

Pseudodemência da depressão ou depressão como pródrómo de demência?



Pablo Sallinas, «Cabeza», acrílico y óleo sobre tela, 2006.

«A quetiapina, por ser um antagonista D2/5HT₂, teria ação nos sintomas psicóticos e, em razão do seu efeito antagonista H₁, poderia atender às demandas de sono e apetite. Conjugando as ações prolongadas XRO com a imediata IR em horários diferentes proporciona um pico plasmático de quetiapina durante a noite, melhorando o sono e atenuando o impacto de efeitos adversos»

Marcos Alexandre Gebara Muraro, Brasil. Pág. 4

Expertos invitados

Pseudodemência da depressão ou depressão como pródrómo de demência?

Dr. Marcos Alexandre Gebara Muraro. Pág. 4

Quando o tratamento da depressão 'embota' o afeto, qual o próximo passo?

Dr. Custódio Martins de J. Neto. Pág. 6

Novedades seleccionadas

Analgesia com paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeína em cirurgías em hospital-dia

European Review for Medical and Pharmacological Sciences 15(2):205-210, 2011. Pág. 8

Combinação tramadol/paracetamol com dose fixa. Uma revisão do seu uso no tratamento das dores moderada e grave

Clinical Drug Investigation 30(10):711-738, 2010. Pág. 10

Dados epidemiológicos, eficácia e segurança de uma combinação fixa de tramadol/paracetamol no tratamento da dor moderada /importante. SALZA: Um estudo pós-comercialização na prática clínica

Current Medical Research and Opinion 27(5):1013-1020, 2011. Pág. 12

Diagnóstico e tratamento atual do transtorno depressivo maior. DSM-V

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition) Washington, DC, 2013. Pág. 14

Presentaciones

10 Pontos chave: Cognitus Pág. 17

Eventos recomendados. Pág. 18

Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 8, Número 3 - Febrero 2019

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. 8 - Carlos Gutiérrez López, «Geometría Babilónica» óleo sobre tela, 2007; pág. 10 - Ana Fasano, «El grito», pastel sobre papel, 1998;
pág. 12 - Marc Boixader Nieto, «Farmacéutica», acuarela sobre papel, 2010; pág. 14 - Arturo Rivera, «Manuel, sueño Num.22», grafito y temple sobre papel, 1991

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

Pseudodemência da depressão ou depressão como pródromo de demência? *Depressive pseudodementia or depression as a prodromal feature of dementia?*

Dr. Marcos Alexandre Gebara Muraro

Psiquiatra Clínico, Forense, Psicanalista, Especialista em Bioética. Diretor Regional Sudeste Adjunto da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP). Membro da Câmara Técnica de Psiquiatria do CREMERJ.

Caso clínico

Identificação do paciente

C.B., 50 anos, divorciada há dois anos, psicóloga clínica, reside com sua filha mais nova, de 24 anos. Tem outra filha, com 26 anos, casada, e um neto de oito meses. Trabalha em consultório privado. Branca, natural do Rio de Janeiro.

Queixa principal

"Depressão e esquecimento".

História da doença atual

Relata que, há aproximadamente seis meses, vem perdendo o interesse por tudo, está desanimada, sentindo-se fraca, sem energia para trabalhar e estudar. Diminuiu sobremaneira o convívio com amigos e familiares, tornando-se mais reclusa, contentando-se em ficar em casa vendo "programas bobos na TV".

Não consegue estudar e acha que "trabalha mal". Sente-se incompetente para atender seus clientes como fazia antes e "recusa novos casos". Seu "movimento" caiu vertiginosamente. Há duas semanas não trabalha. Afirma que sobrevive devido ao dinheiro do ex-marido. Acha que "está emburrecendo e receia ficar demente". Declara total incapacidade de se lembrar do que lê ou estuda, tendo que retornar diversas vezes a páginas anteriores, e diz que "não consegue achar as palavras".

Paralelamente começou a "perder objetos" por "não recordar onde os colocou". Nos últimos dois meses já não tem apetite, tendo perdido quatro quilos. Deixou de frequentar a academia de ginástica, alegando cansaço e fraqueza. Não tem ido à praia, de que gostava muito, porque "o sol passou a incomodar".

Preocupa-se com a filha mais nova, estudante universitária, mas acha que "nada pode fazer por ela". Ainda tem um bom e estreito relacionamento com as duas filhas, que lhe cobram "atitude", porém nem o neto consegue motivar. Sente-se feia e desinteressante, o que a leva à solidão total. Abandonou seu namorado há um mês pelo fato de não ter mais nenhum ímpeto sexual e que sua companhia "não empolga ninguém". Recentemente começou a pensar que a vida não vale a pena e que "a morte lhe cairia bem", embora admita que nunca teria coragem de se matar. Quer que a filha vá morar com o pai. Acha que não vai poder sustentá-la. Recentemente passou a "acordar de madrugada, sem conseguir voltar a dormir, só pensando em coisas ruins, que sua vida não dá certo e que seu futuro é desastroso na pobreza".

Não vê perspectivas de sair dessa situação e pede que eu a "socorra de alguma forma".

Exame psíquico

Chegou na hora aprazada, acompanhada pela filha com quem mora. Entrou sozinha na sala. Cabisbaixa, falava de forma quase inaudível. Vestida com roupas notadamente caras e elegantes. Cabelo bem cortado, unhas bem cuidadas.

No entanto, era visível o emagrecimento. Respondia adequadamente o que lhe era perguntado, sempre enfatizando sua angústia, temores e incertezas. Expressava sua apatia, adinamia, anergia e anedonia. Insônia terminal e anorexia. Pessimismo. Não sorriu durante o exame.

