

## Tratamiento do transtorno depressivo maior do diabetes



Daniel Ramos Ruiz, «El reflejo de la vida», acrílico sobre tela, 2004.

*“O diabetes mellitus possui elevada prevalência, sendo que o tipo 2 acomete ao redor de 13% da população. A depressão pode interferir no diabetes funcionando como um fator de risco para seu início, piorando os sintomas, interferindo com o auto-cuidado e aumentando a mortalidade.”*

Renério Fráguas, San Pablo, Brasil Pág. 4

### Expertos invitados

#### Tratamiento do transtorno depressivo maior do diabetes

Renério Fráguas, San Pablo, Brasil Pág. 4

### Novedades seleccionadas

**Tratamiento contínuo com quetiapina em pacientes com transtorno bipolar I e II que apresentam depressão recente**  
The World Journal of Biological Psychiatry. Pág 9

**Aripiprazol, um antipsicótico eficaz e bem tolerado**  
Journal of Clinical Psychiatry. Pág 10

**A bupropiona normaliza a performance cognitiva em pacientes com depressão**  
Medscape General Medicine. Pág 11

**DSM-V. Trastorno do estado do animo**  
American Psychiatric Association. Pág 13

Eventos recomendados. Pág. 16

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 4, Número 3 - Junio 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,  
Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

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

Pág. 9 - Monika Torres Carrasco, «Bipolar», acrílico sobre tela, 2014; pág. 11 - Jorge Llamas González, «Números imaginarios», acrílico sobre tela, 2015;  
pág. 13 - Tony Ruiz Nicás, «Una palabra tuya», óleo sobre tela, 2010.

## Tratamento do transtorno depressivo maior do diabetes

### Diabetes depression treatment

Renério Fráguas

Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

Simone Maria de Santa Rita Soares, Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

Acceda a este artículo en siicalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.</p>

#### Introdução

Diabetes e depressão são doenças crônicas, debilitantes, que afetam sobremaneira a qualidade de vida. Estima-se que no ano de 2030, depressão unipolar será a principal causa de morbidade no mundo e diabetes estará entre as 10 primeiras.<sup>1</sup> Os custos relativos à saúde em pacientes diabéticos com comorbidades psiquiátricas, em particular a depressão também aumentam significativamente, pelas taxas de hospitalização mais elevadas, frequência e custos de consultas ambulatoriais, visitas ao pronto-socorro, custos com medicação e custos totais, com um efeito de tamanho pequeno a moderado.<sup>2</sup> A relação entre diabetes e depressão é complexa e tanto o diabetes aumenta o risco para depressão como a depressão aumenta o risco para o diabetes.<sup>3</sup> Em metanálise de 2008, o risco relativo para depressão em pacientes com diabetes tipo 2 foi de 1.15 (95% IC 1.02-1.30) e, de diabetes tipo 2 em pacientes com depressão foi de 1.60 (95% IC 1.37-1.88).<sup>4</sup> Apesar da importância da associação entre essas comorbidades, há um subdiagnóstico de depressão entre os pacientes diabéticos. Isso pode trazer implicações para o controle do diabetes, uma vez que a depressão pode piorar o controle glicêmico, prejudicar o auto-cuidado relativo ao diabetes, aumentar o risco de complicações secundárias ao diabetes e aumentar a mortalidade.<sup>5</sup> De acordo com o acima exposto, esforços devem ser feitos para a detecção, tratamento precoce e correto da depressão em pacientes com diabetes. A atual revisão foi baseada em revisão prévia onde havíamos aprofundado mais em aspectos clínicos da associação entre diabetes e depressão.<sup>6</sup> Agora procuramos aprofundar mais em aspectos relativos à eficácia dos tratamentos para a depressão bem como o impacto desses tratamentos na evolução do diabetes.

#### Prevalência

A prevalência da depressão pode variar em função da metodologia utilizada. Por exemplo, entrevistas estrutu-

radas com critérios restritivos de diagnóstico tendem a revelar taxas menores do que escalas de auto avaliação e utilização de critérios clínicos como depressão significativa ou depressão clínica.

Em pacientes com diabetes, a inclusão de pacientes com diabetes tipo 1 e/ou tipo 2, a gravidade do diabetes, o tempo de história do diabetes bem como o controle clínico do diabetes também podem interferir nas taxas de depressão.<sup>7</sup> Na meta-análise de Anderson e cols. prevalência de depressão foi 30%, nos estudos sem grupo controle e 21% nos estudos que incluíram um grupo controle sem diabetes, indicando que a inclusão de um grupo controle também pode implicar em diferente metodologia e consequentemente diferentes resultados. Assim como na população geral essa meta-análise também revelou uma maior prevalência de depressão em mulheres do que em homens com diabetes respectivamente 28% e 18%. Não houve diferença na prevalência de depressão entre o diabetes tipo 1 e tipo 2.<sup>8</sup> Entretanto, em estudo recente com 772 pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2, de acordo com o CID, depressão foi diagnosticada em 8% dos pacientes com diabéticos tipo 1 e, em 2% daqueles com diabetes tipo 2.<sup>9</sup>

#### Diagnóstico da depressão no diabetes

O diagnóstico da depressão em pacientes com diabetes é dificultado pela semelhança entre sintomas somáticos da depressão e sintomas do diabetes como alteração do peso e do apetite, hipersonia, diminuição da libido e retardo psicomotor. Em situações de dúvida o médico pode ativamente investigar outros sintomas depressivos que não esses possivelmente decorrentes do diabetes.<sup>10</sup>

#### Depressão aumentando o risco de diabetes

A depressão pode aumentar o risco de incidência do diabetes independente de outros fatores de risco.<sup>11</sup> Estima-se que pacientes com depressão possam apresentar até o dobro de risco de desenvolverem diabetes em um período de 8 a 13 anos.<sup>12,13</sup> Além disso, a presença de comorbidade com a ansiedade parece ser relevante para a depressão aumentar o risco de ocorrência do diabetes.<sup>14,15</sup> O risco aumenta em função da gravidade da depressão, um estudo relatou que para cada aumento de 5 pontos na escala de CES-D o risco para a ocorrência de diabetes tipo 2 aumentava em 10%.<sup>16</sup> Entretanto nem todos os estudos confirmam um maior risco de diabetes para indivíduos com depressão.<sup>17</sup> Uma outra linha de investigação tem associado a ocorrência do diabetes em pacientes com depressão devido ao tratamento antide-

pressivo e não a depressão em si.<sup>18</sup> Nesta situação, o risco de diabetes ocorreria por um aumento de peso ou um efeito do antidepressivo sobre os níveis glicêmicos.

### Depressão comprometendo aqueles com diabetes já instalado

Para quem já tem diabetes instalado, a depressão compromete a qualidade de vida e,<sup>19</sup> intensifica o quadro clínico do diabetes,<sup>20</sup> diminuindo o auto-cuidado e,<sup>21</sup> prejudicando o controle da glicemia.<sup>22</sup> A presença de depressão em pacientes com diabetes ainda foi associada a aumento nas taxas de mortalidade.<sup>23</sup>

### Mecanismos fisiopatológicos da associação entre diabetes e depressão

O diabetes pode diretamente comprometer o sistema nervoso central. Foram descritos menor volume de substância cinzenta em região frontal e do cíngulo anterior em pacientes com diabetes comparados com controles normais.<sup>24</sup> Entretanto mais estudos são necessários para se estabelecer uma relação causal entre alterações centrais do diabetes e depressão. No sentido oposto, a depressão pode comprometer o diabetes via aumento de catecolaminas que poderia acarretar a um aumento da glicemia por uma diminuição de síntese de insulina ou aumento de resistência periférica à ação da insulina.<sup>25</sup>

### Tratamento

Os *guidelines* baseados em evidências disponíveis têm aplicabilidade limitada no que se refere a pacientes com diabetes e depressão.<sup>26</sup> Sendo assim, o tratamento da depressão em pacientes com diabetes deve ser baseado nas diretrizes de tratamento para a depressão sem comorbidades clínicas, mas é necessário que se leve em consideração as peculiaridades do diabetes. Os tratamentos mais estabelecidos para a depressão são a psicoterapia, farmacoterapia e uma intervenção integrada de ambos. A metanálise de Feltz-Cornelis e cols.<sup>5</sup> comparou as três intervenções em relação aos desfechos de melhora da depressão e da glicemia. Foram selecionados 14 ensaios clínicos randomizados, somando 1724 pacientes. O tratamento foi eficaz tanto em reduzir sintomas depressivos (*effect size*: 0.512; 95% IC -0.633 a -0.390) como a glicemia, embora o efeito sobre essa fosse menor (*effect size*: -0.274; 95% IC -0.402 a -0.147). O efeito combinado de todas as intervenções no impacto clínico mostrou um evidente benefício, com *effect size* moderado de -0.370 (95% IC -0.470 a -0.271). Uma análise randomizada dos efeitos mostrou um *effect size* de -0.292 (95% IC -0.429 a -0.155) para a estimativa agrupada das intervenções integradas, de -0.467 (95% IC -0.665 a -0.270) para o tratamento farmacológico, e de -0.581 (95% IC -0.770 a -0.391) para a psicoterapia. A intervenção psicoterápica freqüentemente incluía educação em auto-cuidado para o diabetes. Deve-se considerar que os 3 estudos que avaliaram a intervenção integrada foram baseados na população geral e houve poucas exclusões, traduzindo um padrão mais próximo do que se observa na prática clínica. Além disso, esses estudos eram de melhor qualidade e com população representativa.

