

## Aplicación de escitalopram para facilitar la extinción del miedo en sujetos sanos



Fernando Halcón. «La despensa del miedo». técnica mixta sobre cartón, 2010.

*«Se ha propuesto que los trastornos de ansiedad son el resultado de la ausencia de extinción del miedo. El refuerzo de la extinción del miedo podría facilitar la recuperación después de una experiencia traumática e impedir las conductas de evitación, como el trastorno por estrés postraumático.»*

T. E. Bui, Boston, EE.UU. Pág. 4

### Expertos invitados

Aplicación de escitalopram para facilitar la extinción del miedo en sujetos sanos

T. E. Bui, EE.UU. Pág. 4

Trastornos de ansiedad en pacientes de urgencias de psiquiatría

Guillem Pailhez Vindual, España Pág. 6

### Novedades seleccionadas

Ensaio clínico de grande escala da práctica clínica em pacientes com depressão: estudo STAR\*D

Psychiatric Services. Pág 8

Escitalopram no tratamento de sintomas de ansiedade associados à depressão

Depress Anxiety. Pág 11

Benefícios da gabapentina em pacientes com epilepsia parcial resistente

Cochrane Database of Systematic Reviews. Pág 14

Efeitos da mirtazapina sobre a perda de peso associada à doença de Alzheimer

Alzheimer Disease and Associated Disorders. Pág 15

O pramipexol é um medicamento útil para o tratamento dos pacientes com doença de Parkinson de início recente

Expert Review of Neurotherapeutics. Pág 17

A quetiapina em monoterapia é eficaz no tratamento da depressão bipolar

Journal of Clinical Psychopharmacology. Pág 18

Eventos recomendados. Pág. 21

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 4, Número 2 - Marzo 2016

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

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

indizada por

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

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

Pág. 8 - Soledad Fernández, «Sin título», detalle, arte digital, 2015; pág. 11 - Mara Cafú, «Dónde están las llaves», detalle, técnica mixta sobre madera, 2011;  
pág. 15 - José María Martín de Eugenio, «Implosión o explosión», óleo sobre tela, 2007; pág. 17 - Ana Toledo Araujo, «Galaxia en fiesta», arte digital, 2010;  
pág. 18 - Yuri Pavel Tinoco Tacurí, «Bipolar», técnica mixta sobre papel, 2011.

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

## Aplicación de escitalopram para facilitar la extinción del miedo en sujetos sanos

### *Escitalopram on fear extinction in healthy patients*

*“Se ha propuesto que los trastornos de ansiedad son el resultado de la ausencia de extinción del miedo. El refuerzo de la extinción del miedo podría facilitar la recuperación después de una experiencia traumática e impedir las conductas de evitación, como el trastorno por estrés posttraumático.”*

Entrevista exclusiva a

**T. E. Bui**

Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

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

**La extinción del miedo (extinction learning) hace referencia a la reducción gradual de la respuesta a un estímulo condicionado, que ocurre cuando dicho estímulo se presenta sin refuerzo. ¿Cuál es la potencial aplicabilidad clínica de la extinción del miedo, en relación con el tratamiento del temor patológico?**

Se ha propuesto que los trastornos de ansiedad son el resultado de la ausencia de extinción del miedo. Por ejemplo, una persona puede aterrizar durante un accidente automovilístico (adquisición del miedo) y presentar luego temor para conducir. La mayor parte de los individuos aprenderán que, en realidad, conducir es seguro, a pesar del accidente (extinción del miedo). Sin embargo, algunas personas con dificultades en el proceso de extinción del miedo pueden evolucionar con temor patológico (trastorno por estrés posttraumático [TEPT]).

La terapia cognitivo conductual se fundamenta en la extinción del miedo, ya que involucra reconocer que las situaciones u objetos que se evitan no son atemorizantes. Un fármaco que refuerce la extinción del miedo podría facilitar la recuperación después de una experiencia traumática e impedir las conductas de evitación.

**De acuerdo con los conocimientos actuales, ¿qué vías neurales forman parte de los procesos de extinción del miedo?**

Si bien las investigaciones recién se encuentran en sus primeras etapas, en los datos recientes se sugiere que el déficit en la extinción del miedo se asocia con una mayor actividad de la amígdala y con una deficiencia en la regulación descendente por parte de estructuras superiores, como la corteza prefrontal.

**El escitalopram es un antidepresivo relativamente reciente. ¿Cuál es su mecanismo de acción?**

El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), similar a otros antidepresivos anteriores como la fluoxetina, la paroxetina o el citalopram. Se postula que sus efectos antidepresivos y ansiolíticos son el resultado de un incremento de la neurotransmisión serotoninérgica a nivel cerebral.

**En los pacientes con TEPT, los eventos traumáticos vuelven a experimentarse en forma persistente y de diferentes maneras, que incluyen recuerdos recurrentes e invasivos que generan estrés. ¿Cuál es el papel del tratamiento farmacológico en el TEPT?**

En las normativas recientes (como las recomendaciones del *Veteran Affairs Department* de EE.UU.) se propone que los dos tratamientos de primera elección en el TEPT son la psicoterapia con un componente cognitivo o de exposición, y los ISRS e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

**Por favor, describa los objetivos y métodos de su estudio**

En nuestro estudio se propuso definir si la terapia con escitalopram durante 14 días podría asociarse con menor adquisición de temores y refuerzo de la extinción del miedo en un paradigma de condicionamiento. Se evaluaron tanto la adquisición de temores como la extinción del miedo, en comparación con un placebo. Los voluntarios sanos se distribuyeron de modo aleatorio para recibir ya sea 10 mg diarios de escitalopram o bien placebo durante 14 días, en forma previa a un programa convencional de condicionamiento del miedo.

**El escitalopram se asoció con una reducción más rápida de las respuestas de conductancia cutánea cuando se lo comparó con el placebo. ¿Estos resultados se mantuvieron en niveles estadísticamente significativos a pesar del ajuste por factores de confusión potenciales?**

Después de aplicar un ajuste por los factores de confusión potenciales, los resultados perdieron su significación estadística en el análisis principal, pero se mantuvieron en niveles significativos en el análisis secundario, en forma de tendencia lineal.

**¿Por qué cree que el escitalopram no tuvo efectos sobre la adquisición del miedo?**

Ésta es una buena pregunta. En los estudios con animales se sugirió que la administración de una dosis única de escitalopram en la etapa aguda aumentaba la adquisición del miedo. En nuestra investigación observamos que el uso de escitalopram durante 2 semanas, en contrapartida con la administración de una toma única, no elevaba la adquisición del miedo; esto resulta relevante, ya que no se requieren medicamentos que incrementen este proceso. También es posible que los tratamientos con escitalopram que se prolonguen por más de dos semanas puedan reducir la adquisición del miedo.

**Sobre la base de sus conocimientos, ¿se dispone de información acerca de la facilitación de la extinción del miedo por acción de otros antidepresivos?**

No se ha definido si nuestros resultados se atribuyen a un efecto específico del escitalopram o a un efecto común a todos los ISRS. Se ha sugerido que el propranolol, un betabloqueante, inhibe la reconsolidación de la memoria, mientras que un agonista del receptor NMDA indicado en el tratamiento de la tuberculosis parece mejorar la extinción del miedo (Hofmann SG, Wu JQ, Boettcher H. *D-cycloserine as an augmentation strategy for cognitive behavioral therapy of anxiety disorders*. Biol Mood Anxiety Disord 3[1]:11, 2013).

**Se reconoce que las alteraciones en la extinción del miedo constituyen un componente fundamental del TEPT. ¿Cree que el escitalopram podría proponerse como una intervención preventiva en sujetos de alto riesgo? ¿Por qué?**

En un reciente estudio (Shalev AY, Ankri Y, Israeli-Shalev Y, Peleg T, Adessky R, Freedman S. *Prevention of posttraumatic stress disorder by early treatment: results from the Jerusalem Trauma Outreach And Prevention study*. Arch Gen Psychiatry 69(2):166-76, 2012), pudo demostrarse un efecto significativo de la administración precoz de escitalopram para prevenir el TEPT.

**¿Cuáles son sus principales recomendaciones para la práctica clínica y las futuras investigaciones?**

Se ha demostrado la utilidad de herramientas como el *Peritraumatic Distress Inventory* para la identificación temprana de los individuos con alto riesgo de TEPT. En la actualidad, las estrategias preventivas se fundamentan en la terapia cognitivo conductual precoz, incluida la de corta duración (Rothbaum BO, Kearns MC, Price M, Malcoun E, Davis M, Ressler KJ, Lang D, Houry D. *Early intervention may prevent the development of posttraumatic stress disorder: a randomized pilot civilian study with modified prolonged exposure*. Biol Psychiatry 72[11]:957-63, 2012.). Las futuras investigaciones deberían enfocarse en la creación de una "píldora del día después" para la terapia del TEPT.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

**Cómo citar este artículo**

Bui TE. Aplicación de escitalopram para facilitar la extinción del miedo en sujetos sanos. Claves Farmacología Clínica, Neurociencias 4(2):4-5, Mar 2016.

**How to cite this article**


Bui TE. Escitalopram on fear extinction in healthy Patients. Claves Farmacología Clínica, Neurociencias 4(2):4-5, Mar 2016.

# Trastornos de ansiedad en pacientes de urgencias de psiquiatría

## *Anxiety disorders at psychiatric emergency room*

Guillem Pailhez Vindual

Médico Psiquiatra, Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, Barcelona, España

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

En España, los trastornos de ansiedad (TA) son considerados como el grupo de trastornos mentales más frecuentes, con una prevalencia anual situada en torno del 6%.<sup>1,2</sup> Además de frecuentes, los TA resultan ser muy invalidantes, al asociarse con reducción de la calidad de vida relacionada con la salud.<sup>3,4</sup>

La actuación fundamental de un psiquiatra en el servicio de urgencias debe ir encaminada a dilucidar si los síntomas de ansiedad constituyen la respuesta a una afección orgánica que pudiera justificar el cuadro (infarto agudo, arritmias cardíacas, insuficiencia respiratoria, tromboembolismo pulmonar, anemia, feocromocitoma, intoxicación o abstinencia de tóxicos),<sup>5-7</sup> o si constituye en sí algún trastorno específico de ansiedad. En este último caso, decidir pautar o no un tratamiento para el episodio agudo, así como valorar la necesidad de un tratamiento de mantenimiento y valorar igualmente la derivación o no a un especialista en salud mental. En caso necesario puede estar indicado el uso del box de observación para realizar una evaluación posterior del caso.

En los TA todavía no hay un consenso en la literatura acerca de las decisiones clínicas de derivación al especialista (psiquiatra), uso del box de observación o de prescripción farmacológica. El objetivo de este estudio es determinar qué factores están asociados con la decisión de derivar al especialista en salud mental, de usar el box de observación o de prescribir psicofármacos en los TA que acuden a urgencias.

Con este objetivo, se analizaron 5003 visitas consecutivas realizadas en urgencias de psiquiatría de un hospital general universitario durante tres años según un protocolo rutinario. Se incluyó información sociodemográfica (sexo, edad, ser inmigrante o turista, existencia de problemática social y barrera idiomática), clínica (motivo de consulta, antecedentes psiquiátricos, antecedentes de trastorno por dependencia o abuso de tóxicos) y puntaje en las escalas de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) y de Gravedad de la Enfermedad Psiquiátrica (GEP). Lue-

go, del total de visitas con diagnóstico de TA se recogieron las características demográficas y clínicas (incluida la escala EEAG), la GEP, el uso del box de observación y la derivación a psiquiatría (centro de salud mental, hospital de día, consulta externa, etcétera) u otro dispositivo no especializado (área básica de salud/servicios sociales).

Del total de visitas, 992 (19.8%) fueron diagnosticadas de TA. De estas visitas, 19.6% utilizaron box y 72.2% fueron derivadas al especialista. El análisis de regresión mostró que la derivación a psiquiatría se asociaba con ser varón, autóctono, tener antecedentes, mayor gravedad, menor actividad global y alteraciones conductuales. La observación (uso del box) se relacionó con ser mujer, mayor gravedad y síntomas psicóticos o de conducta. La prescripción de benzodiazepinas se asoció con ansiedad sin problemas de toxicomanías y con menor actividad global. Los antidepresivos se relacionaron con ser autóctono, presentar ansiedad sin toxicomanías y tener menor actividad. Los antipsicóticos se vincularon con ser autóctono, tener antecedentes sin toxicomanías, ansiedad y menor actividad.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, los diagnósticos psiquiátricos analizados corresponden a la orientación nosológica establecida por los psiquiatras del servicio de urgencias y no por la realización de una entrevista estructurada. Otra limitación a subrayar es la comorbilidad diagnóstica, ya que puede influir en la decisión del médico de urgencias. Esta variable no ha podido ser analizada en nuestro estudio porque de cada urgencia psiquiátrica obtuvimos la información únicamente del diagnóstico principal. Es posible que los pacientes afectados por un trastorno por dependencia de tóxicos o un cuadro afectivo puedan también ser individuos con un TA. En tercer lugar, la mayoría de los pacientes con un TA estaban tomando medicación en el momento de la urgencia, la cual puede haber influido en la decisión de prescribir fármacos. Finalmente, otros factores pueden haber influido en el proceso de decisión: la red de salud mental, las restricciones en la ocupación de salas de observación y las dificultades con el seguimiento en la red de salud mental. Los hallazgos de dicho estudio reflejan patrones de actuación de un solo servicio de urgencias psiquiátricas de un hospital en España y su generalización a otros marcos institucionales o países es limitada.

