma construção anterior.

(randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method) AND (Caffeine OR Cafeina OR Cafeína OR Dextroamphetamine OR Dextroanfetamina OR d-Anfetamina OR Modafinil) AND (Sleep Deprivation OR Privación de Sueño OR Privação do Sono OR Fragmentação do Sono OR Sustained operations OR operaciones sostenidas OR operações sustentadas OR Continuous operations OR operaciones continuas OR operações continuadas OR Fatigue OR Fatiga OR Fadiga OR Somnolence OR Somnolencia OR Sonolência OR Wakefulness OR alertness OR Vigília OR Vigília)

A busca recupera as seguintes citações (atualizada em 30/05/2010):

The Cochrane Library (385)

Biblioteca Cochrane Plus (27)

Resumos de Revisões Sistemáticas em Português (0)

5 - Estratégia de busca "DTIC - DoD Sites&Colections" (<http://www.dtic.mil/dtic/>)

(Caffeine OR Dextroamphetamine OR Modafinil) AND (Sleep Deprivation OR Sustained operations OR Continuous operations OR Fatigue OR Somnolence OR Wakefulness OR Alertness)
São recuperadas 915 citações na busca plena e 78 citações em "Technical Reports"

Busca em 03/05/2010

6 - Estratégia de busca "DTIC - DoD Sites&Colections" (<http://www.dtic.mil/dtic/>)

(Drugs) OR (Caffeine OR Dextroamphetamine OR Modafinil)

São recuperadas 05 citações em Relatórios Técnicos e 01 em Anais de Conferência

Busca em 03/05/2010

Apêndice 2 – Coleção de estudos selecionados e após a avaliação crítica

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Cafeína "versus" Dextroanfetamina "versus" Modafinil para combate aos efeitos da privação do sono na aviação militar

RESULTADOS DAS BUSCAS EM BASES DE DADOS ELETRÔNICAS

1 – Busca na Medline via Pubmed

A busca recuperou 449 citações (atualizada em 29/05/2010).

2 – Busca nas bases de dados LILACS, SCIELO e Colaboração Cochrane via BVS

2.1 - Busca LILACS via BVS:

A busca recuperou 13 citações (atualizada em 29/05/2010).

2.2 - Busca SCIELO via BIREME:

A busca recuperou 0 citações (atualizada em 29/05/2010).

2.3 - Busca na base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane via BIREME:

Total (sem repetições): 412 citações:

- The Cochrane Library (385)
- Biblioteca Cochrane Plus (27)
- Resumos de Revisões Sistemáticas em Português (0)

3 - Busca em bases de dados militares internacionais (EUA e OTAN)

3.1 - Base de dados do Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC) dos EUA.

São recuperadas 915 citações na busca plena e **78 citações em "Technical Reports"**.

Busca em 03/05/2010

3.2 - Acesso à Base de dados das Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO).

São recuperadas 06 citações na busca (05 em Relatórios Técnicos e 01 em Anais de Conferência). Busca em 03/05/2010

RESULTADOS DA SELEÇÃO INICIAL

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: medicamentos estimulantes do Sistema Nervoso Central – Cafeína, Dextroanfetamina e Modafinil – no combate à sonolência e à fadiga nas ações de gerenciamento dos ciclos de sono/ vigília na aviação militar.

Do total de estudos identificados, foram selecionados **68** trabalhos, conforme os critérios de inclusão: medicamentos estimulantes do Sistema Nervoso Central – Cafeína, Dextroanfetamina e Modafinil – no combate à sonolência e à fadiga nas ações de gerenciamento dos ciclos de sono/ vigília na aviação militar.

Após a seleção inicial foi mantido o seguinte conjunto de citações para a avaliação crítica:

7. Medline via Pubmed: **21** trabalhos;
8. Lilacs via BVS: **0** trabalhos;
9. Scielo via BVS: **0** trabalhos;
10. Biblioteca Cochrane via BVS: **0** trabalhos;
11. Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC)/ DoD - EUA: **30** trabalhos em “Technical Reports”; e
12. Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO): **17** trabalhos.

1 – Busca na Medline via Pubmed (21 selecionados)

MED.1. Killgore WD, Kahn-Greene ET, Grugle NL, Killgore DB, Balkin TJ. Sustaining executive functions during sleep deprivation: A comparison of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. Sleep. 2009 Feb 1;32(2):205-16. PubMed PMID: 19238808; PubMed Central PMCID: PMC2635585.

MED.2. Killgore WD, Grugle NL, Killgore DB, Leavitt BP, Watlington GI, McNair S, Balkin TJ. Restoration of risk-propensity during sleep deprivation: caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. Aviat Space Environ Med. 2008a Sep;79(9):867-74. PubMed PMID: 18785355.

MED.3. Ramsey CS, Werchan PM, Isdahl WM, Fischer J, Gibbons JA. Acceleration tolerance at night with acute fatigue and stimulants. Aviat Space Environ Med. 2008 Aug;79(8):769-73. PubMed PMID: 18717116.

- MED.4. Killgore WD, Rupp TL, Grugle NL, Reichardt RM, Lipizzi EL, Balkin TJ. Effects of dextroamphetamine, caffeine and modafinil on psychomotor vigilance test performance after 44 h of continuous wakefulness. *J Sleep Res.* 2008b Sep;17(3):309-21. Epub 2008 Jun 2. PubMed PMID: 18522689.
- MED.5. Joo EY, Tae WS, Jung KY, Hong SB. Cerebral blood flow changes in man by wake-promoting drug, modafinil: a randomized double blind study. *J Sleep Res.* 2008 Mar;17(1):82-8. PubMed PMID: 18275558.
- MED.6. McLellan TM, Kamimori GH, Voss DM, Tate C, Smith SJ. Caffeine effects on physical and cognitive performance during sustained operations. *Aviat Space Environ Med.* 2007 Sep;78(9):871-7. PubMed PMID: 17891897.
- MED.7. Batéjat D, Coste O, Van Beers P, Lagarde D, Piérard C, Beaumont M. Prior sleep with zolpidem enhances the effect of caffeine or modafinil during 18 hours continuous work. *Aviat Space Environ Med.* 2006 May;77(5):515-25. PubMed PMID: 16708532.
- MED.8. Kamimori GH, Johnson D, Thorne D, Belenky G. Multiple caffeine doses maintain vigilance during early morning operations. *Aviat Space Environ Med.* 2005 Nov;76(11):1046-50. PubMed PMID: 16313140.
- MED.9. Wesensten NJ, Killgore WD, Balkin TJ. Performance and alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation. *J Sleep Res.* 2005 Sep;14(3):255-66. PubMed PMID: 16120100.
- MED.10. McLellan TM, Kamimori GH, Voss DM, Bell DG, Cole KG, Johnson D. Caffeine maintains vigilance and improves run times during night operations for Special Forces. *Aviat Space Environ Med.* 2005 Jul;76(7):647-54. PubMed PMID: 16018347.
- MED.11. Caldwell JA, Caldwell JL. Fatigue in military aviation: an overview of US military-approved pharmacological countermeasures. *Aviat Space Environ Med.* 2005a Jul;76(7 Suppl):C39-51. PubMed PMID: 16018329.
- MED.12. LaJambe CM, Kamimori GH, Belenky G, Balkin TJ. Caffeine effects on recovery sleep following 27 h total sleep deprivation. *Aviat Space Environ Med.* 2005 Feb;76(2):108-13. PubMed PMID: 15742825.
- MED.13. Não selecionado (duplicidade com MIL.7).
- MED.14. Mc Lellan. T, Kamiori G, Bell D G, Smith I F, Johnson D, Belenky G. Caffeine Maintains Vigilance and Marksmanship in Simulated Urban Operations with Sleep Deprivation. *Aviat Space Environ Med.* 2005b Jan; (1):39-45. PubMed PMID: 15460628.
- MED.15. Wesensten NJ, Belenky G, Thorne DR, Kautz MA, Balkin TJ. Modafinil vs. caffeine: effects on fatigue during sleep deprivation. *Aviat Space Environ Med.* 2004 Jun;75(6):520-5. PubMed PMID: 15198278.
- MED.16. Kenagy DN, Bird CT, Webber CM, Fischer JR. Dextroamphetamine use during B-2 combat missions. *Aviat Space Environ Med.* 2004 May;75(5):381-6. PubMed PMID: 15152888.
- MED.17. Não selecionado (duplicidade – com MIL.49).
- MED.18. Tharion WJ, Shukitt-Hale B, Lieberman HR. Caffeine effects on marksmanship during high-stress military training with 72 hour sleep deprivation. *Aviat Space Environ Med.* 2003 Apr;74(4):309-14. PubMed PMID: 12688447.
- MED.19. Wesensten NJ, Belenky G, Kautz MA, Thorne DR, Reichardt RM, Balkin TJ. Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology (Berl).* 2002 Jan;159(3):238-47. Epub 2001 Oct 19. PubMed PMID: 11862356.

MED.20. Lagarde D, Batéjat D, Sicard B, Trocherie S, Chassard D, Enslen M, Chauffard F. Slow-release caffeine: a new response to the effects of a limited sleep deprivation. *Sleep*. 2000 Aug 1;23(5):651-61. PubMed PMID: 10947033.

MED.21. Não selecionado (dupliciade com MIL.34).

MED.22. Baranski JV, Pigeau RA. Self-monitoring cognitive performance during sleep deprivation: effects of modafinil, d-amphetamine and placebo. *J Sleep Res*. 1997 Jun;6(2):84-91. PubMed PMID: 9377538.

MED.23. Pigeau R, Naitoh P, Buguet A, McCann C, Baranski J, Taylor M, Thompson M, MacK I I. Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. I. Effects on mood, fatigue, cognitive performance and body temperature. *J Sleep Res*. 1995 Dec;4(4):212-228. PubMed PMID: 10607161.

MED.24. Lohi JJ, Huttunen KH, Lahtinen TM, Kilpeläinen AA, Muhli AA, Leino TK. Effect of caffeine on simulator flight performance in sleep-deprived military pilot students. *Mil Med*. 2007 Sep;172(9):982-7. PubMed PMID: 17937364.

2 – Busca na bases de dados LILACS, SCIELO e Colaboração Cochrane via BVS

2.1 - Busca LILACS via BVS:

A busca recuperou 0 citações específicas.

2.2 - Busca SCIELO via BIREME:

A busca recuperou 0 citações específicas.

2.3 - Busca na base de dados de ensaios clínicos controlados da Colaboração Cochrane via BIREME:

1 The Cochrane Library (0)

1.1 Revisões Sistemáticas da Cochrane (0)

1.2 Resumos de revisões sistemáticas com qualidade avaliada (0)

1.3 Registro Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL/CCTR) (0)

COC.1. Não selecionado (duplicidade com MIL.32)

3 - Busca em bases de dados militares internacionais (EUA e OTAN) (47 selecionados)

3.1 - Base de dados do Centro de Informações Técnicas em Defesa (DTIC) dos EUA.

BUSCA NO CENTRO DE INFORMAÇÕES TÉCNICAS EM DEFENSA (DTIC), DO DEPARTAMENTO DE DEFESA DOS EUA (DoD). (<http://www.dtic.mil/dtic/>).