### Psicoterapia

#### Cognitiva e cognitiva-comportamental

Assim como para a depressão primária, a terapia cognitiva e a cognitiva-comportamental (TCC) são eficazes para a depressão associada ao diabetes.<sup>27,28</sup> A TCC é efica-

caz tanto para a remissão como para a manutenção da remissão. De acordo com o estudo de Lustman e cols., a taxa de remissão da depressão em pacientes com diabetes tipo 2 foi 85% e 27.3% e, a manutenção da remissão em seis meses foi de 70% e 33% nos que não receberam tratamento específico para a depressão.<sup>29</sup> A presença de complicações do diabetes e de baixa aderência ao controle da glicemia foram preditores de pior resposta à TCC.<sup>30</sup> Snoek e cols. avaliaram a eficácia de TCC em grupo comparada com treinamento de conscientização para glicemia (*blood glucose awareness training*). O objetivo primário foi avaliar a eficácia em reduzir os níveis de hemoglobina glicosilada e os secundários, auto-cuidado, estresse relacionado ao diabetes, auto-eficácia relacionada ao diabetes e sintomas depressivos. Melhora da depressão ocorreu em ambos os grupos, porém nenhuma das estratégias alterou a glicemia nos seguimentos de 6 e 12 meses. Entretanto, no seguimento após 1 ano, a TCC foi eficaz em reduzir níveis da hemoglobina glicosilada em pacientes com escores de depressão elevados na avaliação inicial.<sup>31</sup> Em um ensaio clínico randomizado com 344 participantes, melhor controle de hemoglobina glicosilada foi obtido em pacientes diabéticos submetidos à TCC associada à terapia de reforço motivacional (*motivational enhancement therapy*), quando comparados a pacientes submetidos à última técnica isoladamente. A redução da hemoglobina glicosilada foi de -0.46% (95% IC -0.81% a -0.11%) para a técnica combinada versus -0.19% (95% IC -0.53% a 0.16%) para a terapia de reforço motivacional.<sup>32</sup> Um estudo de TCC via Internet foi desenvolvido por Bastelaar e cols., incluindo oito aulas, material auditivo e escrito, além de vídeos com pacientes diabéticos falando sobre suas experiências com o curso. Psicólogos deram *feedback* para tarefas que incluíam a utilização de técnicas de TCC a serem realizadas em casa. Um grupo em lista de espera foi utilizado como controle. Houve melhora dos sintomas depressivos e do estresse relativo ao diabetes no grupo intervenção, mas não se observou melhora do controle glicêmico.<sup>33</sup> A revisão sistemática de Wang e cols.<sup>34</sup> avaliou a eficácia de tratamentos não-farmacológicos (TCC ou técnicas de resolução de problemas -*problem-solving therapy*) na depressão e glicemia em pacientes com diabetes tipo 2. Houve melhora da depressão, com *effect size* variando entre 0.23 e 0.40 e com chances de melhora entre 1.62 e 3.79 no segmento de 6 meses. A melhora sustentou-se após 1 ano (*odds ratio*: 1.47; 95% IC: 0.90 a 2.31). No entanto, a melhora da depressão não se correlacionou com melhora da glicemia. Alguns aspectos dessa revisão devem ser considerados. Apenas três estudos puderam ser incluídos, a inclusão de 2 estudos de intervenção integrada nos quais os pacientes podiam escolher entre psicoterapia, farmacoterapia ou ambos, bem como o níveis baixos de hemoglobina glicosilada no *baseline*.

#### Psicoterapia de suporte

Há poucos trabalhos avaliando terapia de suporte em pacientes diabéticos. Em dois pequenos estudos houve melhora dos sintomas depressivos com essa técnica. Um deles avaliou os níveis de hemoglobina glicosilada pré e pós-tratamento, mas não observou diferença significativa.<sup>35,36</sup> Os estudos até aqui são promissores em relação à eficácia de intervenções psicoterápicas para o tratamento da depressão em pacientes com diabetes. O controle do diabetes, entretanto parece não depender apenas da melhora da depressão. Há ainda a necessidade de realização

de estudos com outros tipos de psicoterapia incluindo terapia com enfoque psicodinâmico e intervenções em grupos.

### Intervenções colaborativas

Intervenções colaborativas têm sido realizadas com sucesso para pacientes em atenção primária. O *Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment* (IMPACT), e o *Pathways Study* Investigaram a eficácia do tratamento colaborativo especificamente em pacientes com diabetes. No caso do IMPACT o enfoque em relação à depressão e diabetes foi feito em uma sub-amostra de 417 (23.1%) pacientes com diabetes melittus e depressão provenientes de 18 centros clínicos diferentes com mais de 1 800 pacientes com depressão.<sup>37</sup> A intervenção foi constituída por terapia baseada na resolução de problemas (*problem solving therapy*), programa educativo e orientação para os clínicos utilizarem antidepressivos e o controle foi o tratamento usual (*usual care*). A intervenção foi realizada pelo médico de atenção primária orientada por um gestor de tratamento. Os pacientes foram avaliados para depressão, prejuízos funcionais e capacidade de cuidar do diabetes em 3, 6 e 12 meses através de avaliações cegas independentes. O acompanhamento da glicemia foi feito através de níveis sanguíneos de hemoglobina glicosilada. Após 12 meses, os pacientes que receberam a intervenção, apresentaram menor intensidade da sintomatologia depressiva, melhor funcionamento global e maior frequência de atividades físicas semanais. Apesar das melhoras obtidas, a glicemia não foi afetada pela abordagem terapêutica.<sup>37</sup> O *Pathways*, realizado por Katon e cols., foi randomizado e controlado e incluiu 329 pacientes com diabetes e comorbidade com depressão e distímia. Os participantes foram divididos em dois grupos, o grupo controle que recebeu os cuidados usuais e o grupo intervenção que recebeu terapia de resolução de problemas ou antidepressivos. A terapia de resolução de problemas foi feita por enfermeiros treinados sob supervisão de psiquiatra, psicólogo e médico de família, o tratamento com antidepressivos foi reavaliado no decorrer do estudo e alterado conforme necessidade. No grupo intervenção houve uma maior adequação da dosagem dos antidepressivos, menor gravidade da depressão, melhor funcionamento global e maior satisfação com o tratamento durante todo estudo. No entanto não houve diferença nos níveis de hemoglobina glicosilada.<sup>38</sup> Ambos estudos, bem desenhados e metodologicamente bem feitos, apontaram para uma melhora significativa da depressão nos grupos que receberam a intervenção, caracterizada por um acompanhamento mais sistemático e tratamento adequado para a depressão. Entretanto, nos dois grupos a intervenção não mostrou benefícios significativos para melhora dos níveis glicêmicos. Uma das possíveis explicações é que todos os participantes apresentaram bons controles glicêmicos na entrada.

### Farmacoterapia

#### *Inibidores seletivos de recaptura de serotonina*

Os IRSs têm mostrado eficácia para tratar a depressão em pacientes com diabetes e é possível que auxiliem a reduzir os níveis de glicemia. Estudos com utilização de fluoxetina foram associados à redução da necessidade de insulina possivelmente via aumento da sensibilidade periférica à mesma. Esses estudos ainda mostraram redução significativa no peso, glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada, colesterol total e a fração LDL e triglicérides.

Embora nem todos tenham resultados concordantes em relação à redução da glicemia. Por exemplo, um estudo duplo cego, controlado com placebo, utilizou uma dose máxima de 40 mg/dia de fluoxetina em 60 pacientes por 8 semanas. Houve redução significativa nos escores da *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) e Escala Beck, mas não melhora significativa nos níveis de hemoglobina glicosilada. É possível que um estudo com duração mais longa pudesse indicar uma melhora do controle glicêmico no grupo tratado com fluoxetina.<sup>39</sup> A tendência a melhora dos níveis de hemoglobina glicosilada com o uso da fluoxetina foi confirmada por outros estudos, mas não foi verificada com o uso de paroxetina em pelo menos dois estudos.<sup>40,41</sup> Em um estudo randomizado duplo cego, controlado com placebo, a sertralina mostrou ser eficaz para prevenir recaídas da depressão.<sup>42</sup> Durante um acompanhamento de 52 semanas ou até a vigência de uma recaída, o tempo para a ocorrência da recaída em um terço da amostra aumentou de 57 dias (em 73 pacientes que receberam placebo) para 226 dias (em 79 pacientes que receberam sertralina). A taxa de recaída foi significativamente menor no grupo com sertralina, com um *hazard ratio* de 0.51. Cabe ressaltar que o efeito profilático da sertralina ocorreu apenas em menores de 55 anos, não sendo observado em pacientes a partir dessa idade. Durante o período em que os pacientes permaneceram em remissão da depressão, a taxa de hemoglobina glicosilada permaneceu significativamente inferior àquela do período da depressão, sem, entretanto apresentar diferença entre os grupos placebo e sertralina.<sup>42</sup> Um estudo randomizado controlado avaliando qualidade de vida e níveis de hemoglobina glicosilada em minorias étnicas usando sertralina ou placebo mostrou melhora significativa da glicemia em ambos os grupos, mas mais acentuada no grupo que recebeu o antidepressivo (2.0% ± 2.1% no grupo sertralina vs. 0.9% ± 2.0% no grupo placebo,  $p = 0.003$ ).<sup>43</sup>

#### *Inibidores de recaptura de serotonina e noradrenalina (IRSNs)*

A interferência da duloxetina no controle glicêmico foi avaliada em estudo voltado para tratamento de neuropatia diabética.<sup>41</sup> Os pacientes que utilizaram duloxetina tiveram discreto aumento da glicemia de jejum a curto e longo prazos, sem aumento da hemoglobina glicosilada.