En este estudio, la conducta, los antecedentes y la gravedad en los trastornos de ansiedad se han hallado como determinantes de solicitud de seguimiento psiquiátrico. Además de éstos, los síntomas psicóticos y la inespecificidad clínica lo son para indicar observación. Prescribir

fármacos depende más del nivel de actividad que de la gravedad. Éste ha sido un estudio naturalista que abordó la práctica en un servicio de urgencias de psiquiatría res-

pecto de pacientes afectados con trastorno de ansiedad. Se necesitan realizar futuras investigaciones para analizar el efecto de las decisiones médicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

**\* Nota de la redacción:** El autor hace referencia al trabajo publicado en **Actas Españolas de Psiquiatría** 43(1):8-15, 2015. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

#### Cómo citar este artículo

Pailhez Vindual G. Trastornos de ansiedad en pacientes de urgencias de psiquiatría. *Claves Farmacología Clínica, Neurociencias* 4(2):6-7, Mar 2016.

#### How to cite this article

Pailhez Vindual G. Anxiety disorders at psychiatric emergency room. *Claves Farmacología Clínica, Neurociencias* 4(2):6-7, Mar 2016.

#### Bibliografía

1. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESE-MeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 420:21-27, 2004.
2. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martinez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain

study. *Med Clin (Barc)* 126(12):445-51, 2006.

3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:593-602, 2005.
4. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry* 60(7):427-35, 1999.

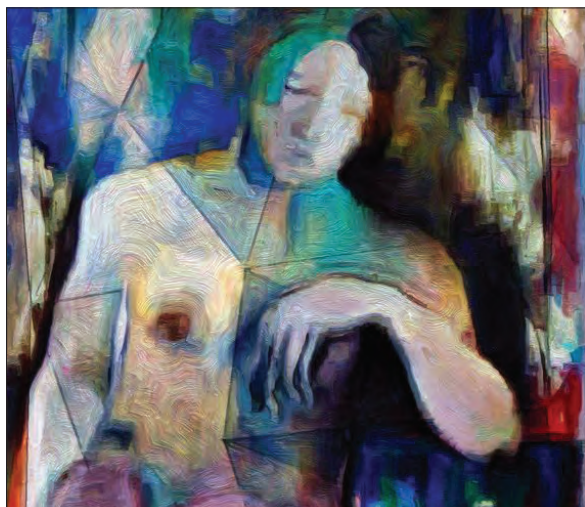
5. Chinchilla A, Correas J, Quintero FJ, et al. Manual de urgencias psiquiátricas. Barcelona, Masson, 2003.

6. Rogers MP, White K, Warshaw MG, Yonkers KA, Rodriguez-Villa F, Chang G, et al. Prevalence of medical illness in patients with anxiety disorders. *Int J Psychiatry in Medicine* 24:83-96, 1994.
7. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Sinopsis de psiquiatría*. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 1999.

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

## Ensaio clínico de grande escala da prática clínica em pacientes com depressão: estudo STAR\*D

Psychiatric Services 60(11):1439-1445, Nov 2009



Chapel Hill, EE.UU.

A depressão acomete um em cada oito indivíduos nos Estados Unidos e estima-se que no ano de 2020 ela será a segunda causa de incapacidade no mundo. Como os participantes de ensaios clínicos podem não ser representativos da prática clínica habitual, já que são excluídos indivíduos com doenças somáticas ou psiquiátricas coexistentes que utilizam outros fármacos e indivíduos com depressão crônica ou ideação suicida, os dados disponíveis sobre a seleção e a sequência do tratamento não podem ser generalizados. Ainda, nos estudos clínicos que avaliam a eficácia dos antidepressivos, os pesquisadores indicam o tratamento; o seguimento é frequente e intensivo; os médicos e os pacientes não sabem a que grupo corresponde cada indivíduo e as doses utilizadas são fixas. A maioria dos dados disponíveis são referentes a pacientes em que o tratamento teve sucesso, apesar do fato de que em apenas um terço dos indivíduos com depressão se observou remissão com um único tratamento.

O estudo STAR\*D foi desenhado para tentar resolver estas limitações, já que foi avaliada a viabilidade de diferentes estratégias para melhorar os resultados do tratamento em pacientes ambulatoriais com insucesso em pelo menos um tratamento, o que é mais representativo da prática clínica habitual. Foram identificados indivíduos com episódios de depressão maior, refratários ao tratamento inicial. Nestes pacientes foram utilizados até cinco tratamentos (níveis) diferentes, prospectivamente, para tentar estabelecer quais deles, e em que ordem, são mais eficazes para estes pacientes. O presente artigo revisa o desenho, os métodos e os resultados do estudo STAR\*D.

O estudo STAR\*D foi o maior estudo clínico prospectivo realizado em pacientes com depressão maior, incluindo 4041 indivíduos. Foi um estudo multicêntrico realizado em 14 instituições dos Estados Unidos, contando com a ajuda de 23 psiquiatras e 18 médicos de atenção primária. Durante quatro anos, foram avaliados os pacientes que

receberam, inicialmente, citalopram –um inibidor seletivo da recaptção de serotonina– após o qual se seguiu um algoritmo de tratamento durante 12 semanas. Foram utilizadas doses altas do citalopram, embora bem toleradas, e, nos casos em que não houve remissão (recuperação completa do episódio depressivo), nas semanas 4, 6 ou 9, os pacientes recebiam doses maiores; nos casos em que ainda não fosse obtida resposta, os pacientes eram incluídos em uma sequência de três estudos clínicos randomizados. Foi oferecida aos pacientes, a possibilidade de substituir o tratamento ou associar fármacos adicionais, desde que houvesse pelo menos duas alternativas para que o paciente pudesse ser randomizado.

Os critérios de inclusão foram amplos e inclusivos: os pacientes deveriam apresentar depressão maior não psicótica, segundo os critérios da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV-TR), idade entre 18 e 75 anos e pontuação  $\geq 14$  na escala de Hamilton, sem diagnóstico primário de transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno alimentar ou quadros convulsivos. Foram incluídas instituições de atenção primária e centros especializados, assim como pacientes dos setores público e privado, e tentou-se fazer com que a distribuição étnica fosse representativa da população norte-americana.

Além da escala de Hamilton, foram avaliados os resultados da escala QIDS-SR, sendo considerada remissão quando a pontuação era de 5, ou melhor sem remissão quando a pontuação era reduzida em 50% da basal. Foi utilizado um enfoque sistemático de tratamento baseado na medição de sintomas e efeitos adversos, que serviram de guia para a modificação do tratamento.

No total, 2876 pacientes completaram o primeiro nível de tratamento e os autores concluíram que a estratégia de tratamento baseado nas medições era viável e foi possível a administração de mais de 40 mg/dia de citalopram, o que indica que a qualidade do tratamento foi alta neste contexto da prática clínica habitual. A taxa de remissão foi de 27% segundo a escala de Hamilton e de 33% segundo a QIDS-SR, sendo a taxa de resposta de 47%, de acordo com esta última. Nos pacientes em que os sintomas desapareceram, a média de tempo até a remissão foi de 47 dias. Alguns fatores aumentaram a probabilidade de remissão: origem caucasiana, sexo feminino, ter emprego e ter mais anos de estudo e maior renda. Por outro lado, a maior cronicidade do episódio em questão, o maior número de doenças psiquiátricas concomitantes (especialmente transtorno de ansiedade e adição a drogas), maior gravidade das comorbidades físicas e menores níveis de desempenho e qualidade de vida no início do tratamento se associaram a uma menor probabilidade de remissão. Em aproximadamente metade dos pacientes que apresentaram remissão, esta ocorreu após seis semanas de tratamento, e em 40%, após oito semanas.

Em média, passaram-se sete semanas de tratamento até atingir a remissão da depressão.

Considerando as preferências dos pacientes, foram randomizados 727 pacientes para o nível 2 de tratamento. Em um quarto dos casos foi observada remissão quando o citalopram foi substituído por sertralina, venlafaxina ou bupropiona, sem diferenças significativas entre eles, segundo a escala utilizada. A média da dose de bupropiona que os pacientes receberam ao finalizar este nível foi de 282.7 mg, enquanto que a dose de sertralina foi de 135.5 mg e a de venlafaxina foi de 193.6 mg. No caso da venlafaxina, a dose utilizada não foi próxima da dose

máxima recomendada, como ocorreu com os outros fármacos. Não foram observadas diferenças significativas entre os fármacos quanto aos efeitos adversos, nem quanto aos sintomas clínicos ou aos dados demográficos que serviram para recomendar algum fármaco em particular.

No nível 2, 565 pacientes foram selecionados para receber terapia adicional de forma randomizada. A taxa de administração de bupropiona foi semelhante à de buspirona, ambas em associação ao citalopram, quanto às taxas de remissão (30% segunda escala de Hamilton), porém a bupropiona associou-se à maior redução na pontuação da escala QIDS-SR (25% vs. 17%;  $p < 0.04$ ), sendo também discretamente mais bem tolerada. A média da dose de bupropiona que os pacientes receberam ao finalizar esta etapa, quando realizou-se a terapia adicional foi de 267.5 mg e a de buspirona, 40.9 mg. Os resultados não permitiram comparação direta entre a estratégia de substituição do fármaco e a de associação. Ainda, 182 pacientes do nível 2 foram randomizados para realizar terapia cognitiva em vez de receber o fármaco, ou, ainda, terapia cognitiva em associação ao citalopram. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto às taxas de remissão (31%, aproximadamente), porém a substituição do fármaco por terapia cognitiva foi mais bem tolerada. A eficácia da associação de um fármaco ao tratamento com citalopram foi semelhante à associação de terapia cognitiva, porém a primeira foi mais rápida quanto à remissão (40 dias vs. 55 dias;  $p < 0.022$ ).

No nível 3 do esquema, foram modificados os fármacos de 235 pacientes, sem diferenças significativas na probabilidade de remissão com mirtazapina (12% segundo a escala de Hamilton) ou nortriptilina (20%), nem na taxa de resposta conforme a escala QIDS-SR. Não foram observadas diferenças significativas quanto à tolerância a estes dois fármacos; a média da dose diária de mirtazapina ou nortriptilina que os pacientes receberam ao finalizar esta etapa foi de 42.1 mg e 96.8 mg, respectivamente.

Por outro lado, em 142 pacientes que foram associados a outros fármacos; as taxas de remissão ao associar lítio (média de doses de 859.9 mg diários ao finalizar a etapa) ou triiodotironina (T3, as doses finais médias é de 45.2 µg diários) foram de 16% e 25%, respectivamente, conforme a escala de Hamilton. As taxas de resposta pela escala QIDS-SR foram de 16% e 23%, respectivamente; porém, a administração de T3 associou-se a menos efeitos adversos e menor taxa de abandono do tratamento pela ocorrência de efeitos adversos ( $p = 0.027$ ).

No total, 109 pacientes foram selecionados para passar ao nível 4 do tratamento, com substituição do fármaco administrado. A taxa de remissão associada à administração combinada de mirtazapina (dose final de 35.7 mg/dia em média) e venlafaxina (média da dose final de 210.3 mg/dia) foi de 14%, conforme a escala de Hamilton, e, com tranilcipromina (dose média de 36.9 mg/dia) foi de 7%, enquanto que a taxa de melhora pela escala QIDS-SR foi de 24% e 12%, respectivamente, sem diferença significativa entre estas alternativas. A combinação de fármacos associou-se à melhora sintomática e menor abandono por efeitos adversos.

A taxa de remissão teórica acumulada nos quatro níveis foi de 67%, porém a probabilidade de remissão foi maior nos dois primeiros níveis (20% a 30%), em comparação com os últimos dois (10% a 20%). Foram observadas maiores taxas de recidiva durante o seguimento nos indivíduos que necessitaram mais níveis de tratamento, e o prognóstico foi melhor nos pacientes em que se observou remissão, em comparação com aqueles que apresentaram apenas resposta.

Os autores consideram que o estudo STAR\*D avaliou adequadamente a eficácia tratamentos destes, com critérios

de inclusão amplos, aplicados em serviços de atenção primária e especializados, e inclusão de pacientes com diferentes doenças concomitantes, o que deu grande validade externa ao estudo. A composição étnica dos participantes e a heterogeneidade da gravidade dos quadros permite a generalização dos resultados nos Estados Unidos.

