

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

**A01N 43/56** (2015.01) **A61K 31/415** (2015.01)  
**A61K 31/52** (2015.01) **A61K 45/06** (2015.01)  
**A61P 29/00** (2015.01) **A61P 1/00** (2015.01)  
**A61P 25/00** (2015.01) **A61K 31/427** (2015.01)  
**A61K 31/196** (2015.01) **A61K 31/522** (2015.01)  
**A61K 31/5415** (2015.01) **A61K 31/635**  
(2015.01)

(22) Data de pedido: **2013.02.06**

(30) Prioridade(s): **2012.02.06 US**  
**201261595507 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2014.12.17**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.09.09**  
**239/2015**

(73) Titular(es):

**WILLIAM L. PRIDGEN**  
**6300 LAKE VISTA DRIVE TUSCALOOSA, AL**  
**35406 US**

(72) Inventor(es):

**WILLIAM L. PRIDGEN US**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO**  
**RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT**

(54) Epígrafe: **ASSOCIAÇÃO DE FAMCICLOVIR E CELECOXIB PARA SÍNDROMES SOMÁTICAS FUNCIONAIS**

(57) Resumo:

A DIVULGAÇÃO REFERE-SE A MÉTODOS DE TRATAMENTO DE FIBROMIALGIA, ADMINISTRANDO UMA ASSOCIAÇÃO TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE UM COMPONENTE ANTIVIRAL E UM COMPONENTE INIBIDOR DE COX-2. A INVENÇÃO REFERE-SE AINDA A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM UMA ASSOCIAÇÃO DE UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DO COMPOSTO ANTIVIRAL FAMCICLOVIR E UMA QUANTIDADE TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DO INIBIDOR DE COX-2 CELECOXIB. A INVENÇÃO REFERE-SE TAMBÉM A MÉTODOS DE TRATAMENTO DE SÍNDROMES SOMÁTICAS FUNCIONAIS ADMINISTRANDO UMA ASSOCIAÇÃO TERAPEUTICAMENTE EFICAZ DE FAMCICLOVIR E CELECOXIB.

## RESUMO

### **"ASSOCIAÇÃO DE FAMCICLOVIR E CELECOXIB PARA SÍNDROMES SOMÁTICAS FUNCIONAIS"**

A divulgação refere-se a métodos de tratamento de fibromialgia, administrando uma associação terapeuticamente eficaz de um componente antiviral e um componente inibidor de COX-2. A invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas que compreendem uma associação de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto antiviral famciclovir e uma quantidade terapeuticamente eficaz do inibidor de COX-2 celecoxib. A invenção refere-se também a métodos de tratamento de síndromes somáticas funcionais administrando uma associação terapeuticamente eficaz de famciclovir e celecoxib.

## **DESCRIÇÃO**

### **"ASSOCIAÇÃO DE FAMCICLOVIR E CELECOXIB PARA SÍNDROMES SOMÁTICAS FUNCIONAIS"**

#### CAMPO

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas e kits para serem utilizados no tratamento de síndromes somáticas funcionais utilizando terapias de associação.

#### ANTECEDENTES

A fibromialgia (FM), um distúrbio sistémico comum, frequentemente mal diagnosticado que surge frequentemente com a síndrome do intestino irritável (IBS) e a síndrome de fadiga crónica (CFS), é geralmente classificada como uma síndrome somática funcional (FSS). Embora os doentes com mialgia, fadiga e outras queixas somáticas funcionais sejam reconhecidos na literatura clínica desde há séculos, muitos médicos acreditam que a FM e a FSS relacionada não sejam mais do que um estado psicossomático. Os céticos contestaram até mesmo a validade da FM como uma entidade clínica distinta, expressando preocupação sobre a natureza subjetiva da dor crónica, a ausência de ensaios laboratoriais padrão e o desvio sistemático do exame de pontos nevrálgicos (TP). Os doentes com FM sentem, tipicamente, períodos prolongados de dor acompanhada de rigidez. Os sintomas associados podem incluir também perturbações do sono, fadiga, disfunção

cognitiva, sintomas depressivos, dores de cabeça e ansiedade. Os doentes relatam frequentemente o início dos seus sintomas após um período de stress físico e/ou emocional significativo.

Não há um padrão específico para diagnosticar a FM e, atualmente, não existem ensaios laboratoriais para diagnosticar o distúrbio. O diagnóstico baseia-se em sintomas e exame físico. Os critérios do American College of Rheumatology (ACR) para a classificação de FM requerem a presença de dor disseminada durante, pelo menos, 3 meses envolvendo 4 quadrantes do corpo, bem como dor à pressão durante a palpação em, pelo menos, 11 dos 18 sítios anatómicos padronizados. Embora a etiologia e a patogénese do distúrbio não sejam claramente entendidas, parece estar envolvida uma combinação de interações entre fatores externos causadores de stress, construções comportamentais e psiquiátricas, neurotransmissores, hormonas, sistema imunitário e sistema nervoso simpático. O diagnóstico inicial de FM é, geralmente, realizado entre os 20 e 50 anos de idade. Nos Estados Unidos, estima-se que 2% a 4% da população está afetada pela FM. Embora as mulheres constituam 90% destes doentes, a FM também ocorre em homens e crianças de todos os grupos étnicos.

O excesso de queixas, associado a limitações de tempo de uma prática médica ocupada submerge frequentemente os médicos, resultando em médicos frustrados e doentes antagonizados. Infelizmente, o segredo para compreender a FM pode ser a avaliação de todo o espectro de queixas. Quando se associa a FM com as CFS e IBS, a matriz de sintomas e sinais é intimidante para se analisar.

O foco da terapia farmacológica para a FM é principalmente sintomático. O tratamento tradicional é multifacetado e inclui medicamentos antiepiléticos tais como pregabalina e gabapentina. O U.S. Food and Drug Administration aprovou também os inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina, cloridrato de duloxetina e cloridrato de milnaciprano, para a gestão de FM.

Antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, analgésicos anti-inflamatórios não esteroides e relaxantes musculares têm sido também utilizados na gestão de FM.

A estratégia comum de eleição para a maioria dos médicos, consiste em diminuir a dor e aumentar a função sem promover a polifarmacoterapia. Infelizmente, o tratamento médico ineficaz e um excesso de fármacos prescritos resultam frequentemente numa deterioração contínua da saúde do doente. Assim, existe uma necessidade de novos tratamentos mais eficazes para doentes que sofrem de síndromes somáticas funcionais.

A utilização de nimesulida, um inibidor seletivo de COX-2, é mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2009/0258947, em associação com outros agentes ativos, incluindo agentes antivirais, para utilização no tratamento de distúrbios onde são indicados NSAID, tal como a fibromialgia.

A utilização de inibidores seletivos de COX-2 (e. g., celecoxib, meloxicam), como mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2003/0195242, pode ser associada a outros compostos conhecidos como sendo eficazes na redução, mas não na eliminação, da recorrência de herpesvírus (e. g., aciclovir,

famciclovir, inibidor de timidina-cinase viral e outros inibidores da recorrência de HSV parcialmente eficazes), para inibir a recorrência de uma infecção por herpesvírus latente, tal como a infecção herpética ocular recorrente, a qual é dolorosa.

A utilização de valaciclovir, como mencionada por Kendall, *et al.*, em *J. Rheumatology* (2004) 31, 783-784, para tratar doentes com fibromialgia, não foi bem-sucedida e o valaciclovir não foi recomendado como terapia para a fibromialgia.

A utilização de valaciclovir é mencionada por Lerner, *et al.*, em *In Vivo* (2007) 21, 707-714, para tratar a síndrome de fadiga crónica num subconjunto de doentes com infecção pelo vírus Epstein-Barr.

A utilização de um inibidor de COX-2, como mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2005/0014729, pode ser associada a um ou mais agentes de tratamento dermatológicos, incluindo agentes antivirais (e. g., aciclovir, famciclovir e valaciclovir), para tratar distúrbios dermatológicos.

A utilização de aciclovir e diclofenac (como um analgésico permitido) é mencionada por Genlin, *et al.*, em *Anesthesia & Analgesia* (2009) 109, 1651-1655, para tratar nevralgia pós-herpética em doentes com herpes zóster agudo.

A utilização de inibidores seletivos de COX-2, em associação com um agente antivírus do herpes (e. g., aciclovir, famciclovir e valaciclovir), é mencionada na Publicação do Pedido PCT Nº WO 2004/056349, para tratar uma infecção pelo vírus do herpes.

A utilização de uma associação de um ou mais agentes antivirais (e. g., aciclovir, famciclovir) e um ou mais inibidores de COX-2 é mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2003/0211163, para tratar infecção por papilomavírus.

Um sistema de administração osmótica em múltiplas partículas para libertação modificada de, pelo menos, um fármaco, como descrito na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2009/0004281, menciona os celecoxib, diclofenac, meloxicam e aciclovir, numa lista de fármacos que poderiam ser utilizados no sistema de administração para o tratamento de doenças, incluindo fibromialgia.

Uma composição de melhoria de articulações, a qual pode conter um segundo agente terapêutico, incluindo diclofenac, celecoxib ou aciclovir, é mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2006/0240037, para tratar distúrbios das articulações, os quais podem incluir fibromiosite.

Uma formulação solidificante para administração dérmica de um fármaco, como mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2007/0196457, pode incluir aciclovir, famciclovir ou valaciclovir para tratar infecções virais por herpes, e diclofenac e inibidores seletivos de COX-2 para tratar a dor (e. g., dor abdominal, dor musculoesquelética).

As formulações solidificantes adesivas para administração dérmica sustentada de fármacos, descritas na Publicação do Pedido PCT WO 2007/070695, mencionam a utilização de aciclovir,

famciclovir ou valaciclovir para tratar infecções virais por herpes, e diclofenac e inibidores seletivos de COX-2 para tratar dor (e. g., dor abdominal, dor musculoesquelética).

Uma preparação para administração localizada tópica, transdérmica de agentes terapêuticos, como mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2004/0208914, inclui diclofenac, celecoxib e meloxicam para tratar dor e/ou inflamação e agentes antivirais, tal como o aciclovir.

Uma composição farmacêutica de libertação sustentada, como mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2008/0220079, lista celecoxib, meloxicam e diclofenac como fármacos analgésicos e aciclovir e valaciclovir como terapias antivirais.

Uma composição expansível contendo vitaminas, como descrita na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2008/0069779, pode conter, pelo menos, um agente terapêutico adicional, tal como um aciclovir como um agente antiviral, ou diclofenac ou meloxicam como um agente anti-inflamatório não esteroide.

Uma formulação terapêutica tópica, como mencionada na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2009/0062315, inclui a utilização de um NSAID, tal como diclofenac, e um fármaco antiviral, tais como aciclovir, valaciclovir e famciclovir, para tratar dor e inflamação provocada por infecção pelo vírus do herpes.

Uma formulação de espuma polimérica para administração tópica de um agente terapêutico, descrita na Publicação do

Pedido PCT WO 2004/041118, menciona a utilização de NSAIDS, tais como diclofenac, meloxicam e celecoxib, e agentes antivirais, tal como o aciclovir.

A utilização de uma associação de um agente antiviral (e. g., aciclovir) e um NSAID (e. g., diclofenac), é mencionada na Publicação do Pedido PCT WO 1998/52540, para tratar sintomas de resfriados e gripe (e. g., anginas).

A utilização de antimicrobianos, incluindo aciclovir e valaciclovir, em associação com um agente que bloqueia a dormência humana e um terceiro componente para reduzir os efeitos adversos, tal como um inibidor de COX-2 (e. g., CELEBREX®), é mencionada na Publicação do Pedido de Patente US 2008/0160007, para tratar cancro.

A utilização de análogos de dextrometorfano, em associação com agentes anti-infecciosos (e. g., aciclovir, valaciclovir) ou agentes anti-inflamatórios (e. g., celecoxib, diclofenac) é mencionada na Publicação do Pedido PCT WO 2008/097924, para tratar distúrbios neurológicos, incluindo fibromialgia.

A utilização de valaciclovir e diclofenac é mencionada em Ogoima, D., Pan African Medical Journal (2011) Vol. 9, para tratar um doente com infeção por herpes zóster disseminada.

A utilização de pomada oftálmica de aciclovir, aciclovir intravenoso e diclofenac oral, é mencionada por Veraldi, et al., em Ata Dermato-Venereologica (1998) 78, 236-237, para tratar dor e lesões num doente com infeção por herpes zóster verrugoso em crosta.

## SUMÁRIO

A presente invenção é definida nas e pelas reivindicações apenas.

Numa forma de realização, é proporcionada uma associação para ser utilizada num método de tratamento de um indivíduo suscetível a ou que sofre de uma síndrome somática funcional selecionada de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de famciclovir e uma quantidade terapêuticamente eficaz de celecoxib.

Noutra forma de realização é proporcionada uma apresentação em kit para utilização num método de tratamento de um indivíduo suscetível a ou que sofre de uma síndrome somática funcional selecionada de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de famciclovir numa primeira forma de dosagem unitária, e uma quantidade terapêuticamente eficaz de celecoxib numa segunda forma de dosagem unitária, em que a primeira e segunda formas de dosagem unitárias são fechadas separadamente em um ou mais recipientes, organizadas numa única embalagem ou dispositivo de administração, compreendendo opcionalmente instruções sobre como utilizar os componentes do kit adequados para administração para se obter um resultado terapêutico.

O famciclovir é um composto antiviral. As referências aqui a compostos antivirais num contexto geral são para serem

entendidas como referindo-se ao famciclovir no contexto da presente invenção.

O Celecoxib é um inibidor de COX-2. As referências aqui a inibidores de COX-2, num contexto geral, são para ser entendidas como referindo-se ao celecoxib no contexto da presente invenção.