#### *Antidepressivos noradrenérgicos e dopaminérgicos*

A bupropiona, apesar de compartilhar da ação predominantemente noradrenérgica, não parece ter o mesmo efeito que os tricíclicos. Um estudo aberto de Lustman e cols. mostrou que pacientes deprimidos em uso de bupropiona tiveram redução significativa do Índice de Massa Corpórea (IMC), gordura corporal e níveis de hemoglobina glicosilada, tanto na fase aguda como na manutenção. A melhora dos níveis glicêmicos na fase de manutenção correlacionou-se apenas com a melhora da depressão, mas não a do IMC. Há evidências também de melhora do auto-cuidado em relação ao diabetes.<sup>44</sup> Esses resultados são encorajadores, mas o desenho aberto e a comparação pré e pós-tratamento, bem como a escassez de outros estudos confirmatórios ainda limita a generalização desses dados.

#### *Antidepressivos tricíclicos*

Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, particularmente aqueles com ação predominantemente noradrenérgica como a imipramina, nortriptilina e maprotilina podem inibir a liberação de insulina pelo pâncreas e causar au-

mento da glicemia. Os tricíclicos possuem atividade anticolinérgica, anti-histamínica, podem causar hipotensão postural e sintomas cardiovasculares que podem amplificar sintomas da diabetes. Ainda podem causar aumento do peso, do desejo por ingestão de carboidratos e no início do tratamento há descrição de causarem hipoglicemia.<sup>45</sup> Talvez esse aspecto tenha contribuído para o pouco interesse em estudos avaliando de modo randomizado, controlado e duplo cego o uso dessa classe de medicação em pacientes com diabetes. Nortriptilina ou placebo foram administrados por 8 semanas a 68 pacientes diabéticos tipo 1 ou 2. Houve diminuição significativa na depressão em pacientes em uso do antidepressivo, mas houve uma tendência a aumento da glicemia nesse grupo.<sup>46</sup> Pelo perfil de efeitos colaterais, essa classe de antidepressivos não deve ser considerada como primeira escolha para tratar a depressão em pacientes com diabetes, assim como ocorre para depressão de modo geral.

#### **Inibidores da monoamino oxidase**

Os inibidores da monoamino oxidase (IMAO) podem causar hipoglicemia por diminuir o substrato para a gluconeogênese. A maioria dos autores afirma que a sua associação com hipoglicemiantes orais pode causar um risco significativo de hipoglicemia, que, associado a seu potencial de aumento do peso e às limitações dietéticas impostas, dificultam seu uso em diabéticos.<sup>25</sup>

#### **Antidepressivos e hipoglicemia**

Um aspecto a ser considerado no tratamento antidepressivo é a possibilidade de ocorrência de hipoglicemia. O estudo de Derijks e cols.<sup>47</sup> avaliou a correlação entre o uso de antidepressivos e a taxa de internação por hipoglicemia em pacientes diabéticos. Não foi observado aumento de risco para hipoglicemia com antidepressivos. No entanto houve uma tendência maior em pacientes que fizeram uso de medicações com maior afinidade serotoninérgica e, naqueles que usaram por mais de três anos, o risco para internação por hipoglicemia foi três vezes maior.

#### **Psicofármacos e ganho de peso**

Outra questão a ser considerada em pacientes diabéticos é o ganho de peso associado ao uso de psicofármacos. A metanálise de Serretti e cols.<sup>48</sup> dividiu o potencial para ganho de peso em fase aguda (4 a 12 semanas) e manutenção (= 4 semanas). Amitriptilina e mirtazapina foram associadas a ganho de peso significativo em ambas as fases. A nortriptilina também se associou a ganho de peso, no entanto não houve diferença em relação ao placebo na fase de manutenção. A paroxetina apresentou perda de peso limítrofe durante a fase aguda, mas ganho de peso significativo na fase de manutenção, em especial após 8 meses de tratamento. Alguns ISRSs (sertralina, citalopram e fluoxetina), IRSNs (venlafaxina e duloxetina), bupropiona e moclobemida associaram-se a perda de peso na fase aguda, mas na fase seguinte apenas a bupropiona manteve tal tendência (não foram encontrados dados a respeito de venlafaxina e moclobemida). A imipramina não interferiu com o peso em nenhuma fase.

Não há dados sobre fluvoxamina, desipramina, clomipramina e trazodona na fase de manutenção, mas não houve alteração de peso na fase aguda. Os antipsicóticos de segunda geração têm sua eficácia demonstrada como adjuvantes ao tratamento com antidepressivos.<sup>49</sup> No entanto, seu potencial para ganho de peso, descompensação glicêmica e dislipidemia é largamente conhecido, o que torna-se um problema particularmente maior nessa população. Uma revisão sistemática mostrou que o ganho de peso é maior com olanzapina, quetiapina e clozapina (média de ganho de peso/mês: 2.3, 1.8 e 1.7 kg), intermediário com risperidona (1.0 kg/mês) e pequeno com ziprasidona (0.8 kg/mês). O ganho parece ser mais acentuado nas primeiras 12 semanas de tratamento.<sup>50</sup> Os dados comparativos com o aripiprazol são mais escassos na literatura, mas há evidência de que cause tanto ganho de peso quanto antipsicóticos de primeira geração e risperidona.<sup>51</sup> Sendo assim, o uso de medicações dessa classe deve ser feita com muita cautela e estreito monitoramento do perfil metabólico em pacientes diabéticos. Há poucas referências nos estudos ao tratamento com ECT, sabidamente eficaz para depressão. Há relatos de melhora da glicemia em pacientes com diabetes de menor gravidade, possivelmente pela diminuição dos níveis de ACTH e cortisol que podem estar elevados na depressão. Já em pacientes com um quadro mais grave de diabetes a glicemia pode aumentar, o que pode estar relacionado à reversão da anorexia pela melhora da depressão. Portanto, nos pacientes diabéticos submetidos a ECT deve ser realizado um monitoramento cuidadoso da glicemia.<sup>52</sup>

#### **Conclusões**

Os tratamentos psicoterápicos, farmacológicos e colaborativos são eficazes para o tratamento da depressão em pacientes com diabetes. Em casos leves e moderados a psicoterapia e psicoeducação em relação ao diabetes e depressão pode ser a primeira escolha e a utilização do antidepressivo pode ser reservada para os casos não responsivos. Os ISRSs são boas opções para o tratamento da depressão em pacientes diabéticos, por apresentarem poucos efeitos anticolinérgicos, cardiovasculares e de hipotensão postural, não tentem a aumentar o peso e podem facilitar a redução dos níveis glicêmicos, embora os dados não possam ser generalizados.<sup>45</sup> Os IRSNs são efetivos para tratar a depressão e apresentam um efeito relativamente neutro sobre a glicemia, embora mais estudos sejam necessários. A bupropiona pode ser uma estratégia por não aumentar a glicemia, mas ainda existem poucos estudos com seu uso nessa população. Por outro lado os antidepressivos tricíclicos, embora eficazes em tratar a depressão, foram associados a aumento da glicemia e seu uso deve ser restrito a casos específicos. Atenção especial deve ser dada em relação ao potencial efeito sobre o peso de antipsicóticos e outros medicamentos utilizados para potencializar o efeito de antidepressivos. Concluindo, o tratamento farmacológico, psicoterápico ou colaborativo para a depressão associada ao diabetes é eficaz. Embora o controle glicêmico possa ser beneficiado em alguns casos, recomenda-se atenção para o possível efeito prejudicial de alguns antidepressivos sobre o controle glicêmico.

## Lista de abreviaturas y siglas

IMPACT, *Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment*; HAM-D, *Hamilton Depression Rating Scale*; IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; IMC, índice de masa corporal; IMAO, inhibidores de la monoaminoxidasa

## Como citar este artículo/Cómo citar este artículo

Fráguas R, de Santa Rita Soares RM. Tratamiento del trastorno depresivo mayor del diabetes. *Claves Farmacología Clínica* 4(3):4-8, Jul 2016.

## How to cite this article

Fráguas R, de Santa Rita Soares RM. *Diabetes depression treatment*. *Claves Farmacología Clínica* 4(3):4-8, Jul 2016.