No estudo STAR\*D, as taxas de remissão foram menores do que as observadas em ensaios clínicos tradicionais, de 35% a 40%, o que sugere que o tratamento deveria ser intensificado. Também foi demonstrado que nenhum fármaco foi superior aos demais nos pacientes que não apresentaram remissão após um ou mais tratamentos. Nestes casos, tanto a associação de outros fármacos como a substituição de um por outro, foram alternativas aceitáveis. A terapia cognitiva foi bem tolerada e seus resultados foram semelhantes aos da modificação do esquema farmacológico, embora a eficácia da associação de outro fármaco ao tratamento com citalopram tenha atingido a remissão mais rapidamente do que a associação de terapia cognitiva. As diferenças farmacológicas dos diferentes fármacos avaliados não implicaram em diferenças clínicas significativas e os padrões de sintomas não foram úteis para prever diferenças na eficácia dos diferentes tratamentos. Também não foram observadas diferenças quando o tratamento foi feito por médicos generalistas ou por especialistas. Os autores concluem que o estudo STAR\*D forneceu grande quantidade de dados para os clínicos, pesquisadores e autoridades dos sistemas de saúde.

+ Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141026

### Comentario

*Os estados depressivos constituem-se em grave problema de saúde pública, incluindo-se entre as principais causas de incapacitação para o trabalho. Importantes estudos epidemiológicos, indicam que a prevalência, para o tempo de vida, da depressão maior é de 16.2% na população geral (acima de 18 anos). Em que pese a importância do tratamento dos estados depressivos, estudos clínicos que sejam passíveis de generalização para a população geral são bastante escassos. Os ensaios clínicos geralmente excluem pacientes que tenham comorbidades (e que na prática constituem-se na maioria dos casos) e ideias de suicídio, assim como aqueles que tenham depressões crônicas e que estejam em uso de outras medicações. Depreende-se, do exposto, que a maioria dos ensaios clínicos limita-se a incluir pacientes com depressões "puras", sem comorbidades e outras complicações; tais pacientes diferem em muito da população comum, atendida na prática clínica.<sup>1-3</sup>*

*O STAR\*D (Sequenced Treatments Alternatives to Relieve Depression) constituiu-se no maior ensaio clínico prospectivo, até agora realizado, destinado a avaliar alternativas terapêuticas para pacientes deprimidos ambulatoriais (diagnosticados de acordo com o DSM-IV-TR, e com escores de 14 ou mais pontos na Escala de Depressão de Hamilton), os mais representativos do mundo real. Todos os pacientes iniciaram o tratamento com um inibidor seletivo de receptação de serotonina (o citalopram) por 13 semanas. Os pacientes que não alcançaram remissão após esse período eram convidados a participar de uma sequência de até 3 ensaios randomizados subsequentes. O encaminhamento para o próximo estágio era feito de acordo com um desenho randomizado estratificado chamado equipose. Para se aproximar da prática clínica, permitia-se aos partici-*



pantes que escolhessem entre alternativas viáveis (por exemplo, mudar para outro tratamento ou potencializar o medicamento prévio com outro adicional). Os pacientes podiam optar por certas estratégias desde que houvesse, no mínimo, duas opções de tratamento para as quais pudessem ser randomicamente assinalados. Assim, por exemplo, no nível 3 os pacientes poderiam: (A) mudar para (1) mirtazapina, ou (2) nortriptilina, ou alternativamente: (B) potencializar o tratamento prévio com (1) lítio ou (2) hormônio da tireoide (triiodotironina).<sup>4</sup>

A taxa de remissão ao fim do estágio I (citalopram) foi de 27% de acordo com a HAM-D (Escala de Depressão de Hamilton), ou de 33% (de acordo com a escala QIDS-SR). A taxa de resposta (redução de 50% dos escores na escala QIDS-SR) foi de 47%. Constituíram-se em fatores associados às menores taxas de remissão: maior cronicidade, maior taxa de comorbidades (em especial transtornos de ansiedade e abuso de drogas), doenças clínicas associadas, e menores índices de funcionamento global e de qualidade de vida ao início do tratamento.<sup>4</sup>

A etapa seguinte (nível 2) compreendeu a mudança para um de três outros antidepressivos (bupropiona, venlafaxina, sertralina) ou terapia cognitiva versus potencialização do citalopram com bupropiona, bupropiona ou terapia cognitiva. A troca por um dos três antidepressivos acima enumerados ou pela terapia cognitiva teve como resultado aproximadamente 25% de remissões, em cada grupo. A troca pela bupropiona ou pela bupropiona resultou em 30% de remissões para cada grupo (de acordo com a HAM-D). Os dados coletados não permitiram a comparação diretos benefícios da troca versus potencialização (o grupo que foi alocado para a potencialização tinha escores menores de depressão). Com relação à terapia cognitiva, as taxas de remissão não diferiram entre os que mudaram para a terapia cognitiva (31%). Os resultados da potencialização foram similares, não havendo diferenças entre os que receberam medicações (33%) e terapia cognitiva (31%).<sup>4</sup>

No nível 3 havia a possibilidade de mudança para mirtazapina ou nortriptilina versus potencialização com lítio ou triiodotironina. As taxas de remissão (pela HAM-D) foram de 12% para a mirtazapina e de 20% para a nortriptilina. Pela QIDS-SR as taxas de remissão foram de 8% (mirtazapina) e de 12% (nortriptilina). Não houve diferenças entre os grupos e as taxas de remissão foram menores que nos 2 níveis anteriores. Da mesma forma, nesse nível as estratégias de potencialização resultaram em menores benefícios que nos níveis anteriores. As taxas de remissão através da potencialização pelo lítio foram de 16% (HAM-D) e de 13% (QIDS-SR); para a triiodotironina deram de 25% (HAM-D e QID-SR). Não houve diferenças estatísticas entre os grupos.<sup>4</sup>

No nível 4 as opções eram de mudança para tranilcipromina (um IMAO) ou para a associação da mirtazapina à venlafaxina. Essa associação resultou nas taxas de remissão de 14% (HAM-D) e 16% (QIDS-SR). A troca pela tranilcipromina resultou nas taxas de remissão de 7% (HAM-D) e 14% (QIDS-SR).<sup>4</sup>

Ao longo dos quatro níveis de tratamento a taxa cumulativa de remissão foi de 67%. A remissão teve maior taxa no ocorrer dos dois primeiros níveis (20%-30%) que nos níveis 3 e 4 (10% a 20%). Os pacientes com resposta clinicamente significativa entraram em um período de follow-up naturalístico por 12 meses. Aqueles

que necessitaram de níveis superiores de tratamento tiveram maiores taxas de recaída nesses 12 meses. Os que alcançaram remissão tiveram melhor prognóstico em comparação com aqueles que tiveram apenas resposta parcial aos tratamentos iniciais.<sup>4</sup>

O tipo de randomização utilizada (equipose randomization) fez o STAR\*D aproximar-se mais às situações de escolha dos medicamentos na vida real. No entanto, esse tipo de randomização (que levou em conta as preferências dos pacientes) impediu a comparação direta dos grupos de troca versus potencialização, devido aos distintos níveis de gravidade da depressão em cada grupo. Além disso, a aceitação inicial do tratamento por um medicamento (citalopram) provavelmente enviou o grupo no sentido de menos pacientes escolherem a terapia cognitiva como uma das formas de tratamento (além do custo adicional e/ou da necessidade de locomoção até outros centros de atendimento). Assim, um número menor de pacientes, face ao esperado, optou pela psicoterapia. Alguns dos grupos receberam doses menores que as usuais nos ensaios clínicos, como nos grupos que receberam tranilcipromina e venlafaxina. Dessa forma algumas das comparações poderiam favorecer as medicações que foram usadas em doses terapêuticas plenas (como a sertralina). Deve-se lembrar ainda que o STAR\*D foi iniciado no ano 2000, quando ainda não existiam algumas modalidades terapêuticas hoje amplamente utilizadas (potencialização com antipsicóticos atípicos, outros estabilizadores do humor, psicoestimulantes e antagonistas glutamatérgicos).<sup>4</sup>

O STAR\*D, pelas suas características, é um ensaio clínico que estudou a efetividade de diversas modalidades de tratamento. Os critérios de seleção foram amplamente inclusivos, e os locais de inclusão de pacientes foram unidades de cuidados primários, assim como ambulatorios psiquiátricos. Tais características garantem alta validade externa e maior potencial para generalizações. A distribuição da gravidade dos escores foi semelhante àquela encontrada por Kessler em seu estudo epidemiológico.<sup>2,4</sup>

As principais implicações clínicas do STAR\*D podem ser assim resumidas:

1. As taxas de remissão aqui encontradas foram menores que aquelas dos ensaios clínicos tradicionais, que excluem pacientes com comorbidades e com maior cronicidade. Isso sugere que muitos pacientes irão necessitar de estratégias adicionais para alcançar a remissão dos sintomas.<sup>4</sup>
2. Tanto a troca de medicações como as diversas modalidades de potencialização aqui empregadas são opções razoáveis de tratamento, não havendo um vencedor específico. Não houve relação entre subgrupos de depressão (características atípicas, ansiosas e melancólicas) e previsão da resposta a estratégias específicas.<sup>4</sup>
3. O tempo para remissão pode ser maior que o anteriormente esperado. Assim os ensaios clínicos deveriam ter, no mínimo, oito semanas de duração.<sup>4</sup>
4. No STAR\*D as diferenças farmacológicas entre as medicações não se traduziram em diferenças clínicas significativas, embora a tolerabilidade fosse diferente.<sup>4</sup>
5. A probabilidade de remissão, depois de duas tentativas vigorosas de tratamento, decresce significativamente, levando ao uso de estratégias para as quais ainda há poucas evidências satisfatórias. A definição de depressão resistente deveria supor duas tentativas falhas, de tratamentos anteriores.<sup>4</sup>
6. Não houve diferenças significativas entre os pacientes que receberam tratamento em unidades primárias e em ambulatorios psiquiátricos, quanto aos níveis 1 e 2. Assim os médicos generalistas (que atendem em unida-

des de cuidados primários) podem adequadamente tratar as depressões que respondem aos primeiros estágios do tratamento.<sup>4</sup>

7. O fato de que 2/3 dos pacientes chegam a obter remissão ao cabo dos quatro estágios aqui estudados é encorajador, tratando-se de doença tão importante do ponto de vista epidemiológico. Naturalmente são necessários estudos a respeito de novas estratégias de tratamento (novos medicamentos, antipsicóticos atípicos, psicoestimulantes, neuromodulação, etc.).<sup>4</sup>

8. A remissão deve ser a meta do tratamento, e não simplesmente a resposta parcial, uma vez que a ausência da remissão total implica em maiores taxas de recidiva e incapacitação.<sup>4</sup>

9. Quanto maior o número de comorbidades psiquiátricas e clínicas, pior o prognóstico.<sup>4</sup>

10. A inclusão de pacientes do mundo real nos ensaios clínicos é muito útil e necessária para a generalização dos resultados obtidos, além de reduzir as taxas de resposta ao placebo.<sup>4</sup>

11. O grande número de pacientes com depressões recorrentes e crônicas (mais que 75% da amostra), o fato de que só cerca de 50% dos pacientes alcançam remissão depois de dois tratamentos incisivos, além do desfecho precário a longo prazo depois de dois ou mais tratamentos falhos implica na necessidade da pesquisa de novas alternativas de tratamento para as depressões resistentes.<sup>4</sup>

#### Referências bibliográficas

1. Murray CJL, et al. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet* 349:1436-1442, 1997.
2. Kessler RC, et al. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association* 289(23):3095-3105, 2003.
3. Zimmerman M, et al. Generalizability of antidepressant efficacy trials: differences between depressed psychiatric outpatients Who would or would not qualify for an efficacy trial. *Am J Psychiatry* 162:1370-1372, 2005.
4. Gaynes BN, et al. What did STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 60(11):1439-1445, 2009.

## Escitalopram no tratamento de sintomas de ansiedade associados à depressão

*Depress Anxiety* 24(1):53-61, 2007



Göttingen, Alemanha

A associação entre a depressão e os sintomas da ansiedade é observada em nível sintomático e sindrômico.

Na realidade, existem pacientes com transtorno depressivo maior que apresentam sintomas de ansiedade e pacientes com transtorno de ansiedade que apresentam sintomas de depressão. Os sintomas de ansiedade em pacientes com depressão afetam o prognóstico, propiciam o aumento do uso de substâncias e os índices de suicídio e provocam disfunção social, além de ampliar a demanda pelos serviços de saúde.

A administração de antidepressivos pode melhorar os sintomas de ansiedade e depressão. De acordo com os dados disponíveis, o escitalopram –um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS)– é eficaz em pacientes com transtorno depressivo maior e também naqueles que apresentam transtorno de ansiedade, já tendo sido aprovado para o tratamento de pacientes com transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de ansiedade social. Os benefícios do escitalopram foram avaliados pela *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A), entre outras escalas.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar os resultados do tratamento com escitalopram em pacientes com depressão maior e sintomas de ansiedade.