Outras áreas de aplicabilidade tornar-se-ão evidentes a partir da descrição aqui proporcionada. A descrição e exemplos específicos neste sumário destinam-se apenas a efeitos de ilustração e não se destinam a limitar o âmbito da presente divulgação.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIG. 1 mostra algumas, mas não todos os estados classificados como síndromes somáticas funcionais.

A FIG. 2 esboça a relação factual e teórica do stress, HSV-1 e efeitos criados pelo envolvimento dos gânglios da raiz dorsal trigeminais, nodosos e sagrados.

A FIG. 3 esboça o efeito da fibromialgia sobre o sistema nervoso, endócrino e imunitário, que mostra o HSV-1 como o fator causador de stress crónico, e indica os sintomas particulares no doente provocados por estes efeitos.

A FIG. 4 esboça a resposta ao stress anormal que resulta em funcionamento deficiente de amígdala, *locus coeruleus*, e eixo hipotalâmico-pituitária-suprarrenal, que mostra que o HSV-1 é o

fator causador de stress crónico, e indica os sintomas particulares no doente provocados por estes efeitos.

A FIG. 5 mostra um algoritmo de tratamento para doentes que sofrem de dor crónica, fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, outras síndromes somáticas funcionais, e outros estados aqui descritos, utilizando uma associação de um composto antiviral e um inibidor de COX-2.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

A descrição que se segue é meramente de natureza ilustrativa e não pretende limitar a presente divulgação, aplicação ou utilizações.

##### A. Definições

A expressão "farmaceuticamente aceitável" significa adequado para ser utilizado em preparações farmacêuticas, geralmente considerado como seguro para essa utilização, oficialmente aprovado por uma agência reguladora de um governo nacional ou estadual para essa utilização, ou que está listado na U.S. Pharmacopoeia ou outra farmacopeia geralmente reconhecida para ser utilizado em animais e, mais particularmente, em humanos.

A expressão "quantidade terapêuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade de um composto que, quando administrada a um indivíduo para tratar uma doença, é suficiente para efetuar tratamento da doença. A "quantidade terapêuticamente eficaz"

pode variar dependendo do composto, da doença e sua gravidade, da idade, do peso, etc. do indivíduo a ser tratado.

A expressão "inibidor de COX-2" refere-se a um inibidor de ciclooxigenase-2, o qual é qualquer composto farmacologicamente aceitável que inibe a enzima ciclooxigenase-2.

A expressão "inibidor de COX-1" refere-se a um inibidor de ciclooxigenase-1, o qual é qualquer composto farmacologicamente aceitável que inibe a enzima ciclooxigenase-1.

O termo "HSV-1" refere-se a vírus herpes simplex-1.

Os termos "prevenir", "prevenção" ou "prevenindo" referem-se à prevenção total do aparecimento de um estado pré-clinicamente evidente ou prevenção do aparecimento de uma fase pré-clínica evidente de um estado num indivíduo. A prevenção inclui, mas não está limitada a, tratamento profilático de um indivíduo em risco de desenvolver um estado.

O termo "tratar" (e termos correspondentes "tratamento" e "tratando") inclui o tratamento paliativo, reconstituente e preventivo de um indivíduo. A expressão "tratamento paliativo" refere-se ao tratamento que alivia ou reduz o efeito ou intensidade de um estado num indivíduo sem curar o estado. A expressão "tratamento preventivo" (e a expressão correspondente "tratamento profilático") refere-se ao tratamento que previne a ocorrência de um estado num indivíduo. A expressão "tratamento reconstituente" refere-se ao tratamento que para a progressão, reduz as manifestações patológicas ou elimina completamente um estado num indivíduo.

O termo "FM" ou "FMS" refere-se a fibromialgia e síndrome de fibromialgia, respetivamente. Fibromialgia (FM ou FMS) é um distúrbio clínico caracterizado por dor disseminada crónica e outros sintomas, incluindo mas não estando limitados a sintomas de fadiga, insónia, depressão, alodínia, dores de cabeça, síndrome do intestino irritável, sensibilidade à luz, entorpecimento e ansiedade.

O termo "CFS" refere-se a síndrome de fadiga crónica. Os doentes com CFS têm tipicamente fadiga crónica grave, que não resulta de esforço permanente ou um estado clínico, que interfere significativamente com as atividades diárias.

O termo "IBS" refere-se a síndrome do intestino irritável. Os doentes com IBS sofrem dor abdominal, pelo menos, três vezes por mês, que não é provocada por outra doença ou lesão.

A expressão "disfunção cognitiva", também referida como "névoa cerebral", "névoa mental", ou "dificuldade cognitiva", refere-se à perda ou deficiência de função intelectual (tais como pensamento, memória ou raciocínio) de gravidade suficiente para interferir com o funcionamento diário.

A expressão "distúrbio do humor" ou o termo "depressão" referem-se a um pessoa que sofre de um humor depressivo ou perda de interesse ou prazer nas atividades diárias.

A expressão "distúrbio de ansiedade crónica" e "distúrbio pós-stress traumático" (PTSD) referem-se a uma pessoa que sofre de ansiedade e preocupação excessivas relativamente a uma

variedade de eventos e situações, de um modo que é mais do que seria esperado para a situação ou evento particular.

A expressão "dor de cabeça crónica" refere-se a uma pessoa que sofre de uma dor de cabeça que dura desde 30 minutos a sete dias.

A expressão "cistite intersticial" refere-se a uma pessoa que sofre de dor pélvica e frequência urinária que é de uma natureza crónica e, frequentemente, inexplicada por qualquer patologia do sistema urológico ou outro conhecido.

A expressão "dor crónica" refere-se a uma pessoa que sofre de dor não aguda, persistente, por vezes incapacitante nas extremidades ou outras áreas do corpo, frequentemente de origem desconhecida.

O termo "FSS" ou a expressão "síndrome somática funcional", referem-se a síndromes tipicamente caracterizadas por múltiplos sintomas físicos, os quais não estão claramente relacionados com anormalidades tecidulares demonstráveis, incluindo, mas não estando limitados a, sensibilidade química, lesão por stress repetitivo, traumatismo cervical crónico de contragolpe, síndrome de fadiga crónica, síndrome do intestino irritável, fibromialgia, dor crónica, dor de cabeça crónica, dor de pescoço crónica, dor abdominal crónica, depressão crónica, distúrbio de ansiedade clínica crónica, distúrbio pós-stress traumático (PTSD), névoa cerebral, disfunção cognitiva e cistite intersticial crónica.

O termo "GERD" refere-se a doença de refluxo gastroesofágico.

As expressões "agente antiviral análogo de guanina" e "composto antiviral análogo de guanina" referem-se a agentes, componentes ou compostos antivirais que são análogos sintéticos da guanosina que interferem seletivamente com a síntese de ADN viral.

Os termos "famcyclovir" e "famciclovir" referem-se ao mesmo composto antiviral.

Os termos "valacyclovir" e "valaciclovir" referem-se ao mesmo composto antiviral.

Os termos "acyclovir" e "aciclovir" referem-se ao mesmo composto antiviral.

O termo "QD" refere-se a uma vez por dia.

O termo "BID" refere-se a duas vezes por dia.

O termo "TID" refere-se a três vezes por dia.

O termo "QID" refere-se a quatro vezes por dia.

O termo PO refere-se a administração oral.

A expressão "Inquérito de Likert" (e a expressão correspondente "Escala de Likert") refere-se a um questionário que pergunta aos indivíduos o grau com que concordam ou

discordam com uma afirmação, utilizando uma escala de cinco pontos.

A expressão "terapia de associação" (ou o termo "co-terapia"), na definição da utilização de um composto antiviral e um inibidor de COX-2, como aqui descrito, destina-se a abranger a administração de cada agente de um modo sequencial num regime que proporcionará efeitos benéficos da associação de fármacos, e destina-se também a abranger a coadministração destes agentes de um modo substancialmente simultâneo, tal como por ingestão oral de uma única cápsula possuindo uma proporção fixa destes agentes ativos ou ingestão de múltiplas cápsulas separadas para cada agente. A "terapia de associação" incluirá também a administração simultânea ou sequencial pelas vias intravenosa, intramuscular ou outras parentéricas no corpo, incluindo absorção direta através dos tecidos da membrana mucosa, como se encontram nas passagens do seio nasal. A administração sequencial inclui também a associação de fármacos onde os elementos individuais podem ser administrados em alturas diferentes e/ou por vias diferentes, mas que atuam em associação para proporcionar um efeito benéfico. Prevê-se que esta terapia de associação de um composto antiviral e um inibidor de COX-2 resultará na ação conjunta do composto antiviral e do inibidor de COX-2, proporcionando uma interação farmacocinética, ou uma interação farmacodinâmica, ou ambas, em que os compostos são administrados simultânea ou sequencialmente, para permitir essa ação conjunta.

A expressão "evento adverso substancial", como utilizada, por exemplo, em "sem evento adverso substancial", refere-se a um ou mais sinais desfavoráveis, incluindo uma ou mais observações

laboratoriais anormais, sintomas ou estados patológicos associados à utilização de um tratamento ou procedimento clínico num indivíduo, que resulta na morte ou risco de morte de um indivíduo, hospitalização, dano permanente, incapacidade ou deficiência de aptidão para realizar uma ou mais atividades diárias. Os exemplos de deficiência de uma ou mais atividades diárias, devido a um "evento adverso substancial", incluem estar acamado, ser incapaz de realizar trabalho num trabalho sedentário, incapaz de cuidar de si mesmo, conduzir um carro ou realizar tarefas domésticas. Os efeitos ocasionadores que poderiam produzir um evento adverso substancial incluem, por exemplo, dores de cabeça, tonturas, palpitações, desmaio, vomitação e desidratação.

#### B. Observações Clínicas.

A presente divulgação é para ser entendida como abrangendo o tratamento de síndromes somáticas funcionais (FSS), incluindo mas não estando limitadas a fibromialgia, bem como dor e sintomas funcionais associados à fibromialgia. Foi observado que os doentes com fibromialgia apresentam uma variedade de sintomas, incluindo mas não estando limitados a fadiga, insónia, depressão, alodínia, dores de cabeça, síndrome do intestino irritável, sensibilidade à luz, entorpecimento e ansiedade. O stress exacerba frequentemente os sintomas. Embora a etiologia e patogénese da FSS não seja claramente entendida, parece estar envolvida uma combinação de interações entre fatores externos causadores de stress, neurotransmissores, hormonas, o sistema imunitário e o sistema nervoso simpático.

Estudos anteriores, que avaliaram doentes com distúrbios gastrointestinais crónicos (W. L. Pridgen e E. Haggard, "Biliary and Gastrointestinal Manifestations of the Herpes Simplex Virus, Type I (HSV-I)", <http://tuscaloosasurgery.com/pdf/biliary-gastroherpes-simplex-ibs-final-copy.pdf>), observaram um espectro de distúrbios, incluindo síndromes somáticas funcionais tal como fibromialgia, e síndrome de fadiga crónica. Com base nesta experiência, é admitida a hipótese de que o HSV-1 desempenha um papel importante na fibromialgia e síndromes somáticas funcionais relacionadas.

A taxa de prevalência à escala mundial do HSV-1 é referida como sendo de 98%. As células alvo primárias são células epiteliais de membranas mucocutâneas. Nestas células, o HSV-1 replica-se eficazmente e origina lise celular. Após a replicação inicial no sítio de entrada, o vírus ganha acesso aos neurónios sensoriais no núcleo dos corpos de células nervosas onde permanece num estado conhecido como latência (ver Figura 2). A infeção primária por HSV-1 ocorre geralmente na infância ou início da adolescência após inoculação através dos olhos, nariz, ou mucosa oral, ou o aparelho genital. É menos bem conhecido que a inoculação pode também ocorrer através do aparelho GI. O vírus é, em seguida, transportado para o núcleo de células nervosas localizadas nos gânglios sensoriais. Gesser e Koo demonstraram o envolvimento do gânglio do nervo vago (gânglio nodoso). Postularam um potencial para destruição apoptótica do gânglio ao longo do tempo [R. Gesser e S. Koo, *J. Virol.* 70, 4097-4102(1996)], [R. Gesser e S. Koo, *J. Virol.* 71, 4103-4106(1997)]. Estudos humanos provaram a presença apenas do HSV-1 nos neurónios dos plexos mesentérico, submucoso e periglandular do esófago, estômago e duodeno. Nestes estudos a

disseminação foi específica para o sítio de inoculação no tecido nervoso, ao contrário do sistema circulatório. As fibras com origem no gânglio nodoso terminaram, em última análise, centralmente no núcleo do trato solitário (NTS) [R. Gesser e S. Koo, J. Virol. 71, 4103-4106(1997)]. Com base no desenvolvimento observado de esofagite erosiva e úlceras gástricas em ratinhos, notaram que estas úlceras não estavam diretamente infetadas, mas situavam-se a sobrepor gânglios entéricos infetados por vírus. Gesser e Koo postularam que a infeção por HSV-1 do sistema nervoso entérico é um agente responsável pela patogénese de distúrbios gastrointestinais humanos funcionais recorrentes crónicos [R. Gesser e S. Koo, J. Virol. 70, 4097-4102(1996)], [R. Gesser e S. Koo, J. Virol. 71, 4103-4106(1997)].

Os vírus do herpes são únicos porque permanecem latentes até as condições serem suficientes para uma reativação. Os fatores causadores de stress neste processo podem iniciar a síntese e libertação de péptidos e hormonas do sistema nervoso simpático e eixo hipotalâmico-pituitária-suprarrenal. A maioria dos vírus nesta classe raramente reativa. Apenas dois vírus nesta família reativam de forma suficientemente frequente para gerar o meio necessário para um processo debilitante crónico. A requerente não encontrou qualquer evidência para que o HSV-2 fosse o organismo ofensor uma vez que efetua o ciclo apenas uma ou duas vezes por ano. Apenas o HSV-1 efetua o ciclo de forma suficientemente frequente, em média 4 vezes por ano, ainda ocasionalmente tão frequentemente quanto uma vez por mês, para originar doenças lentamente debilitantes. A requerente teoriza que após muitas reativações, um corpo de células neuronais morre devido a apoptose e que o gânglio sofre destruição nas regiões que governam o primeiro sítio de inoculação.