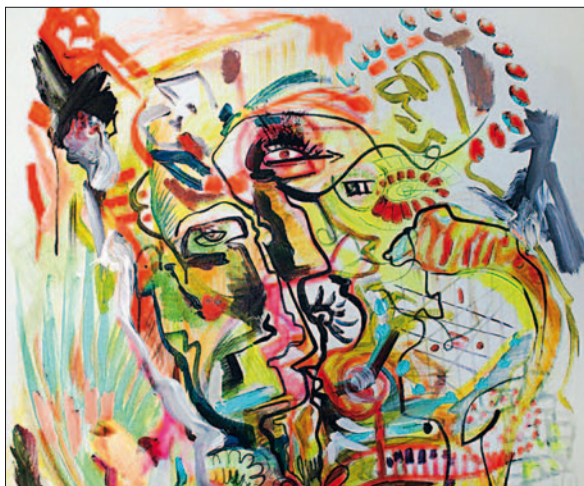
## Bibliografía

- Mathers C, et al. The global burden of disease: 2004 update. 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization. VII. pp. 146.
- Hutter N, Schnurr A, Baumeister H. Healthcare costs in patients with diabetes mellitus and comorbid mental disorders: a systematic review. *Diabetologia* 53(12):2470-2479.
- Stuart MJ, Baune BT. Depression and type 2 diabetes: Inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev* 36(1):658-676.
- Mezuk B, et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 31(12):2383-2390, 2008.
- van der Feltz-Cornelis CM, et al. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 32(4):380-395.
- Fráguas R, Soares SM, Bronstein MD. Depression and diabetes mellitus. *Revista de Psiquiatria Clínica* 36(supl. 3):93-99, 2009.
- Musselman DL, et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 54(3):317-329, 2003.
- Anderson RJ, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24(6):1069-1078, 2001.
- Pouwer F, et al. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med* 27(2):217-224.
- Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in Adults with Diabetes. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2(1):15-23, 1997.
- Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res* 62(1):31-38, 2007.
- Eaton WW, et al. Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 19(10):1097-1102, 1996.
- Kawakami N, et al. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 22(7):1071-1076, 1999.
- Everson-Rose SA, et al. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. *Diabetes Care* 27(12):2856-2862, 2004.
- Pouwer F, de Jonge P. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife: response to Everson-Rose et al. *Diabetes Care* 28(5):1265-1266, 2005.
- Golden SH, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 299(23):2751-2759, 2008.
- Rubin RR, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 31(3):420-426, 2008.
- Andersohn F, et al. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 166(5):591-598, 2009.
- Eren I, Erdi O, Sahin M. The effect of depression on quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Depress Anxiety* 25(2):98-106, 2008.
- Ciechanowski PS, et al. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 25(4):246-252, 2003.
- Egede LE, Osborn CY. Role of motivation in the relationship between depression, self-care, and glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 36(2):276-283.
- Lustman PJ, et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 23(7):934-942, 2000.
- Katon WJ, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28(11):2668-2672, 2005.
- Kumar A, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI. *J Magn Reson Imaging* 27(1):14-19, 2008.
- Goodnick PJ. Use of antidepressants in treatment of comorbid diabetes mellitus and depression as well as in diabetic neuropathy. *Ann Clin Psychiatry* 13(1):31-41, 2001.
- Lugtenberg M, et al. Current guidelines have limited applicability to patients with comorbid conditions: a systematic analysis of evidence-based guidelines. *PLoS One* 6(10):e25987.
- Gloaguen V, et al. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord* 49(1):59-72, 1998.
- DeRubeis RJ, et al. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 156(7):1007-1013, 1999.
- Lustman PJ, et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 129(8):613-621, 1998.
- Lustman PJ, et al. Predicting response to cognitive behavior therapy of depression in type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 20(5):302-306, 1998.
- Snoek FJ, et al. Cognitive behavioural therapy (CBT) compared with blood glucose awareness training (BGAT) in poorly controlled Type 1 diabetic patients: long-term effects on HbA moderated by depression. A randomized controlled trial. *Diabet Med* 25(11):1337-1342, 2008.
- Ismail K, et al. Motivational enhancement therapy with and without cognitive behavior therapy to treat type 1 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149(10):708-719, 2008.
- van Bastelaar KM, et al. Web-based depression treatment for type 1 and type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 34(2):320-325.
- Wang MY, et al. A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycaemic control in type 2 diabetics. *J Clin Nurs* 17(19):2524-2530, 2008.
- Simson U, et al. Psychotherapy intervention to reduce depressive symptoms in patients with diabetic foot syndrome. *Diabet Med* 25(2):206-212, 2008.
- Due-Christensen M, et al. Can sharing experiences in groups reduce the burden of living with diabetes, regardless of glycaemic control? *Diabet Med*.
- Williams JW Jr, et al. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med* 140(12):1015-1024, 2004.
- Katon WJ, et al. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 61(10):1042-1049, 2004.
- Lustman PJ, et al. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 23(5):618-623, 2000.
- Paille-Hyvarinen M, Wahlbeck K, Eriksson JG. Quality of life and metabolic status in mildly depressed patients with type 2 diabetes treated with paroxetine: a double-blind randomised placebo controlled 6-month trial. *BMC Fam Pract* 8:34, 2007.
- Hardy T, et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycaemic control? *Diabetes Care* 30(1):21-26, 2007.
- Lustman PJ, et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 63(5):521-529, 2006.
- Echeverry D, et al. Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income Hispanics and African Americans with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 32(12):2156-2610, 2009.
- Lustman PJ, et al. Factors influencing glycaemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 30(3):459-466, 2007.
- Carney C. Diabetes mellitus and major depressive disorder: an overview of prevalence, complications, and treatment. *Depress Anxiety* 7(4):149-57, 1998.
- Lustman PJ, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycaemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 59(3):241-250, 1997.
- Derijks HJ, et al. The association between antidepressant use and hypoglycaemia in diabetic patients: a nested case-control study. *Pharmacoeconomics and Drug Safety* 17(4):336-344, 2008.
- Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 71(10):1259-1272.
- Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 166(9):980-991, 2009.
- Nihalani N, et al. Weight gain, obesity, and psychotropic prescribing. *J Obes* 2011:893629.
- Gentile S. A systematic review of quality of life and weight gain-related issues in patients treated for severe and persistent mental disorders: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat* 5:117-125, 2009.
- Weiner RD, Sibert TE. Use of ECT in treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 57(3):138, 1996.

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

### Tratamento contínuo com quetiapina em pacientes com transtorno bipolar I e II que apresentam depressão recente

The World Journal of Biological Psychiatry 15:96-112, 2014



Londres, Reino Unido

O transtorno bipolar e uma doença psiquiátrica incapacitante caracterizada por episódios recorrentes de mania (transtorno bipolar I) ou hipomania (transtorno bipolar II) e depressão, com predomínio dos sintomas depressivos, que produzem impacto adverso sobre a qualidade de vida do paciente e seu funcionamento, além de aumentar o risco de suicídio.

Pacientes com transtorno bipolar geralmente necessitam de tratamento a longo prazo após a resolução dos sintomas agudos, e os antipsicóticos de segunda geração estão sendo reconhecidos como o tratamento de manutenção de escolha.

Dois estudos controlados com placebo avaliaram a eficácia e a tolerabilidade da quetiapina em monoterapia no transtorno bipolar (*Efficacy of Monotherapy seroquel in BipOLar DEpression* [EMBOLDEN I e EMBOLDEN II]). Esses estudos compararam o tratamento na fase aguda por oito semanas com quetiapina, lítio, paroxetina ou placebo. No EMBOLDEN I, a quetiapina mostrou-se mais eficaz que o placebo, enquanto o lítio teve desempenho semelhante ao do placebo; no EMBOLDEN II, a quetiapina também foi mais eficaz que o placebo, enquanto a paroxetina apresentou eficácia semelhante a do placebo.

O presente estudo partiu dos dados obtidos com o tratamento a longo prazo (26-52 semanas) dos pacientes no EMBOLDEN I e II para avaliar se a manutenção do tratamento com quetiapina seria associada a redução da recidiva do transtorno, em comparação com o placebo.

O estudo EMBOLDEN I foi realizado em 110 centros na Europa, Canadá e Ásia, enquanto o EMBOLDEN II se desenvolveu em 83 centros nos Estados Unidos, Europa, Turquia, América Central, América do Sul, África do Sul e Austrália. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar do tipo I ou II (DSM-IV), com idade entre 18 e 65 anos e pontuação maior ou igual a 20 na escala de depressão de Hamilton (HAM-D). Após o tratamento da fase aguda nesses estudos, os pacientes em remissão no 57º dia (pontuação  $\leq 12$  na escala de depressão de Montgomery-Asberg [MADRS]) e que haviam recebido tratamento com quetiapina foram randomizados para continuar recebendo quetiapina (300 ou 600 mg/dia) ou placebo por 26 a 52 semanas, de modo duplo-cego.

Os critérios de exclusão incluíram: transtornos do eixo I, falta de resposta ao tratamento na fase aguda, pontuação na escala de mania de Young (YMRS)  $> 12$  e abuso de substância.

O desfecho primário de eficácia compreendeu o intervalo de tempo até a recorrência de um episódio de humor, definido como o início de medicação para tratar mania/hipomania ou depressão; internação hospitalar por depressão e/ou mania/hipomania; pontuação na YMRS ou MADRS  $\geq 16$  ou 20, respectivamente; ou abandono do estudo por depressão e/ou mania/hipomania. Os desfechos secundários foram o intervalo de tempo até a recorrência de um episódio de depressão ou de mania/hipomania e o intervalo de tempo até a suspensão do tratamento por qualquer causa.

A análise estatística foi feita pelo modelo de risco proporcional de Cox, curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, hazard ratio (HR) e teste *log-rank*.

A análise final considerou 584 pacientes (60.4% com transtorno bipolar tipo I e 39.6% com tipo II), sendo que as características demográficas básicas foram semelhantes entre os grupos quetiapina e o grupo placebo.

Do total de pacientes a duração média do tratamento foi de 207 dias nos grupos quetiapina 300 e 600 mg/dia e de 171 dias no grupo placebo.