Os autores realizaram uma análise *post hoc* dos resultados obtidos em cinco estudos controlados com placebo que incluíram pacientes ambulatoriais com depressão. Os participantes foram de ambos os gêneros, com idade entre 18 e 65 anos. A seleção dos pacientes foi realizada segundo os critérios para o diagnóstico de transtorno depressivo maior da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV). Também foram aplicadas a *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D-24) e a *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), conforme o estudo considerado.

Os estudos analisados foram multicêntricos, randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo. Após uma semana de administração de placebo, os pacientes foram randomizados para receber tratamento ativo ou placebo durante oito semanas.

Em todos os estudos foram comparados o tratamento com escitalopram e a administração de placebo. Nos estudos 3 e 5, também foi administrado citalopram como comparador ativo. Em três estudos utilizaram-se doses fixas dos fármacos, enquanto nos dois restantes a dose foi definida conforme a resposta ao tratamento.

Os pacientes foram avaliados após uma, duas, quatro, seis e oito semanas de tratamento duplo-cego. Os sintomas depressivos foram avaliados pela MADRS, enquanto os sintomas de ansiedade foram avaliados pelo item correspondente à tensão interna desta escala. Nos estudos 1, 3 e 5, aplicou-se a escala HAM-A. Os itens de interesse desta última escala foram os correspondentes ao estado de humor ansioso e à subescala de ansiedade psíquica. Também foi considerado o resultado do item correspondente à ansiedade psíquica e ao subfator de ansiedade e somatização da HAM-D-24.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto às variáveis demográficas ou à gravidade da doença. Os resultados obtidos nos estudos em que se incluiu o citalopram como comparador ativo indicaram superioridade significativa do escitalopram em comparação ao placebo desde a primeira semana de tratamento. Ainda, o escitalopram foi significativamente superior ao citalopram nas semanas 1, 6 e 8, por mostrar início de ação mais precoce e efeito mais pronunciado sobre os sintomas de ansiedade.

A análise dos dados combinados dos cinco estudos para o item 3 da MADRS, correspondente à tensão interna, indicou superioridade significativa do escitalopram em

comparação com o placebo desde a primeira semana de tratamento. Igualmente, na análise individual de cada um dos estudos, o escitalopram foi significativamente superior em comparação com o placebo, desde a primeira semana e durante o resto do estudo. Após as oito semanas de seguimento, todos os estudos demonstraram a superioridade do escitalopram diante do placebo quanto ao item 3 da escala MADRS. Assim, observa-se que o escitalopram tem efeito favorável sobre os sintomas de ansiedade em diferentes grupos de pacientes. Nos estudos 3 e 5, observou-se superioridade significativa do escitalopram perante o citalopram desde a primeira semana de tratamento.

A análise do fator de ansiedade e somatização da HAM-D-24, realizada no estudo 1, mostrou a superioridade do escitalopram em comparação com o placebo desde a semana 2 de tratamento. No estudo 3, a diferença em favor do escitalopram foi significativa a partir da semana 4. O citalopram foi superior ao placebo nas semanas 2, 4 e 8 de tratamento. No estudo 5, não foram observadas diferenças significativas entre o tratamento ativo e o placebo. Porém, o citalopram foi superior na semana 8 de seguimento. Os resultados correspondentes ao item de ansiedade psíquica da HAM-D-24 obtidos no estudo 1 indicaram a eficácia superior do escitalopram em comparação com o placebo. Essa superioridade foi significativa desde a segunda semana de tratamento. No estudo 3, o tratamento com 10 e 20 mg/dia de escitalopram foi mais eficaz que o placebo. O tratamento com 10 mg/dia foi significativamente superior ao placebo após quatro e seis semanas de tratamento, enquanto o tratamento com 20 mg/dia foi significativamente superior a partir da segunda semana. O tratamento com citalopram foi significativamente superior ao placebo nas semanas 2, 4 e 6. Essa superioridade não foi significativa na semana 8.

Os resultados do estudo 5 indicaram diferença significativa entre o escitalopram e o placebo nas semanas 2, 6 e 8, quanto ao item de ansiedade psíquica da escala HAM-D-24. Quanto ao citalopram, a diferença perante o placebo foi significativa nas semanas 6 e 8.

A avaliação da ansiedade pela escala HAM-A foi realizada em todas as consultas do estudo 1 e no início e no fim dos estudos 3 e 5. De acordo com os resultados do estudo 1, o escitalopram apresentou maior eficácia do que o placebo na avaliação da pontuação total da HAM-A. Essa superioridade foi significativa desde a semana 4 do tratamento. Os resultados do estudo 3 indicaram efeito significativamente superior do escitalopram, em comparação ao placebo, na dose de 20 mg/dia. Essa superioridade esteve presente no final do seguimento. No estudo 5, tanto o citalopram quanto o escitalopram apresentaram efeito superior, em comparação com o placebo, ao considerar a pontuação da escala HAM-A.

O resultado do item 1 da escala HAM-A indicou superioridade significativa do tratamento com 20 mg/dia de escitalopram, em comparação com o placebo. Nos estudos 3 e 5, o tratamento ativo foi significativamente superior ao placebo em todas as avaliações. Os resultados correspondentes aos itens 1, 6 e 14 da escala HAM-A indicaram superioridade significativa do escitalopram, em comparação com o placebo, a partir da segunda semana de tratamento. Nos estudos 3 e 5, a diferença

entre o tratamento ativo e o placebo foi estatisticamente significativa, com exceção do que foi observado ao administrar citalopram na dose de 40 mg/dia.

O tratamento com escitalopram e com citalopram foi bem tolerado. Os efeitos adversos mais frequentes foram náusea, diarreia e sudorese. Esses achados coincidem com o observado em estudos prévios. Nos estudos que incluíram um comparador ativo, o abandono do tratamento com escitalopram, citalopram e placebo foi de 17%, 15,7% e 16,9%, respectivamente. Contudo, a interrupção do tratamento relacionada à ocorrência de efeitos adversos foi de 6,9%, 5,4% e 2,5%, respectivamente.

Ao considerar os resultados de todos os estudos, concluiu-se os índices de abandono do tratamento com escitalopram e placebo foram de 17% e 16%, respectivamente. Nesse caso, a interrupção relacionada ao surgimento de efeitos adversos foi de 6% e 1,7%, respectivamente. O escitalopram não causou mais efeitos adversos que o citalopram. Pacientes com ansiedade foram incluídos nesses grupos.

Em diferentes estudos epidemiológicos observou-se que a depressão e a ansiedade estão frequentemente associadas. Esse achado coincide com o que é observado na prática clínica. É importante considerar que essa associação entre depressão e ansiedade é mais frequente que a presença de quadros puros de depressão ou de ansiedade, o que representa uma dificuldade adicional no momento de tratar esses pacientes. Os sintomas associados pioram o prognóstico e a evolução clínica, além de promover o aumento do nível de mal-estar social, do risco de suicídio, do consumo de álcool e substâncias ilícitas e da utilização dos serviços de saúde. Assim, é importante a disponibilidade de um fármaco com efeito antidepressivo adequado, que também possa diminuir os sintomas de ansiedade. Os resultados obtidos no presente estudo indicam que o escitalopram é um fármaco eficaz para o tratamento dos pacientes com depressão maior e sintomas de ansiedade.

O citalopram é um composto racêmico integrado pelos enantiômeros R e S. Sua ação farmacológica é proveniente deste último enantiômero, também denominado escitalopram. Por outro lado, o enantiômero R neutraliza essa atividade. Por esse motivo, o efeito ansiolítico e antidepressivo do escitalopram é mais acentuado quando comparado com o efeito do citalopram. Essa superioridade não se associa a desvantagens em termos de tolerância ao tratamento. Assim, é importante termos dados sobre a utilidade do tratamento com escitalopram em pacientes com sintomas de ansiedade associados à depressão. No presente estudo, o escitalopram apresentou superioridade significativa em comparação com o placebo desde a primeira semana de tratamento nos pacientes com depressão maior e nível elevado de ansiedade. O escitalopram também foi superior ao citalopram em algumas avaliações. São necessários estudos prospectivos adicionais que permitam avaliar a evolução dos pacientes com comorbidades de ansiedade e depressão.

A associação entre a ansiedade e a depressão é muito frequente na prática clínica. Contudo, na maioria dos estudos clínicos não foram incluídos pacientes que apresentam ambos os quadros clínicos, sendo selecionados aqueles com apenas uma ou outra condição. Embora essa limitação também tenha estado presente ao realizar a presente análise, é possível indicar que o tratamento com escitalopram é eficaz na redução dos sintomas de depressão e ansiedade dos pacientes que apresentam ambos os transtornos.

## Comentário

Observamos uma realidade ímpar na Psicofarmacologia: nunca os psicotrópicos foram tão prescritos por outros especialistas, que não os psiquiatras, particularmente a utilização da classe dos antidepressivos. Hoje é frequente diversos clínicos, cardiologistas, endocrinologistas, ginecologistas, reumatologistas, neurologistas, gastroenterologistas, geriatras e pediatras prescreverem o tratamento de pacientes deprimidos. Com o advento de novos fármacos, a partir dos anos 80, com um perfil de tolerabilidade mais favorável em relação à classe dos tricíclicos, isso se tornou rotineiro (Sthal, 2010). Prescrever um antidepressivo ficou simples. Hoje a depressão é reconhecida por todo médico como um dos quadros clínicos mais frequentemente trazidos à consulta na prática clínica. Entretanto, alguns podem desconhecer aspectos importantes como o diagnóstico correto, a escolha da melhor medicação, a dose e o tempo adequados para a remissão do quadro, efeitos colaterais e interações medicamentosas (Lacerda et al., 2009). A depressão pode comprometer a qualidade de vida tanto ou mais do que outras condições médicas, aumentar a morbidade e a mortalidade.

É a maior causa de incapacitação para o trabalho, em relação ao número de dias perdidos, com alto impacto socioeconômico (Zuccala et al., 1995).

Embora a OMS (WHO, 2009) preconize o treinamento para tratamento em serviços de atenção primária, para minimizar as dificuldades de assistência ao paciente deprimido, o diagnóstico da depressão continua a ser um grande desafio, notadamente quando os sintomas se combinam ou se escondem atrás de diversas queixas físicas ou vêm juntos com outras doenças e somam-se a outra doença. O tratamento apresenta relação direta com o diagnóstico. Se há dificuldades no diagnóstico correto, haverá também no tratamento adequado. A falta de atenção em um paciente deprimido, que é morbidamente ansioso, pode resultar na não prescrição dos melhores psicotrópicos. Não perceber que um paciente deprimido tem sintomas somáticos pode causar negligências clínicas, ao não oferecer ao paciente uma explicação sobre os sintomas, que às vezes são os mais alarmantes de todos, principalmente na população de idosos. A depressão não é natural do envelhecimento e sim um transtorno psíquico associada a um intenso sofrimento ou à deterioração da qualidade de vida; além de acarretar em declínio cognitivo e funcional importantes. Ela pode ser pródromo ou fator de risco para o desenvolvimento de síndromes demenciais (Lacerda et al., 2009). Deve-se levar em conta a importância dos sintomas de ansiedade que normalmente acompanham os quadros depressivos, preocupação excessiva com as funções corporais, sintomas de pânico, fóbicos obsessivos (Lacerda et al., 2009). É fundamental incentivar os médicos a avaliar os sintomas depressivos e ansiosos quando são confrontados com um paciente com sintomas somáticos inexplicáveis ou com outros sintomas psicológicos. Depressão, ansiedade e sintomas somatoformes ocorrem juntos em contextos médicos gerais e compartilham muitas características comuns.

Existem diferenças indiscutíveis entre depressão e ansiedade nas várias categorias definidas tanto nas CID como nos DSM. Entretanto, estudos mostram que os genes para ansiedade generalizada e transtorno depressivo são os mesmos, e se sobrepõem substancialmente àqueles relativos a os transtornos do medo

(Caspi et al., 2003; Binder et al., 2004; Koenen et al., 2005; Poudja et al., 2006). Há também fortes semelhanças na conduta geral em a resposta ao tratamento. A escolha mais segura na atualidade, segundo CANMAT (2013) são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), com destaque para o escitalopram. O psicofarmacologista Stephen M. Sthal, em seu livro, qualifica o escitalopram como o requinte dos ISRS.

Ele referiu que a solução para melhorar as propriedades do citalopram (que é um ISRS muito seguro e eficaz) foi remover o enantiômero R indesejado.

A resultante conhecida pela classe médica como escitalopram (enantiômero S ativo puro) remove as propriedades anti-histaminicas e inibitórias sobre a CYP 450 2D6. Com isso, a dose mais baixa de escitalopram tem eficácia comprovada e mais previsível, por inibição do SERT, que explica quase todas as suas ações farmacológicas. É o antidepressivo melhor tolerado e que tem menos interações medicamentosas mediadas pelo citocromo P 450 (Sthal, 2010).