Busca atualizada em 03/05/2010

Searched for: **(Caffeine OR Dextroamphetamine OR Modafinil) AND (Sleep Deprivation OR Sustained operations OR Continuous operations OR Fatigue OR Somnolence OR Wakefulness OR Alertness)**

Selecionados:

MIL.1. Air and Space Power Journal - Fall 2008 - "Go Pills in Combat" - Caldwell
 ...speaking, every 24 hours of **sleep deprivation** produces a 25 percent reduction...designed either to enhance available **sleep** opportunities or to sustain performance despite **sleep deprivation**. The strategy of periodically...to use amphetamines in aviation **operations**. The air Force suspended amphetamine...played no part in mishaps during **Operation Desert Storm**. (**Fatigue** contributed to a number of them...of amphetamines for maintaining **alertness** in flight **operations**, and one squadron...
Collection: U.S. Air Force

MIL.2. FSM Mar 03
 Revista Flying Safety Mar 2003 - "Go Pills," Fatigue and Aviator Safety – Caldwell, Brown
 ...itself and the **sleep deprivation** which occurred...**fatigue** from **sleep deprivation**...safety of air **operations**. There were...performance during **sustained operations**...is another **alertness**-promoting...fighting **fatigue** particularly...periods of **continuous wakefulness** (i.e...performed **modafinil** studies...for special **operations** personnel...**sleep** loss on **sustained** cognitive...**Sustained operation** studies...ultrashort **sleep**, 217244...during **sleep deprivation**: effects...performance during **continuous** combat **operations**...efficacy of **modafinil** for sustaining the **alertness** and performance...of aircrew **fatigue** in a sample...Efficacy of **dextroamphetamine** for the maintenance...**sustained wakefulness**. Aviation...
Collection: U.S. Air Force
<http://www.afsc.af.mil/shared/media/document/AFD-071016-116.pdf> - 3.381 MB - 30 JUL 2008

MIL.3. FSM Oct 02
 Revista Flying Safety Oct 2002 - "Fatigue factor for aviators and everybody else" Caldwell
 ...botched as a result of **sleep deprivation**. Why Are We So Tired? Two...**fatigue** are (1) inadequate **sleep** prior to work and/or (2...periods of **wakefulness** (as in **sustained operations**). Although the military, the...performance as long as adequate daily **sleep** is obtained. Instead, the most...while off duty. Sleepiness (**fatigue**) can result either from acute...are suffering from dangerous **alertness** deficits. Is **Fatigue** Worse at Some Times of the Day...of **fatigue** as is the amount of **wakefulness** since the last **sleep** period...
Collection: U.S. Air Force
<http://www.afsc.af.mil/shared/media/document/AFD-071016-107.pdf> - 3.229 MB - 30 JUL 2008

MIL.4. FSM..MAY 99, HIGH-RES
 "Pilot Fatigue Manageable, But Remains Insidious Threat" - MOHLER
 ...disruption of circadian rhythms and **sleep** loss, which resulted in **fatigue** that had adversely affected their performance...The second is the number of **continuous** hours of **wakefulness** prior the incident. The third is...loss and extended periods of **continuous wakefulness**. It should be noted...equivalent of one full night of **sleep**. The captain later described...about that is that...in **sleep**-loss situations, you get people with...naps increase subsequent pilot **wakefulness** and performance on extended...time and vigilance) and higher **alertness** (measured by brain waves and...debilitating effects of in-flight **fatigue** on pilot performance, have established...
Collection: U.S. Air Force
<http://www.afsc.af.mil/shared/media/document/AFD-071016-017.pdf> - 1.446 MB - 07 JUL 2008

MIL.5. Stimulant Use in Extended Flight Operations
 ...Extended Flight **Operations** LT COL RHONDA...completion of **Operation Desert Storm**...that of enhanced **alertness**, with relatively...psychostimulants to combat **fatigue** and boredom...performance of **sleep**-deprived subjects...involved in extended **operations**. 14 First, military...studies comparing **dextroamphetamine** with placebos...performance and **alertness** in fatigued military...night of **sleep deprivation** displayed significant...Performance by **Caffeine** and the Amphetamines...Scopolamine and **Dextroamphetamine**, Aviation Medicine...Workshop on Space **Operation** Applications and...Dexedrine during **Sustained Operations**: A...
Collection: U.S. Air Force
<http://www.airpower.maxwell.af.mil/icles/apj/apj97/spr97/cornum.html> - 9.909 KB - 13 MAR 2010.

Busca em "Technical Reports"

Searched for: (Caffeine OR Dextroamphetamine OR Modafinil) AND (Sleep Deprivation OR Sustained operations OR Continuous operations OR Fatigue OR Somnolence OR Wakefulness OR Alertness)

MIL.6. *Title:* Quantitative Electroencephalographic (QEEG) Data Analysis for the Perf...

Personal Author: Cardillo, Carlos

Corporate Author: ARMY AEROMEDICAL RESEARCH LAB FORT RUCKER AL

Source Code: 404578

Page Count: 63 page(s)

AD Number: ADA485179

Report Date: 01 JUN 2008

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports .

MIL.7. *Title:* The Efficacy of Modafinil for Sustaining Alertness and Simulator Fligh...

Personal Author: Caldwell, John Caldwell, Lynn Smith, Jennifer Alvarado, Lind...

Corporate Author: AIR FORCE RESEARCH LAB BROOKS AFB TX HUMAN EFFECTIVENESS DIR...

Source Code: 435978

Page Count: 100 page(s)

AD Number: ADA420330

Report Date: 01 JAN 2004

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.8. *Title:* Performance Sustainment of Two Man Crews During 87 Hours of Extended W...

Personal Author: Estrada, Arthur Ramiccio, John G Leduc, Patricia A Curry, Ia...

Corporate Author: ARMY AEROMEDICAL RESEARCH LAB FORT RUCKER AL

Source Code: 404578

Page Count: 40 page(s)

AD Number: ADA481844

Report Date: 01 MAY 2008

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.9. Não selecionado (compilação dos estudos MIL. 15, MIL. 20, MIL. 22, MIL. 27 e MIL. 33).

MIL.10. *Title:* A Double-Blind Placebo-Controlled Investigation of the Efficacy of Modafinil for maintaing alertness and performance in sustained military ground operations.

Personal Author: Whitmore, Jeffrey Hickey, Patrick Doan, Brandon Harrison, Ri...

Corporate Author: AIR FORCE RESEARCH LAB BROOKS AFB TX HUMAN EFFECTIVENESS DIR...

Source Code: 435978

Page Count: 24 page(s)

AD Number: ADA454558

Report Date: 01 AUG 2006

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.11. *Title:* AFOSR PRET: Homeostatic & Circadian Regulation of Wakefulness During J...

Personal Author: Dinges, David F Czeisler, Charles A Edgar, Dale M

Corporate Author: PENNSYLVANIA UNIV PHILADELPHIA SCHOOL OF MEDICINE

Source Code: 279150

Page Count: 76 page(s)

AD Number: ADA438896

Report Date: 31 MAY 2005

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified *Collection:* Technical Reports

MIL.12. Não selecionado (duplicidade com MIL.15)

MIL.13. *Title:* Effects of Repeated Doses of Caffeine during 64 Hours of Sleep Deprivation on subsequent recovery sleep.

Personal Author: Kelly, Tamsin Gomez, S Ryman, D McGeoy, S Rubin, R

Corporate Author: SAN DIEGO CA

Source Code: 391642

Page Count: 18 page(s)

AD Number: ADA359343

Report Date: 01 DEC 1998

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.14. *Title:* Homeostatic & Circadian Regulation of Wakefulness During Jet Lag and S...

Personal Author: Dinges, David F Czeisler, Charles A Edgar, Dale M

Corporate Author: PENNSYLVANIA UNIV PHILADELPHIA BOARD OF TRUSTEES

Source Code: 436828

Page Count: 64 page(s)

AD Number: ADA383877

Report Date: 31 MAY 2000

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.15. *Title:* The effects of Modafinil on aviator performance during 40 hours of continuous wakefulness: a simulator study.

Personal Author: Caldwell, John A , Jr Smythe, Nicholas K , III Caldwell, J L...

Corporate Author: ARMY AEROMEDICAL RESEARCH UNIT FORT RUCKER AL

Source Code: 035550

Page Count: 59 page(s)

AD Number: ADA365558

Report Date: 01 JUN 1999

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.16. *Title:* Performance Sustainment of Two Man Crews during 87 Hours of Extended Wakefulness with Stimulants and Napping.

Personal Author: LeDuc, Patricia Rowe, Terry Martin, Christopher Curry, Ian W...

Corporate Author: ARMY AEROMEDICAL RESEARCH LAB FORT RUCKER AL

Source Code: 404578

Page Count: 70 page(s)

AD Number: ADA498120

Report Date: 01 FEB 2009

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.17. *Title:* Critical Knowledge Gaps Concerning Pharmacological Fatigue Countermeasures for sustained and continuous aviation operations.

Personal Author: Saltzgaber, Lee G Miller, James C

Corporate Author: AIR FORCE RESEARCH LAB BROOKS AFB TX HUMAN EFFECTIVENESS DIR...

Source Code: 435978

Page Count: 38 page(s)

AD Number: ADA415449

Report Date: 01 MAY 2003

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.18. *Title:* The Efficacy of Modafinil as an Operational Fatigue Countermeasure Over several days of reduced sleep during a simulated escape and evasion scenario.

Personal Author: Whitmore, Jeffery Doan, Brandon Fischer, Joseph French, Jona...

Corporate Author: AIR FORCE RESEARCH LAB BROOKS AFB TX HUMAN EFFECTIVENESS DIR...

Source Code: 435978

Page Count: 31 page(s)

AD Number: ADA422857

Report Date: 01 APR 2004

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.19. *Title:* The Impact of Caffeine on Cognitive and Physical Performance and Marks...

Personal Author: McLellan, Tom M Bell, Doug G Lieberman, Harris R Kamimori, G...

Corporate Author: ARMY RESEARCH INST OF ENVIRONMENTAL MEDICINE NATICK MA MILIT...

Source Code: 445224

Page Count: 9 page(s)

AD Number: ADA424932

Report Date: 01 JAN 2004

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE 26 - NOT AVAILABLE IN MICROFICHE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.20. *Title:* An In-Flight Investigation of the Efficacy of Dextroamphetamine for the sustainment of helicopter pilot performance.

Personal Author: Caldwell, John A , Jr Caldwell, J L Lewis, J A Jones, Heber ...

Corporate Author: ARMY AEROMEDICAL RESEARCH LAB FORT RUCKER AL

Source Code: 404578

Page Count: 66 page(s)

AD Number: ADA320271

Report Date: 01 DEC 1996

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.21. *Title:* An Overview of the Utility of Stimulants as a Fatigue Countermeasure for aviators.

Personal Author: Caldwell, John

Corporate Author: AIR FORCE RESEARCH LAB BROOKS AFB TX HUMAN EFFECTIVENESS DIR...

Source Code: 435978

Page Count: 24 page(s)

AD Number: ADA413128

Report Date: 01 FEB 2003

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.22. *Title:* Effects of Dextroamphetamine on Helicopter Pilot Performance: A UH-60 simulator study.

Personal Author: Caldwell, Jr , John A Caldwell, J L Crowley, John S Jones, H...

Corporate Author: ARMY AEROMEDICAL RESEARCH LAB FORT RUCKER AL

Source Code: 404578

Page Count: 83 page(s)

AD Number: ADA286290

Report Date: 01 AUG 1994

Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE

Report Classification: U - Unclassified

Collection: Technical Reports

MIL.29. *Title:* Molecular Connections between Arousal and Metabolic Disease: Orexin an...
Personal Author: Benoit, Stephen C
Corporate Author: CINCINNATI UNIV OH
Source Code: 083700
Page Count: 17 page(s)
AD Number: ADA487341
Report Date: 01 APR 2008
Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE
Report Classification: U - Unclassified
Collection: Technical Reports

MIL.30. *Title:* Fatigue and Use of Go/Nogo Pills in F-16 Pilots Subjected to Extraordi...
Personal Author: Schultz, Darlene Miller, James
Corporate Author: AIR FORCE RESEARCH LAB BROOKS AFB TX HUMAN EFFECTIVENESS DIR...
Source Code: 435978
Page Count: 14 page(s)
AD Number: ADA422866
Report Date: 01 APR 2004
Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE
Report Classification: U - Unclassified
Collection: Technical Reports

MIL.31. *Title:* Fighter Pilot Cognitive Effectiveness During Exercise Wolf Safari
Personal Author: Paul, Michel A Gray, Gary W Miller, James C
Corporate Author: DEFENCE RESEARCH AND DEVELOPMENT TORONTO (CANADA)
Source Code: 444784
Page Count: 42 page(s)
AD Number: ADA472968
Report Date: 01 FEB 2007
Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE
Report Classification: U - Unclassified
Collection: Technical Reports

MIL.32. *Title:* The Effect of Caffeinated Tube Food on Cognitive Performance During Fatigue/
circadian desynchronization
Personal Author: Doan, Brandon Hickey, Patrick Fischer, Joseph Miller, James ...
Corporate Author: AIR FORCE RESEARCH LAB BROOKS AFB TX HUMAN EFFECTIVENESS DIR...
Source Code: 435978
Page Count: 31 page(s)
AD Number: ADA430562
Report Date: 01 DEC 2004
Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE
Report Classification: U - Unclassified
Collection: Technical Reports

MIL.33. *Title:* The Efficacy of Dexedrine for the Sustainment of Helicopter Pilot Performance during 64
hours of continuous wakefulness
Personal Author: Caldwell, J A Smythe, N K DeDuc, P A Prazinko, B F Caldwell,...
Corporate Author: ARMY AEROMEDICAL RESEARCH LAB FORT RUCKER AL
Source Code: 404578
Page Count: 68 page(s)
AD Number: ADA356084
Report Date: 01 OCT 1998
Distribution Code: 01 - APPROVED FOR PUBLIC RELEASE
Report Classification: U - Unclassified
Collection: Technical Reports

3.2 - Acesso à Base de dados das Organizações de Pesquisa e Tecnologia da OTAN (NATO RTO)

(Drugs) OR (Caffeine OR Dextroamphetamine OR Modafinil)

São recuperadas 6 citações na busca (05 em Relatórios Técnicos e 01 em Anais de Conferência):

Selecionados:

3.2.1 - AGARD-CP-579 - Neurological Limitations of Aircraft Operations: Human Performance Implications, Apr 1996

MIL.34. Não selecionado (duplicidade – consolidado e republicado de MIL.22 e MIL.27).