Uma proporção maior de pacientes dos grupos quetiapina completou as 52 semanas de tratamento (51% e 52.7% dos grupos quetiapina 300 e 600 mg/dia, respectivamente, vs. 37.4% do grupo placebo).

Os grupos que receberam quetiapina (300 e 600 mg/dia), analisados conjuntamente, apresentaram intervalo de tempo significativamente maior até a recorrência de um episódio de transtorno do humor do que o grupo placebo (HR: 0.51; IC 95%: 0.38-0.69;  $p < 0.001$ ) (Figura 1 e Tabela 1), o que representou uma redução de 49% do risco de recidiva.

A proporção de pacientes que apresentaram um episódio de transtorno de humor foi menor nos grupos quetiapina (24.5%) do que no grupo placebo (40.5%).

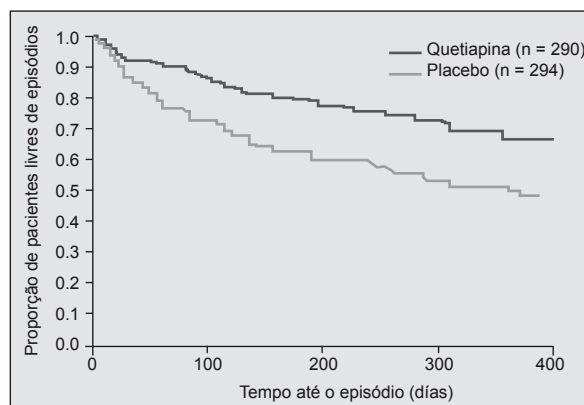


Figura 1. Intervalo de tempo até a recorrência de um episódio de transtorno do humor (Adaptada).

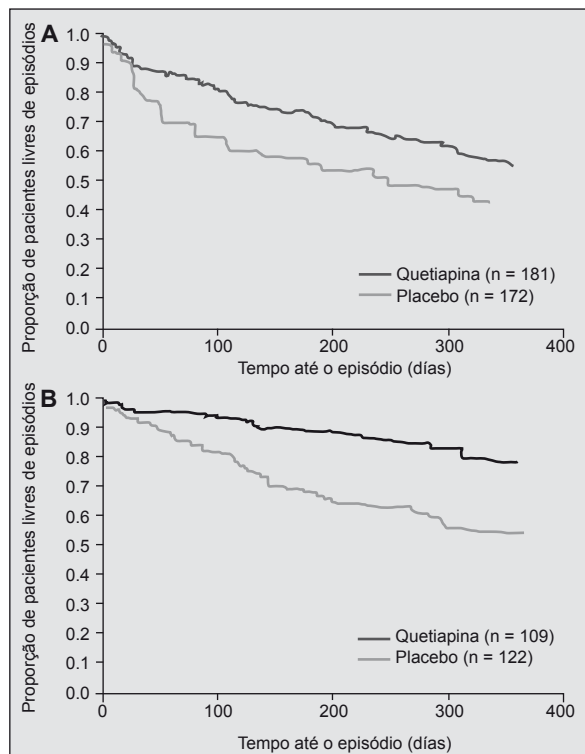
O maior tempo até a recorrência ocorreu tanto nos pacientes com transtorno bipolar do tipo I (HR: 0.58; IC 95%: 0.41-0.82;  $p = 0.002$ ) quanto nos pacientes com transtorno bipolar do tipo II (HR: 0.33; IC 95%: 0.18-0.60;  $p < 0.001$ ) (Figura 2). Ambas as doses de quetiapina retardaram a recidiva de um episódio de transtorno do humor, resultando em reduções de 41% e 55%, com 300 mg/dia e 600 mg/dia, respectivamente, em comparação ao placebo (Tabela 1).



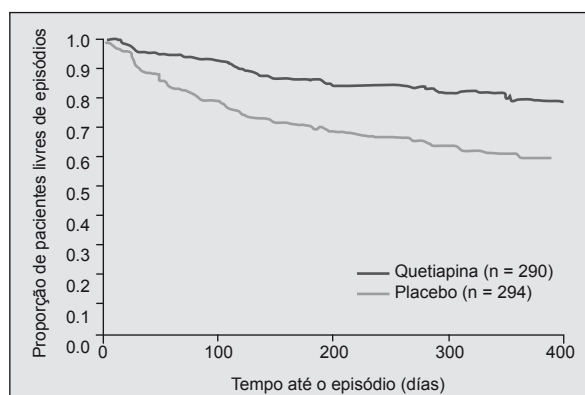
**Tabela 1.** Redução do intervalo de tempo até a recorrência de um episódio de transtorno do humor (Adaptada).

	Qualquer transtorno de humor			Episódio depressivo			Episódio de mania/hipomania		
	Quetiapina 300mg/dia (n=141)	Quetiapina 600mg/dia (n=149)	Quetiapina total (n = 290)	Quetiapina 300 mg/dia (n = 141)	Quetiapina 600 mg/dia (n = 149)	Quetiapina total (n = 290)	Quetiapina 300 mg/dia (n = 141)	Quetiapina 600 mg/dia (n = 149)	Quetiapina total (n = 290)
HR	0.59	0.45	0.51	0.48	0.39	0.43	0.89	0.62	0.75
P	-	-	< 0.001	-	-	< 0.001	-	-	0.263

HR: hazard ratio



**Figura 2.** Intervalo de tempo até a recorrência de um episódio de transtorno do humor em pacientes com transtorno bipolar do tipo I (A) e transtorno bipolar do tipo II (B) (Adaptada).



**Figura 3.** Intervalo de tempo até a recorrência de um episódio depressivo (Adaptada).

O intervalo de tempo até a recidiva de um episódio depressivo foi maior nos grupos analisados conjuntamente do que no grupo placebo (HR: 0.43; IC 95%: 0.30-0.62) (Figura 3 e Tabela 1), o que representou uma redução de 57% do risco de episódio depressivo.

Não houve diferença entre os grupos quanto ao intervalo de tempo até a ocorrência de um episódio de mania/hipomania (HR: 0.75; IC 95%: 0.45-1.24; p = 0.26), porém houve aumento no intervalo de tempo para o abandono do tratamento por qualquer causa com o uso da quetiapina (HR: 0.65; IC 95%: 0.52-0.81; p < 0.0001).

**Tabela 2.** Efeitos adversos mais frequentes (Adaptada).

Efeitos adversos (%)	Quetiapina 300 mg/dia	Quetiapina 600 mg/dia	Placebo
Cefaleia	13.5%	11.3%	9.5%
Nasofaringite	9.9%	2.7%	5.4%
Náusea	7.1%	2.0%	3.7%
Diarreia	5.7%	0.7%	1.7%
Insônia	4.3%	2.0%	1.6%

A suspensão do tratamento por efeitos adversos (EA) foi de 7.8% no grupo quetiapina 300 mg/dia, 6% no quetiapina 600 mg/dia e 7.1% no grupo placebo. A causa mais comum de suspensão do tratamento por EA foi tentativa de suicídio: dois (1.4%) com quetiapina 300 mg/dia; nenhum com quetiapina 600 mg/dia; e três (1%) com placebo. A incidência de EA graves foi semelhante com quetiapina 300 mg/dia (5%) e placebo (5.4%), e menor no grupo quetiapina 600 mg/dia (0.7%). A incidência de EA esta descrita na Tabela 2. Efeitos relacionados a síndrome extrapiramidal tiveram baixa incidência e foram semelhantes nos três grupos (2.1%, 3.3% e 2.0% nos grupos quetiapina 300 mg/dia, quetiapina 600 mg/dia e placebo, respectivamente).

Os estudos EMBOLDEN I e II mostraram que a quetiapina e eficaz no tratamento da fase aguda do transtorno bipolar. O presente estudo demonstrou que o tratamento de manutenção com quetiapina aumenta significativamente o tempo até a recidiva de um episódio depressivo, em comparação com o placebo, uma redução do risco de recidiva de 57%.

Os achados deste estudo, junto com os das fases agudas dos estudos EMBOLDEN I e II e de outros estudos de curto prazo, sugerem que a quetiapina em monoterapia e um tratamento eficaz a curto e longo prazo para os pacientes com transtorno bipolar dos tipos I e II.

+ Información adicional em [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151106](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151106)

## Aripiprazol, um antipsicótico eficaz e bem tolerado

Journal of Clinical Psychiatry 62(12): 923-924, Dez 2001

San Diego, EE.UU.

A estabilização do sistema dopaminérgico pode ser alcançada por uma combinação de estímulo e bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2. Tal estabilização resulta em diminuição dos sintomas psicóticos e está associada a um bom perfil de tolerabilidade. Pode-se atingi-la com a administração de aripiprazol, o protótipo do estabilizador do sistema dopaminérgico.

Os estabilizadores do sistema dopaminérgico representam a próxima geração de drogas antipsicóticas. O protótipo do estabilizador do sistema dopaminérgico é o aripiprazol. Seu mecanismo de ação permite diminuir a neurotransmissão dopaminérgica na presença de dopamina

em excesso no sistema límbico. Ao mesmo tempo, ele atua na manutenção da neurotransmissão dopaminérgica na região nigroestriatal. Ou seja, o aripiprazol diminui a hiperatividade dopaminérgica nas regiões cerebrais relacionadas à ocorrência de sintomas psicóticos e aumenta a atividade dopaminérgica nas regiões corticais envolvidas no funcionamento cognitivo e no aparecimento de sintomas negativos. Como resultado, observa-se uma diminuição dos sintomas cognitivos e negativos, sem o correspondente aumento dos efeitos adversos motores ou dos níveis de prolactina (Tabela 1). Assim, pode-se concluir que o aripiprazol é o protótipo do estabilizador do sistema dopaminérgico, constituindo-se em opção antipsicótica segura, bem tolerada e com baixa incidência de efeitos adversos.