Outros medicamentos estão por vir, sempre vale lembrar o tema centraldo 167<sup>th</sup> APA (American Psychiatric Association: Annual Meeting): mudando a prática e a percepção da psiquiatria (Changing the practice and perception of Psychiatry) que será fundamental na escolha da melhor opção terapêutica para seu paciente. Muito temos a avançar em pesquisas, mas certamente o escitalopram tem correspondido à expectativa em nossas prescrições – não só, mas inclusive, em idosos, adultos e jovens – para depressão, depressões com sintomas ansiosos, transtornos de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico (TP), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e alguns transtornos de impulsos (TI), com excelente tolerância e eficácia (Bandelow et al., 2007; Mohamed et al., 2006). Os medicamentos similares e genéricos aprovados pela FDA e ANVISA devem ter a mesma eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos referência, os dois primeiros garantidos pelos estudos de bioequivalência e equivalência farmacêutica e o último pelas BPF (boas práticas de fabricação).

### Referências bibliográficas

- Bandelow B, Andersen HF, Dolberg OT. Escitalopram in the treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety* 24(1):53-61, 2007.
- Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 36(12):1319-1325, 2004.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 301(5631):386-389, 2003.
- Koenen KC, Saxe G, Purcell S, Smoller JW, Bartholomew D, Miller A, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Mol Psychiatry* 10(12):1058-1059, 2005.
- Lacerda ALT, Quarantini LC, Miranda-Scippa AMA, Del Porto JA. Depressão do neurônio ao funcionamento social. São Paulo: Artmed; 2009.
- Mohamed S, Osatuke K, Aslam M, Kascow J. Escitalopram for comorbid depression and anxiety in elderly patients: A 12-week, open-label, flexible-dose, pilot trial. *Am J Geriatr Pharmacother* 4(3):201-209, 2006.
- Poudja J, Fikretoglu D, Brunet A. The co-occurrence of post traumatic stress disorder Symptoms and pain: is depression a mediator? *J Traum Stress* 19(5):747-751, 2006.
- Sthal SM. Antidepressivos. In: Oliveira IR, Sena EP, editores. Bases neurocientíficas e aplicações práticas. 3a edição. São Paulo: Guanabara Koogan; 2010. Pp. 357.
- World Health Organization. Pharmacological Treatment of Mental Disorders in Primary Health Care. Geneva: WHO Press; 2009.
- Yathan LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders* 15(1):1-14, 2013.
- Zuccala G, Cocchi A, Carbonin PU. The impact of depression on self-perceived health status. *J Am Geriatr Soc* 43:198-201, 1995.

## Benefícios da gabapentina em pacientes com epilepsia parcial resistente

Cochrane Database of Systematic Reviews, Jul 2013

Preston, Reino Unido

A epilepsia é uma doença neurológica frequente caracterizada por crises recorrentes. Em geral, o prognóstico é bom e o quadro clínico pode ser controlado com o uso de um fármaco antiepiléptico (FAE). Atualmente, os agentes disponíveis para o tratamento de primeira linha dos pacientes com epilepsia parcial incluem a lamotrigina, o valproato de sódio, a carbamazepina, a oxcarbazepina e o levetiracetam. Não obstante, até 30% dos pacientes podem apresentar resposta inadequada à monoterapia. Isso implica na necessidade de administrar um tratamento com associação de fármacos. A quantidade de FAEs disponíveis é considerável e resulta em diferentes opções de tratamento. Consequentemente, é importante que haja informações sobre eles a fim de que se eleja o fármaco mais apropriado.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de atualizar as informações obtidas em uma revisão anterior publicada na *Cochrane Database of Systematic Reviews* sobre o uso de gabapentina para o tratamento complementar dos pacientes com epilepsia parcial resistente. Esse medicamento tem mecanismo de ação desconhecido. Embora seja um análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA), suas ações em nível central não estão relacionadas a esse neurotransmissor. Os autores avaliaram o papel real da gabapentina como complemento do tratamento com pelo menos mais um FAE. As informações foram obtidas por meio da avaliação de estudos randomizados e controlados. A resistência ao tratamento foi definida pela presença de crise de início parcial e ausência de resposta adequada a um ou a mais FAEs.

Os autores selecionaram estudos randomizados e controlados, duplos-cegos, controlados com placebo ou com outros FAEs e de grupos paralelos ou cruzados, que foram realizados em pacientes de diferentes idades com epilepsia parcial resistente ao tratamento. A busca por estudos foi realizada nas bases de dados *Cochrane Epilepsy Group's Specialised Register*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) e MEDLINE, entre outras fontes. Os pacientes avaliados foram divididos em grupos de acordo com o tratamento ativo com gabapentina em associação com outro FAE ou a administração de placebo, uma dose diferente de gabapentina ou um FAE alternativo combinado com o tratamento convencional. Os principais critérios de avaliação foram a redução maior ou igual a 50% da frequência das crises e a ausência total de crises. Como critérios de avaliação secundários, foram avaliados a interrupção do tratamento e o surgimento de efeitos adversos específicos.

A presente revisão foi realizada com a análise dos resultados obtidos em onze estudos, seis dos quais incluídos em uma meta-análise. O restante dos estudos foi analisado separadamente por questões metodológicas. Em sete estudos, o tratamento com gabapentina foi comparado ao placebo, em dois estudos, foram analisadas diferentes doses de gabapentina e, em outros dois, a gabapentina foi comparada com vigabatrina ou lamotrigina, respectivamente.

A análise que aferiu os resultados obtidos em seis dos estudos indicou um risco relativo de redução maior ou igual a 50% na frequência das crises de 1.89 (intervalo

de confiança de 95%: 1.40-2.55) com a administração de gabapentina. Não foi observado um nível significativo de heterogeneidade entre os estudos. Concretamente, os índices gerais de risco associados à resposta de 50% variaram de 2.52 a 1.35. Esses achados permitem indicar um efeito terapêutico significativo com a administração de gabapentina.

A análise de regressão linear da relação entre a dose e a resposta permitiu apreciar a ausência de diferenças significativas entre os estudos no que se refere à dose de gabapentina administrada. O aumento de 300 mg na dose foi associado ao aumento da probabilidade de resposta de 20%, embora a consideração dos resultados mais favoráveis e menos favoráveis permita indicar um aumento de 30% e 10% dessa probabilidade, respectivamente. Assim, é possível notar que o aumento da dose foi associado ao aumento significativo do efeito terapêutico da gabapentina.

A ausência total de crises foi avaliada em dois estudos de a gabapentina e o placebo. Em um desses estudos, essa ausência não foi observada, enquanto no outro foi reportada frequência superior de ausência total de crises com a administração de gabapentina do que com a administração de placebo. O risco relativo geral de abandono do tratamento foi de 1.05 (intervalo de confiança de 95%: 0.74-1.49), independentemente do motivo de tal interrupção. Não houve informações que indicassem probabilidade superior de abandono do tratamento com gabapentina em comparação com o observado com a administração de placebo. Os efeitos adversos relatados na presente análise, devido à frequência elevada, foram ataxia, tontura, fadiga, náusea, sonolência e cefaleia. No entanto, o tratamento com gabapentina diferiu significativamente da administração de placebo na avaliação do surgimento de ataxia, tontura, fadiga e sonolência. Não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos na avaliação dos demais efeitos adversos.

Os resultados de um estudo cruzado não incluído na meta-análise, realizado em 27 pacientes, indicaram a ausência total de crises em dois pacientes durante o tratamento com gabapentina. Isso não foi observado em nenhum dos pacientes que receberam placebo. No total, cinco pacientes abandonaram o tratamento devido ao surgimento de eventos adversos. Não obstante, quatro deles haviam recebido placebo. O surgimento de eventos adversos foi relatado por 79% e 63% de pacientes com a administração de gabapentina ou placebo, respectivamente. Em outros dois estudos não incluídos na meta-análise, foi relatado que 72.2% dos pacientes apresentaram redução maior ou igual a 50% da frequência das crises. A ausência total de crises foi observada em dois dos dez oito participantes. Os efeitos adversos associados ao tratamento incluíram tontura e sonolência, entre outros.

O tratamento com gabapentina ou vigabatrina foi associado a uma redução maior ou igual a 50% da frequência das crises em 54% e 56% dos casos, respectivamente. A ausência total de crises foi observada em 26% e 35% dos pacientes, respectivamente. Esses resultados não diferem significativamente entre si. O abandono do tratamento ocorreu com sete participantes de cada grupo. No grupo que recebeu gabapentina, a interrupção foi associada ao surgimento de estado epiléptico, sintomas psiquiátricos, epigastralgia, diplopia, vertigem e tontura.

Quanto à vigabatrina, os quadros que levaram à suspensão do tratamento foram a depressão, as crises generalizadas, os exantemas, o entorpecimento e a tontura. Foram observados eventos adversos em 76% dos pacientes tratados com gabapentina e em 86.5% dos que receberam vigabatrina. Os grupos não diferiram em relação ao tipo de evento adverso observado.

Em outro estudo, a administração de gabapentina foi comparada à de lamotrigina. Os resultados indicaram redução maior ou igual a 50% da frequência das crises em 77.7% e 92% dos casos, respectivamente.

Foram observados efeitos adversos em 81.5% e 72% dos pacientes tratados com gabapentina ou lamotrigina, respectivamente. Os quadros observados foram tontura, diplopia, fraqueza, cefaleia e amnésia, entre outros. Enquanto a administração de gabapentina não foi associada a efeitos adversos graves, dois pacientes tratados com lamotrigina apresentaram síndrome de Stevens-Johnson e ansiedade, respectivamente.

Por fim, a resposta à gabapentina foi superior na presença de crises parciais simples com generalização secundária, ao passo que a resposta à lamotrigina não diferiu de acordo com o tipo de epilepsia.

De acordo com os resultados obtidos em termos de eficácia, a administração complementar de gabapentina reduziu a frequência das crises em pacientes com epilepsia parcial resistente ao tratamento. À medida que a dose do medicamento foi aumentada, a eficácia do tratamento também aumentou. Embora o uso de 600 mg/dia de gabapentina tem ha apresentado um efeito significativo, ele foi superior com a administração inicial de 900 mg/dia. Dado que os estudos avaliados foram feitos a curto prazo, não foi possível obter conclusões sobre a eficácia a longo prazo da gabapentina. Também não há informações conclusivas sobre o tratamento com gabapentina na população pediátrica.

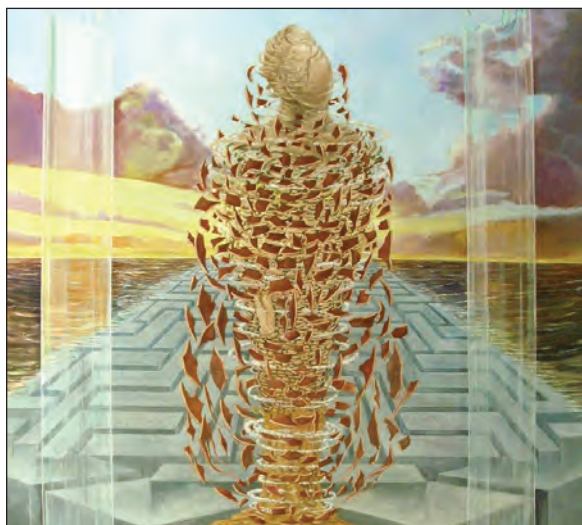
A gabapentina foi bem tolerada e não diferiu significativamente do placebo em termos de abandono do tratamento. Não obstante, é possível que o tratamento com doses mais altas do que as utilizadas nos estudos este ja associado a mais efeitos adversos. Os quadros significativamente mais frequentes com a administração de gabapentina em comparação com a administração de placebo foram tontura, fadiga e sonolência. De qualquer forma, as informações obtidas se mostraram insuficientes para definir o perfil de tolerabilidade da gabapentina.

As informações obtidas indicam a eficácia da gabapentina como complemento do tratamento antiepilético. Além disso, não foram observadas diferenças entre a gabapentina e a vigabatrina ou a lamotrigina. É necessário que haja mais estudos de comparação direta que permitam obter informações sobre a eficácia relativa dos FAEs disponíveis. Não há informações suficientes sobre o esquema de dosagem mais apropriado. Quanto ao tipo de crise, o efeito da gabapentina parece ser melhor em pacientes com crises parciais simples e generalização secundária, em comparação com as crises parciais complexas. De qualquer forma, esses resultados não coincidem com o relatado em outros estudos. Por fim, os autores destacam que os resultados obtidos não podem ser generalizados para a população de pacientes epiléticos sem resistência ao tratamento.

A gabapentina é um medicamento eficaz para o complemento do tratamento dos pacientes com epilepsia parcial resistente. A administração de 1800 mg/dia reduziu a frequência das crises em pelo menos 50% em 25.3% dos casos. O uso de 600 mg também apresentou efeito terapêutico. Não obstante, dado que esse efeito não foi considerável, recomenda-se iniciar o tratamento com a dose de 900 mg/dia. Não foi observada redução do efeito terapêutico da gabapentina com o passar do tempo. São necessários estudos adicionais sobre o uso de gabapentina como complemento do tratamento dos pacientes com epilepsia parcial resistente. Por fim, é importante a realização de estudos que permitam avaliar a eficácia relativa do medicamento na presença de diferentes quadros de epilepsia.