MIL.35. CORNUM, K.; CORNUM, R.; STORM, W. **Use of psychostimulants in extended flight operations: a Desert Shield experience.** NATO RTO. AGARD – CP – 579, 1996.

MIL.36. PIGEAU, R.; NAITOH, P. **The effect of Modafinil and Amphetamine on core temperature and cognitive performance using complex demodulation during 64 hours of sustained work.** NATO RTO. AGARD – CP – 579, 1996.

3.2.2 - AGARD-CP-599 - Aeromedical Support Issues in Contingency Operations, Sep 1998

MIL.37. SICARD, P. et al. **Slow release Caffeine : A valid pharmacological countermeasure.** NATO RTO. AGARD –CP-599, 1998.

MIL.38. DOIREAU, D. et al. **Cognitive performance during a 64-hours sleep deprivation: interest of a slow release Caffeine.** NATO RTO. AGARD –CP-599, 1998.

MIL.39. Não selecionado (duplicidade com MIL.20).

MIL.40. JOUVET, M. **Neurobiological Basis of the Pharmacological Management of Sustained Alertness.** NATO RTO. AGARD –CP-599, 1998.

MIL.41. LAGARDE, D. **Pharmacological sleep management interest of Modafinil.** NATO RTO. AGARD –CP-599, 1998.

MIL.42. RAPHEL, C. et al. **Modafinil effects on spatial cognition during 60 hours of sleep deprivation.** NATO RTO. AGARD –CP-599, 1998.

3.2.3 - RTO-MP-031 - Individual Differences in the Adaptability to Irregular Rest-Work Rhythms/Status of the Use of Drugs in Sleep-Wakefulness Management, Mar 2000

MIL.43. Não selecionado (duplicidade com MIL.33).

MIL.44. SICARD, P. et al. **Caffeine to sustain operational fatigue.** NATO RTO. RTO MP -031. 2000.

MIL.45. NICHOLSON, A.; STONE, B. **Hypnotics and stimulants operational settings.** NATO RTO. RTO MP -031. 2000.

MIL.46. LAGARDE, D. **The use of Modafinil in operational settings: individual differences implications.** NATO RTO. RTO MP -031. 2000.

3.2.4 - RTO-TR-014 - Medication for Military Aircrew: Current Use, Issues, and Strategies for Expanded Options , Jun 2001

MIL.47. NICHOLSON, A.; STONE, B.; TURNER, C. **Drugs and Air Operations.** NATO RTO. RTO-TR-014, 2001.

MIL.48. PIERARD, C.; LALLEMENT, G.; LAGARDE D. **Modafinil: A Molecule of Military Interest.** NATO RTO. RTO-TR-014, 2001.

3.2.5 - RTO-EN-016 - Sleep/Wakefulness Management in Continuous/Sustained Operations , Nov 2002

MIL.49. Não selecionado (duplicidade – consolidado e republicado de MIL.20, MIL.22, MIL.27 e MIL.33).

MIL.50. LAGARDE, D.; SICARD, B.; CHAUFFARD, F. ; BEAUMONT, M. **Wakening Substances: Caffeine.** NATO RTO. RTO-EN-016, 2002.

MIL.51. PIGEAU, R. **An Overview of Sleep Deprivation and The Ameliorative Effects of Modafinil.** NATO RTO. RTO-EN-016, 2002.

3.2.6 - RTO-MP-HFM-124 - Strategies to Maintain Combat Readiness during Extended Deployments – A Human Systems Approach, Oct 2005

MIL.52. Não selecionado (duplicidade com MIL.9).

MIL.53. STONE, B. M. et al. **Strategies to Improve Alertness during Extended Deployments.** NATO RTO. HFM-124, 2005.

MIL.54. BEAUMONT, M. **Interest of a Hypnotic/Psychostimulant Combination for Maintaining Alertness and Performance in a Context of Continuous Operations.** NATO RTO. HFM-124, 2005.

MIL.55. KLÖPPING, W. et al. **Efficacy of Modafinil and Caffeine to Counteract Hypnotic Induced Sleepiness during Sustained Operations.** NATO RTO. HFM-124, 2005.

AVALIAÇÃO CRÍTICA DAS BUSCAS EM BASES DE DADOS ELETRÔNICAS

Os estudos inicialmente selecionados (**68** trabalhos) sofreram uma avaliação crítica de modo a avaliar rigorosamente os critérios de inclusão e verificar aspectos da qualidade dos estudos quanto ao tipo de intervenção e aleatoriedade e sigilo na alocação.

Dos estudos selecionados, após a avaliação crítica, foram considerados como incluídos **14** estudos e excluídos **54** trabalhos.

- **TRABALHOS INCLUÍDOS**

1. Medline via Pubmed: **02 trabalhos** - MED.3 e MED.24.
2. Bases de dados militares (DTIC)/ DoD e NATO RTO) **12 trabalhos** – MIL.6, MIL.7, MIL.8, MIL.15, MIL.16, MIL.20, MIL.22, MIL.23, MIL.24, MIL.27, MIL.32 e MIL.33.

- **TRABALHOS EXCLUÍDOS**

1. Medline via Pubmed: **19 trabalhos** - MED.1, MED.2, MED. 4, MED.5, MED. 6, MED.7, MED. 8, MED. 9, MED. 10, MED. 11, MED. 12, MED. 14, MED. 15, MED.16, MED. 18, MED. 19, MED. 20, MED. 22 e MED. 23;
2. Bases de dados militares (DTIC)/ DoD e NATO RTO) **35 trabalhos** – MIL.1, MIL.2, MIL.3, MIL. 4, MIL.5, MIL.10, MIL.11, MIL.13, MIL.14, MIL.17, MIL.18, MIL.19, MIL.21, MIL.26, MIL.28, MIL.29, MIL.30, MIL.31, MIL.35, MIL.36, MIL.37, MIL.38, MIL.40, MIL.41, MIL.42, MIL.44, MIL.45, MIL. 46, MIL. 47, MIL. 48, MIL.50, MIL. 51, MIL. 53, MIL.54 e MIL.55.

Apêndice 3 – Resultados dos dados extraídos dos trabalhos incluídos

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: **MED.3 - Ramsey et al (2008)** _____ Data: 18 /08 /2010

Ramsey CS, Werchan PM, Isdahl WM, Fischer J, Gibbons JA. **Acceleration tolerance at night with acute fatigue and stimulants.** Aviat Space Environ Med. 2008 Aug;79(8):769-73. PubMed PMID: 18717116.

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA (POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS GERAIS)

FÁRMACOS AVALIADOS: dextroamphetamine 10 mg, modafinil 200 mg, methylphenidate 10 mg e pemoline 37.5 mg

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	10 M	10	10 M	10
Reações adversas/ Efeitos colaterais gerais - Não avaliados				

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental				Grupo controle	
	N	Média / DP			N	Média / DP
Avaliações subjetivas: Escala de dificuldade de Likert (1 a 10)						
Avaliação da "G-tolerância": avaliação do grau de dificuldade percebido para o esforço frente a manobra "G-forçada" (perfis GOR: +5,9 a +6.2 Gz; ROR relaxado: +4,0 a 4.5 Gz; ROR esforço: + 6.4 a +7.0 Gz)	10	Dex	Met	Pem	Mod	Placebo
		6,8 DP 2,0 P=0,168	5,9 DP 1,1 P=0,012	6,7 DP 1,5 P=0,066	6,6 DP 1,6 P=0,022	10 7,4 DP 1,5

Legenda:

Dex - Dextroanfetamina
Met – Metilfenidato
Pem – Pemolina
Mod - Modafinil
N = tamanho da amostra
DP = desvio-padrão.

OBS: o maior grau de dificuldade atribuído ao grupo controle (placebo) só é estatisticamente significativo quando comparado aos resultados de metilfenidato e modafinil ($P= 0.012$ e 0.022)

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: **MED.24 - Lohi et al (2007)**

Data: 03/09 /2010

Lohi JJ, Huttunen KH, Lahtinen TM, Kilpeläinen AA, Muhli AA, Leino TK. **Effect of caffeine on simulator flight performance in sleep-deprived military pilot students.** Mil Med. 2007. Sep;172(9):982-7.

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACO AVALIADO: CAFÉINA 200 mg**VARIÁVEIS DICOTÔMICAS**

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	07 M	13 M	06 M	13 M

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Medida de funções fisiológicas						
Temperatura Corporal (axilar)	7	35,5	0,26	5	35,1	0,32

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas de vôo simulado – Aeronave BAe MK51						
Avaliações em escala VAS (visual analog scale) comparadas com o escore de uma etapa inicial para determinação de valores basais						
Score de Consciência situacional	7	-0,8	3,63	6	1,4	4,45
Erro de localização de aeronave inimiga (diferença em graus)		-1,6	2,30		-2,6	2,79
Score de manutenção da altitude		10,4	6,73		6,8	7,26
Score de performance de vôo em sistema de pouso por aparelhos (ILS) (instrument landing system)		0,0	10,27		-5,0	3,46
Score em procedimentos de emergência		2,8	5,58		5,2	7,32
2 - Avaliações subjetivas						
Avaliação de sonolência – escala de Stanford	7	2,69	0,98	6	2,5	1,0
Medidas de impulsividade e excesso de auto-confiança	7	8,4	8,76	6	0,60	2,80

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: **MIL.6 - Cardillo (2008)**

Data: 19/08/2010

CARDILLO, C Quantitative Electroencephalographic (QEEG) Data Analysis for the Performance Sustainment of Two Man Crews Throughout 87 Hours of Extended Wakefulness with Stimulants (Dextroamphetamine, Caffeine, Modafinil) and Napping. U.S. Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL 2008-11. June 2008

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACOS AVALIADOS: cafeína 200 mg, dextroanfetamina 5 mg e modafinil 100 mg

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	Cafeína: 06 M Dextroanfetamina: 08 M Modafinil: 08 M	22	Placebo: 06 M	06

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Avaliação de efeitos na funcionalidade do SNC – Eletroencefalografia quantitativa						
Mapeamento cerebral dinâmico						
Score médio de mudança nas atividades cerebrais ao longo de 58 horas de vigília						
Atividade em ondas delta (1.3 a 3.5 Hz)						
Tendência crescente						
Cafeína	06	7,71	7,92	06	30,29	18,35
Dextroanfetamina	08	20,00	17,01			
Modafinil	08	15,50	13,60			
Atividade em ondas theta (3.5 a 7.5 Hz)						
Tendência crescente						
Cafeína	06	-0,74	2,6	06	-1,38	2,91
Dextroanfetamina	08	-1,98	2,13			
Modafinil	08	1,98	2,67			
Atividade em ondas alpha (7.5 a 13.0 Hz)						
Tendência decrescente						
Cafeína	06	-6,67	4,05	06	-13,00	4,58
Dextroanfetamina	08	-16,17	6,86			
Modafinil	08	-8,75	5,48			
Atividade em ondas beta (acima de 13.0 Hz)						
Tendência decrescente						
Cafeína	06	3,06	2,58	06	0,77	4,34
Dextroanfetamina	08	6,44	1,76			
Modafinil	08	0,60	2,58			

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: [MIL.7 - Caldwell et al \(2004\)](#)

Data: 22 /09 /2010

[CALDWELL, J et al. The efficacy of Modafinil for sustaining alertness and simulator flight performance in F-117 pilots during 37 hours of continuous wakefulness. AFRL/ HE. Jan 2004.](#)

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACO AVALIADO: MODAFINIL 100 mg**VARIÁVEIS DICOTÔMICAS**

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	10 M	10	10 M	10
Reações adversas/ Efeitos colaterais gerais				
Levantamento de sintomas colaterais				
Sentimento de drogado	3		3	
Tontura	1		0	
Perda na coordenação	2	5	2	5
Náusea	1		0	
Vertigem	0		1	
Confusão	1		2	
Cefaléia	1		3	

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Avaliação de efeitos nos sistemas sensoriais "visuais e vestibulares" (4 níveis)						
Avaliação óculo-motora (Varredura de segurança no local de trabalho - FIT) – variação % em relação à linha base						
Diâmetro da pupila	10	1,5	n/c	10	-4,7	n/c
Amplitude de constrição da pupila		n/s			n/s	
Latência de constrição da pupila		0,6	n/c		0,6	n/c
Velocidade sacádica		-0,25	n/c		-4,75	n/c
Medida de funções fisiológicas						
Dados eletroencefalográficos						
Atividade delta	10	19,33	7,572	10	117,0	45,53
Atividade teta		14,67	9,504		109,07	15,805
Atividade alfa		n/s			n/s	