**Tabela 1.** Ação da dopamina e dos antipsicóticos sobre os receptores dopaminérgicos.

	Ação sobre o receptor	Sintomas psicóticos	Efeitos adversos motores
		Presentes	Ausentes
<b>Dopamina</b>	Agonista	Expressão clínica: psicose (neurônios dopaminérgicos mesolímbicos)	
		Ausentes	Presentes
<b>Antipsicóticos clássicos</b>	Antagonista	Melhora dos sintomas psicóticos com efeitos colaterais extrapiramidais (neurônios dopaminérgicos nigroestriatais)	
		Ausentes	Ausentes
<b>Aripiprazol</b>	Estabilizador do sistema dopaminérgico	Melhora dos sintomas psicóticos sem efeitos colaterais extrapiramidais	

## A bupropiona normaliza a performance cognitiva em pacientes com depressão

Medscape General Medicine 9(1), Jan 2007



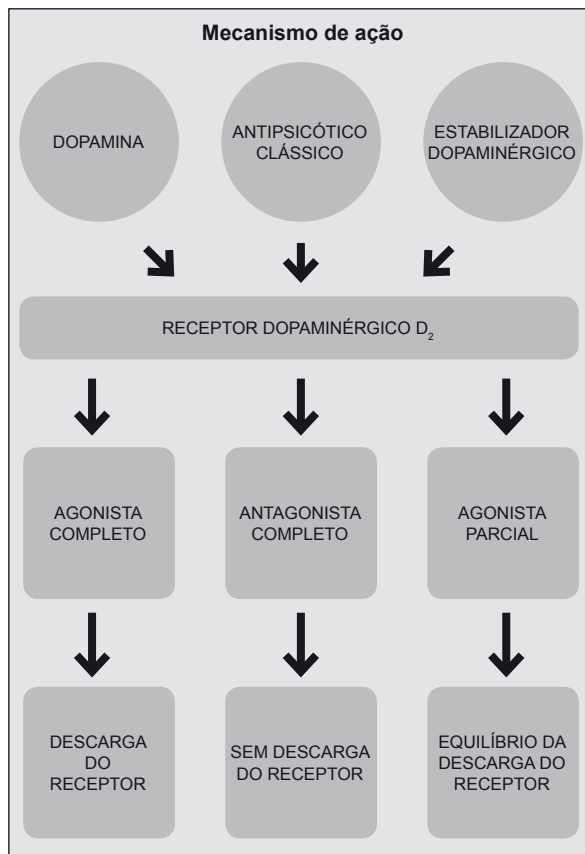
Chapel Hill, EE.UU.

Os transtornos do humor frequentemente são associados à alteração da maioria dos domínios neurocognitivos. Por exemplo, um estudo recente demonstrou que pacientes com depressão, apesar de tratamento bem-sucedido com antidepressivos, frequentemente apresentam alterações residuais da atenção sustentada, da função executiva e da velocidade de processamento de informações. Assim, embora o tratamento com antidepressivos melhore os transtornos cognitivos, essa melhora pode não ser completa.

Entretanto, pouco se sabe sobre os diferentes fármacos antidepressivos em relação a esse aspecto; teoricamente, os antidepressivos com potentes efeitos noradrenérgicos deveriam melhorar as funções cognitivas, enquanto aqueles que possuem ação serotoninérgica potente deveriam ser neutros em termos cognitivos ou deveriam se associar à menor probabilidade de melhora cognitiva. Este é um estudo observacional, no qual pacientes com depressão foram tratados com diferentes fármacos. Os autores avaliaram particularmente na prática clínica a função neurocognitiva em todos os pacientes que receberam antidepressivos por meio de uma série de sete testes computadorizados de fácil utilização.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos da *NC-Neuropsychiatry Clinics* de Chapel Hill e Charlotte, na Carolina do Norte. Os pacientes apresentavam diagnóstico de transtorno depressivo maior, unipolar e não psicótico, sem transtornos neurocognitivos concomitantes nem outras doenças psiquiátricas ou clínicas. Foram incluídos os pacientes que apresentaram boa resposta clínica ao tratamento com antidepressivos e que estivessem recebendo doses estáveis do antidepressivo durante as últimas quatro semanas.

Foram identificados 541 pacientes que foram avaliados pela *CNS Vital Signs* (CNSVS). Na análise final, foram incluídos 81 pacientes, dos quais 27 receberam bupropiona, 27 foram tratados com venlafaxina e 27 com inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRSs). Os três grupos não apresentaram diferenças em termos de idade, gênero e etnia. Nenhum paciente apresentava antecedentes psiquiátricos, neurológicos ou de transtornos cognitivos, e nenhum paciente recebia fármacos com efeitos sobre o sistema nervoso central. Foram ainda incluídos 27 indivíduos como grupo controle, pareados para idade, etnia e gênero. Os pacientes foram avaliados a cada três meses.



**Figura 1.**

**Tabela 1.** Média das pontuações dos testes e diferenças em relação ao grupo controle.

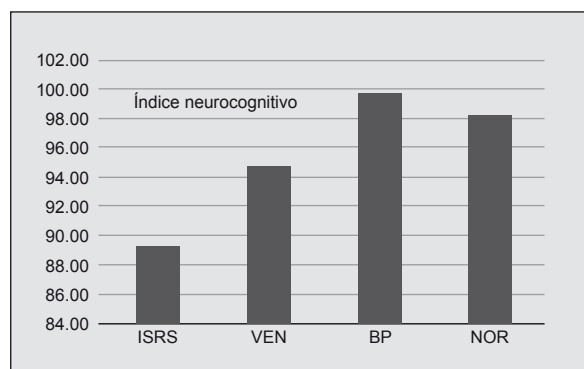
Fármaco	ISRS	VEN	BP	NOR	F	p <
<b>N</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>27</b>		
Idade	43.81	46,11	44,00	43,85		
Sexo masculino	11	11	7	10		
Sexo feminino	16	16	20	17		
Índice neurocognitivo	89.77	94.8	100.00	98.34	2.59	0.023
Memória composta	96.56	95.5	100.81	97.70	2.18	0.051
Velocidade psicomotora	145.23	161.45	166.92	171.76	4.91	0.000
Tempo de reação	697.44	700.02	649.80	639.17	4.24	0.001
Flexibilidade cognitiva	32.04	38.89	45.07	43.27	4.24	0.001
Atenção complexa	11.42	8.92	7.48	8.38	3.26	0.006

Nota: Na TABELA 1, o asterisco indica que as pontuações menores são melhores  
 ISRS, inibidor seletivo da recaptacão de serotonina; VEN, venlafaxina; BP, bupropiona; NOR, normais (grupo controle); F, pontuação F.

**Tabela 2.** Teste t pareado que compara os grupos antidepressivos e o grupo controle.

Teste t Pareado	Grupo controle vs. ISRS		Grupo controle vs. VEN		Grupo controle vs. BP	
	T	p <	T	p <	T	p <
Índice neurocognitivo	2.94	0.0049	1.26	0.2139	-1.05	0.2968
Memória composta	0.49	0.6229	1.02	0.3144	-1.81	0.768
Velocidade psicomotora	3.93	0.0003	1.47	0.1483	1.01	0.3195
Tempo de reação*	-1.94	0.0580	-2.03	0.0474	-0.46	0.6446
Flexibilidade cognitiva	3.29	0.0018	1.06	0.2922	-0.85	0.4009
Atenção complexa*	-1.76	0.0846	-0.34	0.7371	0.73	0.4659

ISRS, Inibidor seletivo da recaptacão de serotonina; VEN, venlafaxina.; BP, bupropiona; NOR, normais (grupo controle)



**Figura 1.** Somatória relativa do rendimento dos antidepressivos.

O desempenho neurocognitivo foi avaliado por uma série de testes computadorizados. A CNSVS é composta por sete testes neuropsicológicos, que compreendem: memória verbal (*verbal memory* [VBM]), memória visual (*visual memory* [VIM]), teste de destreza manual (*finger tapping* [FTT]), codificação de dígitos e símbolos (*symbol-digit coding* [SDC]), teste Stroop (*Stroop Test* [ST]), teste de alternância de atenção (*Shifting Attention Test* [SAT]) e teste de performance contínua (*Continuous Performance Test* [CPT]). Tal avaliação era realizada em aproximadamente trinta minutos. A CNSVS gera pontuações em cinco domínios cognitivos e uma pontuação global –o índice neurocognitivo (INC). As diferenças entre os grupos foram avaliadas pela análise de variância multivariada (MANOVA), considerando a idade e o gênero dos pacientes, e pelo teste t.

Foram observadas diferenças significativas em quatro de cinco domínios neurocognitivos e no INC (Tabelas 1 e 2). Os pacientes tratados com ISRS apresentaram pontuações significativamente menores que os do grupo controle no teste de velocidade psicomotora, flexibilidade cognitiva e tempo de reação.

Os pacientes que receberam venlafaxina exibiram pontuações menores em comparação com os do grupo controle no tempo de reação, uma medida que reflete a velocidade de processamento da informação, derivada do Stroop Test. Entre os pacientes que receberam bupropiona, as pontuações em todos os domínios cognitivos foram semelhantes às do grupo controle.