Súmula psicopatológica

Bom aspecto geral de higiene e vestuário. Emagrecida. Postura e atitudes retraídas e acabrunhadas. Cabisbaixa. Olhar evitativo. Voz baixa e monotonal. Lamuriosa. Movimentação escassa e discreta. Fácies depressiva. Lúcida, orientada auto e alopsiquicamente. Normovigil. Hipertenaz. Hipotímica. Hipobúlica. Hipopragmática. Memória e inteligência de avaliação prejudicada. Pensamento normal na forma, curso lentificado e conteúdo delirante, de cunho niilista e de ruína. Consciência do "eu" mantida. Sensopercepção normal, não sendo possível eliciar qualquer atividade alucinatória. Psicomotricidade alentecida.

História patológica progressa

Refere um episódio anterior de "depressão" aos 30 anos de idade, tendo sido medicada e acompanhada por um colega por um ano, tendo obtido bom resultado. Na infância, teve as viroses comuns e foi submetida à amigdalectomia. Aos 48 anos detectou, num achado radiológico casual, um nódulo mamário Bi-Rads IV, que foi biopsiado e diagnosticado como carcinoma intraductal *in situ*. Feita a ressecção total, sem comprometimento das áreas adjacentes. Na sequência, foram feitas 30 sessões de radioterapia e uso de tamoxifeno a transcorrer por cinco anos. Menopausa precoce aos 49 anos de idade.

Exame físico

Ectoscopia normal, excetuando o emagrecimento. Hidratada. Corada. Acianótica. Eupneica. Ausculta pulmonar limpa. Som claro e atimpânico à percussão. Ausculta cardíaca revelando RCR 2T, BNF. Abdome flácido e indolor. Fígado na altura do rebordo costal. Palpação tireoideana normal, assim

como a das cadeias ganglionares. Orofaringe normal. Movimentação ocular normal. Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Marcha, coordenação motora e reflexos normais. Força muscular mantida.

História fisiológica

Parto normal a termo. Desenvolvimento psicomotor sem alterações. Menarca aos 14 anos de idade. Teve duas filhas em partos hospitalares normais. Nada mais digno de nota.

História familiar

É a mais nova de quatro irmãos. Todos saudáveis. Relata que seu pai é padecente de demência de Alzheimer (DA) em estágio avançado e que, na família materna, existem vários casos de depressão, incluindo sua mãe, com vários episódios e internações.

História social

Proveniente de família de classe média alta, sempre residiu em bairros nobres e estudou em escolas tradicionais. Curso Psicologia com brilhantismo. Sempre trabalhou. Fluente em quatro idiomas. Teve intensas atividades culturais e artísticas. Completou o curso de piano. Afeita a práticas esportivas. Costumava frequentar a praia e saía muito com amigos. Sua vida afetiva foi marcada por um longo casamento com o primeiro namorado, com quem teve as duas filhas e uma vida familiar satisfatória. Nível socioeconômico e cultural bastante alto. Separou-se porque o marido apaixonou-se por outra mulher. Teve um curto "affair" amoroso com um colega em tempos recentes.

Exames complementares

A bioquímica resultou inteiramente normal, com exceção de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) ligeiramente elevadas. A ressonância magnética (RM) com espectroscopia, DTI (imagens por tensor de difusão) e mapa de perfusão, mostrou elevação de mio-inositol/creatinina (MI/CR) e queda de n-acetilaspártato/creatinina (NAA/CR) no posterior do giro do cíngulo. A Avaliação Neuropsicológica revelou comprometimento cognitivo moderado, sendo inconclusiva. O teste genético para DA, feito sem o conhecimento da paciente, mas com a autorização de seus familiares, evidenciou alelos E4/E4.

Hipótese diagnóstica

Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos.

Discussão

Há possibilidade de haver comorbidade com DA em curso inicial. A neuroimagem, o teste genético e a avaliação neuropsicológica sugerem esse fato. A depressão também pode ser manifestação prodromática da DA. A separação conjugal e a descoberta do câncer de mama, ocorridos em épocas muito próximas, poderiam ter sido fatores desencadeantes do episódio depressivo. A radioterapia, o uso de tamoxifeno e a menopausa poderiam atuar como agravantes.

Conduta

Foi proposta a internação hospitalar. As filhas recusaram com a garantia de acompanhamento permanente em casa, por elas e por acompanhantes. Instituída farmacoterapia

com vortioxetina 10 mg 1 cp/manhã + aripiprazol 10 mg 1 cp/manhã + quetiapina XRO 200 mg 1 cp/jantar + quetiapina IR 100 mg 1 cp/deitar. Consultas semanais. Primeiro atendimento ocorrido em out/16.

Justificativa da escolha

Era necessário instituir um esquema terapêutico capaz de atuar nos sintomas depressivos, cognitivos e psicóticos, na insônia terminal e na anorexia. A vortioxetina, devido ao seu mecanismo de ação multimodal, atenderia ao tratamento da sintomatologia depressiva grave, incluindo os sintomas emocionais e o déficit cognitivo. O aripiprazol, sendo um agonista parcial da dopamina, teria uma ação estimulante na via mesocortical, melhorando o déficit cognitivo, conjunando uma ação de bloqueio na via mesolímbica, melhorando a sintomatologia psicótica. A quetiapina, por ser um antagonista D2/5HT₂, teria ação nos sintomas psicóticos e, em razão do seu efeito antagonista H₁, poderia atender às demandas de sono e apetite. Conjugando as ações prolongadas XRO com a imediata IR em horários diferentes proporciona um pico plasmático de quetiapina durante a noite, melhorando o sono e atenuando o impacto de efeitos adversos.