A existência de HSV-1 em um ou mais gânglios pode afetar direta ou indiretamente o sistema nervoso central (SNC), eixos hipotalâmico-pituitária (HPA) e sistema imunitário (Figura 3). A desregulação do processamento da dor dentro do SNC pode levar a uma percepção amplificada de dor e outros estímulos sensoriais. Este fenómeno, frequentemente referido como sensibilização ou aumento central, resulta de alterações nas propriedades dos neurónios no SNC onde a dor deixa de estar associada, como está a dor nocicetiva aguda, à presença, intensidade ou duração dos estímulos periféricos nocivos. Os neurotransmissores, tais como o glutamato, Substância P, serotonina, norepinefrina, dopamina, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e ácido gama-aminobutírico (GABA), são ativados na dor crónica e depressão. Os níveis de Substância P, líquido cefalorraquidiano e a concentração sérica do fator neurotrófico derivado do cérebro foram consistentemente mais altos em doentes com fibromialgia em comparação com controlos. Os doentes com fibromialgia têm também uma resposta de dopamina anormal à dor. Dados recentes sugerem um papel putativo das citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-1-beta, fator de necrose tumoral-alfa ( $TNF\alpha$ ), IL-6 e IL-8, na patogénese da fibromialgia e na modulação dos sintomas [M. DiFranco, *et al.*, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1193(1), 84-90(2010)]. Assim, a dor, como a característica definidora de fibromialgia, não é devido a dano tecidual ou inflamação e, deste modo, é fundamentalmente diferente dos distúrbios reumáticos e muitos outros estados de dor, já que estes estados causam inflamação nas articulações e tecidos. O HSV-1 desenvolveu vários mecanismos de evasão imunológica que provaram ser um desafio particular para o sistema imunitário. As citocinas e os genes induzidos por

citocinas são importantes para a aptidão de qualquer organismo gerar uma resposta antiviral. A compreensão dos mediadores imunológicos e do seu possível papel na fibromialgia pode ser o obstáculo mais intimidante na compreensão do distúrbio. Gur e Oktayoglu [A. Gur e P. Oktayoglu, *Curr. Pain Headache Rep.* 12(3), 175-181(2008)] explicam como as citocinas relacionadas com lesões tecidulares agudas ou repetitivas podem ser responsáveis pela ativação a longo prazo dos neurónios da glia da medula espinal e corno dorsal, resultando assim em sensibilização central. O sistema imunitário responde aos fatores causadores de stress fazendo com que certas células imunitárias segreguem as citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IL-6. Ambas as citocinas estão envolvidas na inflamação, e pensa-se que a IL-6 piora os sintomas da doença autoimune e fibromialgia [L. Vanderhaeghe, *Total Health* 23, 34-35(2001)].

A IL-6 e o TNF $\alpha$  estão aumentados nos distúrbios autoimunes, osteoporose, excesso de exercício, fibromialgia e osteoartrite [A. Gur, *et al.*, *J. Rheumatol.* 29, 358-361(2002)]. O sistema neuroendócrino (NS) e as citocinas também surgem no decurso da fibromialgia. O NS responde ao stress ativando o eixo HPA. Os indivíduos que têm atividade reduzida do eixo HPA têm frequentemente sintomas de fadiga, humor depressivo, mialgias e sono perturbado. Níveis aumentados de glucocorticoides podem estar relacionados com fadiga reduzida e aumento do bem-estar e energia. A estimulação do hipotálamo com IL-6 mostrou sensibilidade da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) retardada na fibromialgia [D. Torpy, *et al.*, *Arthritis Rheum.* 43, 872-880(2000)]. Foi demonstrado que as citocinas, tais como IL-1b, IL-6 e TNF $\alpha$ , contribuem diretamente para a dor

neuropática central e periférica [D. Wallace, *Curr. Pharm. Des.* 12, 17-22(2006)].

Os doentes com fibromialgia têm, frequentemente, pouca motivação para comer, são apáticos, queixam-se de fadiga e mal-estar, perdem interesse nas atividades sociais, e têm alterações significativas nos padrões de sono. Estes são também incapazes de sentir prazer, têm respostas exageradas à dor e não se conseguem concentrar. Nos doentes com fibromialgia, o nível de intensidade da dor pode estar relacionado com o nível de arginina, um precursor para o óxido nítrico, no líquido espinal [K. Kelley, *et al.*, *Brain Behav. Immun.* 17, 5112-5118(2003)]. Wallace postulou que a ativação de células gliais no cérebro e medula espinal por substâncias que se sabe que estão envolvidas na dor crónica, conduz à libertação de IL-1, IL-6, fator de crescimento de tecido nervoso, NMDA e Substância P, os quais perpetuam ainda mais a dor e os sintomas semelhantes a gripe [D. Wallace, *Curr. Pharm. Des.* 12, 17-22(2006)].

Existem níveis mais baixos de IL-4 e IL-10 em doentes com dor crónica. Pensa-se que a dor crónica (maçante, dolorosa ou inflamação) é transmitida através de fibras C não mielinizadas para os neurónios nociceptivos do corno dorsal. As sinapses utilizam o glutamato como um neurotransmissor. O óxido nítrico promove a libertação exagerada de aminoácidos excitantes e Substância P a partir de terminais aferentes pré-sinápticos e faz com que o corno dorsal se torne hiperexcitável [K. Kelley, *et al.*, *Brain Behav. Immun.* 17, 5112-5118(2003)].

Pensa-se também que a nociceção, processamento nervoso de estímulos nocivos, desempenha um papel na fibromialgia (Figura

4). O *locus coeruleus* é um núcleo no tronco cerebral envolvido na mediação dos efeitos simpáticos durante o stress, especificamente a síntese e liberação de norepinefrina. Os doentes com fibromialgia são muito mais sensíveis a dor de bloqueio, a qual aumenta com estímulos repetitivos. O *locus coeruleus* também enerva a amígdala, envolvida no processamento emocional da dor. Este núcleo também enerva o hipotálamo, ativando o eixo hipotálamo-pituitária-suprarrenal, estimulando a secreção de fator de liberação de corticotrofina originando a liberação de hormona adrenocorticotrópica a partir da pituitária anterior, aumentando a síntese de cortisol nas glândulas suprarrenais.

Foi também observada deficiência de hormona do crescimento em alguns doentes com fibromialgia. Uma vez que alguns sintomas de deficiência de hormona do crescimento são semelhantes aos observados na fibromialgia (e. g., fadiga, depressão, fraqueza muscular, memória debilitada), pensa-se que a deficiência de hormona do crescimento pode contribuir para a fisiopatologia da fibromialgia. A secreção deficiente de hormona do crescimento em doentes com fibromialgia pode resultar do aumento da liberação de somatostatina pelo hipotálamo.

Vários estudos confirmam que as isoformas de COX-1 e COX-2 são críticas para replicação viral eficiente. Num estudo Ray e Enquist mostraram que a inibição simultânea de COX-1 e COX-2 provocava uma redução dramática do rendimento viral após infeção por HSV-1 [N. Ray e L. Enquist, *J. Virol.* 78, 3489-3501 (2004)]. Hill, *et al.*, utilizaram micromatrizes para analisar a expressão de genes no gânglio trigeminal de ratinhos infetados com HSV-1 latente e constataram que a expressão do gene de COX-2 estava

regulada positivamente de forma significativa após reativação [J. Hill, *et al.*, *Virus Genes* 23, 273-280 (2001)]. Gebhardt relatou que o inibidor seletivo de COX-2 celecoxib pode suprimir a reativação viral de herpes induzida por stress hipertérmico no sistema nervoso de ratinhos [B. Gebhardt, *et al.*, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 21, 114-120 (2005)].

As síndromes somáticas funcionais (FSS) podem ser definidas como estados "caracterizados por padrões de queixas corporais persistentes para os quais um exame adequado não revela patologia estrutural ou outra especificada suficientemente explicativa" [P. Henningsen, *et al.* (2007) *Lancet* 369, 946-954]. Um número variado de estados é geralmente descrito como FSS, incluindo: fibromialgia, síndrome do intestino irritável, síndrome de fadiga crónica, síndrome pré-menstrual, dispepsia não ulcerosa, dor crónica, dor pélvica crónica, hipoglicemia, dor lombossagrada, síndrome dos edifícios doentes, síndrome da Guerra do Golfo, cefaleia tensional, distúrbio da articulação temporomandibular, lesão por esforço repetitivo, sensibilidade química múltipla, cistite intersticial, doença de Lyme crónica, depressão, distúrbio pós-stress traumático (PTSD), distúrbio de ansiedade crónica, hipersensibilidade alimentar e névoa cerebral ou disfunção cognitiva.

Apesar da grande gama de estados FSS, estes estados patológicos podem ter uma etiologia comum, ao contrário de serem síndromes distintas. Wessely e colegas concluíram com base numa revisão da literatura que existia uma sobreposição substancial entre estes estados e que as suas semelhanças eram maiores do que as suas diferenças, propondo o conceito de uma síndrome

somática funcional geral [S. Wessely, et al. (1999) Lancet 354, 936-939].

Uma etiologia comum para a FSS foi também explorada por Bland, que salientou que quando a carga alostática, o stress externo e interno combinado, excede a aptidão do doente para manter a alostase, ocorrem alterações na função que dão origem a FSS sintomática [J. Bland (2008) Alt. Therapies 14, 14-16.]

A fundamentação lógica para a terapia de associação aqui descrita, onde se admite a hipótese de que o HSV-1 desempenha um papel responsável importante na fibromialgia e outras FSS, baseia-se, em parte, na constatação de que a associação de um composto antiviral e um inibidor de COX-2 aumentará eficácia no tratamento destes estados (ver Exemplo A).

O apoio adicional para o conceito de que o HSV-1 é um fator etiológico causador de stress comum que dá origem à FSS é proporcionado nos seguintes estudos de biopsias:

**Protocolo de Estudo I: ADN de HSV-1 e Análise por EM de Mucosa Gastrointestinal Humana**

Objetivo do Estudo:

Um número de distúrbios gastrointestinais (GI) é frequentemente comórbido com síndromes somáticas funcionais (FSS), tais como, mas não estão limitadas a, fibromialgia e síndrome de fadiga crónica. A requerente admite a hipótese de que o vírus herpes simplex de tipo 1 (HSV-1) desempenha um papel

importante nos distúrbios gastrointestinais (GI) crónicos associados à FSS. Este estudo utiliza amplificação/sequenciação de ADN específico do vírus, anticorpos específicos para o herpesvírus para demonstrar infeção ativa (imunotransferência) e microscopia eletrónica (EM) para demonstrar a presença do vírus em biopsias GI de doentes com doença crónica que apresentam fibromialgia e um distúrbio GI associado.

#### Procedimento do Estudo:

Nos estudos em curso, espécimes GI (biopsias) foram recolhidos de doentes com fibromialgia que são submetidos ao seu processamento endoscópico de rotina para a doença GI. Amostras de ensaio foram obtidas de doentes que apresentam doença GI e fibromialgia. Os espécimes foram divididos, com uma parte utilizada para efeitos médicos/de diagnóstico (enviada para patologia) e a outra parte utilizada para este estudo.

Foi utilizada PCR (reação em cadeia da polimerase) com iniciadores universais de herpesvírus para amplificar qualquer ADN de herpesvírus presente nas amostras de biopsia. O ADN do herpesvírus foi sequenciado para determinar que herpesvírus estava presente nas amostras de tecido. Foi realizada PCR quantitativa utilizando iniciadores específicos para o herpesvírus identificado para medir e comparar os níveis de infeção nas amostras de ensaio e controlo. Utilizando um anticorpo específico para uma proteína de herpesvírus produzida nas células infetadas, foram realizados ensaios de imunotransferência para determinar se estava em curso infeção ativa no tecido sujeito a biopsia na altura da colheita. Em

estudos subsequentes, utilizar-se-á microscopia eletrónica para revelar a presença de partículas de herpesvírus nas amostras de tecido.

A população de estudo inclui homens e mulheres com 19-75 anos de idade que sofrem de doenças gastrointestinais crónicas. Estas doenças incluem, mas não estão limitados a GERD, síndrome do intestino irritável (IBS), inércia do cólon, gastroparesia, gastrite, pancreatite recorrente, e doença de úlcera péptica.

Resultados: 19 biopsias de tecidos de doentes com fibromialgia foram testadas quanto à presença de ADN de herpesvírus. Constatou-se que todas exceto uma (18 em 19 amostras) continham ADN de herpesvírus. Ao analisar as sequências do ADN de herpesvírus presente nestas 18 amostras, todas continham apenas o ADN de HSV-1 (não estava presente outro ADN de herpesvírus). A presença de ADN de HSV-1 nas amostras de tecido é um forte indicador de infeção por HSV-1.

É possível que o ADN de HSV-1 possa estar presente numa amostra de tecido sem infeção ativa devido à presença de partículas de vírus de HSV-1 que passam através do aparelho GI do doente na altura da colheita da biopsia. Embora seja improvável que isto tenha ocorrido em todas as 18 amostras que foram positivas para o ADN de HSV-1, foi realizado um teste mais definitivo para a presença de infeção por HSV-1 ativa nas amostras de tecido recolhidas. Neste teste é realizada uma imunotransferência utilizando um anticorpo específico para uma proteína viral (ICP8) que está presente em células viricamente infetadas, mas não está presente em partículas de vírus livres.

Das 9 biopsias positivas examinadas com imunotransferência, 8 foram positivas para a presença de ICP8, mostrando que estava a ocorrer infeção por HSV-1 ativa nos aparelhos GI destes doentes na altura da colheita da biopsia.