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância						
1.1 - Processamento matemático (% erros)						
Tempo de reação para respostas certas	10	n/s		10	n/s	
Acerto de respostas						
Acurácia						
Ritmo/ rendimento						
1.2 - Bateria de testes multi- atributo (MTAB) (% erros)						
Comunicações	10	50,0	33,665	10	191,25	110,93
Acompanhamento de sistemas		n/s			n/s	
Acompanhamento de combustíveis		n/s			n/s	
Rastreamento instável		38,75	19,738		84,75	44,131
2 – Testes de performance: desempenho de tarefas de vôo simulado (erro % em relação à linha base)						
Subida em linha reta	10	31,25	23,229	10	62,50	25,577
Descida em linha reta		39,75	12,393		89,38	15,574
Curva ascendente à esquerda		34,75	13,696		105,0	30,746
Curva à esquerda 360		7,50	8,696		100,5	75,279
Curva descendente à direita		39,75	8,808		75,25	23,852
Curva à direita 360		21,50	4,655		59,75	21,203
Vôo reto e nivelado		16,75	9,465		60,50	21,063
Curvas ascendente/ descendente		37,24	11,252		90,12	27,298
Performance geral de vôo		27,0	6,733		82,0	28,083
3 - Avaliações subjetivas						
3.1 - Perfil do estado de humor (PMOS) % em relação à linha base						
Tensão/ ansiedade	10	n/s		10	n/s	
Depressão/ desânimo		21,0	7,616		135,0	124,3
Raiva/ hostilidade (aumento)		4,09	n/c		42,9	n/c
Vigor/ atividade (queda)		26,82	n/c		45,52	n/c
Fadiga/ inércia (aumento)		252,5	99,121		520,0	200,67
Confusão/ espanto		n/s			n/s	
3.2 – Escala analógico-visual (VAS)						
Redução no estado de alerta	10	22,68	n/d	10	40,81	n/d
Redução na energia		30,34	n/d		49,6	n/d
Ansiedade		n/s			n/s	
Irritabilidade		n/s			n/s	
Nervosismo		n/s			n/s	
Sonolência		n/s			n/s	
Redução na confiança		16,44	n/d		28,77	n/d
Loquacidade		n/s			n/s	

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão; n/c = não coletado; n/s = resultado estatisticamente não significativo.

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: **MIL.8 - Estrada et al (2008)**

Data: 22 /09 /2010

ESTRADA, A et al. **Performance Sustainment of Two Man Crews during 87 Hours of Extended Wakefulness with Stimulants (Dexedrine, Caffeine, Modafinil) and Napping: Analysis of Aircrew Performance during In-Flight Emergency Situations.** U.S. Army Aeromedical Research Laboratory. USAARL 2008-09 12 May 2008

FÁRMACOS AVALIADOS: DEXTROANFETAMINA, CAFEÍNA E MODAFINIL

AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA (EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Testes de performance de voo simulado						
1 – Avaliação de tempo de resposta frente a situações de emergência (segundos)						
Cafeína	8	2,31		8	2,00	
Dextroanfetamina	8	1,41				
Modafinil	8	2,19				
2 – Score de performance por manobra (N= nº manobras) – simulador aeronave helicóptero UH-60						
Cafeína			Placebo			
Altitude	24	64,32	13,09	22	66,80	16,69
Velocidade do ar (Airspeed)	24	80,42	11,99	22	86,02	11,68
Arco DME	23	81,72	12,55	22	85,59	10,78
Pontuação total de manobras	23	75,66	9,62	22	79,47	8,97
Altitude RSME	24	34,51	20,03	22	29,66	17,34
Airspeed RMSE	24	2,76	1,90	22	1,92	1,20
RMSE arco DME	23	0,13	0,092	22	0,097	0,069
Taxa de Avaliação	16	2,88	1,204	20	4,00	1,686
Dextroanfetamina						
Altitude	24	70,18	13,60			
Velocidade do ar (Airspeed)	24	82,45	20,08			
Arco DME	24	84,11	20,33			
Pontuação total de manobras	24	78,91	15,19			
Altitude RSME	24	40,09	57,57			
Airspeed RMSE	24	3,34	4,62			
RMSE arco DME	24	0,173	0,48			
Taxa de Avaliação	17	3,47	1,179			
Modafinil						
Altitude	24	69,63	16,14			
Velocidade do ar (Airspeed)	24	84,13	13,00			
Arco DME	24	90,71	11,54			
Pontuação total de manobras	24	81,49	7,52			
Altitude RSME	24	25,93	13,65			
Airspeed RMSE	24	2,038	1,21			
RMSE arco DME	24	0,071	0,061			
Taxa de Avaliação	16	3,44	0,964			

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: [MIL.15 - Caldwell et al \(1999\)](#)

Data: 23 /09 /2010

Caldwell. et al. The effects of Modafinil on aviator performance during 40 hours of continuous wakefulness: a simulator study. USAARL. Report No 99-17. Junho 1999.

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA (POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS GERAIS)

FÁRMACO AVALIADO: MODAFINIL 200 mg

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	6 M	6	6 M	6
Reações adversas / Efeitos colaterais gerais				
Tontura	3	6	1	6
Náusea	4		1	
Vertigem	4		1	
Confusão	3		0	
Cefaléia	2		2	

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle						
	N	Média	DP	N	Média	DP				
Medida de funções fisiológicas										
Dados eletroencefalográficos – ativação do SNC										
Atividade delta	6	5,9	1,341	6	10,0	6,324				
Atividade teta		18,0	7,589		25,2	12,432				
Atividade alfa		-	-		-	-				
Atividade beta		-	-		-	-				
Medida dos sinais vitais										
Temperatura oral (°F)	6	97,7	0,45	6	97,2	0,48				
Pulso (ritmo cardíaco)		75,0	3,74		68,7	2,82				
Pressão sistólica		129,3	2,70		125,4	2,03				
Pressão diastólica		80,4	1,82		77,1	2,54				
Polissonografia – qualidade do sono de recuperação										
Tempo de início do sono (min)	6	5,0	-	6	3,0	-				
Eficiência do sono (% tempo de sono/ tempo deitado)		90,0	-		95,0	-				
Alterações na arquitetura do sono (% tempo por estágio do sono)		6	8,0		-	6	6,0			
Fase 1								54,0	-	52,0
Fase 2								9,0	-	11,0
Fase 3	6,0			-				7,0		
Fase 4	23,0	-	24,0	-						
Fase REM										

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância						
Processamento cognitivo						
1.1 Desktop flight simulator	6	n/s		6	n/s	
1.2 - Bateria de testes multi- atributo (MTAB) (tempo de respostas)						
Comunicações	6	n/s		6	n/s	
Gerenciamento de recursos		n/s			n/s	
Monitoramento de sistemas:						
Tempo de reação a luzes		1,64	0,054		2,36	0,385
Tempo de reação ao teclado		4,82	0,164		5,82	0,476
Desvio-padrão – teste luzes		1,06	0,055		1,90	0,50
Erros tempo de excedido	2,80	1,151	7,20	3,581		
Rastreamento	32,5	1,768	61,0	13,874		
2 – Testes de performance: desempenho de tarefas de vôo simulado (% em relação à linha base)						
Vôo reto e nivelado	06	100,96	0,539	06	95,90	2,693
Subida		n/s			n/s	
Descida		108,29	2,385		88,81	4,419
Curva à esquerda padrão		101,65	0,651		96,35	2,843
Curva à direita padrão		102,82	3,591		96,51	2,098
Curva descendente à esquerda		-	-		-	-
3 - Avaliações subjetivas						
3.1 - Perfil do estado de humor (PMOS)						
Tensão/ ansiedade	6	n/s		6	n/s	
Depressão/ desânimo		n/s			n/s	
Raiva/ hostilidade		n/s			n/s	
Vigor/ atividade		12,0	2,702		7,42	1,686
Fadiga/ inércia		7,58	3,368		12,83	2,206
Confusão/ espanto		3,2	0,607		4,93	1,184
3.2 – Escala analógico-visual (VAS)						
Estado de alerta	6			6		
Ansiedade		n/s			n/s	
Energia		47,0	16,577		27,66	8,041
Confiança		72,33	5,428		53,33	6,022
Irritabilidade		n/s			n/s	
Nervosismo		n/s			n/s	
Sonolência		37,33	15,577		64,66	9,770
Loquacidade		55,67	7,528		38,67	8,548

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão; n/s = resultado estatisticamente não significante.

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: **MIL.16 - Le Duc et al (2009)**

Data: 20 /08 /2010

Le Duc et al. **Performance Sustainment of Two Man Crews during 87 Hours of Extended Wakefulness with Stimulants and Napping**. USAARL 2009-04. Fevereiro de 2009

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACOS AVALIADOS: cafeína 200 mg, dextroanfetamina 5 mg e modafinil 100 mg

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	Cafeína: 08 M Dextroanfetamina: 08 M Modafinil: 08 M	24	Placebo: 08 M	08

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Medidas fisiológicas						
1 - Sinais vitais (diferenças da linha base)						
Temperatura oral (°F)						
Cafeína	8	-0,24	0,515	8	-0,47	0,355
Dextroanfetamina	8	-0,30	0,499			
Modafinil	8	-0,26	0,555			
Ritmo cardíaco (BPM)						
Cafeína	8	-4,13	3,514	8	-0,13	3,047
Dextroanfetamina	8	+5,00	4,875			
Modafinil	8	+4,78	4,175			
Pressão sistólica (mm Hg)						
Cafeína	8	+4,78	4,155	8	0,66	3,097
Dextroanfetamina	8	-0,19	3,065			
Modafinil	8	+3,47	3,784			
Pressão diastólica (mm Hg)						
Cafeína	8	+3,06	3,549	8	+0,69	3,864
Dextroanfetamina	8	+1,81	1,999			
Modafinil	8	+0,50	2,751			
2 – Pupilometria (diferenças da linha base)						
Diâmetro máximo pupilar						
Cafeína	8	-0,067	-	8	-0,180	-
Dextroanfetamina	8	+0,267	-			
Modafinil	8	+0,05	-			
Diâmetro mínimo pupilar						
Cafeína	8	-0,070	-	8	-0,160	
Dextroanfetamina	8	+0,100	-			
Modafinil	8	+0,060	-			
3 – Polissonografia						
Efeito nos cochilos de 2 horas: tempo por fase do sono (minutos)						
Efeito nos cochilos – Estágio 1 do sono						
Cafeína	8	6	-	8	9	-
Dextroanfetamina	8	5	-			
Modafinil	8	9	-			
Efeito nos cochilos – Estágio 2 do sono						
Cafeína	8	34	-	8	29	-
Dextroanfetamina	8	30	-			
Modafinil	8	35	-			
Efeito nos cochilos – Estágio SWS do sono						
Cafeína	8	70	-	8	71	-
Dextroanfetamina	8	80	-			
Modafinil	8	57	-			

Efeito nos cochilos – Estágio REM do sono						
Cafeína	8	10	-	8	11	-
Dextroanfetamina	8	5	-			
Modafinil	8	19	-			
Efeito na recuperação do sono: diferença em minutos do sono basal						
Efeito na recuperação do sono – Estágio 1 do sono						
Cafeína	8	-8	-	8	-12	-
Dextroanfetamina	8	-11	-			
Modafinil	8	-12	-			
Efeito na recuperação do sono – Estágio 2 do sono						
Cafeína	8	+4	-	8	-4	-
Dextroanfetamina	8	+1	-			
Modafinil	8	-3	-			
Efeito na recuperação do sono – Estágio SWS do sono						
Cafeína	8	+4	-	8	+7	-
Dextroanfetamina	8	+5	-			
Modafinil	8	+9	-			
Efeito na recuperação do sono – Estágio REM do sono						
Cafeína	8	1	-	8	+9	-
Dextroanfetamina	8	+5	-			
Modafinil	8	+6	-			

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Avaliação de efeitos da privação do sono						
4 - Repeated Tests of Sustained Wakefulness (RTSW) – tempo (seg) necessário para o estágio 2 do sono						
Cafeína	08	285	155,66	08	162	114,26
Dextroanfetamina	08	355	190,02			
Modafinil	08	250	110,81			
5 – Simulator Sickness Questionnaire (SSQ) – diferenças da linha base						
Nausea						
Cafeína	8	+15,00	8,246	8	+12,67	6,343
Dextroanfetamina	8	+6,39	4,629			
Modafinil	8	+7,94	5,846			
Visomotores (tontura)						
Cafeína	8	+19,44	7,031	8	+23,83	13,236
Dextroanfetamina	8	+14,78	11,679			
Modafinil	8	+17,72	11,297			
Desorientação (confusão)						
Cafeína	8	+15,67	6,970	8	+16,28	9,479
Dextroanfetamina	8	+9,55	7,868			
Modafinil	8	+5,22	4,278			
Severidade dos sintomas totais						
Cafeína	8	+19,44	7,671	8	+21,76	9,750
Dextroanfetamina	8	+12,50	9,148			
Modafinil	8	+12,61	8,431			

**VALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Avaliação nos efeitos da privação do sono						
1 - Profile of Mood States (POMS) – scores da diferença da linha base						
Tensão/ ansiedade						
Cafeína	8	2,62	1,100	8	1,85	0,767
Dextroanfetamina	8	2,15	1,07			
Modafinil	8	1,28	0,856			
Raiva/ hostilidade						
Cafeína	8	-0,42	0,532	8	0,875	0,433
Dextroanfetamina	8	-0,09	0,239			
Modafinil	8	-0,29	0,156			
Depressão/ desânimo						
Cafeína	8	0,433	0,678	8	0,592	0,472
Dextroanfetamina	8	-0,05	0,162			
Modafinil	8	0,042	0,197			
Vigor/ atividade						
Cafeína	8	-6,166	1,512	8	-3,875	1,848
Dextroanfetamina	8	-4,25	2,973			
Modafinil	8	-3,292	1,698			

Fadiga/ inércia							
	Cafeína	8	6,167	2,269	8	7,625	2,586
	Dextroanfetamina	8	3,083	2,324			
	Modafinil	8	4,0	2,532			
Confusão/ desorientação							
	Cafeína	8	1,554	0,704	8	0,533	0,201
	Dextroanfetamina	8	1,229	0,827			
	Modafinil	8	0,754	0,845			
2 - Visual Analog Scale (VAS) – Score da diferença da linha base.							
Estado de alerta							
	Cafeína	8	-22,29	7,168	8	-27,875	7,589
	Dextroanfetamina	8	-8,875	8,290			
	Modafinil	8	-11,0	6,915			
Energia							
	Cafeína	8	-26,67	9,054	8	-18,583	8,084
	Dextroanfetamina	8	-14,50	11,389			
	Modafinil	8	-13,54	6,468			
Confiança							
	Cafeína	8	-16,00	5,576	8	-15,083	3,449
	Dextroanfetamina	8	-8,167	4,764			
	Modafinil	8	-9,833	4,764			
Agitação							
	Cafeína	8	17,66	7,303	8	7,750	3,864
	Dextroanfetamina	8	4,08	2,429			
	Modafinil	8	2,58	2,021			
Sonolência							
	Cafeína	8	30,08	14,835	8	40,58	8,959
	Dextroanfetamina	8	15,33	17,783			
	Modafinil	8	34,17	18,761			
Ansiedade							
	Cafeína	8	3,11	4,651	8	7,75	4,353
	Dextroanfetamina	8	4,75	3,908			
	Modafinil	8	-0,58	2,198			
Irritabilidade							
	Cafeína	8	2,78	5,806	8	8,89	8,877
	Dextroanfetamina	8	-4,17	2,229			
	Modafinil	8	0,11	3,708			
Loquacidade							
	Cafeína	8	-14,17	5,216	8	-0,78	9,509
	Dextroanfetamina	8	-9,78	8,613			
	Modafinil	8	+2,555	7,106			
Testes de performance cognitiva							
3 – Psychomotor Vigilance Task (PVT)							
Tempo de médio de reação – diferença da linha base							
	Cafeína	8	+53,33	31,622	8	+109,44	77,114
	Dextroanfetamina	8	+45,00	38,487			
	Modafinil	8	+82,78	57,233			
4 – Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)							
RTI - Tempo de reação simples							
	Cafeína	8	+64,28	59,120	8	+55,71	58,838
	Dextroanfetamina	8	+27,14	20,972			
	Modafinil	8	+80,00	41,231			
RTI - Tempo de reação em teste de 5 escolhas							
	Cafeína	8	+38,57	17,728	8	+84,28	56,820
	Dextroanfetamina	8	+48,42	33,525			
	Modafinil	8	+57,14	46,445			
RTI - Tempo simples de movimento							
	Cafeína	8	+24,28	41,676	8	-5,71	46,227
	Dextroanfetamina	8	+21,71	34,788			
	Modafinil	8	+17,14	14,380			
Memória visual (combinação – “match to sample”) – correção/ acertos (diferença % da linha base)							
	Cafeína	8	0,50	1,291	8	-2,12	1,11
	Dextroanfetamina	8	-2,25	0,288			
	Modafinil	8	-2,12	1,436			
Memória visual (combinação – “match to sample”) – latência (diferença da linha base – milissegundos)							
	Cafeína	8	125	95,743	8	675	1062,62
	Dextroanfetamina	8	-25	170,783			
	Modafinil	8	250	300,0			
RVP – Processamento rápido de informações visuais (acertos – diferença da linha base)							
	Cafeína	8	-0,175	1,384	8	-3,87	2,322
	Dextroanfetamina	8	-0,75	0,957			
	Modafinil	8	-0,875	1,031			

RVP – Processamento rápido de informações visuais (perdas – diferença da linha base)						
Cafeína	8	0,25	1,322	8	4,00	2,483
Dextroanfetamina	8	0,75	0,957			
Modafinil	8	0,875	1,250			
RVP – Processamento rápido de informações visuais (alarmes falsos)						
Cafeína	8	-0,25	1,859	8	0,55	0,443
Dextroanfetamina	8	0,0	0,283			
Modafinil	8	0,46	0,492			
RVP – Processamento rápido de informações visuais (rejeições – diferença da linha base)						
Cafeína	8	3,00	4,103	8	-5,00	5,099
Dextroanfetamina	8	3,25	2,363			
Modafinil	8	1,87	2,897			
RVP – Processamento rápido de informações visuais (latência – diferença da linha base – milissegundos)						
Cafeína	8	39,50	34,073	8	72,50	46,637
Dextroanfetamina	8	23,25	28,087			
Modafinil	8	6,25	9,605			
RVP – Processamento rápido de informações visuais (sensibilidade)						
Cafeína	8	-0,005	0,024	8	-0,061	0,027
Dextroanfetamina	8	-0,015	0,021			
Modafinil	8	-0,006	0,015			
5 – Teste de sensibilidade espacial - SOC - Stockings of Cambridge						
Nº de tarefas resolvidas em número mínimo de movimentos						
Cafeína	8	0,225	0,499	8	0,625	0,320
Dextroanfetamina	8	0,275	0,573			
Modafinil	8	0,50	0,868			
6 – Testes de tarefas de voo – consciência situacional - WOMBAT						
Testes individuais – score da diferença da linha base						
Rotação – figura 3D						
Cafeína	8	-1,93	0,848	8	-0,48	0,958
Dextroanfetamina	8	-2,38	0,749			
Modafinil	8	-0,27	0,726			
Locação de quadrantes						
Cafeína	8	-0,45	0,234	8	+0,20	0,289
Dextroanfetamina	8	-0,20	0,328			
Modafinil	8	-0,67	0,150			
Cancelamento de dígito						
Cafeína	8	-0,24	0,263	8	+0,01	0,397
Dextroanfetamina	8	-0,74	0,489			
Modafinil	8	-0,44	0,484			
Testes de duplas						
Rotação – figura 3D						
Cafeína	8	0,13	0,441	8	0,15	0,356
Dextroanfetamina	8	0,82	0,922			
Modafinil	8	0,78	0,553			
Locação de quadrantes						
Cafeína	8	-0,37	0,338	8	-0,03	0,361
Dextroanfetamina	8	-0,15	0,266			
Modafinil	8	-0,53	0,350			
Cancelamento de dígito						
Cafeína	8	-0,08	0,211	8	0,03	0,169
Dextroanfetamina	8	-0,08	0,271			
Modafinil	8	-0,37	0,326			
Score de rastreamento em dupla						
Cafeína	8	1,33	0,876	8	0,83	2,206
Dextroanfetamina	8	-1,08	2,437			
Modafinil	8	1,83	1,125			
Testes de performance de voo simulado						
Sobrevôo (diferença da linha base - rms error)						
Cafeína	8	2,45	3,984	8	0,64	2,460
Dextroanfetamina	8	5,73	5,021			
Modafinil	8	-4,91	3,88			
Decolagem						
Cafeína	8	-1,59	1,921	8	1,95	1,106
Dextroanfetamina	8	-4,59	2,663			
Modafinil	8	-2,23	2,893			

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: **MIL.20 - Caldwell et al (1996)** _____ Data: 30 /09 /2010Caldwell et al. **An In-Flight Investigation of the Efficacy of Dextroamphetamine for the sustainment of helicopter pilot performance.** USASRL. Report No 97-05. Dezembro de 1996

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACO AVALIADO: Dextroanfetamina 10 mg**VARIÁVEIS DICOTÔMICAS**

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	10 M	10	10 M	10
Reações adversas/ Efeitos colaterais gerais				
	n/c			

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Medida de funções fisiológicas						
Dados eletroencefalográficos – ativação do SNC						
Atividade delta	10	n/s		10	n/s	
Atividade teta		16,90	3,832		25,90	5,904
Atividade alfa		28,88	5,625		21,63	4,716
Atividade beta		n/s			n/s	
Medida dos sinais vitais						
Temperatura oral (°F)	10	n/c		10	n/c	
Pulso (ritmo cardíaco)		72,42	4,889		65,50	2,504
Pressão sistólica		136,08	4,582		128,08	3,315
Pressão diastólica		77,58	3,554		71,75	1,712
Polissonografia – qualidade do sono de recuperação						
Tempo de início do sono (seg)	10	106,0	-	10	65,0	-
Tempo latente para o 1º estágio REM (min)		4,0	-		2,2	-
Alterações na arquitetura do sono (% tempo por estágio do sono)						
Fase 1		5,0			3,0	
Fase 2		52,5	-		46,0	-
Fase 3		10,0			10,0	
Fase 4		12,5			12,5	
Fase REM	20,0		28,5			

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância						
Processamento cognitivo						
1.1 - Desktop flight simulator	10	n/s		10	n/s	
1.2 - Bateria de testes multi- atributo (MTAB) (nº de erros)						
Comunicações	10	1,16	0,336	10	1,66	0,622
Gerenciamento de recursos		n/s			n/s	
Monitoramento de sistema		3,58	0,965		7,82	1,519
Rastreamento (RMS dos erros)		33,60	2,608		57,80	11,166
1.3 - Ativação cortical: CFF (Critical Fusion Frequency - frequência de fusão crítica por cintilação)						
Média de valores em ascensão e descida (frequência - Hz)	10	39,50	2,122	10	39,05	0,636
2 – Testes de performance: desempenho de tarefas de vôo real em aeronave UH-60 (RMS erro)						
Vôo reto e nivelado (erro na aproximação)	10	1,56	0,143	10	1,97	0,377
Subida (erro no controle vertical da velocidade)		164,0	5,657		166,0	19,799
Descida		n/s			n/s	
Curva à esquerda padrão (erro no controle airspeed)		3,25	0,212		3,55	0,778
Curva à direita padrão (erro na rolagem)		1,65	0,229		1,96	0,557
Curva descendente à esquerda (erro na velocidade vertical) (erro na rolagem)		2,42 219,40	0,321 4,669		3,08 268,0	0,572 52,154
Aproximação ILS (erros / desvios)		0,24	0,034		0,24	0,048
(Erros na planagem)		0,28	0,024		0,31	0,073
3 - Avaliações subjetivas						
3.1 - Perfil do estado de humor (PMOS)						
Tensão/ ansiedade	10	n/s		10	n/s	
Depressão/ desânimo		1,54	0,516		2,44	0,787
Raiva/ hostilidade		n/s			n/s	
Vigor/ atividade		17,57	3,735		10,79	2,736
Fadiga/ inércia		6,71	2,447		11,77	3,455
Confusão/ espanto		3,46	1,485		5,73	1,636

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão; n/c = não coletado; n/s = resultado estatisticamente não significativo.

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: **MIL.22 - Caldwell et al (1994)** _____ Data: 02 /09 /2010Caldwell et al. **Effects of Dextroamphetamine on Helicopter Pilot Performance: A UH-60 simulator study**. USAARL. Report No 94-43. Agosto de 1994.