Evolução

Na segunda consulta, as doses foram aumentadas para 20 mg de vortioxetina, 20 mg de aripiprazol, 300 mg e 200 mg de quetiapina XRO e IR, respectivamente. As medicações foram, portanto, mantidas, conjugadas com abordagem psicoterápica nos três meses iniciais. Já na segunda semana, a paciente obteve melhora no sono e no apetite. Ao final do primeiro mês, já havia recuperado seu peso original. Concomitantemente, era possível observar modificação na fâcias, na aparência, nas atitudes e no "rapport". Falava de forma mais firme e incisiva, demonstrando interesse pelas notícias. Interessava-se por música e filmes. Sentia-se confortada com a presença de familiares, principalmente do neto. Começou a sorrir, voltou a sair de casa, sempre acompanhada. No final do segundo mês, queria voltar a trabalhar, sendo aconselhada a esperar um pouco mais. Iniciou caminhadas na praia e, paulatinamente, retornou à academia e a cinemas, teatros, shows e concertos, levada pelas filhas. Decorrido o terceiro mês, já levava uma vida praticamente normal, já estudando e trabalhando em expediente encurtado. Teria que recuperar a demanda perdida no consultório. Raramente queixava-se de "esquecimento", e, gradativamente, recuperou sua desenvoltura.

Ao final de três meses, as doses de quetiapina foram reduzidas para 200 mg (XRO) e 100 mg (IR), devido às queixas de sonolência diurna. As acompanhantes foram dispensadas. As consultas passaram a ser quinzenais. Permaneceu dessa forma por mais três meses, decorridos os quais a dose de aripiprazol foi reduzida para 10 mg e, uma semana depois, as de quetiapina reduzidas para 50 mg (XRO) e 50 mg (IR). Um mês depois o aripiprazol foi reduzido para 1/2 cp/manhã e a quetiapina XRO foi retirada. Mais duas semanas se passaram para que o aripiprazol fosse totalmente retirado.

A prescrição de vortioxetina 20 mg/manhã e quetiapina 50mg/noite perdura até os dias atuais e as consultas, desde então, passaram a ser mensais.

A paciente está assintomática. Trabalha, faz exercícios físicos, estuda, frequenta eventos culturais. Leva uma vida saudável no intuito de prevenir ou retardar ao máximo a eclosão da DA.

El autor no manifiesta conflictos de interés

Cómo citar este artículo

Gebara Muraro MA. Pseudodemencia da depressão ou depressão como pródromo de demência? Claves Farmacología Clínica 8(3):4-5, Feb 2019.

How to cite this article

Gebara Muraro MA. Depressive pseudodementia or depression as a prodromal feature of dementia? Claves Farmacología Clínica 8(3):4-5, Feb 2019

Quando o tratamento da depressão ‘embota’ o afeto, qual o próximo passo?

When antidepressant treatment induces affective flattening, which is the next option?

Dr. Custódio Martins de J. Neto

Psiquiatra. Preceptor do programa de residência médica em Psiquiatria do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Brasil. Especialista em Terapia Cognitivo-Comportamental e formação em Terapia do Esquema pelo Instituto Wainer e Piccoloto.

A depressão, ou transtorno depressivo maior (TDM), é a principal causa de problemas de saúde, suicídio e incapacidade em todo o mundo. Segundo as últimas estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 300 milhões de pessoas estão, agora, vivendo com depressão, o que equivale a cerca de 4.4% da população mundial, e representa um aumento de mais de 18% no período de 2005 a 2015. Apesar da elevada prevalência, mesmo em países de alta renda, quase 50% das pessoas com depressão não recebem tratamento.¹

Os quadros depressivos são caracterizados por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, perturbação do sono e/ou do apetite, fadiga ou perda de energia, agitação ou retardo psicomotor, capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, e pensamentos recorrentes de morte, cursando com prejuízo no funcionamento social e profissional, entre outras áreas importantes da vida do indivíduo.²

Em relação ao tratamento do TDM, considerando as diretrizes da Rede Canadense Para os Tratamentos do Humor e da Ansiedade (CANMAT) 2016, a maioria dos antidepressivos de segunda geração, dentre os quais a vortioxetina, os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) e os inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), são considerados opções de primeira linha para pacientes com um episódio depressivo maior de moderado a grave. Nos episódios depressivos leves, a psicoeducação e a psicoterapia são considerados tratamentos de primeira linha, e os antidepressivos podem ser levados em conta em algumas situações, tais como escolha do paciente, resposta prévia a antidepressivos ou falta de resposta a intervenções não farmacológicas.³

A vortioxetina, um antidepressivo multimodal, além da atividade de inibição da recaptção da serotonina, apresenta ação antagonista nos receptores 5-HT₃, 5-HT₇ e 5HT_{1D}, agonista parcial 5-HT_{1B} e agonista 5HT_{1A}. É considerada o único antidepressivo com nível 1 de evidência no TDM com disfunção cognitiva associada, demonstrou estar relacionada a baixas taxas de disfunção sexual em estudos clínicos conduzidos com pacientes deprimidos, e pode ser benéfica para pacientes que apresentem disfunção sexual durante o tratamento com inibidores seletivos da recaptção da serotonina.^{3,4}

Em uma metanálise (que teve 17 estudos incluídos na análise qualitativa, N = 3653), na qual foram revisados os efeitos cognitivos dos antidepressivos com base em testes neuropsicológicos, comparada à duloxetine, a vortioxetina foi superior em promover a melhora dos domínios cognitivos, como a velocidade de processamento, controle executivo e cognitivo.⁵