<b>Teste realizado/Pergunta feita</b>	<b>Nº de amostras testadas</b>	<b>Nº de amostras positivas</b>
<b>PCR: Está um herpesvírus presente no tecido?</b>	19	18
<b>Sequenciação de ADN: É o herpesvírus presente no tecido HSV-1?</b>	18	18
<b>Imunotransferência de ICP8: Está presente infeção por HSV-1 ativa no tecido?</b>	9	8

**Protocolo de Estudo II: ADN de Herpesvírus, Proteína e Análise por Microscopia Eletrónica de Mucosa Urogenital Humana**

Objetivo do Estudo:

É admitida a hipótese de que o vírus herpes simplex de tipo 1 (HSV-1) desempenha um papel importante em alguns distúrbios urogenitais (GU). Este estudo utilizará deteção específica do vírus através de amplificação/sequenciação de ADN, imunotransferência e microscopia eletrónica (EM) para demonstrar a presença do vírus em biopsias GU de doentes com doença crónica que apresentam cistite intersticial.

### Procedimento do Estudo:

Espécimes GU (biopsias) serão recolhidos de doentes que são submetidos ao seu processamento endoscópico de rotina. As amostras de ensaio serão obtidas de doentes que apresentam doença de cistite intersticial. As amostras de controlo serão obtidas de doentes que apresentam distúrbios GU não relacionados com cistite intersticial. O espécime será dividido, com uma parte utilizada para efeitos médicos/de diagnóstico (enviada para patologia) e a outra parte utilizada para este estudo.

Será utilizada PCR (reação em cadeia da polimerase) com iniciadores universais de herpesvírus para amplificar qualquer ADN de herpesvírus presente nas amostras da biopsia. Os ADN de herpesvírus será sequenciado para determinar que herpesvírus está presente nas amostras de tecido. Realizar-se-á PCR quantitativa utilizando iniciadores específicos para o herpesvírus identificado para medir e comparar os níveis de infeção nas amostras de ensaio e controlo. São realizadas imunotransferências utilizando um anticorpo específico para uma proteína do herpesvírus presente nas células infetadas para verificar para infeção ativa. Quando a dimensão da amostra permitir, será realizada microscopia eletrónica para revelar a presença partículas de herpesvírus nas amostras de tecido.

O tamanho da amostra de estudo é de 15 indivíduos de ensaio e 7 indivíduos de controlo. A população de estudo incluirá homens e mulheres com 19-75 anos de idade que sofrem de doença de cistite intersticial.

## Resultados:

Estes estudos:

- 1) determinarão a presença/ausência de ADN de herpesvírus nas amostras de tecido de ensaio e controlo,
- 2) identificarão o herpesvírus presente nas amostras de ensaio e controlo, e
- 3) determinarão se o número de vírus é significativamente maior nas amostras de ensaio do que nas amostras de controlo.

## C. Composições Farmacêuticas

Uma composição farmacêutica pode compreender um veículo farmacêuticamente aceitável em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antiviral e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de COX-2, numa gama de proporção em peso desde cerca de um para um a cerca de quinhentos para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Uma composição farmacêutica pode compreender um veículo farmacêuticamente aceitável em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antiviral e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de COX-2, numa gama de proporção em peso desde cerca de um para um a cerca de

cem para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Uma composição farmacêutica pode compreender um veículo farmacêuticamente aceitável em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antiviral e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de COX-2, numa gama de proporção em peso desde cerca de um para um a cerca de cinquenta para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Uma composição farmacêutica pode compreender um veículo farmacêuticamente aceitável em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antiviral e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de COX-2, numa gama de proporção em peso desde cerca de um para um a cerca de vinte para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Uma composição farmacêutica pode compreender um veículo farmacêuticamente aceitável em combinação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antiviral e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de COX-2, numa gama de proporção em peso desde cerca de um para um a cerca de cinco para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados numa forma de dosagem unitária. Se desejado, podem ser utilizadas doses múltiplas, por dia, da forma de dosagem unitária, para aumentar a dose diária total.

Uma composição farmacêutica como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de composto antiviral está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 250 mg a cerca de 2000 mg.

Uma composição farmacêutica, como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de composto antiviral está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg.

Uma composição farmacêutica, como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de composto antiviral está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 250 mg a cerca de 500 mg.

Uma composição farmacêutica, como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg.

Uma composição farmacêutica, como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de inibidor de COX-2 está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 7,5 mg a cerca de 600 mg.

Uma composição farmacêutica, como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de inibidor de COX-2 está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 15 mg a cerca de 300 mg.

Uma composição farmacêutica, como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de inibidor de COX-2 está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 50 mg a cerca de 200 mg.

Uma composição farmacêutica, como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 50 mg a cerca de 600 mg.

Numa forma de realização é proporcionada uma associação, que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de famciclovir e uma quantidade terapeuticamente eficaz de celecoxib, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 1000 mg, e em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 mg a cerca de 800 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 500 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 500 mg a cerca de 1000 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária selecionado do grupo

consistindo de cerca de 125 mg, cerca de 250 mg, cerca de 500 mg e cerca de 1000 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 250 mg ou cerca de 500 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 mg a cerca de 400 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 400 mg a cerca de 800 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária selecionada do grupo consistindo em cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 400 mg e cerca de 800 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 200 mg ou cerca de 400 mg.

Noutra forma de realização é proporcionada uma associação, como aqui descrita, em que a quantidade de famciclovir está

presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 250 mg ou cerca de 500 mg, e em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 200 mg ou cerca de 400 mg.

Uma apresentação em kit, como aqui descrita, pode ser uma em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 1000 mg, e em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 mg a cerca de 800 mg.

Uma forma de dosagem pode ser uma em que a quantidade de fármaco presente é desde cerca de 0,05% a cerca de 95% em peso, mais tipicamente desde cerca de 2% a cerca de 50% em peso da forma de dosagem.

Para o tratamento dos estados aqui referidos, os compostos aqui descritos podem ser administrados como se segue:

#### Administração Oral

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por via oral, incluindo por deglutição, para que o composto entre no trato gastrointestinal, ou seja absorvido para a corrente sanguínea diretamente a partir da boca (e. g., administração bucal ou sublingual).

As composições adequadas para administração oral incluem formulações sólidas, tais como comprimidos, pastilhas e cápsulas, as quais podem conter líquidos, géis ou pós.

As composições para administração oral podem ser formuladas como liberação imediata ou modificada, incluindo liberação retardada ou sustentada, opcionalmente com revestimento entérico.

As formulações líquidas podem incluir soluções, xaropes e suspensões, os quais podem ser utilizados em cápsulas moles ou duras. Tais formulações podem incluir um veículo farmacologicamente aceitável, por exemplo, água, etanol, polietileno glicol, celulose ou um óleo. A formulação pode incluir também um ou mais emulsionantes e/ou agentes de suspensão.

Os comprimidos podem conter um desintegrante, que compreende desde cerca de 0,5% a cerca de 35% em peso, mais tipicamente desde cerca de 2% a cerca de 25% da forma de dosagem. Os exemplos de desintegrantes incluem metilcelulose, carboximetilcelulose sódica ou cálcica, croscarmelose sódica, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulose, amido e semelhantes.

Os lubrificantes adequados, para serem utilizados num comprimido, podem estar presentes em quantidades desde cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso, e incluem estearato de cálcio, zinco ou magnésio, estearil-fumarato de sódio e semelhantes.

Os aglutinantes adequados, para utilização num comprimido, incluem gelatina, polietilenoglicol, açúcares, gomas, amido, hidroxipropilcelulose e semelhantes. Os diluentes adequados, para utilização num comprimido, incluem manitol, xilitol, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol e amido.

Os agentes tensioativos e deslizantes adequados, para utilização num comprimido, podem estar presentes em quantidades desde cerca de 0,1% a cerca de 3% em peso, e incluem polissorbato 80, dodecilsulfato de sódio, talco e dióxido de silício.

#### Administração Parentérica

Os compostos da presente invenção podem ser administrados diretamente na corrente sanguínea, músculo ou órgãos internos. Os meios adequados para administração parentérica incluem intravenosa, intramuscular, subcutânea, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intracraniana e semelhantes. Os dispositivos adequados para administração parentérica incluem injetores (incluindo injetores com agulha e sem agulha) e métodos de infusão.

As composições para administração parentérica podem ser formuladas como libertação imediata ou modificada, incluindo libertação retardada ou sustentada.

A maioria das formulações parentéricas são soluções aquosas contendo excipientes, incluindo sais, agentes tampão e hidratos de carbono.

As formulações parentéricas podem ser também preparadas numa forma desidratada (e. g., por liofilização) ou como soluções não aquosas estéreis. Estas formulações podem ser utilizadas com um veículo adequado, tal como água estéril. Podem

ser também utilizados agentes de melhoramento da solubilidade na preparação de soluções parentéricas.

#### Administração Tópica

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por via tópica à pele ou por via transdérmica. As formulações para esta administração tópica podem incluir loções, soluções, cremes, géis, hidrogéis, pomadas, espumas, implantes, adesivos e semelhantes. Os veículos farmacologicamente aceitáveis para formulações para administração tópica podem incluir água, álcool, óleo mineral, glicerina, polietilenoglicol e semelhantes. A administração tópica pode ser também realizada por eletroporação, iontoforese, fonoforese e semelhantes.

As composições para administração tópica podem ser formuladas como libertação imediata ou modificada, incluindo libertação retardada ou sustentada.

#### Kits

As associações de compostos da presente invenção, em que o componente A é um composto antiviral e o componente B é um inibidor de COX-2 como aqui descrito, podem ser proporcionadas numa apresentação em kit, compreendendo um arranjo de componentes A e B em associação um com o outro, como uma embalagem única ou num dispositivo de administração de fármacos. Tais apresentações em kit, utilizadas por um doente, podem ser fornecidas por

um formulador hospitalar, farmacêutico officinal ou médico prescritor.

Num exemplo, o kit pode compreender uma única embalagem, com doses terapêuticamente eficazes de componentes A e B, na forma de comprimidos ou cápsulas em recipientes separados (e. g., frascos) mantidos separadamente, como num tabuleiro, e unidos em conjunto numa única embalagem utilizando, por exemplo, filme retrátil, fita-cola ou uma caixa de plástico ou cartão que contém os componentes.

Noutro exemplo, doses terapêuticamente eficazes, separadas dos componentes de associação A e B, na forma de comprimidos ou cápsulas, podem ser apresentadas como embaladas em conjunto, numa única embalagem blister.

Noutro exemplo, a apresentação em kit pode proporcionar doses terapêuticamente eficazes dos componentes de associação A e B, na forma de comprimidos ou cápsulas, os quais são fornecidos em conjunto a partir de um dispositivo que fornece os componentes a partir de um recetáculo de armazenagem utilizando, por exemplo, uma ou mais alavancas para fornecer em conjunto formas de dosagem individuais dos componentes A e B a serem administrados em associação.

A apresentação em kit pode ser também utilizada para administração parentérica de formas de dosagem dos Componentes A e B. Por exemplo, doses individuais dos componentes A e B na forma de pós liofilizados, separadamente ou com os componentes A e B misturados em conjunto em doses terapêuticamente eficazes, organizados numa embalagem compreendendo também separadamente

frascos de água ou solução tampão estéril, e opcionalmente uma seringa embalada estéril para administração da associação de dosagem após dissolução.

A apresentação em kit pode compreender ainda instruções, em conformidade com instruções aprovadas por uma agência governamental (e. g., U.S. FDA), sobre como utilizar os componentes do kit adequados para administração para obter um resultado terapêutico.

#### D. Métodos de Tratamento

A presente divulgação proporciona ainda o tratamento de um estado num indivíduo que tem ou é suscetível a ter um tal estado, administrando ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos como descritos acima. Numa forma de realização, o tratamento é tratamento preventivo. Noutra forma de realização, o tratamento é tratamento paliativo. Noutra forma de realização, o tratamento é tratamento reconstituente.

Um método de tratamento de uma síndrome somática funcional selecionada de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável num indivíduo suscetível a ou que sofre de um estado selecionado do grupo consistindo de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, síndrome do intestino irritável, dor crónica, dor de cabeça crónica, dor de pescoço crónica, dor abdominal crónica, depressão crónica, distúrbio de ansiedade clínica crónica, distúrbio pós-stress traumático (PTSD), névoa cerebral, disfunção cognitiva e cistite intersticial crónica, em que o indivíduo é suscetível a ou que

sofre de, pelo menos, uma selecionada de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, pode compreender a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antiviral e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de COX-2, numa gama de proporção em peso das doses desde cerca de um para um a cerca de quinhentos para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a gama de proporção em peso das doses é desde cerca de um para um a cerca de cem para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a gama de proporção em peso das doses é desde cerca de um para um a cerca de cinquenta para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a gama de proporção em peso das doses é desde cerca de um para um a cerca de vinte para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a gama de proporção em peso das doses é desde cerca de um para um a cerca de cinco para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o estado é uma combinação de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, coexistentes no indivíduo.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de composto antiviral está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 250 mg a cerca de 2000 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de composto antiviral está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de composto antiviral está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 250 mg a cerca de 500 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de inibidor de COX-2 está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 7,5 mg a cerca de 600 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de inibidor de COX-2 está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 15 mg a cerca de 300 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de inibidor de COX-2 está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 50 mg a cerca de 200 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 50 mg a cerca de 600 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o método compreende ainda o aumento da dose diária do composto antiviral até 1,5 a 3 vezes a dose diária, durante um período de não mais do que cinco dias após o início de um episódio de aumento dos sintomas relacionados com fibromialgia, síndrome de fadiga crónica ou síndrome do intestino irritável.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o método compreende ainda o aumento da dose diária do inibidor de COX-2 até 1,5 a 3 vezes a dose diária, durante um período de não mais do que cinco dias após o início de um episódio de aumento dos sintomas relacionados com fibromialgia, síndrome de fadiga crónica ou síndrome do intestino irritável.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o método resulta numa redução na administração de, pelo menos, um composto terapêutico adicional previamente administrado ao indivíduo.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o método resulta numa redução na administração de, pelo menos, um composto terapêutico adicional previamente administrado ao indivíduo selecionado do grupo consistindo de gabapentina, clonazepam, pregabalina, duloxetina, milnaciprano, amitriptilina, fluoxetina, tramadol, morfina, soníferos e relaxantes musculares.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o indivíduo é suscetível a ou está infetado com um vírus HSV-1, em que a infeção pelo vírus HSV-1 origina um estado selecionado do grupo consistindo de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, síndrome do intestino irritável, dor crónica, dor de cabeça crónica, dor de pescoço crónica, dor abdominal crónica, depressão crónica, distúrbio de ansiedade clínica crónica, distúrbio pós-stress traumático (PTSD), névoa cerebral, disfunção cognitiva e cistite intersticial crónica, em que o método compreende administrar ao indivíduo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antiviral e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de COX-2, numa gama de proporção em peso das doses desde cerca de um para um a cerca de quinhentos para um do composto antiviral relativamente ao inibidor de COX-2.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a terapia de associação é administrada cronicamente ou continuamente ao longo de intervalos de tempo prolongados (meses a anos). A terapia crónica com compostos antivirais sozinhos é geralmente evitada porque pode aumentar a incidência de efeitos adversos. Além disso, o tratamento prolongado com compostos antivirais sozinhos pode induzir o aparecimento de estirpes virais resistentes a fármacos.