Pacientes com depressão frequentemente apresentam transtornos de atenção, memória, velocidade psicomotora, velocidade de processamento e função executiva; embora o tratamento com fármacos antidepressivos esteja associado à melhora dessas alterações, certas funções podem não se recuperar completamente. Os resultados do presente estudo sugerem que a melhora depende, em grande parte, do fármaco antidepressivo utilizado. Os pacientes que receberam bupropiona apresentaram pontuações semelhantes às do grupo controle nos testes neuropsicológicos, um fenômeno que não foi observado nos pacientes tratados com venlafaxina ou ISRS.

Os achados do presente estudo apoiam a teoria de que o benefício cognitivo pode estar relacionado com a atividade noradrenérgica dos antidepressivos, enquanto a falta de eficácia cognitiva estaria relacionada com a ação serotoninérgica. A bupropiona está associada aos efeitos noradrenérgicos e dopaminérgicos. A venlafaxina, um inibidor da recaptacão de serotonina e noradrenalina, promove efeitos mais benéficos que os ISRSs, porém menos intensos que a bupropiona (Figura 1). Os dados obtidos sugerem que o maior metabolismo da noradrenalina se associou ao melhor rendimento cognitivo em diversas funções.

Os autores destacam que a melhor forma para conhecer precisamente os efeitos de determinado tratamento consiste na avaliação basal, antes do tratamento, e na reavaliação após o resultado terapêutico; sem dúvida, a inclusão de um grupo placebo também é importante para comparações.

Neste estudo, os pacientes não foram randomizados para os diferentes tratamentos; a escolha do antidepressivo foi feita pelo médico assistente do paciente. Contudo, participaram nove especialistas de duas clínicas diferentes. Os psiquiatras que conhecem os benefícios neurocognitivos da bupropiona podem prescrever essa medicação aos pacientes com depressão e problemas de concentração ou memória. Por outro lado, a venlafaxina pode ser indicada a pacientes com depressão mais grave e a indivíduos que não respondem favoravelmente aos ISRSs.

Apesar das limitações mencionadas, os achados do presente estudo são clinicamente relevantes, já que os efeitos dos antidepressivos sobre a função neurocognitiva geralmente não são considerados. Uma vantagem do estudo foi o uso de um instrumento adequado para a prática clínica diária.

**Comentario**

O DSM-5 considera o humor depressivo e a perda de prazer ou de interesse como sintomas fundamentais para o diagnóstico do transtorno depressivo.<sup>1</sup> Além desses sinais, alterações do conteúdo do pensamento (ideias de ruína, de culpa, de autoeliminação), da vontade (apatia, falta de energia vital, fadiga excessiva), do sono, do apetite e da esfera sexual são enumeradas como indicadores da doença. Na lista dos critérios diagnósticos, há pouca referência às alterações cognitivas da depressão, sendo citados apenas sintomas como dificuldade de concentração e de atenção e indecisão.<sup>1</sup>

No entanto, estudos recentes têm concluído que alterações cognitivas em diversos domínios fazem parte do quadro depressivo e acarretam importante prejuízo funcional para o paciente.<sup>2,3</sup>

Snyder (2013) se concentrou no estudo das disfunções executivas na depressão. Em sua metanálise, ele constatou que a memória verbal, a memória visual/espacial, a fluência verbal, a flexibilidade mental e o vocabulário foram prejudicados, independentemente da lentificação dos processos mentais.<sup>4</sup> Outra metanálise demonstrou que o prejuízo cognitivo não se limita ao quadro agudo, mas persiste mesmo em pacientes eutímicos.<sup>5</sup> O início precoce e a duração mais longa do episódio depressivo parecem contribuir para um déficit cognitivo mais acentuado.<sup>2</sup>

Essas evidências dão a dimensão da importância da escolha do tratamento adequado para os quadros depressivos, levando em consideração não apenas os sintomas afetivo-conativos como também os sintomas cognitivos do paciente.<sup>3,6</sup>

O estudo aqui apresentado compara a eficácia de três tipos de antidepressivo no tratamento da disfunção cognitiva em pacientes com depressão, num estudo naturalístico, observacional.<sup>7</sup> Adotando-se uma bateria neuropsicológica padronizada, foram comparados três grupos de pacientes (usando, respectivamente, bupropiona, venlafaxina e inibidores seletivos de receptação da serotonina [ISRSs]) e um grupo controle sadio, que forneceu os dados normativos da bateria. Os grupos foram pareados quanto ao gênero, à idade e à raça. Em cada grupo foram incluídos 27 indivíduos.<sup>7</sup> Avaliaram-se vários domínios cognitivos, e os autores criaram um "índice neurocognitivo", que representa uma "média" de todos os testes.<sup>7</sup>

Os principais resultados estão resumidos nas tabelas 1 e 2, mas eu gostaria de chamar atenção para a Figura 1 na qual se observa que o grupo tratado com bupropiona apresenta um índice neurocognitivo de 100%, maior do que o da população sadia (98%), enquanto os pacientes dos grupos venlafaxina e ISRSs exibem índice inferior ao da população sadia.<sup>7</sup>

Para os autores, antidepressivos com ação no sistema dopaminérgico/noradrenérgico teriam efeito sobre os déficits cognitivos, trazendo um benefício a mais aos pacientes. Há que considerar, no entanto, que o estudo tem algumas limitações: trata-se de estudo observacional, transversal, e não de um estudo comparativo duplo-cego e randomizado. Infelizmente os autores não informam a dose das medicações utilizadas, o que poderia ajudar no balizamento de nossa prática clínica.<sup>7</sup>

**Concluindo**

- A depressão tem uma dimensão cognitiva que em geral não é muito considerada, seja na avaliação do paciente, seja no tratamento.
- A avaliação da cognição, mesmo no paciente eutímico, é fundamental, pois déficits cognitivos podem persistir e prejudicar o funcionamento psicossocial do paciente.

- O clínico deve procurar a melhor opção farmacoterapêutica com o objetivo de obter também a remissão do prejuízo cognitivo da depressão.

**Referências bibliográficas**

1. American Psychiatric Association. Depressive disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5<sup>th</sup> Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. p. 155-88.
2. Papakostas GI. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. J Clin Psychiatry 75(1):8-14, 2014.
3. Lam RW, et al. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. Can J Psychiatry 59(12):649-654, 2014.
4. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. Psychol Bull 139(1):81-132, 2013.
5. Bora E, et al. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. Psychol Med 43(10):2017-2026, 2013.
6. Trivedi MH, et al. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. J Affect Disord 152-154:19-27, 2014.
7. Gualtieri CT, et al. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. Med Gen Med 9(1):1-6, 2007.

**DSM-V. Transtorno do estado do animo**

Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V) 189-235, 2013



Washington DC, EE. UU.

O transtorno do pânico é caracterizado por episódios recorrentes, inesperados e abruptos de angústia, associados a grande temor ou desconforto, que atingem o grau máximo em poucos minutos. Esses episódios estão associados a alguns sintomas físicos ou cognitivos (Tabela 1), com prevalência e gravidade muito variáveis. Estima-se que as crises acometam de 2% a 3% dos adolescentes e adultos.

A prevalência do transtorno do pânico na América Latina é estimada entre 0.1% e 0.8%, com predomínio nas mulheres (2:1). Embora esse transtorno também seja descrito em crianças, as taxas infantis são muito menores. Do mesmo modo, a prevalência é menor nos indivíduos com mais de 65 anos de idade, provavelmente devido à menor ativação do sistema simpático. Os fatores prognósticos e de risco estão descritos na Figura 1.

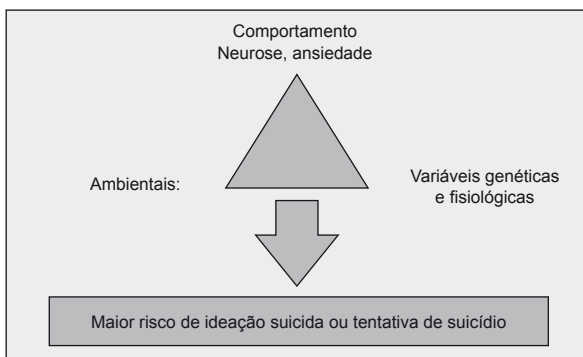
Outros transtornos de ansiedade não especificados (o transtorno do pânico não deve ser diagnosticado na ausência de ataques inesperados).

- Transtorno de ansiedade por doença clínica: especialmente hipertireoidismo, feocromocitoma, hiperparatireoidismo, disfunções vestibulares, convulsões e certas doenças cardíacas ou pulmonares (arritmia, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica). O exame físico e exames subsidiários podem ser úteis para a diferenciação.

- Transtorno de ansiedade induzido por medicamentos ou outras substâncias: estimulantes do sistema nervoso central (cocaína, anfetaminas, cafeína), maconha ou abstinência de

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos do transtorno de pânico.