Um tipo de síndrome amotivacional (apatia) tem sido relatada em pacientes que receberam tratamento com ISRS. Esse efeito adverso foi considerado dose-dependente e reversível, mas muitas vezes não é reconhecido, uma vez que pode confundir-se com sintomas do próprio quadro depressivo.⁶

A definição de sucesso do tratamento na depressão evoluiu nas últimas décadas, passando do conceito de resposta (redução maior ou igual a 50% nas escalas MADRS e HAM-D) e remissão (pontuação na MADRS ≤ 10 ou na HAM-D₁₇ ≤ 7 , com persistência de alguns sintomas) para a recuperação funcional completa. Esse novo conceito prioriza o tratamento otimizado de forma a atingir o estado funcional pré-mórbido e não apenas uma redução nos escores de algumas escalas, como a MADRS e a HAM-D, de forma que os sintomas estejam essencialmente ausentes.⁷⁻¹⁰

Quase metade dos pacientes com depressão que atingem “remissão” nas escalas atualmente utilizadas não se consideram em remissão.^{8,9} A recuperação funcional na depressão pressupõe a importância de se tratar os três domínios dos sintomas depressivos (emocional, cognitivo e físico). Importante ressaltar que os sintomas cognitivos são responsáveis por uma maior variabilidade no comprometimento do funcionamento laboral do que a gravidade do quadro depressivo em si.¹¹

Caso clínico

Identificação do paciente

M.Q.M.L., 33 anos, sexo feminino, casada, ensino superior, servidora pública, filhos gêmeos com quatro anos de idade.

Queixa principal

“Estou esquecendo as coisas, me sentindo mal por isso, como se tivesse ficado burra nos últimos anos.”

História da doença atual

Paciente atendida pela primeira vez em julho de 2017, com queixas de tristeza, falta de disposição, sentindo-se ansiosa, sem interesse por atividades que antes lhe davam prazer, como brincar com os filhos, relatando “memória ruim e raciocínio lento”. Pontuação no Inventário de Depressão de Beck (BDI) de 25. Há um ano, foi atendida por uma psiquiatra, sendo prescrita venlafaxina XR na ocasião, porém não fez uso porque “viajou logo em seguida e ficou com medo de passar mal com a medicação”.

Informou que os sintomas pioraram gradativamente nos últimos meses, impactando negativamente seu desempenho laboral e suas atividades diárias; “estava sem foco para produzir no trabalho e, até coisas simples, como pagar as contas de casa, estava difícil”. Questionada sobre eventos estresso-

res, pontuou que estava passando por dificuldades no contexto laboral e “muito preocupada com o seu irmão que estava deprimido”. Os exames bioquímicos, dentre os quais o TSH e o T4 livre, estavam dentro dos limites da normalidade.

História patológica pregressa

Sem histórico de tratamento psiquiátrico prévio; sem doenças crônicas comórbidas.

História patológica familiar

Mãe e um irmão fizeram tratamento para depressão.

Conduta terapêutica

No primeiro atendimento, considerando o histórico de não adesão ao primeiro tratamento há um ano, optou-se pela prescrição de escitalopram solução 20 mg/ml, cinco gotas nos primeiros seis dias e posterior aumento para dez gotas, com a possibilidade de titulação gota a gota em caso de efeitos colaterais. Feito encaminhamento para psicoterapia e orientada prática de atividade física.

Paciente retornou após seis semanas com melhora substancial dos sintomas inicialmente descritos, com redução da pontuação do BDI para 11. Relatou que “estava se sentindo melhor, menos triste e ansiosa, se abalando menos com questões do trabalho e iniciou atividade física”. Pontuou que estava com a libido diminuída há mais de um ano e, após início do tratamento, “ficou sem nenhum desejo sexual e seu marido ficou preocupado”. Além do prejuízo na libido, queixou-se de “estar meio indiferente com algumas coisas, apática, como se não conseguisse mais chorar e estivesse sem emoção; a memória ainda estava ruim e ainda tinha dificuldade no trabalho”.

Considerando as queixas da paciente, optou-se por reduzir o escitalopram para 5 mg e associar a vortioxetina 5 mg, um comprimido após o jantar nos primeiros seis dias, com

aumento para 10 mg no sétimo dia, e suspensão do escitalopram. Apresentou náusea nos primeiros dias e fez uso de ondansetrona 4 mg de forma intermitente, com remissão do quadro a partir da segunda semana. Evoluiu com melhora progressiva da redução da libido e da queixa de “estar sem emoção”, assim como dos sintomas cognitivos.

No atendimento realizado em abril de 2018, a paciente espontaneamente relatou que “estava se sentindo bem e até pensou em retirar o remédio porque estava como era antes de ter deprimido”. Paciente informada quanto à necessidade de manutenção do tratamento por, no mínimo, doze meses; aceitou de prontidão a orientação. BDI: 7.

Conclusão

A paciente havia apresentado boa resposta ao escitalopram, todavia os efeitos colaterais na esfera sexual e a apatia comprometeram a adesão ao tratamento e contribuíram com a interrupção precoce do medicamento. A disfunção sexual, como o desejo hipotativo, é comum na depressão, mas também pode ser um efeito adverso de inúmeros antidepressivos, em especial os ISRS e os IRSN.^{12,13}

Após a troca para a vortioxetina, a paciente evoluiu satisfatoriamente, com recuperação funcional completa e retorno ao padrão de funcionamento pré-mórbido. Atualmente, mantém a psicoterapia semanalmente, assim como a prática regular de atividade física.

A substituição do escitalopram pela vortioxetina mostrou-se benéfica em manter a paciente em remissão dos sintomas do TDM, com melhora da disfunção sexual, da apatia e dos sintomas cognitivos, o que contribuiu também com uma melhor adesão ao tratamento.