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACO AVALIADO: Dextroanfetamina 10 mg**VARIÁVEIS DICOTÔMICAS**

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	6 M	6	6 M	6
Reações adversas/ Efeitos colaterais gerais				
	n/c			

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Medida de funções fisiológicas						
Dados eletroencefalográficos – ativação do SNC						
Atividade delta	5	6,00	1,414	5	8,25	3,304
Atividade teta		10,75	3,775		16,50	7,011
Atividade alfa		13,30	7,616		14,20	6,562
Olhos abertos		26,90	11,455		25,40	6,867
Olhos fechados		n/s			n/s	
Atividade beta						
Medida dos sinais vitais						
Temperatura oral (°F)	6	97,56	0,328	6	97,28	0,385
Pulso (ritmo cardíaco)		69,61	6,408		62,56	3,042
Pressão sistólica		128,65	4,355		120,96	3,843
Pressão diastólica		71,76	1,852		68,26	1,923
Polissonografia – qualidade do sono de recuperação						
Tempo de início do sono (min)	6	4,2	-	6	3,5	-
Tempo acordado durante o período de sono (%)		0,2	-		0,0	-
Tempo com movimentos durante o período de sono (%)		11,7	-		6,2	-
Alterações na arquitetura do sono (% tempo por estágio do sono)						
Fase 1	7,6		4,7			
Fase 2	58,3		53,0	-		
Fase 3	-	-	-	-		
Fase 4	-	-	-	-		
Fase REM	-	-	-	-		

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância						
Processamento cognitivo						
1.1 - Desktop flight Simulator (score no Microsoft Flight simulator)	6	n/s		6	n/s	
1.2 - Bateria sintética de tarefas de trabalho						
Teste de Sternberg	6	n/s		6	n/s	
Testes aritméticos		n/s			n/s	
Tarefas de monitoramento visual		n/s			n/s	
Tarefas de monitoramento auditivo		n/s			n/s	
2 – Testes de performance: desempenho de tarefas de voo simulado – simulador de aeronave UH-60						
Pairar em voo reto	6	n/d		6	n/d	
Curvas em voo nivelado		n/s			n/s	
Navegação em baixa altura		n/d			n/d	
Voo reto e nivelado (RMS erro no controle de altitude)		16,25	3,291		26,25	10,567
Subida		n/d			n/d	
Descida (RMS taxa de erro)		127,33	17,815		208,33	52,293
Curva à esquerda padrão		n/d			n/d	
Curva à direita padrão (RMS taxa de erro)		15,0	3,674		18,6	4,393
Curva descendente à esquerda (RMS taxa de erro)		0,74	0,198		1,004	0,203
Formação de fuga		n/s			n/s	
Formação escalonada à esquerda	n/s		n/s			
3 - Avaliações subjetivas						
3.1 - Perfil do estado de humor (PMOS)						
Tensão/ ansiedade	6	n/s		6	n/s	
Depressão/ desânimo		n/s			n/s	
Raiva/ hostilidade		n/c			n/c	
Vigor/ atividade		17,42	4,954		8,58	1,516
Fadiga/ inércia		6,35	3,949		15,38	2,738
Confusão/ espanto		3,117	1,038		6,583	1,635

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão; n/d= dados não disponíveis; n/c = não coletado; n/s = resultado estatisticamente não significativo.

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: **MIL.23 - Darlington et al (2006)** _____ Data: 03 /10/2010

Darlington et al. **Situational Awareness, Crew Resource Management and Operational Performance In Fatigued Two-Man Crews Using Three Stimulant Countermeasures.** USAARL. ADM002075. Novembro de 2006.

FÁRMACOS AVALIADOS: cafeína 200 mg, dextroanfetamina 5 mg e modafinil 100 mg**VARIÁVEIS DICOTÔMICAS**

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	Cafeína: 08 M Dextroanfetamina: 08 M Modafinil: 08 M	24	Placebo: 08 M	08

**VALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de tarefas de vôo – consciência situacional – DUO WOMBAT						
Testes individuais – score da diferença da linha base						
Testes de duplas						
Rotação – figura 3D						
Cafeína	8	0,17	0,438	8	0,17	0,354
Dextroanfetamina	8	0,86	0,909			
Modafinil	8	0,80	0,554			
Locação de quadrantes						
Cafeína	8	-0,37	0,339	8	0,00	0,394
Dextroanfetamina	8	-0,13	0,288			
Modafinil	8	-0,53	0,309			
Cancelamento de dígito						
Cafeína	8	-0,08	0,201	8	0,03	0,180
Dextroanfetamina	8	-0,08	0,275			
Modafinil	8	-0,34	0,314			
Score de rastreamento em dupla						
Cafeína	8	1,32	0,849	8	0,98	2,198
Dextroanfetamina	8	-0,97	2,284			
Modafinil	8	1,92	1,068			

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
2 - Testes de performance de vôo simulado – aeronave helicóptero UH-60						
Sobrevôo (score corrigido pela linha base)						
Cafeína	8	-2,77	2,884	8	-0,13	2,166
Dextroanfetamina	8	-5,50	4,899			
Modafinil	8	4,68	3,669			
Decolagem (score corrigido pela linha base)						
Cafeína	8	1,75	1,833	8	-1,83	1,028
Dextroanfetamina	8	4,67	2,706			
Modafinil	8	2,25	3,006			

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: **MIL.24 - Eddy et al (2005)**

Data: 09 /09 /2010

Eddy et al. **An assessment of Modafinil for Vestibular and Aviation-Related Effects.**
AFRL-HE-BR-TR-2005-0129. Outubro de 2005.

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA (POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS GERAIS)

FÁRMACO AVALIADO: MODAFINIL (DOSES - 200 mg e 400 mg)

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	5 M: 5 F	10	3 M: 3 F	5
Reações adversas/ Efeitos colaterais gerais				
Levantamento (Checklist) de sintomas vestibulares	200 mg / 400 mg	10		5
Desorientação	2 / 3		3	
Náusea	3 / 6		2	
Sintomas óculo-motores	4 / 7		4	
Levantamento de sintomas colaterais	200 mg / 400 mg	10		5
Dor de cabeça			0	
Arrepios	2 / 3		0	
Sonolência	1 / 3		4	
Náusea	2 / 2		1	
Formigamento	3 / 3		0	
Boca seca	2 / 3		0	
Nervosismo	2 / 3		0	
Ansiedade	2 / 4		0	
Tremores	2 / 4		0	
Dor de garganta	2 / 2		0	
Aumento de apetite	0 / 2		0	
Flatulência	1 / 2		0	
1 / 2				
Medida de funções fisiológicas				
Urinalise (eliminação do fármaco na urina)	Presente 10/10	10	Ausente 5/5	5

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental						Grupo controle				
	N	Média		DP		N	Média		DP		
Avaliação de efeitos nos sistemas sensoriais "visuais e vestibulares" (4 níveis)											
Visual: Movimentos de acomodação do globo ocular (sacádicos)	10	Doses	Pré	Pós	Pré	Pós	5	Pré	Pós	Pré	Pós
Latência (milissegundos - ms)		200 mg	209	216	28,4	28,7		211	213	28,3	18,4
Velocidade máxima (ms)		400 mg	210	209	26,5	25,6		470	429	66,2	54,4
		200 mg	477	445	72,2	68,7					
Velocidade media (ms)		400 mg	483	458	68,2	63,8		258	225	39,4	31,0
		200 mg	258	240	37,6	37,6					
400 mg	262	248	42,2	35,5							
Visual: Atividade de rastreamento visual fino	10	Doses	Pré	Pós	Pré	Pós	5	Pré	Pós	Pré	Pós
Ganho		200 mg	0,864	0,894	0,086	0,084		0,846	0,790	0,114	0,147
Simetria		400 mg	0,833	0,878	0,131	0,108		1,16	2,67	4,49	4,96
		200 mg	1,07	1,17	2,02	2,69					
Componente sacádico		400 mg	2,42	0,79	5,70	3,71		17,86	20,40	9,21	12,09
		200 mg	14,22	11,90	6,72	6,87					
400 mg	18,41	13,60	11,45	7,44							

Vestibular: Testes de reflexo óptico-vestibular –VOR		Doses	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Ganho	.01 Hz	200 mg	0,539	0,473	0,141	0,168	5	0,535	0,449	0,148	0,204	
	.04 Hz		0,601	0,597	0,141	0,144		0,623	0,579	0,148	0,297	
	.16 Hz		0,673	0,606	0,146	0,131		0,635	0,684	0,155	0,280	
.32 Hz	0,632		0,604	0,146	0,177	0,629		0,680	0,159	0,286		
Resposta de fase	.01 Hz		36,76	37,51	7,80	8,20		37,10	40,48	8,66	7,64	
	.04 Hz		12,26	10,61	5,38	6,09		11,49	13,53	5,00	15,32	
	.16 Hz		0,36	-1,18	3,47	5,37		-2,63	-5,01	10,70	17,42	
	.32 Hz		-3,10	-9,16	4,89	13,82		-4,98	-9,33	8,76	12,48	
Simetria	.01 Hz		8,47	8,80	14,98	15,71		7,45	7,77	10,75	12,13	
	.04 Hz		2,70	7,91	15,47	18,00		2,08	14,45	11,47	25,02	
	.16 Hz		0,47	4,23	12,25	17,72		6,48	2,10	12,24	16,26	
	.32 Hz		1,25	4,84	9,16	9,32		3,24	0,35	6,48	13,31	
Ganho	.01 Hz	400 mg	0,549	0,507	0,131	0,139						
	.04 Hz		0,625	0,591	0,125	0,141						
	.16 Hz		0,667	0,645	0,144	0,154						
	.32 Hz		0,615	0,633	0,162	0,147						
Resposta de fase	.01 Hz		36,03	36,96	6,91	7,80						
	.04 Hz		10,45	8,76	4,69	6,96						
	.16 Hz		-1,18	-1,18	4,02	7,35						
	.32 Hz		-3,63	-2,41	9,16	3,80						
Simetria	.01 Hz		3,28	2,74	12,52	13,69						
	.04 Hz		-0,98	3,91	10,20	16,50						
	.16 Hz		2,47	3,20	9,85	9,17						
	.32 Hz		-1,44	1,81	7,08	10,09						
Visual-Vestibular: Testes de resposta óptico-cinética –OKN		10	Doses	Pré	Pós	Pré	Pós	5	Pré	Pós	Pré	Pós
Velocidade de "Fall-Off"			200 mg	50,90	49,80	12,70	14,10		49,90	46,90	15,30	15,60
			400 mg	51,30	48,70	9,90	11,20					

Variável	Grupo experimental						Grupo controle				
	N	Média		DP		N	Média		DP		
Visual-Vestibular-Somática: Teste de estabilidade postural	10	Doses	Pré	Pós	Pré	Pós	5	Pré	Pós	Pré	Pós
Área de 95%elipse (olhos abertos)		200 mg	4,18	4,74	3,26	3,70		4,42	5,07	2,72	3,19
		400 mg	4,15	6,18	2,17	3,16					
Área de 95%elipse (olhos fechados)		200 mg	4,65	5,28	2,27	3,82		4,74	6,18	2,17	3,16
		400 mg	3,92	3,75	2,80	1,62					

Variável	Grupo experimental						Grupo controle				
	N	Média		DP		N	Média		DP		
Medida de funções fisiológicas	10	Doses	Pré	Pós	Pré	Pós	5	Pré	Pós	Pré	Pós
Temperatura oral (°F)		200 mg	98,05	97,56	0,74	0,83		97,8	97,0	0,77	0,85
		400 mg	97,85	97,44	0,71	0,77					
		200 mg	66,85	65,89	19,27	9,41					
Pulso (ritmo cardíaco)		400 mg	66,05	68,44	12,66	11,13		65,35	64,16	11,12	9,23
		200 mg	87,70	92,10	9,05	7,99					
Pressão arterial média		400 mg	90,30	94,26	9,73	8,97		88,75	90,62	8,85	9,08
		200 mg	120,85	124,06	11,42	10,24					
Pressão sistólica		400 mg	120,20	125,74	11,32	12,42		119,8	120,52	11,25	12,42
		200 mg	71,15	76,16	8,63	8,45					
Pressão diastólica		400 mg	75,30	78,52	10,72	8,56		73,20	75,20	9,42	8,75
		200 mg		401		430					
Balanço hídrico (volume de fluidos ingeridos/ eliminação de urina).	400 mg		319		320		549		351		

**AValiação de Eficácia Terapêutica
(Eficácia: Performance e Combate à Fadiga/ Sonolência)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental					Grupo controle					
	N	Média	DP			N	Média	DP			
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância											
Teste de vigilância psicomotora (PVT)		Doses	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	
Lapsos	10	200 mg	0,31/0,62	0,46/1,77	0,63/1,04	0,88/4,38	5	0,62/1,08	3,38/7,23	0,87/1,5	7,46/8,03
		400 mg	0,38/0,31	0,31/0,54	0,96/0,63	0,63/0,78					
Tempo médio de reação recíproca (MRRT)		200 mg	4,54/4,47	4,44/4,44	0,56/0,60	0,56/0,61		4,63/4,42	4,07/3,67	0,56/0,49	0,66/0,71
		400 mg	4,54/4,44	4,44/4,49	0,44/0,46	0,45/0,47					
Tempo médio de reação (MRT)		200 mg	230,3/237,3	236,9/244	28,7/36,0	319/56,3		226,1/238,5	279,9/336,8	29,8/32,1	97,9/116,5
		400 mg	229,4/235	238,4/23	24,2/26,5	23,4/25,4					
Desvio padrão do tempo de reação recíproca (SRRT)		200 mg	3,15/3,04	3,05/3,00	0,50/0,57	0,53/0,75	3,27/2,96	2,60/1,97	0,59/0,54	0,86/0,97	
		400 mg	3,26/3,11	3,12/3,11	0,53/0,49	0,46/0,58					

Tempo de reação a testes de duas escolhas	Doses	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)
	400 mg	96,67/96,27	96,4/97,2	2,58/2,6	2,29/1,97				
Tempo de reação	200 mg	399,6/401,5	393,8/400,1	34,2/33,7	30,8/36,6	389,7/391,5	409,6/424,8	34,3/41,6	36,8/38,8
	400 mg	388,9/395,7	389,2/394,8	24,8/31,8	23,4/34,0				

Teste de memória (correspondência entre amostras)	Doses	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)
	400 mg	92,38/89,52	94,29/95,71	7,33/7,26	8,21/5,61				
Tempo de reação	200 mg	1144/1240	1162/1183	361/358	443/361	1132/1159	1290/1404	452/472	463/537
	400 mg	1111/1258	1186/1191	336/385	492/546				

Tarefas de toques rápidos no “mouse” do computador	Doses	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)
	400 mg	71/69,8	71,8/72	12,39/12,44	8,31/11,03				

2 - Avaliações subjetivas										
Avaliação de sonolência – escala de Stanford	Doses	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	Pré (T1 e T2)	Pós (T3 e T4)	
										Valor da escala
	400 mg	1,93/2,40	2,0/2,73	0,88/0,99	1,07/1,16					

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: **MIL.27 - Caldwell et al (1995)**

Data: 23 /08 /2010

Caldwell et al. **Sustaining Female UH-60 Helicopter Pilot Performance with Dexedrine During sustained operations: a simulator study.** USAARL. Report No 95-27. Julho de 1995.