## Efeitos da mirtazapina sobre a perda de peso associada à doença de Alzheimer

Alzheimer Disease and Associated Disorders, 2012



Bruxelas, Bélgica

A perda de peso é uma complicação frequente da doença de Alzheimer (DA), sendo observada em aproximadamente 40% dos casos, e sua prevalência aumenta com a gravidade da doença. A perda de peso pode surgir até duas décadas antes da demência, o que indica que outros mecanismos, além da perda cognitiva, podem estar envolvidos nesse processo. A perda de peso associada à DA aumenta o risco de úlceras de decúbito e de infecções sistêmicas; também é um preditor significativo de mortalidade. Em contrapartida, o ganho de peso se associa à redução da mortalidade. No entanto, não se sabe se a promoção do ganho de peso tem impacto positivo ou negativo sobre a evolução da DA. As intervenções não farmacológicas, como os suplementos dietéticos, altamente calóricos, são insuficientes, principalmente em pacientes com DA que vivem sozinhos e não possuem consciência de sua doença, e por tanto recusam qualquer tipo de ajuda profissional. A mirtazapina é um derivado da mianserina que possui efeitos antidepressivos graças ao aumento da atividade serotoninérgica e noradrenérgica. Entre os efeitos adversos frequentes estão o aumento do apetite e o ganho de peso, embora não se saibam os mecanismos exatos para isso. Na maioria dos casos, o ganho de peso é observado durante o primeiro mês de tratamento e pode estar associado à elevação das concentrações plasmáticas de citocinas e leptina e ao fator de necrose tumoral alfa. A mirtazapina é geralmente bem tolerada pelos idosos e seu uso se popularizou entre os pacientes geriátricos com perda de peso não intencional. Entretanto, segundo os autores deste estudo, não foi avaliada sua utilidade no tratamento da depressão na DA. São apresentados aqui os resultados de uma análise retrospectiva acerca dos efeitos da mirtazapina sobre a perda de peso associada à DA em pacientes ambulatoriais.

O objetivo foi avaliar a segurança e a potencial utilidade desse agente para neutralizar a perda de peso nos indivíduos com DA ou DA mista (DA com lesões cerebrovasculares).

Foram revistas as histórias clínicas de 291 pacientes ambulatoriais com diagnóstico clínico de DA (n = 204) ou DA mista (n = 87). Dos 64 indivíduos (31%) tratados com mirtazapina, 22 foram incluídos nesta análise. Todos os participantes receberam dose diária de 30 mg de mirtazapina ao deitar-se como única intervenção para

a perda de peso. Os pacientes excluídos não diferiram significativamente dos incluídos quanto à idade, ao diagnóstico, ao peso basal, ao índice de massa corpórea (IMC) nem à pontuação no mini exame do estado mental (teste do qui-quadrado ou teste t). Em todas as consultas de seguimento foram registradas as alterações no peso durante os seis meses posteriores ao início do tratamento (avaliações com três e seis meses).

Os 22 participantes fizeram uso de 30 mg de mirtazapina por dia. Amédia de idade dos pacientes foi de  $81 \pm 6.4$  anos (68 a 94 anos), dezenove eram do sexo feminino e 14% apresentavam DA mista. A maioria dos pacientes morava com um parceiro (50%) ou viviam sozinhos (27%). A média da pontuação do mini exame do estado mental foi de  $18 \pm 6$ . O peso basal médio foi de  $52.4 \pm 9.3$  kg, com IMC de  $20.5 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>. Os motivos para a indicação do tratamento com mirtazapina foram falta de apetite (n = 22), insônia (n = 7), depressão (n = 5) e ansiedade (n = 1).

O ganho de peso foi definido como o aumento do peso em relação ao valor basal durante uma das visitas de seguimento. Os indivíduos com IMC inicial de 20 kg/m<sup>2</sup> ou mais (n = 9) tiveram em média aumento de apenas 2.9% após seis meses; enquanto aqueles com IMC < 20 kg/m<sup>2</sup> (n = 8) registraram aumento médio de 9.1%. Em quatro dos 22 pacientes, a mirtazapina foi suspensa (n = 2) ou reduzida para 15 mg/dia (n = 2) devido ao aumento suficiente de peso obtido entre três e cinco meses. Do total de pacientes, 77.3% conseguiram aumentar o peso após três meses (aumento médio de 1.93 kg ou 3.9% do peso inicial) e 82.3% conseguiram após seis meses (2.11 kg ou 4.6% do peso inicial).

Quanto à segurança, um indivíduo precisou suspender a mirtazapina após quatro meses por sonolência matinal, providência que resolveu o problema. Esse paciente havia atingido um ganho de peso suficiente, de 5 kg. Em outro caso, observou-se a ocorrência de sonolência diurna, que foi atribuída ao fato de o paciente ingerir a mirtazapina pela manhã.

Os autores comentam que os resultados do estudo indicam que a mirtazapina foi bem tolerada, já que apenas dois dos 22 pacientes precisaram interromper o tratamento, por motivos que não é o ganho de peso insuficiente. Após três meses de tratamento, 77.3% dos participantes apresentaram ganho de peso, porcentagem que subiu para 82.3% na avaliação após seis meses. Essas porcentagens são mais altas que as encontradas nos estudos com pacientes com depressão tratados com doses semelhantes, embora estes indivíduos tivessem valores basais de IMC mais altos. Os dados deste estudo indicam que os indivíduos ganharam mais peso quando seu IMC era menor e havia perda substancial de massa corpórea. Entretanto, o número de pacientes estudados foi muito baixo para que se chegasse a conclusões definitivas.

O desenho de estudo retrospectivo e aberto limita a interpretação dos dados. Em primeiro lugar, a falta de um grupo controle com placebo impossibilita que se atribua o ganho de peso apenas à ação do fármaco. Para contrabalançar a ausência de um grupo placebo, foram excluídos os pacientes para os quais a prescrição de mirtazapina não foi a única intervenção adotada para controlar a perda de peso; porém isso prejudicou o tamanho da amostra. Para evitar o impacto das intervenções que poderiam atuar como fator de confusão, seria necessária a realização de estudos maiores, prospectivos e controlados com placebo.

Houve ainda, poucos pacientes do sexo masculino incluídos no estudo (apenas 14%). Não se sabe se a perda de peso é mais frequente ou maior nas mulheres com DA, em comparação com os homens, e a literatura a esse respeito é controversa.

Concluindo, a mirtazapina em dose diária noturna de 30 mg parecer ser uma opção segura e potencialmente útil para a perda de peso associada como DA. Sempre que possível, a terapia com mirtazapina deve ser utilizada em combinação com intervenções não farmacológicas para promover o ganho de peso, e apenas após a exclusão de outras doenças subjacentes à DA. É necessária a realização de estudos prospectivos e controlados com placebo para confirmar esses achados iniciais, esclarecer os mecanismos moleculares subjacentes que induzem o ganho de peso, determinar se o sexo tem influência na resposta ao tratamento e identificar os potenciais efeitos adversos e os benefícios a longo prazo da reversão da perda de peso na DA.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142828

### Comentario

*O artigo Can mirtazapine counteract the weight loss associated with Alzheimer's disease? A Retrospective open-label study demonstra um fato observado por todos aqueles que cuidam de pacientes com demência. É de uso comum o antidepressivo mirtazapina como uma medicação que melhora o apetite naqueles pacientes que vem progressivamente diminuindo de peso durante a evolução de seu quadro demencial. Esse uso aproveita um efeito colateral da medicação, que é o aumento do apetite e do peso.*

*O artigo em questão foi um estudo retrospectivo que analisou o efeito duplo da mirtazapina, na inibição de receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos.*

*Os autores observaram 22 pacientes que preencheram seus critérios de inclusão e que estavam em uso de mirtazapina, na dose de 30 mg ao deitar, como intervenção para a perda de peso e apetite. As alterações de peso foram verificadas aos três e seis meses de uso.*

*A tolerabilidade à mirtazapina foi boa. Em média o IMC inicial era de 20.5 (2.9) kg/m<sup>2</sup>. Foi observado que os pacientes que tinham IMC igual ou maior a 20 kg/m<sup>2</sup> tiveram em média um ganho de quase 3% de seu peso inicial, enquanto que, aqueles com IMC abaixo de 20 kg/m<sup>2</sup>, tiveram ganho de 9%. Estes resultados são muito bons, considerando que os pacientes que estavam abaixo do peso ideal beneficiaram-se de forma mais contundente. Foi observado ganho de peso superior a 5% do inicial em 50% dos pacientes aos três meses de tratamento e em 70% deles aos seis meses. No total, 82.3% dos pacientes ganharam peso ao final do estudo.*

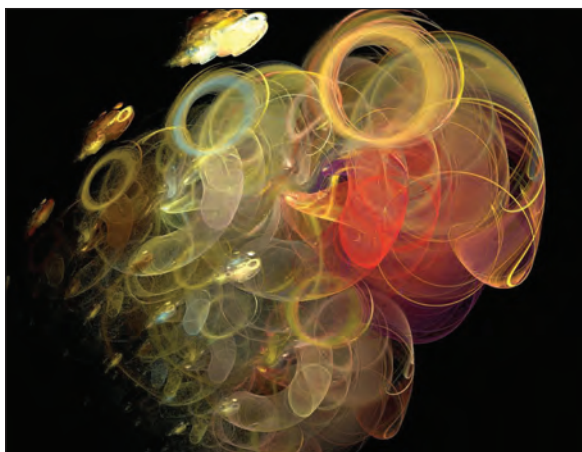
*O uso de mirtazapina para ganho de peso e aumento de apetite pode ser uma alternativa para o aumento de massa corporal em pacientes com demência.*

*O aumento de peso e melhora do estado nutricional, favorece o estado de saúde geral e previne complicações como escaras e sarcopenia. Pode ser feita a associação de mirtazapina aos suplementos nutricionais disponíveis. Em pacientes com depressão e demência a mirtazapina pode ser usada como tratamento da depressão isolada ou conjuntamente a outros antidepressivos. A dose de 15 mg/dia ou 30 mg/dia parece ser eficaz para o objetivo de aumento de peso.*

*Este estudo comprova que o uso da mirtazapina com o objetivo de aumento de peso e apetite deve ser considerado na prática clínica.*

## O pramipexol é um medicamento útil para o tratamento dos pacientes com doença de Parkinson de início recente

Expert Review of Neurotherapeutics 11(7):925-935, Jul 2011



Toulouse, Francia

De acordo com as informações disponíveis, a idade de início da doença de Parkinson (DP) varia de 60 a 65 anos. Embora a administração de levodopa melhore significativamente o quadromotor associado à DP, a natureza das complicações limita sua utilidade. Afora isso, a levodopa, além de não modificar a progressão da DP e não melhorar sintomas como a disfunção autonômica e o comprometimento cognitivo, pode ser tóxica para os neurônios dopaminérgicos. Esse conjunto de fatores levou à incorporação de novas opções terapêuticas para os pacientes com DP. O pramipexol é um agonista dopaminérgico não ergolínico de segunda geração aprovado para o tratamento dos pacientes com DP idiopática.

Este artigo de revisão científica aborda a eficácia e a segurança do pramipexol no tratamento dos pacientes com DP de início recente, isto é, aqueles que receberam o diagnóstico e ainda não iniciaram um tratamento farmacológico.

O pramipexol é um agonista dos receptores dopaminérgicos D2 que apresentou um efeito anti-Parkinson significativo em modelos experimentais. O medicamento também tem propriedades neuroprotetoras mediadas por diversos mecanismos, como a inibição da oxidação. Em estudos experimentais realizados em animais, foi relatado que o pramipexol, em doses superiores às recomendadas, aumenta a probabilidade de surgimento de transtornos do controle de impulsos e o risco de sintomas psicóticos.

O uso de doses terapêuticas de pramipexol está associado a uma cinética linear. Após a administração por via oral, o pramipexol é absorvido quase completamente em nível intestinal. Sua distribuição é generalizada e é no tecido cerebral que a substância se acumula. A ligação à proteínas é inferior a 15%. O medicamento é excretado por via renal, geralmente sem modificações, uma vez que não é metabolizado pelo fígado. Sua meia-vida é de oito a doze horas, de forma que deve ser administrado em três doses diárias. A ausência de metabolismo hepático reduz a probabilidade de interação medicamentosa. Atualmente, existe uma formulação de pramipexol de liberação prolongada (ER).

A efetividade e a utilidade clínicas do pramipexol para o tratamento dos pacientes com DP de início recente foram relatadas em diferentes estudos. No primeiro desses estudos, foram avaliadas a segurança, a eficácia e a farmacocinética do pramipexol em 55 pacientes com DP tratados com selegilina. A administração do pramipexol foi associada à melhora significativa do escore *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) correspondente às atividades

cotidianas. Em contrapartida, não foram observadas diferenças significativas entre o pramipexol e o placebo em relação ao escore correspondente ao funcionamento motor. Não obstante, a administração do pramipexol apresentou efeito superior em comparação à administração de placebo. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao surgimento de hipotensão ortostática. O perfil de efeitos adversos do pramipexol coincidiu com o esperado, de acordo com seu mecanismo de ação.