Esse caso mostrou benefícios na troca do tratamento com um ISRS pela vortioxetina, para uma paciente com transtorno depressivo maior, pois permitiu o resgate da modulação do humor e da libido, melhorando a sua funcionalidade.

El autor no manifiesta conflictos de interés

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicalud.com

Cómo citar este artículo

Martins de J. Neto C. Quando o tratamento da depressão 'embota' o afeto, qual o próximo passo? Claves Farmacología Clínica 8(3):6-7, Feb 2019.

How to cite this article

Martins de J. Neto C. When antidepressant treatment induces affective flattening, which is the next option? Claves Farmacología Clínica 8(3):6-7, Feb 2019.

Referências bibliográficas

- World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-5. Tradução de Maria Inês Corrêa Nascimento. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry Sep;61(9):540-60, 2016.
- Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. J Sex Med

12(10):2036-48, 2015.

- Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Neuropsychopharmacol 19(2). pii: pyv082, 2015.
- Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. J Psychiatr Pract 10(3):196-9, 2004.
- Zimmerman M, Martinez JA, Attiullah N, Friedman M, Toba C, Boerescu DA, et al. Why do some depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale not consider themselves to be in remission? J Clin Psychiatry 73(6):790-5, 2012.
- Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. J Affect Disord 72:177-84, 2002.
- Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonres-

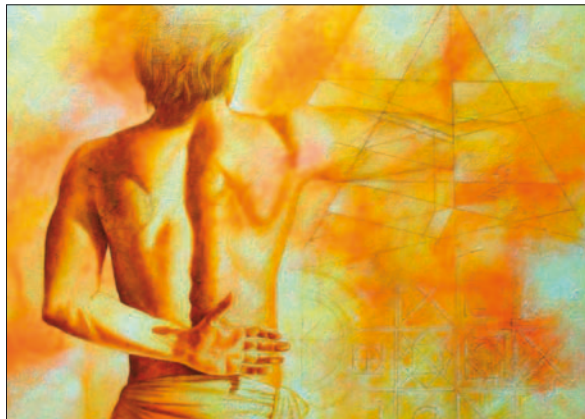
ponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 62(Suppl 16):5-9, 2001.

- Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. Neuropsychiatr Dis Treat 11:875-88, 2015..
- McIntyre RS, Soczynska JZ, Woldeyohannes HO, Alsuwaidan MT, Cha DS, Carvalho AF, et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. Compr Psychiatry 56:279-82, 2015.
- Williams K, Reynolds MF. Sexual dysfunction in major depression. CNS Spectr11(Suppl 8):19-23, 2006.
- Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. J Clin Psychiatry 67 (Suppl 6):33-7, 2006.

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

Analgesia com paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeína em cirurgias em hospital-dia

European Review for Medical and Pharmacological Sciences 15(2):205-210, 2011



Salerno, Italia

Em quase 60 anos de comercialização, o paracetamol se tornou um dos fármacos mais utilizados no alívio da dor pós-operatória, pois apresenta ação antinociceptiva na medula espinhal e em regiões supramedulares. O paracetamol também é utilizado em combinações fixas com outros analgésicos, otimizando a eficácia e a tolerabilidade dos fármacos. Particularmente, o paracetamol tem sido associado ao tramadol, um opioide atípico de baixa potência com duplo mecanismo de ação: ativação dos receptores μ -opioides e melhora das transmissões noradrenérgica e serotoninérgica. A combinação tramadol/paracetamol se beneficia de mecanismos de ação complementares dos dois fármacos, assim como do rápido início de ação do paracetamol e dos efeitos prolongados do tramadol.

A associação fixa tramadol 37.5 mg/paracetamol 325 mg (TP) se mostrou eficaz na redução da dor, nas melhoras do funcionamento físico e da qualidade de vida, em comparação ao placebo e ao tramadol isoladamente, além de ser tão eficaz quanto a associação fixa codeína/paracetamol (30/300 mg) em pacientes com dor lombar crônica.

Na dor pós-operatória de cirurgia oral, o TP forneceu analgesia eficaz e rápida (≤ 34 minutos), com melhor tolerabilidade do que a da associação hidrocodona/paracetamol (10/650 mg), e com eficácia comparável àquela. Nas dores pós-operatórias ortopédica e abdominal, o TP foi tão eficaz quanto a combinação codeína/paracetamol (30/300 mg), com incidência semelhante de efeitos adversos, com exceção de constipação (0% vs. 10.9%) e vômitos (8.2% vs. 16.4%), que foram significativamente menos frequentes com o TP.

Essas evidências foram obtidas em estudos clínicos randomizados em situações controladas. Porém, cirurgias sem necessidade de internação hospitalar são cada vez mais frequentes. Dessa forma, o objetivo do estudo foi analisar o uso de TP em pacientes submetidos a procedimentos em hospital-dia, para avaliar sua eficácia e sua tolerabilidade, e compará-lo com a associação fixa codeína/paracetamol 30/500 mg CP.

Pacientes submetidos à cirurgia em hospital-dia foram monitorados, em relação à dor pós-operatória, por 48 horas após a cirurgia, por acompanhamento telefônico duas vezes ao dia. Foram incluídos 122 pacientes com idades

entre 25 e 81 anos que realizaram cirurgias por diferentes indicações, incluindo: hálux valgo, hemorroidectomia, veias varicosas e reparo de hérnia inguinal.