A resistência a fármacos ocorre quando uma doença deixa de responder a um tratamento terapêutico. Por exemplo, a resistência a fármacos pode resultar da mutação de um gene, visado pelo fármaco antiviral, o qual é necessário para replicação viral. A eficácia de um fármaco antiviral pode ser prolongada ou restabelecida administrando o composto antiviral

em associação com um segundo componente, tal como um inibidor de COX-2, como aqui descrito. O segundo componente pode induzir stress adicional, simultâneo sobre o vírus, aumentando assim a eficácia da associação terapêutica.

Um método de tratamento de um indivíduo suscetível a ou que sofre de fibromialgia pode compreender a administração ao indivíduo de uma associação terapeuticamente eficaz de um componente antiviral e um componente inibidor de COX-2, em que a quantidade do componente antiviral é administrada numa gama de dose diária total desde cerca de 250 mg a cerca de 2000 mg, e em que a quantidade do componente inibidor de COX-2 é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 15 mg a cerca de 800 mg, e em que a associação administrada não produz qualquer evento adverso substancial.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o componente antiviral é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o componente antiviral é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 500 mg a cerca de 2000 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o componente antiviral é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 400 mg a cerca de 1600 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o componente inibidor de COX-2 é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 200 mg a cerca de 800 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o componente inibidor de COX-2 é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 15 mg a cerca de 30 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o componente inibidor de COX-2 é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 100 mg a cerca de 150 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o componente antiviral é administrado numa dose diária de cerca de 500 mg, e em que o componente inibidor de COX-2 é administrado numa dose diária de cerca de 400 mg.

Um método de tratamento de uma síndrome somática funcional selecionada de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável num indivíduo suscetível a ou que sofre de um ou mais estados de síndrome somática funcional que compreendem: fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, síndrome do intestino irritável, dor crónica, dor de cabeça crónica, dor de pescoço crónica, dor abdominal crónica, depressão crónica, distúrbio de ansiedade clínica crónica, distúrbio pós-stress traumático (PTSD), névoa cerebral, disfunção cognitiva e cistite intersticial crónica, em que o indivíduo é suscetível a ou sofre de, pelo menos, um selecionado de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, pode compreender a administração ao indivíduo de uma associação terapêuticamente eficaz de famciclovir e celecoxib, em que a quantidade de famciclovir é administrada numa gama de dose diária total desde cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg, e em que a quantidade de celecoxib é administrada numa gama de dose

diária total desde cerca de 200 mg a cerca de 800 mg, e em que a associação administrada não produz qualquer evento adverso substancial.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o indivíduo é suscetível a ou sofre de um estado selecionado do grupo que consiste de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, síndrome do intestino irritável, depressão crónica, distúrbio de ansiedade clínica crónica e cistite intersticial crónica, no estado de que o indivíduo é suscetível a ou sofre de, pelo menos, um selecionada de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o estado é fibromialgia.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o estado é síndrome de fadiga crónica.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o estado é síndrome do intestino irritável.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que o estado é uma combinação de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, coexistentes no indivíduo.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de famciclovir é administrada numa gama de dose diária total desde cerca de 250 mg a cerca de 750 mg, e em que a quantidade de celecoxib é administrada numa gama de dose diária total desde cerca de 200 mg a cerca de 500 mg.

Um método, como aqui descrito, pode ser um em que a quantidade de famciclovir administrada numa dose diária total é de cerca de 500 mg, e em que a quantidade de celecoxib administrada numa dose diária total é cerca de 400 mg.

#### E. Indivíduos

Os indivíduos adequados para serem tratados, de acordo com a presente invenção incluem indivíduos mamíferos. Os mamíferos de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, humanos, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, suínos, roedores, lagomorfos, primatas, e semelhantes, e abrangem mamíferos no útero. Os indivíduos podem ser de qualquer género e estar em qualquer fase de desenvolvimento.

#### F. Associações e Terapia de Associação

Os compostos utilizados na presente invenção, nomeadamente o composto antiviral famciclovir e o inibidor de COX-2 celecoxib, podem ser utilizados como aqui descrito ou em associação com outros compostos farmacologicamente ativos, para tratar estados, tais como aqueles anteriormente descritos acima. Os compostos utilizados na presente invenção, nomeadamente o composto antiviral e o inibidor de COX-2 e outro(s) composto(s) farmacologicamente ativo(s) pode(m) ser administrado(s) simultaneamente (na mesma forma de dosagem ou em formas de dosagem separadas) ou sequencialmente. Por conseguinte, numa forma de realização, a presente invenção possibilita métodos de

tratamento de um estado administrando ao indivíduo quantidades terapêuticamente eficazes dos compostos utilizados na presente invenção, nomeadamente o composto antiviral e o inibidor de COX-2 e um ou mais compostos farmacêuticamente ativos adicionais.

Uma composição farmacêutica que compreende os compostos utilizados na presente invenção, nomeadamente o composto antiviral e o inibidor de COX-2, pode compreender um ou mais compostos farmacêuticamente ativos adicionais, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O um ou mais compostos farmacêuticamente ativos adicionais podem ser administrados por qualquer ordem ou até mesmo simultaneamente com os compostos utilizados na presente invenção, nomeadamente o composto antiviral e o inibidor de COX-2. Se simultaneamente, os múltiplos agentes terapêuticos são opcionalmente proporcionados numa única forma unificada ou em múltiplas formas (apenas a título de exemplo, como uma única pílula ou como duas ou mais pílulas separadas).

#### EXEMPLOS

Os exemplos seguintes são meramente ilustrativos, e não limitam esta divulgação de modo algum.

## **Exemplo A: Ensaio Clínicos Humanos**

### **OBJETIVO:**

Explorar a eficácia da associação de celecoxib + famciclovir no tratamento de doentes diagnosticados com uma ou mais síndromes somáticas funcionais.

### **CONCEÇÃO DO ESTUDO:**

Durante a primeira semana de tratamento, foi utilizada uma dose de carga de 500 mg de famciclovir, duas vezes por dia (BID), seguida de uma dose de manutenção de 250 mg de famciclovir BID. A dosagem de celecoxib, 200 mg BID, permaneceu constante ao longo de tratamento.

### **POPULAÇÃO DE DOENTES E CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO:**

Os doentes selecionados foram homens e mulheres adultos, com um diagnóstico documentado de uma ou mais síndromes somáticas funcionais. A avaliação de seleção incluiu os antecedentes clínicos e psicológicos e exame físico.

Nove estados distintos, mas relacionadas e, frequentemente sobrepostos, foram tratados pela terapia de associação aqui descrita. Os nove estados são:

1. Fibromialgia
2. Síndrome do intestino irritável
3. Fadiga crónica
4. Distúrbio do humor/depressão
5. Distúrbio de ansiedade crónica/PTSD
6. Dor de cabeça crónica
7. Dificuldade cognitiva/névoa cerebral
8. Cistite intersticial
9. Dor crónica

Clinicamente, é frequentemente observada sobreposição destes estados uns com os outros no doente típico. Por exemplo, é raramente observado um doente com fibromialgia sem elementos de síndrome de fadiga crónica, dores de cabeça crónicas e distúrbios do humor. A seguir encontram-se as descrições das doenças e os critérios utilizados para diagnosticar estes estados:

#### 1. Fibromialgia - critérios de diagnóstico ACR 1990:

Dor em ambos os lados do corpo, acima e abaixo da cintura. Além disso, tem de estar presente dor esquelética axial (dor na coluna cervical, tórax anterior, coluna torácica ou lombossagrada). Dor em 11 dos 18 sítios de pontos nevrálgicos na palpação digital. A palpação digital deve ser realizada com uma força aproximada de 4 kg.

(Wolfe F. Smythe HA. et al. (1990) Arthritis Rheum. 33, 160-172)

## 2. Síndrome do Intestino Irritável

A IBS é diagnosticada quando uma pessoa tem dor ou desconforto abdominal, pelo menos, três vezes por mês durante os últimos 3 meses sem outra doença ou lesão que possa explicar a dor. A dor ou desconforto da IBS pode ocorrer com uma alteração na frequência ou consistência das fezes ou pode ser aliviado por um movimento do intestino.

Para satisfazer a definição de IBS, a dor ou desconforto deve estar associado a dois dos seguintes três sintomas:

- i) Começar com movimentos do intestino que ocorrem de modo mais ou menos frequente do que o habitual
- ii) Começar com fezes que surgem mais soltas e mais aguadas ou mais duras e mais grumosas do que habitual
- iii) Melhorar com um movimento do intestino

(Kahn, *et al.* (2010) *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 7:565)

## 3. Síndrome de Fadiga Crónica

Os Critérios do *Center for Disease Control* para o diagnóstico de CFS requer três critérios:

- i) O indivíduo teve fadiga crónica grave durante 6 ou mais meses consecutivos que não é devida a esforço permanente ou outros estados clínicos associados à fadiga

ii) A fadiga interfere significativamente com as atividades diárias e trabalho

iii) O indivíduo tem simultaneamente 4 ou mais dos 8 sintomas seguintes:

- (a) mal-estar pós-esforço que dura mais do que 24 horas
- (b) sono não restabelecido
- (c) deficiência significativa na memória de curto prazo ou concentração
- (d) dor muscular
- (e) dor nas articulações sem tumefação ou vermelhidão
- (f) dores de cabeça de um novo tipo, padrão ou gravidade
- (g) gânglios linfáticos doridos no pescoço ou axila
- (h) dor de garganta frequente ou recorrente

Estes sintomas devem ter persistido ou ocorrido durante 6 ou mais meses consecutivos de doença e não podem ter surgido pela primeira vez antes da fadiga.

(Chronic fatigue syndrome: General information. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/cfs/geral>)

#### 4. Distúrbio do Humor/Depressão

Critérios DSM-IV para Distúrbio Depressivo Maior (MDD)

Critérios de diagnóstico:

- i) Humor depressivo ou uma perda de interesse ou prazer nas atividades diárias durante mais do que duas semanas.
- ii) Humor representa uma alteração do habitual para a pessoa.
- iii) Função comprometida: social, ocupacional e educacional.

Sintomas específicos, pelo menos 5 destes 9, presentes quase todos os dias:

- i) Humor depressivo ou irritável a maior parte do dia, quase todos os dias, como indicado por relato subjetivo (e. g., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros.
- ii) Menor interesse ou prazer na maioria das atividades, durante a maior parte de cada dia.
- iii) Alteração de peso (5%) ou alteração de apetite significativa.
- iv) Alteração no sono: Insónia ou sonolência.
- v) Alteração na atividade: Agitação ou atraso psicomotor.
- vi) Fadiga ou perda de energia.
- vii) Culpa/inutilidade: Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada.
- viii) Concentração: capacidade diminuída para pensar ou concentrar-se.
- iv) Ideias suicidas: Pensamentos de morte ou suicidas, ou tem plano suicida.

Escala de Depressão de Beck utilizada para quantificar o nível de depressão (Beck, *et al.* (1961) Arch Gen Psychiatry 4, 561-571).

5. Distúrbio de Ansiedade (Generalizada) Crónica/Distúrbio Pós-Stress Traumático (PTSD)

Critérios de diagnóstico:

Pelo menos 6 meses de "ansiedade e preocupação excessivas" sobre uma variedade de eventos e situações. Geralmente, "excessivo" pode ser interpretado como mais do que seria esperado para uma situação ou evento particular. A maioria das pessoas torna-se ansiosa em relação a certas coisas, mas a intensidade da ansiedade corresponde tipicamente à situação.

Há dificuldade significativa no controlo da ansiedade e preocupação. Se alguém tem uma luta muito difícil para ganhar novamente o controlo, relaxar ou lidar com a ansiedade e preocupação, então este requisito é satisfeito.

A presença, durante a maioria dos dias ao longo dos últimos seis meses, de 3 ou mais (apenas 1 para crianças) dos sintomas seguintes, os quais não fazem parte de outro distúrbio mental:

- i) Sentir-se nervoso, tenso ou inquieto
- ii) Ficar facilmente fatigado ou cansado
- iii) Problemas de concentração

- iv) Irritabilidade
- v) Tensão significativa nos músculos
- vi) Dificuldade com o sono

Os sintomas originam "angústia clinicamente significativa" ou problemas de funcionamento na vida diária. "Clinicamente significativa" é a parte que assenta na perspetiva do prestador de tratamento. Algumas pessoas podem ter muitos dos sintomas acima mencionados e lidar com os mesmos suficientemente bem para manter um nível alto de funcionamento.