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACO AVALIADO: Dextroanfetamina 10 mg

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	6 F	6	6 F	6
Reações adversas/ Efeitos colaterais gerais				
	n/c			

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Medida de funções fisiológicas						
Dados eletroencefalográficos – ativação do SNC						
Atividade delta	6	6,62	1,887	6	9,00	2,160
Atividade teta		20,25	6,291		25,50	6,557
Atividade alfa		14,25	3,304		13,00	2,160
Olhos abertos		42,25	10,626		34,75	14,174
Olhos fechados		n/s			n/s	
Atividade beta						
Medida dos sinais vitais						
Temperatura oral (°F)	6	n/c		6	n/c	
Pulso (ritmo cardíaco)		82,04	7,629		69,71	3,043
Pressão sistólica		127,21	6,547		120,62	4,342
Pressão diastólica		74,62	3,657		69,58	2,796
Polissonografia – qualidade do sono de recuperação						
Tempo de início do sono (min)	6	n/s	-	6	n/s	-
Tempo acordado durante o período de sono (%)		n/s	-		n/s	-
Tempo com movimentos durante o período de sono (%)		n/s	-		n/s	-
Alterações na arquitetura do sono (% tempo por estágio do sono)						
Fase 1		8,0			4,0	
Fase 2		52,0			46,0	-
Fase 3		10,0	-		10,0	
Fase 4		7,0			6,0	
Fase REM		23,0			34,0	

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância						
Processamento cognitivo						
1.1 - Desktop flight Simulator (BMDP 4V)	5	n/s		5	n/s	
1.2 - Bateria sintética de tarefas de trabalho						
Teste de Sternberg	6	n/s		6	n/s	
Testes aritméticos		n/s			n/s	
Tarefas de monitoramento visual		n/s			n/s	
Tarefas de monitoramento auditivo		n/s			n/s	
2 – Testes de performance: desempenho de tarefas de voo simulado – simulador de aeronave UH-60						
Pairar em voo reto	6	n/s		6	n/s	
Navegação em baixa altura (RMS erro no controle de posição)		1,35	0,197		1,76	0,222
Voo reto e nivelado (RMS erro no controle da velocidade do ar) (RMS erro no controle da altitude)		1,425	0,263		1,875	0,550
		21,30	7,101		27,95	12,339
Subida (RMS erro no controle da velocidade do ar) (RMS erro no controle da taxa de subida)		1,88	0,409		2,36	0,680
		76,40	4,722		97,80	18,899
Descida (RMS taxa de erro de posição) (RMS erro na taxa de rolagem) (RMS erro na taxa de descida)		1,36	0,288		2,16	0,446
		1,99	0,185		2,23	0,476
		143,6	9,607		176,0	37,316
Curva à esquerda padrão (RMS erro)		0,90	-		1,20	-
Curva à direita padrão (RMS erro no controle da velocidade do ar)	1,62	0,192	2,54	0,559		
Curva descendente à esquerda (RMS erro no controle da altitude)	27,0	11,979	32,6	8,049		
3 - Avaliações subjetivas						
3.1 - Perfil do estado de humor (PMOS)						
Tensão/ ansiedade	6	n/s		6	n/s	
Depressão/ desânimo		n/s			n/s	
Raiva/ hostilidade		n/s			n/s	
Vigor/ atividade		19,65	2,424		15,27	1,709
Fadiga/ inércia		3,58	2,107		8,53	2,338
Confusão/ espanto		1,70	0,562		3,47	0,873

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão; n/d= dados não disponíveis; n/c = não coletado; n/s = resultado estatisticamente não significativo.

EXTRAÇÃO DOS DADOSEstudo ID: **MIL.32 - Doan et al (2004)**

Data: 10 /10 /2010

Doan et al. **The Effect of Caffeinated Tube Food on Cognitive Performance During Fatigue/ circadian desynchronization.** AFRL – HE – BR – TR – 2004 - 0189**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS GERAIS)****FÁRMACO AVALIADO: CAFEÍNA 200 mg****VARIÁVEIS DICOTÔMICAS**

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	12 M	12	12 M	12
Reações adversas / Efeitos colaterais gerais (auto-diagnóstico)				
Levantamento de sintomas colaterais (obs - sintomas classificados como leves)		12		12
Dor abdominal	3		0	
Desconforto respiratório	2		0	
Dor no peito	1		0	
Confusão	0		1	
Dificuldade de foco	4		8	
Diarréia	1		0	
Dificuldade de concentração	7		11	
Tonteira com olhos fechados	1		2	
Tonteira com olhos abertos	2		3	
Enjôo	8		10	
Sentimento de drogado	2		2	
Dificuldades visuais	2		4	
Fadiga	9		11	
Frequência de micção	3		3	
Sentimento de "cabeça cheia"	0		1	
Desconforto geral	3		2	
Dor de cabeça	1		0	
Aumento de apetite	0		1	
Aumento na saliva	0		1	
Ritmo cardíaco irregular	1		0	
Excitação	3		1	
Perda no balanço	1		2	
Perda na coordenação	2		6	
Perda de memória	0		1	
Depressão mental	0		1	
Congestão nasal	0		1	
Náusea	2		1	
Nervosismo	1		0	
Respiração acelerada	0		1	
Garganta seca	1		0	
Desconforto estomacal	3		1	
Sede	0		1	
Vertigem	0		1	
Ilusões visuais	1		1	

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância						
1.1 – Performance cognitiva em relação à linha-base						
Substituição de códigos	12	1,45	1,815	12	-4,45	3,089
Rastreamento adaptativo (Médio Erro RMS)		3,90	10,096		18,80	12,096
Teste de interferência ao movimento (media tempo resposta)		-21,8	13,255		26,0	19,849
Teste Manikin (media tempo resposta)		-61,0	76,191		100,0	65,192
Correspondência de amostras (memória - media tempo resposta)		-84,0	49,422		186,0	105,91
Nova Scan (media tempo resposta)		-62,0	65,631		116,0	85,249
Vigilância de Scaneamento Visual (nº de toques)		-1,38	1,644		-4,62	3,107
1.2– Sistema de simulação para avaliação da performance de voo de alta fidelidade (FPASS) em relação à linha base						
Controle de voltas	12	n/s		12	n/s	
Receptor Radar de alerta		n/s			n/s	
Alerta de mísseis superfície-ar		n/s			n/s	
Desvio de rota aérea		n/s			n/s	
Processamento matemático (tempo de resposta)		-1,19	0,756		-0,18	0,195
Atraso na mudança de Rádio-frequencia		-2,02	2,479		-0,54	0,545
3 - Avaliações subjetivas						
3.1 - Perfil do estado de humor (PMOS) % em relação à linha base						
Tensão/ ansiedade	12	n/s		12	n/s	
Depressão/ desânimo		n/s			n/s	
Raiva/ hostilidade (aumento)		n/s			n/s	
Vigor/ atividade (queda)		n/s				
Fadiga/ inércia (aumento)		2,16	6,144		8,72	6,789
Confusão/ espanto		n/s				

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão; n/s = não significativo; n/c = não coletado

Estudo ID: **MIL.33 - Caldwell et al (1998)** _____ Data: 05 /10 /2010

Caldwell et al. **The Efficacy of Dexedrine for the Sustainment of Helicopter Pilot Performance during 64 hours of continuous wakefulness.** USAARL. Report No 99-01. Outubro de 1998.

**AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA TERAPÊUTICA
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACO AVALIADO: Dextroanfetamina 10 mg

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo	5 M : 1 F	6	5 M : 1 F	6
Reações adversas/ Efeitos colaterais gerais				
	n/c			

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Medida de funções fisiológicas						
Dados eletroencefalográficos – ativação do SNC						
Atividade delta	6	12,24	5,306	6	26,04	12,957
Atividade teta		21,36	7,230		37,59	12,576
Atividade alfa		10,23	1,524		10,48	2,303
Atividade beta		5,55	1,031		5,17	0,965
Medida dos sinais vitais						
Temperatura oral (°F)	6	n/s		6	n/s	
Pulso (ritmo cardíaco)		67,96	6,343		61,94	4,358
Pressão sistólica		128,96	4,596		125,38	3,092
Pressão diastólica		72,64	4,707		69,14	2,869
Polissonografia – qualidade do sono de recuperação						
Tempo de início do sono (min)	6	2,4	-	6	2,4	-
Eficiência do período de sono (Score %)		94,0	-		96,67	-
Latência para a fase REM(min)		144	-		36	-
Alterações na arquitetura do sono (% tempo por estágio do sono)						
Fase 1		4,0			2,0	
Fase 2		59,5			56,0	-
Fase 3		12,5	-		8,0	
Fase 4		6,5			7,0	
Fase REM		17,5			27,0	

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância						
Processamento cognitivo						
1.1 - Desktop flight Simulator Microsoft Flight Simulator 4.0						
Diferença no Score de vôo	6	n/s		6	n/s	
% de alvos/ tons perdidos		18,12	4,426		25,88	8,685
Tempo de reação (ms)		49,65	3,132		45,54	5,505
1.2 - Bateria de testes multi- atributo (MTAB) (nº de erros)						
Comunicações	6	n/s		6	n/s	
Gerenciamento de recursos		n/s			n/s	
Monitoramento de sistemas		-	-		-	-
Tempo de reação a luzes (s)		1,94	0,312		2,71	0,701
Tempo de reação a tons (s)		4,63	0,533		5,21	0,801
Erros de tempo excedido luzes		1,22	0,851		2,28	2,375
Erros de tempo excedido tons		3,39	1,419		5,45	3,685
Rastreamento (RMS dos erros)	34,92	6,611	55,27	20,247		
2 – Testes de performance: desempenho de tarefas de vôo simulado – simulador de aeronave UH-60						
Vôo reto e nivelado	6	80,35	1,297	6	74,19	5,278
Subida		67,15	2,249		61,61	4,68
Descida		56,15	2,035		48,88	4,819
Curva à esquerda padrão		68,15	2,173		61,73	3,563
Curva à direita padrão		68,23	2,529		63,35	4,185
Curva descendente à esquerda		47,42	4,163		41,00	3,028
3 - Avaliações subjetivas						
3.1 - Perfil do estado de humor (PMOS)						
Tensão/ ansiedade	6	n/s		6	n/s	
Depressão/ desânimo		n/s			n/s	
Raiva/ hostilidade		n/s			n/s	
Vigor/ atividade		19,66	3,909		13,87	3,613
Fadiga/ inércia		2,84	2,452		6,39	3,452
Confusão/ espanto		1,88	0,866		4,06	1,692
3.2 – Escalas Analógico-visuais (Visual Analog Scales - VAS)						
Estado de alerta	6	76,50	10,385	6	59,44	12,800
Energia		71,32	15,11		49,81	14,543
Irritabilidade		4,56	3,141		9,31	8,882
Sonolência		28,06	11,521		46,94	19,261
Loquacidade		52,62	14,818		45,00	7,554

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão; n/d= dados não disponíveis; n/c = não coletado; n/s = resultado estatisticamente não significante.