Após a cirurgia, os pacientes foram randomizados para receber CP ou TP, ambos imediatamente após o procedimento, seguidos de um comprimido a cada seis horas por 48 horas. A dor foi avaliada por uma escala verbal, na qual: 0 = sem dor; 1 = dor leve; 2 = dor moderada; 3 = dor importante e 4 = dor insuportável. A avaliação foi realizada imediatamente após a cirurgia e com uma, seis, 12 e 48 horas após a mesma. Se a pontuação de dor fosse ≥ 3 , o paciente recebia "medicação de resgate", que foi o tramadol 50 mg por via subcutânea.

Também foi avaliada a qualidade de vida durante o período pós-operatório, conforme o tempo necessário para o retorno às atividades diárias, o sono, o apetite, o humor, a deambulação e os autocuidados. Os pacientes foram solicitados a avaliar o procedimento cirúrgico e o período pós-operatório ("excelente", "bom", "ruim", "muito ruim").

Eventos adversos e reações aos fármacos foram avaliados durante o período pós-operatório.

Foram randomizados 122 pacientes com idades entre 25 e 81 anos, sendo um paciente do grupo CP excluído pela presença de dor insuportável (nota quatro), apesar de receber tramadol de resgate, sendo necessária a administração de 150 mg de diclofenaco intramuscular. A avaliação final por intenção de tratar teve 66 pacientes no grupo CP e 55 no grupo TP. Não foram observadas diferenças nas características demográficas entre os grupos ou na distribuição do procedimento cirúrgico (hemorroidectomia em 41% dos pacientes, reparo de hérnia inguinal em 29%, cirurgia de varizes em 16% e correção de hálux valgo em 14%).

No grupo CP, a dor apareceu seis horas após o final da cirurgia (pontuação: 0.72 ± 0.84) e aumentou progressivamente após 12 (1.65 ± 1.03) e 24 horas (2.52 ± 0.86), sendo observada redução após 48 horas (1.71 ± 0.81). Comparativamente, a pontuação de dor no grupo TP foi significativamente menor em todos os momentos de observação: seis horas (0.33 ± 0.58 ; $p = 0.008$), 12 horas (1.05 ± 0.95 ; $p = 0.004$), 24 horas (1.40 ± 0.76 ; $p < 0.001$) e 48 horas (1.07 ± 0.69 ; $p = 0.001$).

A maior eficácia analgésica do TP, em comparação ao CP, foi confirmada pelo número de pacientes que necessitaram de medicação de resgate: 12 (18.2%) pacientes no grupo CP e dois (5.5%) pacientes no grupo TP.

Ainda, a avaliação dos pacientes sobre a cirurgia e o período pós-operatório foi "excelente" por 16.0% e 54.5% dos pacientes dos grupos CP e TP, respectivamente ($p < 0.001$).

Finalmente, o TP foi mais bem tolerado do que o CP, com efeitos adversos sendo observados em 62.1% dos pacientes do grupo CP (maioria de náuseas, vômitos ou constipação) e 36.4% do grupo TP (maioria de náuseas ou vertigem) ($p = 0.008$). Não foram observados eventos adversos graves em ambos os grupos.

A associação fixa tramadol/paracetamol apresenta atividade analgésica significativamente superior à da associação fixa codeína/paracetamol em pacientes submetidos à cirurgia em hospital-dia.

Além disso, a combinação tramadol/paracetamol apresentou melhor tolerabilidade.

Comentario crítico

Dr. Márcio Passini Gonçalves de Souza

Graduado e doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico ortopedista do Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP (1966-2009). Diretor Executivo do IOT (1991-1997). Participante de programas de Educação Médica Continuada em Ortopedia.

Qual medicação analgésica é mais eficiente, mais prática e tem menos eventos adversos no pós-operatório imediato de cirurgia em hospital-dia?

É a associação de 37.5 mg de paracetamol com 325 mg de cloridrato de tramadol, via oral, segundo um estudo randomizado e aberto, publicado em 2011, na Itália, por Alfano e col.¹

Certamente o resultado já era esperado pelos autores. As analgesias promovidas pelo paracetamol, pelo tramadol e pela codeína, isoladamente, são bem conhecidas. Também e bem difundida, de acordo com a prática clínica, a competência analgésica desses produtos, isoladamente, em pós-operatório (PO) imediato.

O paracetamol foi sintetizado em 1878 e usado clinicamente pela primeira vez em 1887. Mas só na década de 1950 que começou a ser usado comercialmente nos Estados Unidos como um analgésico. Até hoje não se conhece seu real modo de ação.²

Um dos mecanismos de ação propostos e a supressão da enzima COX inibindo a produção de prostaglandinas, sem afetar consideravelmente a produção do tromboxano e das prostaglandinas da mucosa gástrica. A ação do paracetamol é principalmente central. Então, geralmente não provoca problemas gástricos, tem pouca ação anti-inflamatória e analgésico e antipirético de ação central. Em cães, inibe a COX-3.^{3,4}

Outros modos de ação aventados seriam: aumento da concentração de canabinoides endógenos; diminuição de anandamida (que ativa nociceptores); potencialização da ação da serotonina (5-HT) e inibição da produção de óxido nítrico.^{3,5,6}

Já o cloridrato de tramadol é um analgésico opioide agonista dos receptores μ -opioide do cérebro. Bloqueia a transmissão de estímulos de dor e parece inibir, também, as recaptações de noradrenalina e de serotonina pelos neurônios.^{7,8}

Os opioides são alcaloides fitoterápicos extraídos do ópio, do extrato da *Papaver somniferum*. Constituem um grupo de fármacos de ação central por terem afinidade seletiva para os receptores opioides, induzindo analgesia e outros efeitos. O principal representante desse grupo é a morfina.⁹