O estado não é devido a uma substância ou questão clínica

(Anxiety disorders. Em: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR. 4th ed. Arlington, Va.: American Psychiatric Association; 2000. <http://www.psychiatryonline.com>)

## 6. Dor de Cabeça Crónica (HA)

### Critérios de Diagnóstico da International Headache Society:

Em 1988 a International Headache Society publicou critérios para o diagnóstico de um número de tipos diferentes de dor de cabeça. Este documento foi atualizado e publicado em 2004 (Cephalalgia 24 (Supl. 1), 1-151).

Critérios de diagnóstico da Dor de Cabeça de Tipo Tensional:

- i) Dor de cabeça que dura desde 30 minutos a sete dias.
- ii) Pelo menos dois dos seguintes critérios:
  - (a) Qualidade de pressão/aperto (não pulsátil)
  - (b) Intensidade ligeira ou moderada (pode inibir, mas não proíbe a atividade)
  - (c) Localização bilateral
  - (d) Sem agravamento por marcha, escadas ou atividade física de rotina semelhante
- iii) Ambos os seguintes:
  - (a) Sem náusea ou vomitação (pode ocorrer anorexia)
  - (b) Fotofobia e fonofobia estão ausentes, ou está presente um mas não ambos

Critérios de diagnóstico de Dor de Cabeça Cervicogénica:

- i) Dor localizada no pescoço e região occipital. Pode projetar-se para a testa, região orbital, têmporas, vértice ou orelhas.
- ii) Dor é precipitada ou agravada por movimentos especiais do pescoço ou posturas sustentadas.
- iii) Pelo menos um dos seguintes:
  - (a) Resistência ou limitação de movimentos passivos do pescoço.

(b) Alterações no contorno, textura, tónus ou resposta do músculo do pescoço a alongamento e contração ativa e passiva.

(c) Sensibilidade anormal dos músculos do pescoço.

iv) Exame radiológico revela, pelo menos, um dos seguintes:

(a) Anormalidades do movimento na flexão/alongamento

(b) Postura anormal

(c) Fraturas, anormalidades congénitas, tumores ósseos, artrite reumatoide ou outra patologia distinta (que não seja espondilose ou osteocondrose)

## 7. Disfunção ou Deficiência Cognitiva

Disfunção ou deficiência cognitiva, também referida como névoa cerebral ou névoa mental, é a perda de funções intelectuais (tais como pensamento, memória e raciocínio) de gravidade suficiente para interferir com o funcionamento diário. Os doentes com disfunção cognitiva têm problemas com recordação verbal, aritmética básica e concentração.

### Critérios de Diagnóstico:

A melhoria do doente foi quantificada utilizando a Escala Mental Clutter (Leavitt, et al. (2011) Psychological Reports 109, 445-452).

## 8. Cistite Intersticial

### Critérios de Diagnóstico:

O diagnóstico de cistite intersticial, assenta na sintomatologia da dor pélvica e frequência urinária que é de uma natureza crónica e inexplicada por qualquer patologia urológica ou de outro sistema conhecida (P. Hanno (2002) Rev. Urol. 4(Supl. 1): S3-S8.

## 9. Dor Crónica

Dor crónica refere-se geralmente a dor persistente, não aguda, por vezes incapacitante nas extremidades ou outras áreas do corpo. A dor pode estar associada a uma causa conhecida, tais como uma lesão maior ou menor, ou pode ser um sintoma de um estado crónico doloroso, tal como fibromialgia. Este pode ser também frequentemente de origem desconhecida. O termo dor crónica pode referir-se a dor que está presente durante um período definido arbitrariamente, por exemplo, mais do que 6 meses. Alternativamente, a expressão "dor crónica" é frequentemente utilizada como um sinónimo da expressão "síndrome de dor crónica", uma expressão descritivo utilizado para indicar dor persistente, sintomas subjetivos em excesso das observações objetivas, comportamentos de dor disfuncional associados, e autolimitação nas atividades da vida diária. A síndrome de dor crónica (CPS) é a apresentação de alterações físicas e psicológicas combinadas devido a dor crónica.

Os doentes classificados com dor crónica encaixam os 6 critérios abaixo:

- i) Dramatização das queixas
- ii) Abuso de fármacos
- iii) Disfunção
- iv) Dependência
- v) Depressão
- vi) Incapacidade

#### RESULTADOS:

Os resultados, apresentados na tabela abaixo, baseiam-se na resposta de doentes a uma escala análoga visual (VAS) para a dor (Hurst, *et al.* (2004) *J. Manip. Physiol. Therap. (JMPT)* 27, 26-35). Os valores individuais representam a melhoria numa escala de 1-7 como se segue: 1 - sem alteração ou o estado piorou; 2 - Quase a mesma, praticamente nenhuma alteração; 3 - Um pouco melhor, mas a alteração não fez qualquer diferença real; 4 - Algo melhor, mas a alteração não fez qualquer diferença real; 5 - Moderadamente melhor, e uma ligeira, mas perceptível, alteração; 6 - Melhor, e uma melhoria definitiva que fez uma diferença real e importante; 7 - Muito melhor, e uma melhoria considerável que fez toda a diferença.

Os doentes que apresentam uma % de Melhoria da Dor >30% são considerados clinicamente sensíveis à terapia.

**Tabela A: Respostas de Doentes Clinicamente Tratados**

ID Doente	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
01-9221	84	7,0	2,0	FM	71,4%	7					3			6
02-9218	94	10,0	4,0	Névoa Cerebral	60,0%	7	6	7					7	
03-9046	223	n/a	n/a	Ansiedade Crónica	n/a			3						3
04-9122	162	10,0	2,0	FM	80,0%	7		7			7	6		
05-9284	43	5,5	4,0	FM	27,3%	5				4				6
06-9013	239	8,0	5,0	IBS	37,5%	6				5				
07-7135	49	8,0	2,0	Dor Crónica	75,0%		6		7				7	
08-9164	114	n/a	n/a	IBS	n/a			6		7			6	7
09-8926	169	7,0	0,0	CFS	100,0%		7		7	7				
10-9222	88	10,0	5,0	FM	50,0%	5	4			6	6			
11-9118	56	8,0	6,0	Dor Crónica	25,0%			2	4					
12-9203	105	8,0	5,0	FM	37,5%	6					5		4	4
13-9195	105	8,0	7,0	FM	12,5%	2		1			3		1	
14-9199	106	10,0	3,0	IBS	70,0%				7	6	7		7	5
15-9243	70	10,0	2,0	FM	80,0%	7	4							
16-9314	31	8,0	3,0	CFS	62,5%	6	4							
17-9209	101	10,0	7,0	FM	30,0%	4		1	1 4	4	7		1	
18-9227	86	10,0	0,0	FM	100,0%	6	3			3				6
19-9312	30	n/a	n/a	Névoa Cerebral	n/a		2	3						
20-9196	63	8,5	2,5	Dor Crónica	70,6%		7		7	6			7	
21-9208	100	8,0	7,0	CFS	12,5%	3	4			3				
22-9252	87	9,0	4,0	CFS	55,6%		4	4	6					
28-8043	132	7,0	4,0	FM	42,9%	4		4		1	1		2	6
39-9138	142	10,0	7,0	FM	30,0%	3		1		3	1		2	3
41-9207	113	8,5	2,0	FM	76,5%	5,5				2	7	2		

Legenda: A: Duração do Tratamento (Dias), B: VAS da Dor Inicial, C: VAS do Seguimento da Dor, D: Doença Predominante, E: Melhoria da Dor, F: Fibromialgia, G: Disfunção Cognitiva/Névoa Cerebral, H: Distúrbio de Ansiedade Crónica/PTSD, I: Dor Crónica, J: Fadiga Crónica, K: Dor de Cabeça Crónica, L: Cistite Intersticial, M: Distúrbio do Humor/Depressão, N: IBS.

(n/a: não disponível)

**Exemplo B: Protocolo de Ensaio Clínico Humano (PRID-201):**

TÍTULO: Um Estudo de Fase 2a de Prova de Conceito de Dupla Ocultação, Aleatorizado, Controlado com Placebo que Explora a Segurança e Eficácia de Famciclovir + Celecoxib no Tratamento de Doentes com Fibromialgia.

OBJETIVO: Explorar a segurança e eficácia da associação de celecoxib + famciclovir vs. placebo no tratamento de fibromialgia (FM).

**CONCEÇÃO DO ESTUDO:**

Estudo de 16 semanas aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, para avaliar a segurança e eficácia da associação de famciclovir e celecoxib para o tratamento de doentes com FM. Durante a primeira semana de tratamento será utilizada uma dose de carga de famciclovir (2X dose de manutenção) duas vezes por dia (BID), seguida de 15 semanas de dose de manutenção de famciclovir BID. Dependendo da população doente do grupo de estudo, a utilização de uma dose de carga maior do que 1000 mg/dia é opcional. A dosagem de celecoxib (também BID) permanecerá constante ao longo das 16 semanas do tratamento ativo.

Os doentes serão aleatorizados para tratamento com terapia de associação ou placebo.

Os doentes qualificados terão FM primária (definida pelos critérios de diagnóstico 2010 da American College of Rheumatology para a FM [Wolfe, et al. (2010) Arthritis Care & Res. 62(5), 600-610] e uma ausência de outras fontes de dor significativa relacionada com doenças autoimunes sistêmicas, estados reumáticos estruturais ou traumáticas, ou outros estados que poderiam comprometer a interpretação dos resultados do estudo.

Os doentes sofrerão procedimentos de seleção iniciais, após o que prosseguirão com a eliminação de medicações excluídas, se necessário. Os doentes dependentes de opioides ou narcóticos para controlo da dor não devem ser envolvidos no estudo.

Devido ao componente celecoxib, os doentes descontinuarão a utilização regular de todos os outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAID) na altura da aleatorização. O acetaminofeno pode ser utilizado ao longo do estudo em doses que não excedam 3250 mg por dia. Os doentes podem também prosseguir a aspirina de dose baixa para cardioproteção (<325 mg/dia), triptanos e ergotaminas para a enxaqueca, e agentes dopaminérgicos para a síndrome das pernas inquietas, bem como relaxantes musculares, soníferos e benzodiazepinas (assumindo que não há evidência de abuso ou dependência). O tramadol pode ser utilizado como uma terapia de recurso para ataques grave de FM ou outros estados dolorosas de modo agudo (e. g., lesão; dor relacionada com procedimento). O tramadol não deve ser tomado dentro das 48 horas da Semana 2, visitas de estudo 6 e 12, ou dentro dos 7 dias das visitas de Referência e Semana 16.

Os perfis metabólicos das medicações simultâneas de cada doente devem ser avaliados para garantir que não existe risco de

interações fármaco-fármaco significativas com qualquer um dos fármacos. Para fármacos que são metabolizados pela CYP2C9, a utilização simultânea de fluconazol, um inibidor potente de CYP2C9, deve ser evitada.

Não será permitido que os doentes tomem duloxetina, milnaciprano, pregabalina e oxibato de sódio durante o ensaio, e é necessário um intervalo de eliminação de sete dias antes da aleatorização. Além disso, para se qualificar para o estudo, a pontuação da dor da chamada de 24 horas de cada doente tem de estar entre 40 e 90 numa escala análoga visual de 100 mm (VAS) na visita de seleção e entre 4 e 9 numa escala de classificação numérica (NRS) na visita de Referência.

Depois de garantir que todos os critérios de entrada foram satisfeitos e as eliminações concluídas com sucesso, os doentes regressarão para avaliações de referência e aleatorização. O dia das avaliações de referência será referido como Dia 0; os doentes iniciarão o fármaco de estudo com a dose da noite no Dia 0 ou a dose da manhã no dia seguinte (Dia 1), prosseguindo com tratamento BID durante a duração do estudo.

Será recolhido sangue na visita de seleção para avaliações de segurança e para análises exploratórias de citocinas (e. g., IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ). Uma segunda amostra para análises de citocinas será também obtida na visita de Referência/aleatorização. A colheita de amostras de sangue de seguimento para análises de segurança e citocinas ocorrerá nas visitas da Semana 6 e 16 (ou na altura de terminação precoce). Um painel de exames de urina padrão será

incluído como parte das análises de segurança recolhidas na seleção, Semana 6 e Semana 16.

Os fármacos de estudo serão sobre-encapsulados para manter a dupla ocultação, e os doentes do ativo e placebo receberão fornecimentos de aspeto idêntico do fármaco de estudo. O fármaco de estudo será proporcionado em frascos para 2 semanas; portanto, os doentes receberão 1, 2 ou 3 frascos separados de cada fármaco (ou placebo condizente) em cada visita de estudo, dependendo do número de semanas até à próxima visita planeada. Apenas para a primeira semana, o doente receberá um terceiro frasco que contém famciclovir adicional para proporcionar uma dose de carga de uma semana. Os doentes tomarão uma cápsula BID (com as refeições) de cada um dos 3 frascos atribuídos para a primeira semana, seguida de uma cápsula BID de cada dos 2 frascos proporcionados para as semanas seguintes. Os doentes receberão tratamento com o fármaco de estudo durante um total de 16 semanas, com visitas de estudo durante a fase de tratamento ativo do estudo planeadas para as Semanas 2, 6, 12 e 16, ou terminação precoce (ET).

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

1. Aceita e é capaz de ler, entender e assinar o consentimento informado.
2. Masculino ou feminino, 18-70 anos de idade, inclusive.
3. Cada doente feminino tem de ter um teste de gravidez na urina negativo na Seleção e Referência a menos que seja pós-menopáusico.