Em outro estudo, realizado em 355 pacientes com DP de início recente e sem antecedentes de tratamento com levodopa, foi observada a superioridade do pramipexol quanto à melhora do funcionamento cotidiano e motor, em comparação com o placebo. No estudo Comparação do Agonista Pramipexol com Levodopa nas Complicações da Doença de Parkinson (*Comparison of the Agonist Pramipexol with Levodopa on Motor Complications of Parkinson's Disease—CALM-PD*), foi relatado que a administração de levodopa melhora em maior medida o resultado na escala UPDRS, em comparação com o pramipexol.

Outros autores observaram a superioridade do pramipexol de liberação imediata (IR) e do pramipexol ER, em comparação com o placebo no que se refere à melhora do resultado na escala UPDRS. Também foram observados resultados favoráveis com a substituição do pramipexol IR pela formulação ER.

De acordo com os resultados obtidos no estudo CALM-PD, o tratamento inicial com pramipexol está associado à frequência significativamente menor de comprometimento de fim de dose, de flutuações motoras e de discinesias após 24 meses de acompanhamento, em comparação com a administração de levodopa. Aos 48 meses de acompanhamento, foi observada redução significativa do risco de discinesias e comprometimento de fim de dose com a administração do pramipexol, em comparação com a administração de placebo. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos na avaliação do surgimento de discinesias incapacitantes.

Após 72 meses de acompanhamento, os resultados também indicaram frequência superior de complicações motoras com a administração inicial de levodopa, em comparação com a administração inicial do pramipexol. Pode-se concluir que o início do tratamento com agonistas dopaminérgicos como o pramipexol reduz a incidência de complicações motoras ao retardar a necessidade de tratamento com levodopa e diminuir a dose cumulativa deste medicamento, uma vez que sua administração foi necessária.

No estudo CALM-PD, foi avaliada a integridade das vias dopaminérgicas mediante a medição do sinal transmitido por radioligantes com afinidade com os transportadores de dopamina (DAT). A medição ocorreu no início do estudo e após 22, 34 e 46 meses de acompanhamento. Os resultados indicaram redução significativa da perda de captação do radioligante com a administração do pramipexol, em comparação com a administração de levodopa. Não obstante, deve-se considerar que a levodopa e, em menor medida, o pramipexol podem reduzir a concentração de DAT em pacientes com DP de início recente.

Em um estudo intitulado Pramipexol em Doença Subjacente (*Pramipexol on Underlying Disease—PROUD*), foi avaliado o efeito do pramipexol no âmbito da modificação do curso da doença em pacientes com DP de início recente. Os autores compararam o início do tratamento no momento do diagnóstico com a administração de pramipexol após seis a nove meses da administração de placebo. O medicamento reduziu significativamente o escore da UPDRS desde o início do tratamento. Entretanto, não foram observadas diferenças entre os grupos no fim do período do estudo. Consequentemente, os autores concluíram que o pramipexol não modifica o curso da



doença, diferentemente do que foi reportado no estudo CALM-PD.

Em um estudo realizado em pacientes com DP e sintomas depressivos que recebiam tratamento anti-Parkinson e não apresentavam flutuações motoras, foi observado que a administração do pramipexol melhorou o escore *Beck Depression Inventory* (BDI) em maior medida, em comparação com o placebo. Embora o pramipexol tenha provocado maior redução do escore na escala UPDRS em comparação com o placebo, o efeito do medicamento sobre a depressão foi independente do efeito sobre os sintomas motores.

Em uma meta-análise recente, concluiu-se que o pramipexol não melhora a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DP de início recente. Entretanto, em estudos posteriores, foi relatado que a administração do pramipexol melhora significativamente o escore total do *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ), em comparação com o placebo. O resultado desse questionário corresponde às atividades cotidianas, porém essa superioridade não foi observada na avaliação da qualidade de vida.

De acordo com os resultados obtidos com a administração em indivíduos saudáveis, os efeitos adversos mais frequentes do medicamento incluem nasofaringite, cefaleia, tontura, fadiga, insônia e xerostomia, entre outros. Quanto a os resultados obtidos em pacientes com DP de início recente, a maioria dos efeitos adversos está relacionada à estimulação dopaminérgica. O início do tratamento com pramipexol foi associado a efeitos adversos gastrointestinais e hipotensão ortostática, que geralmente são reduzidos graças ao desenvolvimento de tolerância. Em contrapartida, pode ser administrado o tratamento com domperidona. Edemas periféricos também podem ser observados com a administração do pramipexol, embora o mecanismo responsável por seu desenvolvimento seja desconhecido. Nesse caso, a descontinuação do tratamento reduz os edemas.

Os sintomas psicóticos ocorrem em 5% a 20% dos pacientes tratados com pramipexol, conforme o estudo considerado. Com o surgimento desses quadros, o tratamento consiste na redução da dose, na interrupção do tratamento ou, na ausência de alternativa, na administração de clozapina. Os transtornos do controle dos impulsos também podem aparecer como consequência do tratamento com agonistas dopaminérgicos como o pramipexol e requerem a redução da dose ou a interrupção do tratamento.

A sonolência diurna excessiva é mais frequente com a administração de agonistas dopaminérgicos como o pramipexol, em comparação com o observado com a administração de levodopa. Até o momento, não existe um tratamento-padrão para os pacientes que apresentam sonolência diurna excessiva ao receber pramipexol. A redução da dose ou a substituição por outro agonista dopaminérgico podem ser úteis, porém a administração de modafinila não foi efetiva. Não há informações suficientes para definir a tolerabilidade nem a segurança do pramipexol em comparação com o ropirinol ou outros medicamentos.

O pramipexol é um agonista dopaminérgico eficaz para o tratamento dos pacientes com DP de início recente. Sua administração no início da doença pode retardar a necessidade de tratamento com levodopa e o surgimento de complicações motoras relacionadas a esse tratamento. Outra vantagem do pramipexol é a melhora dos sintomas depressivos e, de acordo com o que foi observado em alguns estudos, da qualidade de vida relacionada à saúde. Recomenda-se administrar uma dose de 1.5 a 4.5 mg/dia. A quantidade de doses diárias dependerá da formulação escolhida. Quanto à tolerabilidade do pramipexol, podem ser observados no início do tratamento sintomas

gastrointestinais, mas, em geral, eles são transitórios. Os edemas periféricos não causam problemas significativos, diferentemente dos sintomas neuropsiquiátricos, que podem ser graves e provocar uma disfunção notória. É importante informar aos pacientes a possibilidade de surgimento de tais sintomas e, se necessário, aplicar um tratamento oportuno.

Os pacientes mais jovens com DP são os que apresentam risco mais elevado de complicações motoras ao receber levodopa e podem obter melhores resultados com o tratamento com pramipexol. Entretanto, não ficam claros os riscos nem os benefícios desse tratamento a longo prazo. Por esse motivo, é necessário que haja estudos adicionais que permitam avaliar os riscos e benefícios do tratamento com pramipexol a longo prazo ao ser administrado a pacientes com DP de início recente.

 Información adicional  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142539

## A quetiapina em monoterapia é eficaz no tratamento da depressão bipolar

Journal of Clinical Psychopharmacology 26(6):600-609, Dez 2006



Pittsburgh, EE. UU.

Os estudos desenvolvidos na última década demonstraram que o tratamento dos episódios depressivos é um desafio clínico maior que o tratamento dos episódios de mania no transtorno afetivo bipolar (TAB). Os sintomas depressivos estão associados à igual ou tal vez maior disfunção social que os sintomas de mania. São ainda os episódios depressivos, e não os maníacos, os responsáveis pelo alto risco de suicídio na população acometida por esse mal.

As diretrizes atuais recomendam a monoterapia com um estabilizador do humor convencional como primeira linha no tratamento dos episódios depressivos moderados a graves. No entanto, existem poucos estudos controlados e randomizados que documentam a eficácia antidepressiva desses fármacos.

O lítio é a substância mais estudada no tratamento da depressão bipolar com monoterapia. Apesar dos primeiros estudos controlados com placebo terem estabelecido os efeitos antidepressivos dos sais de lítio, em estudos recentes, apenas uma pequena parcela dos pacientes com depressão bipolar respondeu à monoterapia com lítio. O valproato de sódio poderia ter efeitos antidepressivos, porém existe apenas um estudo controlado com placebo que demonstra sua eficácia. A lamotrigina é utilizada como alternativa aos estabilizadores do humor tradicionais no tratamento de manutenção a longo prazo do TAB tipo I, porém apenas um estudo com grande número de pacientes demonstrou seu efeito antidepressivo agudo, enquanto outros estudos posteriores que tentaram

replicar esse resultado não obtiveram sucesso. Em relação aos antidepressivos tradicionais, algumas diretrizes desaconselham seu uso em monoterapia e consideram controversa sua administração como terapia complementar.

Os antipsicóticos atípicos têm eficácia comprovada no tratamento da mania bipolar e estão sendo cada vez mais utilizados como estabilizadores do humor. Se fosse demonstrada a eficácia de um antipsicótico atípico em monoterapia para o tratamento da depressão bipolar, este teria diversas vantagens sobre as estratégias de tratamento combinado. Primeiro, por seu efeito antimaníaco, o tratamento da depressão bipolar não se associaria ao aumento do risco de mudança de polaridade do humor, como é observado com os antidepressivos tradicionais. Em segundo lugar, apenas um fármaco com eficácia em ambos os polos do TAB, e como profilático, simplificaria o tratamento e diminuiria seu insucesso por falta de aderência. Em terceiro, apesar dos antidepressivos atuais serem bem tolerados quando utilizados em combinação com estabilizadores do humor, é desejável evitar os efeitos adversos geralmente associados a esses fármacos, como a disfunção sexual.

A associação de olanzapina e fluoxetina foi aprovada pela FDA para o tratamento dos episódios depressivos do transtorno afetivo bipolar I e II. A olanzapina em monoterapia é mais eficaz que o placebo, porém menos eficaz que quando combinada com fluoxetina.

A eficácia antidepressiva da quetiapina em monoterapia foi analisada em dois grandes estudos multicêntricos controlados e randomizados, que incluíram pacientes com TAB tipos I e II evoluindo com episódios depressivos. O primeiro estudo, chamado de BOLDER I (*Bipolar Depression*), avaliou a eficácia de duas doses fixas de quetiapina –300 mg/dia e 600 mg/dia– em comparação com o placebo em pacientes com depressão de moderada a grave. Ambos os grupos de pacientes tratados com quetiapina apresentaram resposta superior à obtida com placebo, com taxas de remissão de 52.9% nos grupos tratados com quetiapina e de 28.4% no grupo placebo ao final do estudo. Além do efeito antidepressivo, os pacientes tratados com quetiapina em monoterapia não apresentaram maior risco de episódios de mania ou hipomania induzidos pelo tratamento.

O efeito antidepressivo do tratamento com quetiapina também foi significativo no subgrupo de pacientes com depressão bipolar I (aproximadamente 66% dos pacientes do estudo). Uma tendência semelhante, embora sem significância estatística, foi observada nos pacientes com depressão bipolar tipo II. O presente levantamento é o segundo estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo para avaliar o tratamento da depressão bipolar com quetiapina em monoterapia (BOLDER II).

O BOLDER II teve desenho semelhante ao do BOLDER I. Foi randomizado e duplo-cego e comparou o tratamento com doses fixas de quetiapina em monoterapia com o uso de placebo. O estudo foi realizado em 41 centros médicos dos Estados Unidos.

Foram incluídos pacientes ambulatoriais com idade entre 18 e 65 anos e diagnóstico de TAB tipo I ou II, segundo a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV), que estivessem apresentando um episódio depressivo maior. Os pacientes foram avaliados pela *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) e pela *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Os principais critérios de exclusão foram: I) diagnóstico de outro transtorno de eixo I, além do transtorno afetivo bipolar, com necessidade de tratamento nos últimos 65 meses; II) episódio depressivo atual com duração maior que doze meses ou menor que quatro semanas; III) história de falta de resposta a um tratamento adequado (seis semanas) com mais de duas classes diferentes de

antidepressivos no episódio depressivo atual; IV) diagnóstico de dependência de substâncias (DSM-IV) ou uso de substâncias (exceto nicotina) nos últimos doze meses; V) doença clínica significativa; VI) risco grave de suicídio ou de cometer homicídio.

Foi permitido o uso concomitante de lorazepam e zolpidem durante as primeiras semanas do estudo.

Os pacientes foram randomizados de forma que suas características nos três grupos fossem semelhantes.

A quetiapina (300 mg/dia ou 600 mg/dia) e o placebo foram administrados em dose única noturna. A dose inicial de quetiapina foi de 50 mg/dia, sendo aumentada para até 300 mg/dia em quatro dias e até 600 mg/dia em sete dias.

A eficácia foi avaliada pela mudança na pontuação total da *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scales* (MADRS). Também foi aferida a escala HAM-D, além dos itens relacionados à gravidade da doença da *Clinical Global Impression* (CGI) e da *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A). A avaliação da eficácia foi realizada no início do estudo e, depois disso, semanalmente.