A codeína é um fármaco alcaloide do grupo dos opioides. É agonista fraco dos receptores opioides de tipo μ que existem no cérebro e no talamo.^{9,10} É usada como analgésico, antitussígeno e como obstipante nas diarreias.^{11,12} É encontrada no ópio em concentrações de 0.2% a 0.8%, mas também pode ser produzida pela mutilação da morfina (metilmorfina).^{11,13} No fígado sofre destilação e passa a atuar como morfina.^{11,14} Menos potente que a morfina, e utilizada em combinação com outros analgésicos da classe dos não opioides, como o paracetamol.^{11,15}

Atualmente e cada vez mais frequente a realização de cirurgias no regime de hospital-dia. Motivos de ordem econômica e sanitária são invocados para essa maior frequência.^{16,17} Mas há a necessidade de adaptação de várias atitudes médicas a esse novo procedimento, conforme visto na prática clínica: 1) Deve haver uma interação mais estreita entre as equipes cirúrgica e anestésica, com uma programação racional de todas as etapas. 2) Se a cirurgia não for de pequeno porte, deverá ser realizada por técnica minimamente invasiva para evitar uma maior agressão cirúrgica. 3) As medicações

pré e pós-operatórias, bem como as drogas anestésicas e a técnica anestésica, devem ser pensadas em função da menor permanência do paciente sob supervisão das equipes médicas e hospitalares.¹⁷

Com base na prática clínica, a analgesia pós-operatória deverá ser programada com antecedência, pois o paciente e seus familiares devem ser informados previamente sobre as medicações, modos de usar, seus prováveis efeitos e seus potenciais eventos adversos. Essa medicação deve ser de fácil administração domiciliar e ser coerente com as drogas usadas no pré-operatório imediato, com o tipo de anestesia e com as drogas anestésicas a que o paciente deverá ser exposto.

Mas qual é o melhor analgésico para um PO de hospital-dia? Qual associação de drogas é melhor? Qual associação e melhor após uma anestesia? Cirurgiões e anestesistas buscam respostas a essas perguntas em pesquisas clínicas. E o caso do estudo citado anteriormente¹, em que houve um excelente desenho, boa realização e um tratamento estatístico adequado, o que traz confiabilidade aos seus resultados. Nele, 122 pacientes entre 25 e 81 anos foram submetidos, em hospital-dia, a cirurgias de hemorroidectomia (41%), hérnia inguinal (29%), varizes (16%) e hallux valgus (14%), procedimentos habitualmente dolorosos no PO imediato. Por randomização, 55 pacientes receberam 37.5 mg de paracetamol + 325 mg de cloridrato de tramadol (grupo TP) e 66 receberam 500 mg de paracetamol + 30 mg de codeína (grupo CP). Os dois grupos não tinham diferenças na distribuição demográfica e na proporção dos procedimentos cirúrgicos.

Ambos receberam um comprimido após o procedimento e outro a cada seis horas, durante 48 horas. A dor pós-operatória foi pontuada por duas entrevistas telefônicas diárias em uma escala verbal em que 0 = sem dor; 1 = dor leve; 2 = dor moderada; 3 = dor importante e 4 = dor insuportável. Para dores nos níveis 3 e 4 foi programado cloridrato de tramadol 50 mg via subcutânea (SC) como medicação de resgate.

Como resultados, no grupo CP a dor apareceu seis horas após o final da cirurgia, aumentou progressivamente após 12 e 24 horas e diminuiu após 48 horas. Em todos esses momentos, a pontuação de dor no grupo TP foi significativamente menor. Dois (5.5%) pacientes do grupo TP e 12 (18.2%) do grupo CP precisaram de medicação de resgate, e um do grupo CP foi tirado do estudo por dor 4, insuportável, não resolvida com a medicação de resgate.

Os pacientes também avaliaram o procedimento cirúrgico e a evolução/resultado no pós-operatório, e foram estimulados a relatar possíveis eventos adversos. A avaliação foi "excelente" para 16% do grupo CP e para 54.5% do grupo TP. Eventos adversos foram relatados por 62.1% do grupo CP sendo os mais prevalentes náusea (25%), constipação (17%) e vômitos (14%). Já no grupo TP, 36.4% dos pacientes relataram algum evento adverso, sendo os mais comuns: náusea (14%) e vertigem (9%). Observe-se que todos os pacientes estavam em PO imediato.

A associação fixa tramadol + paracetamol apresenta atividade analgésica significativamente superior à da associação fixa codeína + paracetamol em pacientes submetidos à cirurgia em hospital-dia. Além disso, a combinação tramadol + paracetamol apresentou melhor tolerabilidade.¹

Referências bibliográficas

- Alfano G, Grieco M, Forino A, Meglio G, Pace MC, Iannotti M. Analgesia with paracetamol + tramadol Vs. paracetamol + codeine in one Day-Surgery: a randomized open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15(2):205-10, 2011.
- Bertolini A et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006;12(3-4):250-75.

3. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18(10):915-21, 2008.
4. Bottling RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 5(S202-10), 2000.
5. Godfrey L, Bailey I, Toms NJ, Clarke GD, Kitchen I, Hourani SM. Paracetamol inhibits nitric oxide synthesis in murine spinal cord slices. *Eur J Pharmacol* 562(1-2):68-71, 2007.
6. Joźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* 71(1):11-23, 2014.
7. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 61(6):978-92, 2009.
8. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)* 6(4):17-21. 9, 2009. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain* 6(1):11-6, 2012.
10. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 11(2 Suppl):S133-53, 2008.
11. Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H. Codeine and its alternates for pain and cough relief. I. Codeine, exclusive of its antitussive action. *Bull World Health Organ* 38(5):673-741, 1968.
12. Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double-blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 79(6):1272-5, 1980.
13. Bhandari M, Bhandari A, Bhandari A. Recent updates on codeine. *Pharm Methods* 2(1):3-8, 2011.
14. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF, Elbaek K, Sindrup SH. Codeine and morphine in extensive and poor metabolizers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 51(3-4):289-95, 1996.
15. Mattia C et al. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19(3):507-16, 2015.
16. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesth Analg* 2003;97:534-40, 2003.
17. Quemby, D.J. et al. Day surgery development and practice: key factors for a successful pathway. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 14:6:256-261, 2014.