(A) Ataques de pânico recorrentes e inesperados durante os quais ocorrem pelo menos quatro das seguintes manifestações: Palpitação ou taquicardia Sudorese Tremores ou abalos Sensação de dispneia ou asfixia Sensação de sufocamento Dor ou desconforto precordial Náusea ou dor abdominal Sensação de tontura, fraqueza, instabilidade ou desmaio Sensação de calafrios ou calor Parestesia Desrealização (sensação de falta de realidade) ou despersonalização (sensação de estar desconectado de si mesmo) Temor de perder o controle ou ficar louco Sensação de morte
(B) Pelo menos um dos ataques foi sucedido, por um mês ou mais, de um dos seguintes processos: Preocupação persistente com a ocorrência de novos ataques de pânico ou suas consequências Alterações não adaptativas e significativas do comportamento devido aos ataques (comportamentos voltados a impedir os ataques, como evitar exercícios ou situações não habituais)
(C) O transtorno não é atribuível a efeitos fisiológicos de substâncias (medicações, abuso de drogas) ou doença clínica (hipertireoidismo, doenças cardiopulmonares)
(D) O transtorno não é mais bem explicado por outros distúrbios psiquiátricos (transtorno de ansiedade social, fobias específicas, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade por separação)



**Figura 1.** Fatores de risco e prognósticos do transtorno de pânico.

**Tabela 2.** Comorbidades frequentes nos pacientes com transtorno de pânico.

Outros transtornos de ansiedade (especialmente agorafobia)	Depressão maior (pode ser concomitante ou preceder o transtorno de pânico)
Transtorno bipolar	Arritmias cardíacas
Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica	Síndrome do intestino irritável
Prolapso de valva mitral	Doenças tireoidianas

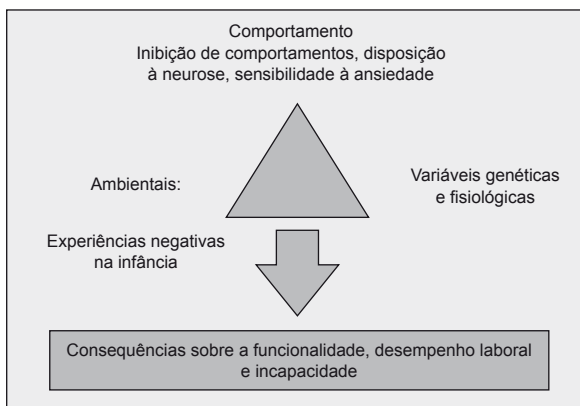
depressores centrais (álcool, barbitúricos entre outros).

- Outros transtornos psiquiátricos que podem estar associados a ataques de pânico (incluindo transtornos psicóticos) (Tabela 2).

A agorafobia é caracterizada por medo ou ansiedade acentuados e fora de proporção, desencadeados pela exposição real ou antecipada a diversas situações. O diagnóstico de agorafobia é feito por critérios específicos (Tabela 3). Destaca-se que o diagnóstico de agorafobia pode ser feito independentemente da presença simultânea de transtorno do pânico. Se os sintomas foram sugestivos de agorafobia assim como de transtorno do pânico, ambos os transtornos são diagnosticados. Os fatores de risco e prognósticos são mostrados na Figura 2.

**Tabela 3.** Critérios diagnósticos de agorafobia.

(A) Temor ou ansiedade acentuados que se relacionam a pelo menos duas das seguintes situações: Uso de transportes públicos (automóveis, ônibus, trens, barcos, aviões) Permanecer em espaços abertos (estacionamentos, mercados, pontes) Permanecer em espaços fechados (lojas, teatros, cinemas) Ficar em fila ou estar em uma multidão Ficar sozinho fora de casa
(B) O indivíduo teme ou evita essas situações, pois acredita que escapar delas será difícil, ou que não terá ajuda para escapar caso apresente sintomas semelhantes aos do pânico, ou outras manifestações incapacitantes ou embaraçosas.
(C) As situações de agorafobia quase sempre causam medo ou ansiedade
(D) As situações de agorafobia são ativamente evitadas; o indivíduo necessita de companhia ou apresenta medo ou ansiedade intensos.
(E) O medo e a ansiedade são desproporcionais ao real perigo da situação de agorafobia e ao contexto sociocultural.
(F) O medo, a ansiedade e a evitação são persistentes, com duração típica maior que seis meses.
(G) O medo, a ansiedade e a evitação causam sofrimento clinicamente significativo ou impedimento social, laboral ou em outras áreas importantes da vida.
(H) Se outra doença (doença inflamatória intestinal, doença de Parkinson) estiver presente, o medo, a ansiedade e a evitação são claramente excessivos.
(I) O medo, a ansiedade e a evitação não podem ser mais bem explicados por outro transtorno psiquiátrico (fobias situacionais específicas, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno dímórfico corporal, transtorno de ansiedade por separação).



**Figura 2.** Fatores de risco e prognóstico da agorafobia.

Os principais diagnósticos diferenciais da agorafobia são fobias situacionais específicas, transtorno de ansiedade por separação, fobia social, estresse agudo, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno depressivo maior e certas doenças clínicas (transtornos neurodegenerativos, algumas doenças cardiovasculares).

A maioria dos pacientes com agorafobia apresenta outros transtornos psiquiátricos coexistentes, entre os quais se destacam os transtornos de ansiedade (como o transtorno de pânico), o consumo de álcool e o transtorno de depressão maior. Neste sentido, enquanto os demais transtornos de ansiedade podem preceder a agorafobia, transtornos como depressão ou abuso de substâncias podem ser uma consequência da agorafobia.

**Comentario**

O transtorno do pânico com ou sem agorafobia é caracterizado por importantes repercussões funcionais nos indivíduos acometidos. Esse transtorno se manifesta por episódios agudos de angústia, preocupação persistente com a possibilidade de novos episódios e medo de suas repercussões.<sup>1</sup>

O transtorno do pânico apresenta alta taxa de comorbidade com outros transtornos prevalentes, como o transtorno depressivo maior.<sup>2</sup> Os inibidores da recaptação de serotonina, entre os quais se destaca o escitalopram, representam um recurso terapêutico importante para esses pacientes.

Em estudos clínicos abertos foi demonstrada a eficácia do escitalopram no tratamento do transtorno do pânico.<sup>1</sup> Em estudos com 24 semanas de seguimento, o escitalopram foi associado à melhora significativa de escalas validadas para a quantificação dos sintomas, como a Escala de Gravidade do Transtorno do Pânico e a Escala de Incapacidade de Sheehan.

Assim, o escitalopram demonstrou que pode promover a melhora dos sintomas e da capacidade funcional dos pacientes com transtorno do pânico.<sup>1</sup> Além disso, esses benefícios se associaram a índices adequados de

tolerabilidade,<sup>3</sup> o que permite sua administração por períodos prolongados.

Destaca-se que os benefícios clínicos do tratamento com escitalopram se traduzem em variações neuroanatômicas demonstradas por exames de imagem, em nível frontal e pré-central. Isso permite postular que, possivelmente, o escitalopram atua sobre o provável substrato fisiopatológico dos transtornos do pânico, em vez de ser apenas um fármaco sintomático.<sup>4</sup>

Com esses conhecimentos atuais, é possível afirmar que o escitalopram é uma opção terapêutica com altas taxas de eficácia e segurança para o tratamento dos pacientes com transtorno do pânico, com ou sem agorafobia associada.

**Referências bibliográficas**

- Choi KW, Woo JM, Kim YR, et al. Long-term Escitalopram Treatment in Korean Patients with Panic Disorder: A Prospective, Naturalistic, Open-label, Multicenter Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 10(1):44-48, 2012.
- IsHak WW, Mirocha J, Christensen S, et al. Patient-reported outcomes of quality of life, functioning, and depressive symptom severity in major depressive disorder comorbid with panic disorder before and after SSRI treatment in the STAR\*D trial. *Depress Anxiety* 31(8):707-716, 2014.
- Pelissolo A. Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review. *Encephale* 34(4):400-408, 2008.
- Lai CH, Wu YT. Changes in gray matter volume of remitted first-episode, drug-naïve, panic disorder patients after 6-week antidepressant therapy. *J Psychiatr Res* 47(1):122-127, 2013.

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

- **The 15<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2016)**  
Kuala Lumpur, Malasia  
18 al 21 de agosto de 2016  
[www.aocn2016.com](http://www.aocn2016.com)
- **3<sup>rd</sup> International Conference on Psychiatry & Psychosomatic Medicine**  
Estambul, Turquía  
2 al 3 de noviembre de 2016
- **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)
- **4<sup>th</sup> Euro-Global Psychiatrists Meeting**  
Alicante, España  
10 y 11 de noviembre de 2016  
[www.psychiatry.global-summit.com](http://www.psychiatry.global-summit.com)
- **World Congress on Eating Disorders, Nutrition and Mental Health**  
Philadelphia, EE.UU.  
12 y 13 de septiembre de 2016
- **6<sup>th</sup> Experts Meeting on Forensic Science and Psychology**  
Alicante, España  
10 al 12 de noviembre de 2016
- **IX Jornadas de Neuropsicología**  
Madrid, España  
7 al 8 de octubre de 2016  
[www.consorciodeneuropsicologia.org](http://www.consorciodeneuropsicologia.org)
- **3<sup>rd</sup> International Conference on Psychiatry and Psychosomatic Medicine**  
Dubai, Emiratos Árabes  
5 y 6 de diciembre de 2016
- **Global Clinical Psychologists Annual Meeting 2016 (GCPAM)**  
Kualalumpur, Malasia  
10 al 12 de octubre de 2016  
[www.gcpam.aconf.org](http://www.gcpam.aconf.org)
- **5<sup>th</sup> International Conference on Psychiatrist and Geriatric Psychiatry**  
San Antonio, EE.UU.  
8 al 9 de diciembre de 2016