Foram observadas também a produtividade profissional e a satisfação em diferentes itens da vida com a *Sheehan Disability Scale* (SDS) e com o *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form* (Q-LES-Q SF).

A incidência de efeitos adversos graves foi avaliada pela *Simpson-Angus Rating Scale* (SAS) e pela *Barnes Akathisia Rating Scales* (BARS). Também se mensurou o abandono do tratamento por efeitos adversos. A incidência de mania induzida pelo tratamento foi avaliada pela escala YMRS.

Foram avaliados 788 pacientes, dos quais 509 foram randomizados, sendo 338 com transtorno afetivo bipolar I e 171 com transtorno afetivo bipolar II. Não houve diferenças significativas entre os grupos. A média de idade foi de 37 anos e 57% eram do sexo feminino. Um terço dos pacientes foi diagnosticado com TAB tipo II. A pontuação basal da MADRS foi equivalente à obtida por pacientes com depressão de moderada a grave.

A taxa de finalização do estudo foi de 65.5% no grupo placebo, 58.7% no grupo tratado com quetiapina 300 mg/dia e 53.3% no grupo tratado com quetiapina 600 mg/dia. As causas mais comuns de abandono do tratamento foram a retirada do consentimento dado, efeitos adversos, perda de seguimento e falta de eficácia.

Os pacientes randomizados aos grupos quetiapina apresentaram melhora significativa na pontuação total da escala MADRS desde a semana 1, em comparação com os pacientes do grupo controle. A porcentagem de pacientes que apresentaram critérios de resposta com a quetiapina foi significativamente maior na semana 2 de tratamento (40.0% e 36.5%), em comparação com o grupo controle (23.6%), tendo aumento no final do estudo, na semana 8 (placebo: 72/161 [44.7%]; quetiapina 300 mg/dia: 93/155 [60.0%]; quetiapina 600 mg/dia: 88/155 [58.3%]). Na avaliação final, 51.6% e 52.3% dos pacientes dos grupos quetiapina 300 mg/dia e 600 mg/dia, respectivamente, apresentaram critérios de remissão. Essas taxas foram significativamente maiores do que a observada no grupo placebo (37.3%).

Ambas as doses de quetiapina se associaram a melhor resposta de todos os itens da escala MADRS do que o placebo. Os cinco itens da escala MADRS que apresentaram melhora significativa foram tristeza, tensão interna, redução do sono, dificuldade de concentração e incapacidade de sentir. No grupo quetiapina 300 mg/dia, também melhoraram a lassidão, os pensamentos negativos e as ideias suicidas, enquanto no grupo quetiapina 600 mg/dia houve melhora da redução do apetite.

Para determinar o papel da sedação na eficácia do tratamento, foi comparada a mudança da pontuação da MADRS desde o início do estudo em pacientes com sedação e sem sedação. A sonolência foi definida como

um efeito adverso caracterizado por tendência ao sono, sedação, letargia ou lentidão durante qualquer momento do tratamento. As comparações demonstraram que a melhora dos sintomas depressivos nos grupos tratados com quetiapina foi independente da presença de sonolência ou sedação.

Ambas as doses de quetiapina se associaram ao aumento significativo da pontuação total da escala HAM-D, em comparação com o placebo, desde a semana 1 de tratamento e em todas as avaliações posteriores. Uma melhora significativa do item 1 da HAM-D (humor deprimido) foi observada na semana 2 e no final do estudo nos dois grupos tratados com quetiapina.

Melhora estatisticamente significativa da escala CGI foi observada no grupo tratado com quetiapina desde a semana 1. Essa melhora se manteve até a finalização do estudo. Na avaliação final, uma grande proporção de pacientes relatou sentir-se “normal, nada doente” ou “quase nada doente” no grupo tratado com quetiapina 300 mg/dia (41.3%) e no grupo tratado com quetiapina 600 mg/dia (32.7%), enquanto no grupo tratado com placebo essa proporção foi de 38.5%.

Melhora estatisticamente significativa da HAM-A foi observada no grupo tratado com quetiapina desde a semana 1, sendo mantida ao longo de todo o estudo.

No grupo tratado com quetiapina 600 mg/dia, observou-se diferença significativa na melhora funcional e na qualidade de vida, em comparação com o grupo placebo, demonstradas por melhora nas escalas SDS e Q-LES-Q SF.

A taxa global de abandono do estudo por efeitos adversos foi de 1.2% (n = 2) no grupo placebo, 8.1% (n = 14) no grupo quetiapina 300 mg/dia e 11.2% (n = 19) no grupo quetiapina 600 mg/dia. A incidência de mania relacionada ao tratamento foi maior no grupo placebo do que nos grupos tratados com quetiapina: 11 (6.6%) de 167 pacientes no grupo placebo, 3 (1.8%) de 171 pacientes no grupo quetiapina 300 mg/dia e 6 (3.6%) de 168 pacientes no grupo quetiapina 600 mg/dia.

Não foram observadas alterações na escala SAS em nenhum dos grupos.

Nenhum paciente abandonou o tratamento devido a sintomas extrapiramidais ou ganho de peso.

Não foram observadas mudanças clinicamente significativas em exames complementares em nenhum dos grupos estudados.

Os níveis de glicemia de jejum se mantiveram dentro dos parâmetros normais nos três grupos.

Segundo os autores, este estudo demonstra o efeito antidepressivo significativo do tratamento com quetiapina 300 mg/dia e 600 mg/dia em pacientes com depressão bipolar I e II. Também foram observados benefícios no estado funcional e na qualidade de vida. Melhora sintomática significativa foi evidente desde a primeira semana de tratamento na maioria dos resultados avaliados, e essa melhora foi aumentando progressivamente em cada avaliação posterior.

Os resultados deste estudo clínico repetem e ampliam os achados do estudo BOLDER I. Além disso, fornecem novas evidências para o uso da quetiapina como opção de tratamento clínico dos pacientes com transtorno afetivo bipolar.

Os efeitos terapêuticos da monoterapia com quetiapina foram ampliados: observaram-se resultados positivos nos dez itens da escala MADRS. Efeito dos dez itens avaliados no grupo tratado com 300 mg/dia e em seis desses itens no grupo quetiapina 600 mg/dia esses efeitos foram estatisticamente significativos. A mesma eficácia foi observada em pacientes com TABI ou II e nos pacientes com ciclagem rápida. Apesar de a monoterapia com quetiapina se associar ao aumento significativo de alterações do sono

e melhorada ansiedade, os efeitos antidepressivos não se limitaram aos pacientes que apresentavam sedação ou sonolência. Esses efeitos adversos não pareceram comprometer o desenho duplo-cego. Do mesmo modo que ocorreu no estudo BOLDER I, não houve aqui evidência de superioridade de uma dose de quetiapina sobre a outra.

Os efeitos antidepressivos da quetiapina em monoterapia não ocorreram à custa de alterações da polaridade do episódio afetivo. No grupo placebo, 7% dos pacientes ciclaram para mania, o que ocorreu apenas em 2% e 4% dos pacientes tratados com quetiapina. O baixo risco de induzir mania é uma vantagem potencial do tratamento da depressão bipolar com quetiapina, já que os pacientes tratados com antidepressivos têm risco de apresentar episódios de mania ou de hipomania. Segundo alguns autores, o risco de incidência de um episódio de mania ou de hipomania quando se associa um antidepressivo a um estabilizador do humor é de 10%. No entanto, outros estudos não encontram risco real de isso acontecer.

Aproximadamente um em cada dez pacientes randomizados para o tratamento com quetiapina abandonou o estudo por efeitos adversos. A maioria deles o fez no início do tratamento.

As limitações deste estudo incluem a ausência de dados sobre outras doses de quetiapina ou sobre a resposta à dose de 600 mg/dia nos pacientes que não responderam à dose de 300 mg/dia. Até existirem dados mais definitivos, a dose ideal de quetiapina para o tratamento em monoterapia da depressão bipolar parece ser de 300 mg/dia, com a possibilidade de aumentá-la segundo a resposta individual do paciente. As doses para o tratamento da depressão bipolar poderiam ser menores do que aquelas utilizadas no tratamento da mania.

Quando se comparam os resultados do estudo BOLDER I com os deste estudo, observa-se menor eficácia da quetiapina neste segundo estudo, o que aconteceu, segundo os autores, devido à resposta mais favorável ao placebo.

Os autores acreditam que isso se deve às expectativas criadas em relação ao estudo por causa dos resultados favoráveis obtidos previamente no BOLDER I. Entretanto, o efeito da quetiapina foi clínico e estatisticamente significativo.

Os estudos BOLDER não foram desenhados para detectar diferenças entre subgrupos de pacientes com depressão bipolar. No entanto, neste estudo foi observada melhora notável no subgrupo de pacientes com transtorno afetivo bipolar II, o que não foi observado no estudo BOLDER I.

Atualmente existem diversos relatos sobre o uso de antipsicóticos atípicos eficazes no tratamento da depressão bipolar, como a olanzapina em monoterapia ou em associação com a fluoxetina e a quetiapina em monoterapia.

A magnitude do efeito da quetiapina em monoterapia em ambos os estudos BOLDER foi maior que a observada no tratamento com olanzapina em monoterapia.

Os resultados do estudo BOLDER II confirmaram as conclusões de seu estudo predecessor. A quetiapina em monoterapia é um tratamento eficaz para a depressão bipolar, com melhor sintomática dentro da primeira semana de tratamento. A quetiapina demonstrou espectro de eficácia que foi além dos tipos I e II do transtorno afetivo bipolar, já que também foi eficaz em pacientes com antecedente de ciclagem rápida. Este estudo tem grande importância clínica devido ao impacto dos episódios depressivos na evolução longitudinal do transtorno afetivo bipolar e à limitação de dados sobre a eficácia dos tratamentos habituais.

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

- **23 Symposium Internacional sobre Actualizaciones y Controversias en Psiquiatría. Fronteras de la Psiquiatría**  
Barcelona, España  
28 al 30 de abril de 2016  
[www.controversiasbarcelona.org](http://www.controversiasbarcelona.org)
- **International Congress of the Royal College of Psychiatrists**  
27 al 30 de junio de 2016  
Londres, Reino Unido  
[congress@rcpsych.ac.uk](mailto:congress@rcpsych.ac.uk)
- **3<sup>rd</sup> International Congress on Treatment of Dystonia**  
Hannover, Alemania  
4 al 7 de mayo de 2016  
[www.treatment-of-dystonia.org](http://www.treatment-of-dystonia.org)
- **XX Jornadas de la Asociación de Psiquiatras del Centro de la Provincia de Buenos Aires**  
3<sup>er</sup> Congreso Serrano - Pampeano  
1 y 2 de julio de 2016  
Tandil, Argentina
- **Recent Advances in Neuropsychiatric, Psychological and Social Sciences Annual International Conference of the Association of Psychology and Psychiatry for Adults and Children**  
17 al 20 de mayo de 2016  
Atenas, Grecia
- **FENS Forum 2016 of Neuroscience**  
Copenhague, Dinamarca  
2 al 6 de julio de 2016  
[www.fens2016.org](http://www.fens2016.org)
- **Radiocirugía Estereotáctica 2016**  
Córdoba, Argentina  
27 de mayo de 2016  
[www.congresos-radioterapia.com](http://www.congresos-radioterapia.com)
- **The 15<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2016)**  
Kuala Lumpur, Malasia  
18 al 21 de agosto de 2016  
[aocn2016.com](http://aocn2016.com)
- **International Conference on Cognitive Behavioral Therapy**  
13 y 14 de junio de 2016  
Filadelfia, Estados Unidos  
[cognitivebehavioraltherapy.conferenceseries.com](http://cognitivebehavioraltherapy.conferenceseries.com)
- **5<sup>th</sup> European Headache and Migraine Trust International Congress**  
Glasgow, Reino Unido  
15 al 18 de septiembre de 2016  
[www.ehmtic2016.com](http://www.ehmtic2016.com)
- **2<sup>nd</sup> International Conference on Mental Health and Human Resilience**  
14 y 15 de junio de 2016  
Colonia, Alemania  
[mentalhealth@conferenceseries.com](mailto:mentalhealth@conferenceseries.com)
- **IX Jornadas de Neuropsicología**  
7 y 8 de octubre de 2016  
Madrid, España  
[consorciodeneuropsicologia.org/ix-jornadas-de-neuropsicologia](http://consorciodeneuropsicologia.org/ix-jornadas-de-neuropsicologia)

- **3<sup>rd</sup> International Conference on Psychiatry & Psychosomatic Medicine**  
2 y 3 de noviembre de 2016  
Estambul, Turquía  
psychosomaticmedicine@psychiatryconferences.com

- **5<sup>th</sup> International Conference on Psychiatrist and Geriatric Psychiatry**  
8 y 9 de diciembre de 2016  
San Antonio  
Estados Unidos



**SIIC, Consejo superior**

Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901.

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

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

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