Anexo 1 - Formulário para avaliação dos critérios de inclusão

AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____ Data: ___ / ___ / ___
 Título resumido: _____
 Referência(s): _____

Tipos de estudos

- O tratamento foi alocado aleatoriamente?

Sim
 Não
 Indeterminado

Tipos de participantes

- Os participantes eram apropriados para a resposta da pergunta da pesquisa?

Sim
 Não
 Indeterminado

Participantes	Diagnóstico

Tipos de intervenções

- A intervenção é claramente definida?

Sim
 Não
 Indeterminado

- Quais são os grupos de comparações?

Grupo Experimental	Grupo Controle

Geração do sigilo da alocação

Categoria	Geração do sigilo da alocação
	Categoria A: significa que o processo de alocação foi adequadamente relatado (aleatorização centralizada por um escritório central ou farmácia; administração seqüencial de pacotes pré-codificados ou numerados aos pacientes selecionados para o estudo; sistema computadorizado on-line; dados gerados por um programa de computador contendo a distribuição codificada; envelopes seriados opacos e numerados; outras maneiras que pareçam oferecer uma alocação adequada, combinadas com o fato de que a pessoa que fez a alocação não esteja envolvida na sua utilização).
	Categoria B: significa que o processo de alocação não é descrito, mas é mencionado no texto de que o estudo é aleatório (lista ou tabelas utilizadas; envelopes, mas não qualificando o seu tipo; uma alocação aparentemente adequada, mas com nenhuma outra informação no estudo).
	Categoria C: significa que o processo de alocação foi inadequadamente relatado (alternância; números de prontuários; datas de nascimento; dias da semana; qualquer processo de alocação que seja totalmente transparente da alocação propriamente dita).
	Categoria D: significa que o estudo não é aleatório.

Anexo 2 - Formulário para avaliação da qualidade dos estudos.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Estudo ID: _____ Data: ____ / ____ / ____

Título resumido: _____

Referência(s): _____

A qualidade do estudo é avaliada pela observação de uma série de componentes de qualidade.

(i) Responder as seguintes questões para cada estudo incluído para a revisão.

(ii) O revisor e o co-revisor devem fazer suas avaliações independentemente, comparando seus achados e chegando a um consenso sobre a qualidade de cada estudo. Relate os resultados de sua avaliação independente na revisão.

(iii) Contate os autores dos estudos para esclarecimentos se alguma questão for respondida como "Indeterminado(a)".

Viés de performance

· Os participantes estavam a par do que estavam recebendo?

Sim

Não

Indeterminado

Não utilizado para esta revisão

· As pessoas que administraram a intervenção estavam a par do que estavam fornecendo como intervenção?

Sim

Não

Indeterminado

Não utilizado para esta revisão

Viés de detecção

· As pessoas responsáveis pela medida dos desfechos estavam a par da terapia designada para cada participante?

Sim

Não

Indeterminado

Não utilizado para esta revisão

Viés de seguimento

· As taxas de seguimento foram similares em ambos os grupos?

Sim

Não

Indeterminado

Não utilizado para esta revisão

· Houve análise de "intenção-de-tratamento"?

Sim

Não

Indeterminado

Não utilizado para esta revisão

(i) Classifique os estudo de acordo com a seguinte graduação:

A: Baixo risco de viés - Sim como resposta para todas as questões

B: Moderado risco de viés - Não como resposta para para uma das questões

C: Alto risco de viés - Não como resposta para duas ou mais questões

(ii) Considerar a realização de uma análise de sensibilidade para avaliar o efeito ao se incluir ou excluir qualquer estudos classificados como 'B: Moderado risco de viés' ou 'C: Alto risco de viés' numa estimativa de efeitos.

Escala de qualidade (Jadad, 1996)

- 1.a. O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randômico", "aleatório", "randomização")?
- 1.b. O método foi adequado?
- 2.a. O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 2.b. O método foi adequado?
3. Houve descrição das perdas e exclusões?

- Pontuação: cada item (1, 2a e 3a) recebe um ponto para a resposta sim ou zero ponto para a resposta não.
- Um ponto adicional é atribuído se, no item 1b, o método de geração da seqüência aleatória foi descrito e foi adequado; no item 2b, se o método de mascaramento duplo-cego foi descrito e foi adequado.
- Um ponto é deduzido se, na questão 1b, o método de geração da seqüência aleatória foi descrito, mas de maneira inadequada; na questão 2b, se foi descrito como duplo-cego, mas de maneira inadequada.

Os critérios descritos por JADAD *et al.* (1996) para a avaliação pela escala de qualidade, e que foram utilizados neste estudo, foram:

a) Para a randomização: o método de geração da seqüência aleatória será considerado apropriado se permitir a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção, e o investigador não puder prever qual será o próximo tratamento. Métodos de geração da seqüência usando data de aniversário, data de admissão, número de registro no hospital, ou alternância entre os grupos são considerados inadequados.

b) Para o mascaramento duplo-cego: um estudo deve ser considerado duplo-cego se a termo "duplo-cego" é usado. O método será considerado apropriado se nem o responsável pelo cuidado do paciente e nem o paciente tiveram como identificar o tipo de tratamento dado a cada um, ou, na ausência desta declaração, se o uso de placebos idênticos ou imitações foram mencionados.

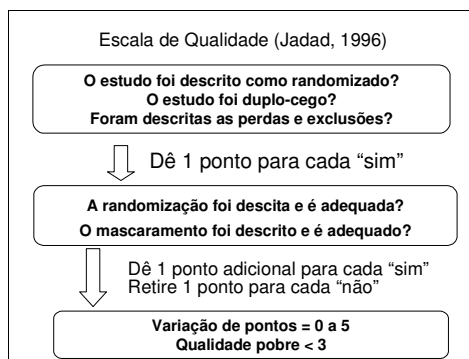
c) Para as perdas e exclusões: os participantes que entraram no estudo mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise têm que ser descritos. O número e as razões para perdas em cada grupo têm que ser declarados. Se não houve perdas, isto também tem que ser declarado no artigo. Se não houver descrição de perdas, deve-se atribuir a nota zero a este item.

Um máximo de cinco pontos pode ser obtido: três pontos para cada sim, um ponto adicional para um método adequado de randomização e um ponto adicional para um método adequado de mascaramento.

Avaliação: Boa qualidade - pontuação ≥ 3

Qualidade pobre - pontuação < 3

Má qualidade - pontuação < 2



Anexo 3 - Formulário de coleta de dados das variáveis estudadas

EXTRAÇÃO DOS DADOS

Estudo ID: _____

Data: / /

**AValiação de Segurança Terapêutica
(POTENCIAL EM PROVOCAR ALTERAÇÕES NOS SISTEMAS SENSORIAIS HUMANOS VISUAIS
E VESTIBULARES, NOS INDICADORES FISIOLÓGICOS, REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS
COLATERAIS GERAIS)**

FÁRMACO AVALIADO:

VARIÁVEIS DICOTÔMICAS

Variável	Grupo experimental		Grupo controle	
	Observados	Total	Observados	Total
Sexo				
Reações adversas/ Efeitos colaterais gerais				
Resistência ou tolerância associadas ao uso				
Efeito residual – qualidade do sono de repouso				
Interações medicamentosas e com a alimentação				
Levantamento (Checklist) de sintomas vestibulares				
Levantamento de sintomas colaterais				
Medida de funções fisiológicas				
Urinálise (eliminação do fármaco na urina)				

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
Avaliação de efeitos nos sistemas sensoriais “visuais e vestibulares” (4 níveis)						
Visual: Movimentos de acomodação do globo ocular (sacádicos)						
Visual: Atividade de rastreamento visual fino						
Vestibular: Testes de reflexo óptico-vestibular –VOR						
Visual-Vestibular: Testes de resposta óptico-cinética –OKN						
Visual-Vestibular-Somática: Teste de estabilidade postural						
Medida de funções fisiológicas						
Temperatura oral						
Pulso (ritmo cardíaco)						
Pressão sanguínea						
Balanco hídrico (volume de fluidos ingeridos/ eliminação de urina).						

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA TERAPÊUTICA
(EFICÁCIA: PERFORMANCE E COMBATE À FADIGA/ SONOLÊNCIA)**

VARIÁVEIS CONTÍNUAS

Variável	Grupo experimental			Grupo controle		
	N	Média	DP	N	Média	DP
1 – Testes de performance: desempenho de tarefas cognitivas e vigilância						
Tempo de reação a testes de duas escolhas						
Teste de memória (correspondência entre amostras)						
Tarefas de toques rápidos no “mouse” do computador						
Teste de vigilância psicomotora						
2 – Testes de performance: desempenho de tarefas de vôo real em aeronave UH-60 (RMS erro)						
Vôo reto e nivelado (erro na aproximação)						
Subida (erro no controle vertical da velocidade)						
Descida						
Curva à esquerda padrão (erro no controle airspeed)						
Curva à direita padrão (erro na rolagem)						
Curva descendente à esquerda (erro na velocidade vertical) (erro na rolagem)						
Aproximação ILS (erros / desvios) (Erros na planagem)						
3 - Avaliações subjetivas						
3.1 - Perfil do estado de humor (PMOS)						
Tensão/ ansiedade						
Depressão/ desânimo						
Raiva/ hostilidade						
Vigor/ atividade						
Fadiga/ inércia						
Confusão/ espanto						
Outras avaliações subjetivas						
Avaliação de sonolência – escala de Stanford						
Medidas de impulsividade e excesso de auto-confiança						

Legenda: N = tamanho da amostra; DP = desvio-padrão.

Anexo 4 – Classificações para tipo, força, nível e grau de recomendação de evidências, segundo diferentes autores. Fonte: PEREIRA; BACHION, 2006

Tipo e força da evidência

I – Evidência forte a partir de pelo menos uma publicação de revisão sistemática de múltiplos experimentos controlados randomizados, bem delineados.

II – Evidência forte a partir de pelo menos uma publicação de experimento controlado, randomizado, corretamente projetado, com tamanho apropriado e em cenário clínico apropriado.

III – Evidência a partir de apenas um experimento bem delineado, sem randomização, de apenas um grupo do tipo antes e depois, de coorte, de séries temporais, ou de estudos caso-controle.

IV – Evidência a partir de estudos não experimentais por mais de um centro ou grupo de pesquisa.

V – Opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em evidência clínica, estudos descritivos ou relatórios de comitês de especialistas.

Níveis de evidências

Nível I – Estudos controlados randomizados com baixas taxas de resultados falso-positivo e falso-negativo – alto poder estatístico.

Nível II – Estudos controlados randomizados com altas taxas de resultados falso-positivo e falso-negativo – baixo poder estatístico.

Nível III – Estudos observacionais, não randomizados utilizando comparação contemporânea.

Nível IV – Estudos observacionais, não randomizados utilizando comparação histórica.

Nível V – Relato de série (sem utilização de grupo controle).

Graus de recomendação

- Recomendações apoiadas por evidências nível I.

- Recomendações apoiadas por evidências nível II.

- Recomendações apoiadas por evidências nível III, IV, ou V.

Nível do estudo

Nível I – Ensaio clínico randomizado com desfecho e magnitude de efeito clinicamente relevante, correspondente à hipótese principal em teste, com adequado poder e mínima possibilidade de erro alfa. Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos comparáveis, com validade interna e mínima possibilidade de erro alfa.

Nível II – Ensaio clínico randomizado que não preenche critérios do nível I.

Análise de hipóteses secundárias de estudos de nível I.

Nível III – Estudo quase-experimental com controles contemporâneos selecionados por método sistemático independente de julgamento clínico. Análise de subgrupos de ensaios clínicos randomizados.

Nível IV – Estudo quase-experimental com controles históricos.

Nível V – Estudos de casos e controles.

Nível VI – Séries e relatos de casos.

Graus de recomendação

A – Pelo menos um estudo de nível I. Seguimento obrigatório, a ausência de contra-indicação do paciente.

B – Pelo menos um estudo de nível II. Pode ser útil, mas tem menor magnitude de benefício.

C – Pelo menos um estudo de nível III ou dois de níveis IV ou V. Fundamentam minimamente condutas.

D – Somente estudos de nível VI ou recomendação de especialistas. Fundamentam minimamente condutas.

Categorização das recomendações

Categoria IA – fortemente recomendada para implementação e fortemente sustentada por estudos experimentais, clínicos, ou epidemiológicos bem desenhados.

Categoria IB – fortemente recomendada para implementação e sustentada por algum estudo experimental, clínico, ou epidemiológico, e um forte raciocínio teórico.

Categoria IC – exigido por regulações estaduais ou federais, regras, ou padrões.

Categoria II – sugerido para implementação e sustentado por estudo clínico ou epidemiológico sugestivo ou raciocínio teórico.

Assunto não decidido – representa um assunto não resolvido em que a evidência é insuficiente ou não há consenso em relação à eficácia.