4. Os seres femininos em idade fértil devem estar dispostos a utilizar um método contraceptivo eficaz durante a duração da sua participação no estudo.
5. Diagnóstico da FM primária.
6. Na opinião do Investigador, o doente está disposto e é capaz de aderir a todos os requisitos especificados no protocolo

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

1. A amamentar ou grávida.
2. Utilização de fármaco em investigação dentro de 30 dias da Seleção.
3. Diagnosticado com síndrome de tratamento cirúrgico falhado, artrite infecciosa, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistémico ou outras doenças autoimunes sistémicas.
4. Na opinião do Investigador, qualquer estado clínico, psiquiátrico ou cirúrgico descontrolado ou instável, clinicamente significativa que poderia afetar a aptidão do doente para participar no estudo ou comprometer potencialmente o seu bem-estar ao permanecer no estudo.
5. Infeção sistémica em curso (e. g., HIV, hepatite).
6. Antecedentes de reação ou alergia adversa significativa aos fármacos do estudo.
7. Na opinião do Investigador, evidência de anormalidade(s) laboratorial(ais), clinicamente significativa(s), com base nos resultados das avaliações laboratoriais na seleção e/ou antecedentes clínicos.

### FÁRMACOS DE ESTUDO:

Os fármacos de estudo individuais a serem avaliados na associação, como aqui descrita, foram exaustivamente estudados individualmente em humanos, bem como em animais. As doses e duração de tratamento a serem avaliadas nestes estudos são coerentes com a etiquetagem atual de produto aprovada pela FDA para cada fármaco individual.

O fármaco de estudo será mantido oculto por sobre-encapsulamento dos medicamentos. Cada medicamento será proporcionado num frasco separado e claramente marcado de uma maneira cega. O placebo será proporcionado em cápsulas e frascos idênticos àqueles utilizados para o fármaco de estudo ativo. Todos os doentes tomarão uma cápsula de cada frasco atribuído duas vezes por dia, com as refeições.

Os Grupos de Doentes e tratamentos para o estudo são resumidos abaixo:

### Grupos de Tratamento de Doentes

**Tabela B: Famciclovir + Celecoxib**

GRUPO	FÁRMACO	DOSE DE CARGA DIÁRIA TOTAL (mg) (Semana 1)	DOSE DE MANUTENÇÃO DIÁRIA TOTAL (mg) (Semanas 2-16)
Placebo	Famciclovir	0	0
	Celecoxib	0	0
A	Famciclovir	500	250
	Celecoxib	200	200

(continuação)

<b>GRUPO</b>	<b>FÁRMACO</b>	<b>DOSE DE CARGA DIÁRIA TOTAL (mg) (Semana 1)</b>	<b>DOSE DE MANUTENÇÃO DIÁRIA TOTAL (mg) (Semanas 2-16)</b>
B	Famciclovir	500	250
	Celecoxib	400	400
C	Famciclovir	500	250
	Celecoxib	800	800
D	Famciclovir	1000	500
	Celecoxib	200	200
E	Famciclovir	1000	500
	Celecoxib	400	400
F	Famciclovir	1000	500
	Celecoxib	800	800
G	Famciclovir	2000	1000
	Celecoxib	200	200
H	Famciclovir	2000	1000
	Celecoxib	400	400
I	Famciclovir	2000	1000
	Celecoxib	800	800

Além disso, serão realizados outros estudos, simultaneamente ou após os estudos de associação descritos acima, de acordo com "Draft Guidance for Industry: Codevelopment of Two or More Unmarketed Investigational Drugs for Use in Combination" da FDA (dezembro de 2010). Especificamente, os estudos serão utilizados para determinar as contribuições dos fármacos individuais utilizados na associação. A título de exemplo, pode ser utilizada uma concepção de estudo fatorial de quatro ramos para comparar os resultados da terapia de associação com os componentes individuais e placebo (e. g., A+B v. A v. B v.

placebo). Estes estudos comparativos, quando feitos após os estudos de variação de dose aqui descritos, utilizarão doses que produziram os melhores resultados, enquanto os estudos comparativos feitos simultaneamente podem utilizar doses múltiplas, os quais favorecem possivelmente as gamas de dose mais altas.

## RESULTADOS:

### Medições da eficácia

- A medição de resultado primário será a gravidade da dor média da chamada de 24 horas auto-descrita pelo doente, avaliada numa escala de classificação numérica de 11 pontos (NRS).
  
- As medições secundárias incluirão:
  - o Impressão Global de Alteração auto-descrita pelo doente (PGIC)
  - o Inquérito de Impacto da Fibromialgia Revisto (FIQ-R)
  
- As medições exploratórias incluirão:
  - o Alterações nas citocinas associadas à inflamação e/ou infeção viral
  - o Inquérito de fadiga Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) do NIH
  - o Inventário de Fadiga MultiDimensional (MFI-20)

- o Inventário de Depressão de Beck (BDI-II)

#### Medições de Prevenção

As medições de segurança incluem os sinais vitais (tensão arterial e frequência cardíaca em repouso, temperatura oral, peso), eventos adversos e avaliações clínicas laboratoriais.

#### ANÁLISES ESTATÍSTICAS:

A avaliação de eficácia primária para a determinação da eficácia terapêutica será a alteração a partir da referência na pontuação da dor na chamada de 24 horas como registada na NRS de 11 pontos ao longo das 16 semanas de tratamento. A alteração a partir da referência será determinada comparando a pontuação da dor da chamada de 24 horas de referência com aquela determinada às Semanas 6, 12 e 16/ET.

A alteração média a partir da referência nos grupos de tratamento com associação de fármacos será comparada com aquela determinada para o grupo de tratamento com placebo ao longo das 16 semanas de tratamento utilizando medições repetidas de modelo misto (MMRM). A hipótese nula será que não há diferenças entre os grupos de tratamento em termos de alteração média a partir da referência. A rejeição desta hipótese indicará eficácia da terapia de associação.

Todos os documentos mencionados são incorporados por referência como se estivessem aqui escritos. Quando se

introduzem os elementos da presente invenção ou a(s) sua(s) forma(s) de realização ilustrativa(s), os artigos "um", "uma", "o", "a" e "referido" pretendem significar que existem um ou mais dos elementos. Os termos "compreendendo," "incluindo" e "possuindo" pretendem ser inclusivos e significam que podem existir elementos adicionais diferentes dos elementos listados. Embora esta invenção tenha sido descrita em relação a formas de realização específicas, os detalhes destas formas de realização não são para serem interpretados como limitações.

Os seguintes parágrafos numerados definem matérias-objeto particulares aqui divulgadas. Estas são formas de realização da presente invenção, apenas na medida em que caem dentro das reivindicações apensas.

1. Um método de tratamento de um indivíduo suscetível a ou que sofre de fibromialgia, em que o método compreende a administração ao indivíduo de uma associação terapeuticamente eficaz de um componente antiviral e um componente inibidor de COX-2, em que a quantidade do componente antiviral é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 250 mg a cerca de 2000 mg e em que a quantidade do componente inibidor de COX-2 é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 15 mg a cerca de 800 mg, e em que a associação administrada não produz qualquer evento adverso substancial.

2. O método do parágrafo 1, em que o componente antiviral é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg.

3. O método do parágrafo 1, em que o componente antiviral é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 500 mg a cerca de 2000 mg.

4. O método do parágrafo 1, em que o componente antiviral é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 400 mg a cerca de 1600 mg.

5. O método do parágrafo 1, em que o componente inibidor de COX-2 é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 200 mg a cerca de 800 mg.

6. O método do parágrafo 1, em que o componente inibidor de COX-2 é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 15 mg a cerca de 30 mg.

7. O método do parágrafo 1, em que o componente inibidor de COX-2 é administrado numa gama de dose diária total desde cerca de 100 mg a cerca de 150 mg.

8. O método do parágrafo 1, em que o componente antiviral é administrado numa dose diária de cerca de 500 mg, e em que o componente inibidor de COX-2 é administrado numa dose diária de cerca de 400 mg.

9. A associação compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de famciclovir e uma quantidade terapêuticamente eficaz de celecoxib, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 1000 mg, e em que a quantidade de

celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 mg a cerca de 800 mg.

10. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 500 mg.

11. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 500 mg a cerca de 1000 mg.

12. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária selecionado do grupo consistindo de cerca de 125 mg, cerca de 250 mg, cerca de 500 mg e cerca de 1000 mg.

13. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 250 mg ou cerca de 500 mg.

14. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 mg a cerca de 400 mg.

15. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 400 mg a cerca de 800 mg.

16. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária

selecionada do grupo consistindo de cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 400 mg e cerca de 800 mg.

17. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 200 mg ou cerca de 400 mg.

18. A associação do parágrafo 9, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 250 mg ou cerca de 500 mg, e em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 200 mg ou cerca de 400 mg.

19. Um método de tratamento de um indivíduo suscetível a ou que sofre de um ou mais estados de síndrome somática funcional compreendendo: fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, síndrome do intestino irritável, dor crónica, dor de cabeça crónica, dor de pescoço crónica, dor abdominal crónica, depressão crónica, distúrbio de ansiedade clínica crónica, distúrbio pós-stress traumático (PTSD), névoa cerebral, disfunção cognitiva e cistite intersticial crónica, em que o método compreende a administração ao indivíduo de uma associação terapêuticamente eficaz de famciclovir e celecoxib, em que a quantidade de famciclovir é administrada numa gama de dose diária total desde cerca de 250 mg a cerca de 1000 mg, e em que a quantidade de celecoxib é administrada numa gama de dose diária total desde cerca de 200 mg a cerca de 800 mg, e em que a associação administrada não produz qualquer evento adverso substancial.

20. O método do parágrafo 19, em que o estado é selecionado do grupo consistindo de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica, síndrome do intestino irritável, depressão crónica, distúrbio de ansiedade clínica crónica e cistite intersticial crónica.

21. O método do parágrafo 19, em que o estado é fibromialgia.

22. O método do parágrafo 19, em que o estado é síndrome de fadiga crónica.

23. O método do parágrafo 19, em que o estado é síndrome do intestino irritável.

24. O método do parágrafo 19, em que o estado é uma associação de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, coexistentes no indivíduo.

25. O método do parágrafo 19, em que a quantidade de famciclovir é administrada numa gama de dose diária total desde cerca de 250 mg a cerca de 750 mg, e em que a quantidade de celecoxib é administrada numa gama de dose diária total desde cerca de 200 mg a cerca de 500 mg.

26. O método do parágrafo 19, em que a quantidade de famciclovir administrada numa dose diária total é de cerca de 500 mg, e em que a quantidade de celecoxib administrada numa dose diária total é de cerca de 400 mg.

27. O método do parágrafo 26, em que o estado é fibromialgia.

28. A apresentação em kit, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de famciclovir numa primeira forma de dosagem unitária, e uma quantidade terapêuticamente eficaz de celecoxib, numa segunda forma de dosagem unitária, em que a primeira e segunda formas de dosagem unitárias são fechadas separadamente em um ou mais recipientes, organizados numa única embalagem ou dispositivo de administração, compreendendo, opcionalmente, instruções sobre como utilizar os componentes do kit adequados para administração para obter um resultado terapêutico.

29. A apresentação em kit do parágrafo 28, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 1000 mg, e em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 mg a cerca de 800 mg.

Lisboa, 23 de novembro de 2015

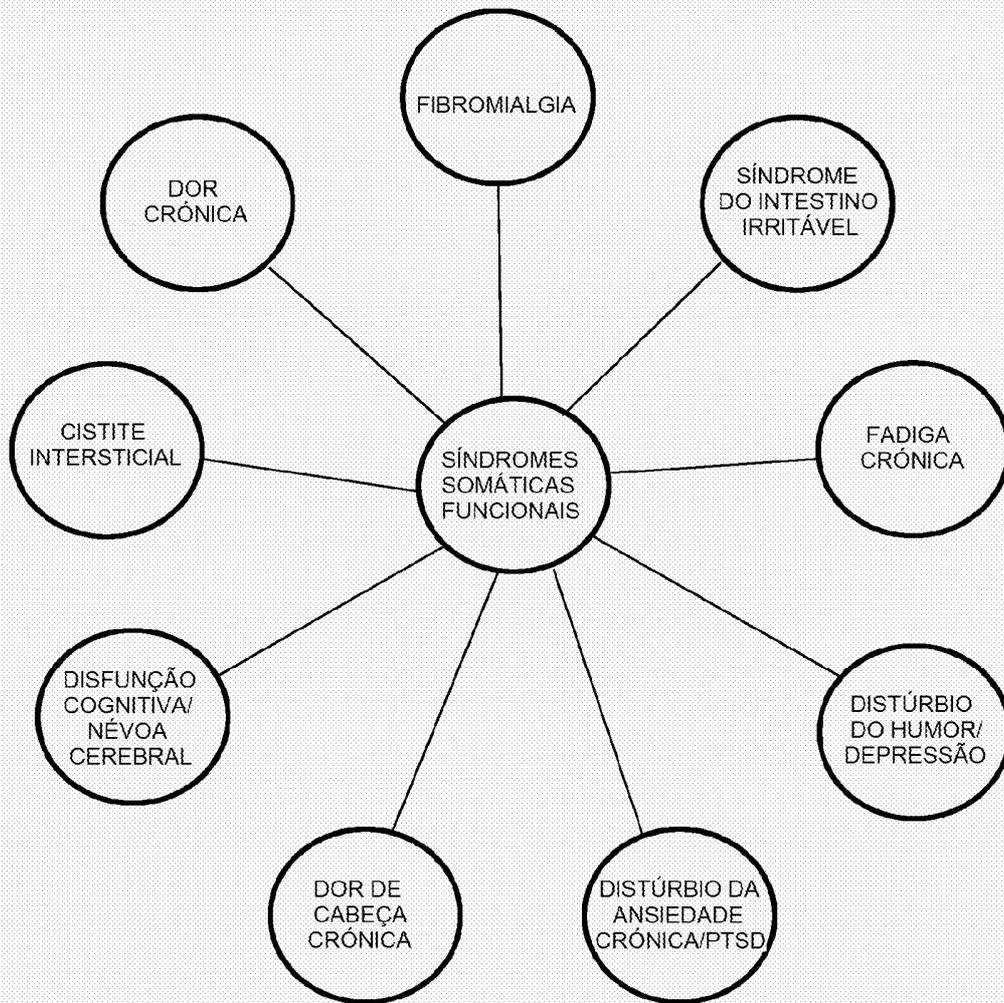
## REIVINDICAÇÕES

1. Associação para utilização num método de tratamento de um indivíduo suscetível a ou que sofre de uma síndrome somática funcional selecionada de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de famciclovir e uma quantidade terapêuticamente eficaz de celecoxib.
2. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 1000 mg, e em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 a cerca de 800 mg.
3. Associação da reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que a síndrome somática funcional é fibromialgia.
4. Associação da reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que a síndrome somática funcional é síndrome de fadiga crónica.
5. Associação da reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que a síndrome somática funcional é a síndrome do intestino irritável.
6. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 500 mg.

7. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 500 mg a cerca de 1000 mg.
8. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária selecionada do grupo consistindo de cerca de 125 mg, cerca de 250 mg, cerca de 500 mg e cerca de 1000 mg.
9. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 250 mg ou cerca de 500 mg.
10. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 mg a cerca de 400 mg.
11. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 400 mg a cerca de 800 mg.
12. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária selecionada do grupo consistindo de cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 400 mg e cerca de 800 mg.
13. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 200 mg ou cerca de 400 mg.

14. Associação da reivindicação 1, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 250 mg ou cerca de 500 mg, e em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária de cerca de 200 mg ou cerca de 400 mg.
  
15. Apresentação em kit para utilização num método de tratamento de um indivíduo suscetível a ou que sofre de uma síndrome somática funcional selecionada de fibromialgia, síndrome de fadiga crónica e síndrome do intestino irritável, que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de famciclovir numa primeira forma de dosagem unitária, e uma quantidade terapêuticamente eficaz de celecoxib numa segunda forma de dosagem unitária, em que a primeira e segunda formas de dosagem unitárias são fechadas separadamente em um ou mais recipientes, organizados numa única embalagem ou dispositivo de administração, compreendendo opcionalmente instruções sobre como utilizar os componentes do kit adequados para administração para se obter um resultado terapêutico.
  
16. Apresentação em kit da reivindicação 15, em que a quantidade de famciclovir está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 125 mg a cerca de 1000 mg, e em que a quantidade de celecoxib está presente numa forma de dosagem unitária desde cerca de 100 mg a cerca de 800 mg.

Lisboa, 23 de novembro de 2015



**FIG. 1**

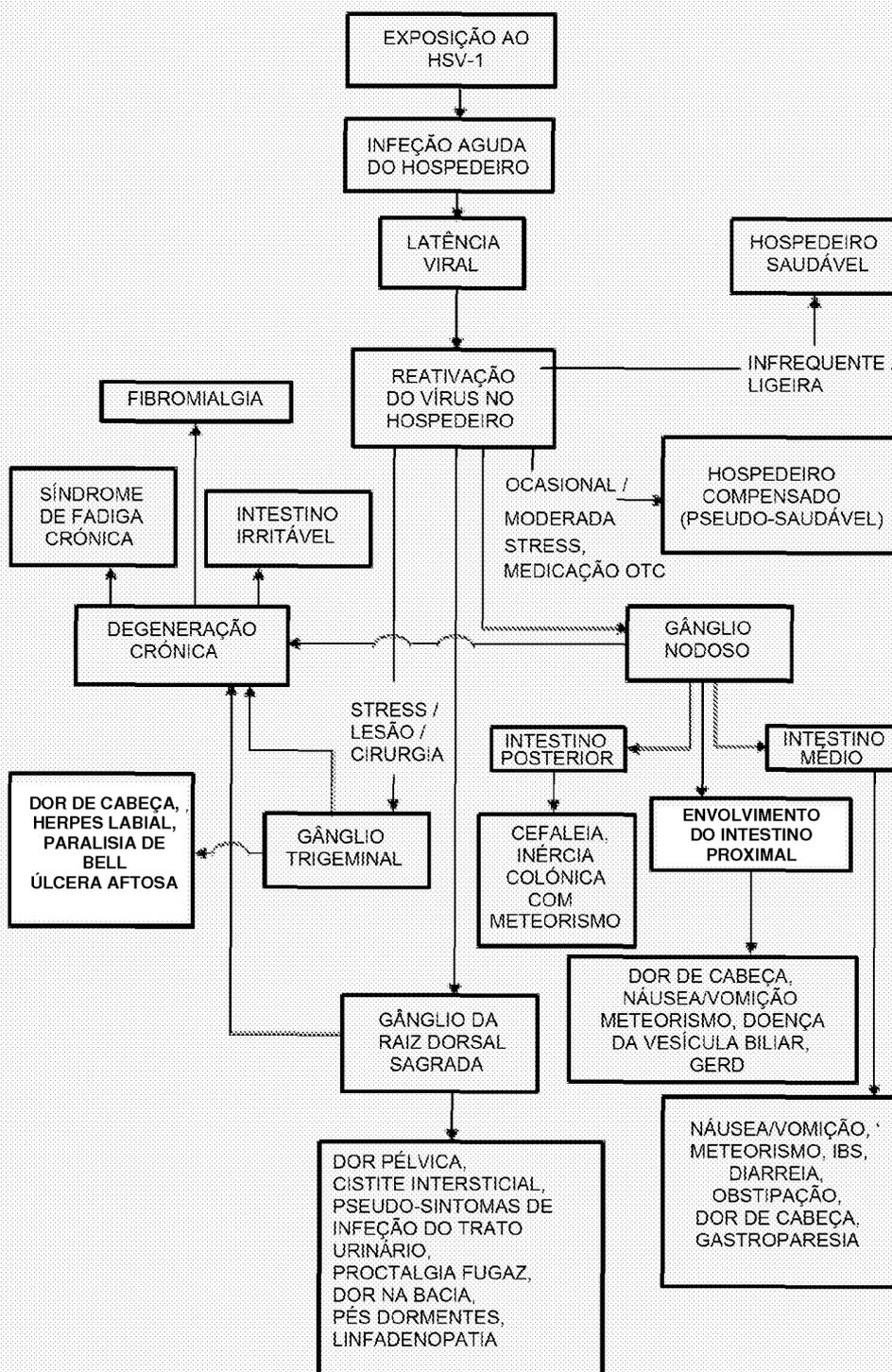


FIG. 2



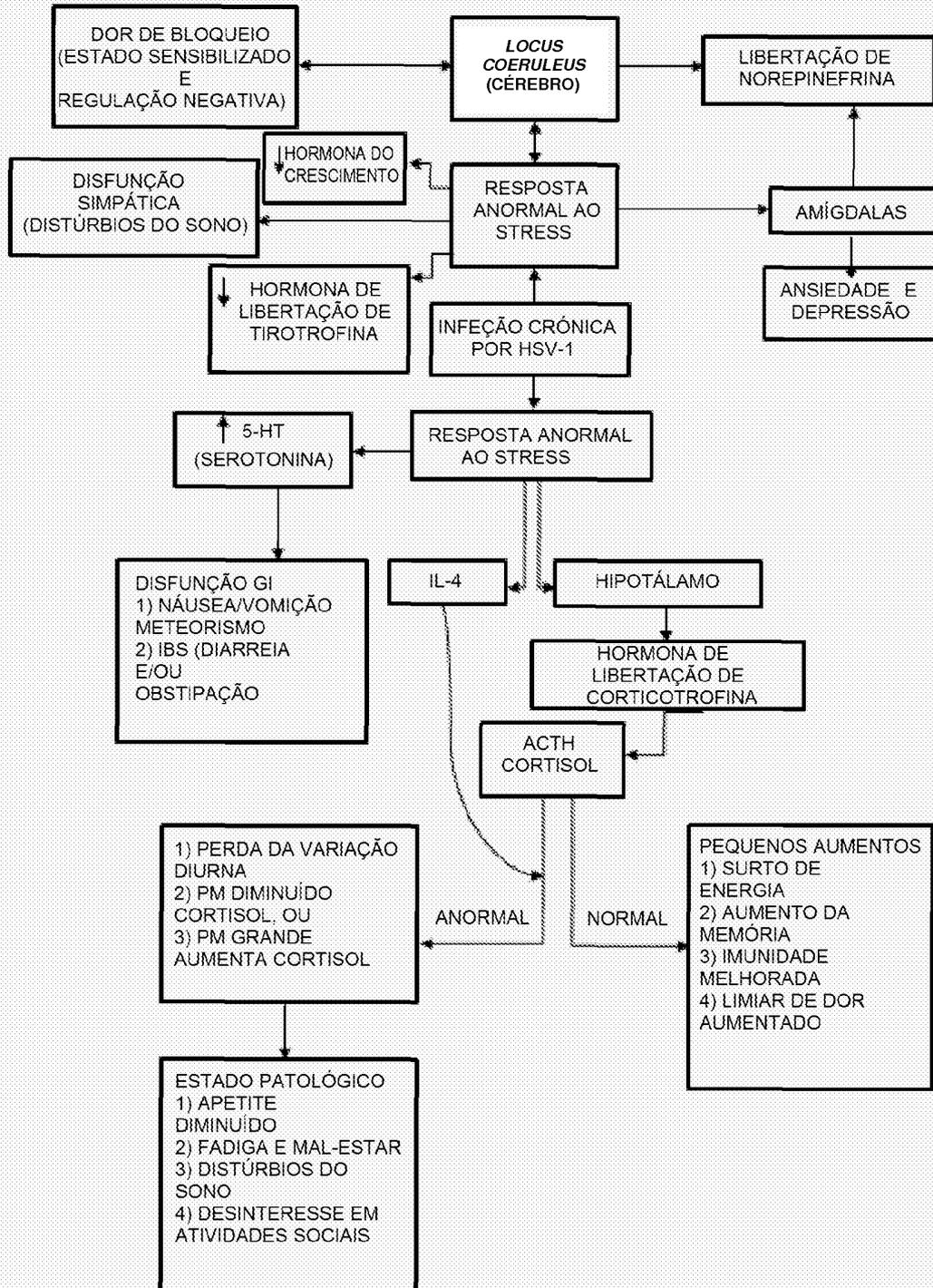


FIG. 4

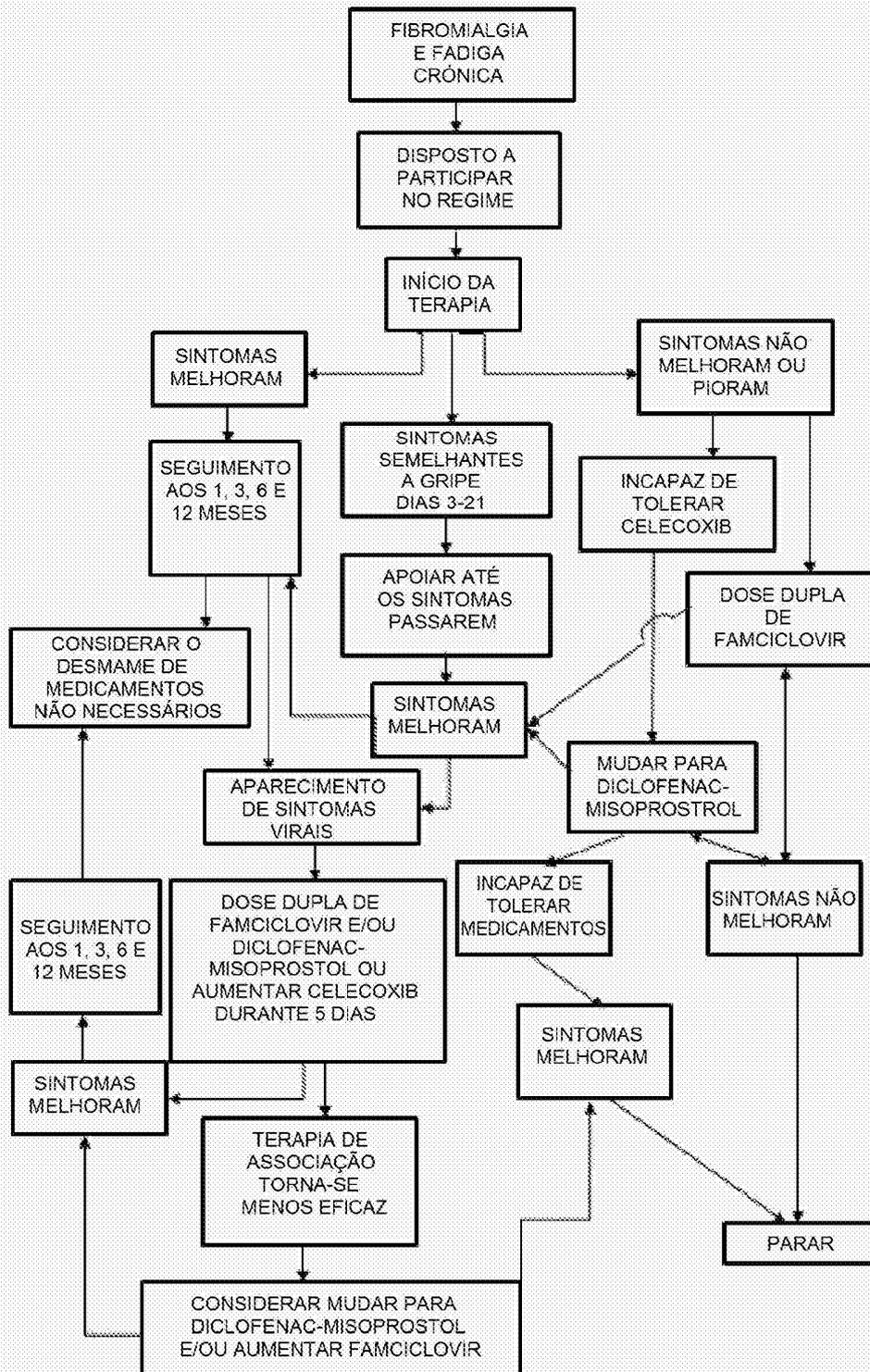


FIG. 5