Combinação tramadol/paracetamol com dose fixa. Uma revisão do seu uso no tratamento das dores moderada e grave

Clinical Drug Investigation 30(10):711-738, 2010



Auckland, Nueva Zelanda

A dor é a principal causa de morbidade em todo o mundo, sendo que a dor crônica acomete de 19 a 50% da população. Assim, são necessários analgésicos que atuem em diferentes fontes de dor, com baixa incidência de efeitos adversos, como a associação fixa tramadol/paracetamol 37.5/325 mg.

O tramadol é um analgésico opioide de ação central com atuação agonista não seletiva nos receptores opioides μ , δ e κ . O tramadol ainda inibe as recaptações de serotonina e noradrenalina, diminuindo a sinalização aferente de dor e amplificando a sinalização eferente inibitória. Dessa forma, o tramadol inibe tanto a transmissão como a percepção da dor. Diferentemente de outros agonistas opioides, ele se associa à mínima redução do trânsito gastrointestinal e tem baixo risco de insuficiência respiratória em doses terapêuticas.

O paracetamol exerce ação analgésica por diversos mecanismos, incluindo inibição da síntese

de prostaglandinas, ativação de vias serotoninérgicas descendentes, inibição da via do óxido nítrico e interação com o sistema canabinoide endógeno.

A combinação do tramadol com o paracetamol fornece mecanismos de ação complementares e analgesia potente para diferentes tipos de dor. O tramadol e o paracetamol têm ação sinérgica, oferecendo potência superior à da soma dos componentes isoladamente.

O paracetamol possui rápido início de ação (~15-30 minutos), e atinge o pico de concentração plasmática em uma hora, enquanto o tramadol possui maior duração do efeito analgésico (de cinco a sete horas). Com isso, a combinação tem início de ação mais rápido e maior duração do que os dos fármacos isolados.

A eficácia da combinação tramadol/paracetamol com 37.5/325 mg, respectivamente, foi demonstrada em diversos estudos que incluíram pacientes com dor pós-operatória moderada/ grave e pacientes com dor musculoesquelética, neuropatia diabética ou migrânea.

Estudos randomizados e duplos-cegos que avaliaram a combinação tramadol/paracetamol em pacientes com dor moderada/grave após as retiradas de dente molar e osso associado, mostraram que a combinação foi superior ao placebo no alívio total da dor, além de se associar com início de ação mais rápido, tempo maior até uso de medicação de resgate e menor necessidade de analgesia suplementar.

Dois estudos randomizados e duplos-cegos avaliaram a associação tramadol/paracetamol em pacientes com dor após cirurgia ortopédica (artroscopia do joelho ou ombro) ou abdominal (correção de hérnia), mostrando eficácia semelhante à da codeína/ paracetamol e superior ao placebo. Na avaliação subjetiva dos pacientes, a associação entre tramadol e paracetamol foi considerada superior ao placebo ($p < 0.05$), enquanto a codeína/paracetamol não teve diferenças significativas em comparação ao placebo.

Diversos estudos mostraram a eficácia da versão tramadol/paracetamol 37.5/325 mg no tratamento em curto e longo prazos da dor musculoesquelética. Um estudo duplo-cego mostrou que a combinação tramadol/paracetamol é superior ao placebo e semelhante à hidrocodona/paracetamol no alívio total da dor moderada/ grave associada à entorse de tornozelo.

Dois estudos randomizados e duplos-cegos com duração de três meses mostraram a eficácia do fármaco contendo tramadol/paracetamol no alívio da dor em pacientes com dor lombar moderada/grave. Tramadol/paracetamol promoveu maior redução da dor de acordo com a pontuação da escala analógica visual (EAV) do que o placebo. A avaliação subjetiva dos pacientes e médicos também foi favorável ao tramadol/paracetamol ($p = 0.002$), assim como as avaliações da qualidade de vida (Questionário SF-36) e da incapacidade (Questionário de Incapacidade de Roland).

O tramadol/paracetamol também se mostrou eficaz no alívio da dor em pacientes com fibromialgia. Um estudo randomizado com três meses de duração mostrou que a taxa de descontinuação por falta de eficácia foi significativamente menor no grupo "combinação" do que no grupo "placebo" (29% vs. 51%; $p = 0.004$). O tramadol/paracetamol ainda se associou à maior pontuação de alívio da dor (1.7 vs. 0.8; $p < 0.001$) e à melhor qualidade de vida ($p < 0.01$).

O tramadol/paracetamol também foi estudado como terapia complementar para o tratamento da dor moderada/ grave em pacientes com osteoartrite, associando-se à redução da pontuação de dor e à melhora da qualidade de vida, em comparação ao placebo ($p < 0.05$). Uma análise de subgrupo posterior mostrou que o tramadol/paracetamol foi também eficaz nos pacientes idosos (idades ≥ 65 anos; $p < 0.05$).

A neuropatia periférica diabética dolorosa também pode ser tratada com eficácia pelo tramadol/paracetamol. O tramadol/paracetamol se associou à maior redução da intensidade da dor do que o placebo, pela EAV (-30.6 vs. -17.2; $p \leq 0.001$) e pelo Inventário Breve de Dor ($p \leq 0.004$), além de promover melhoras no humor e na qualidade de vida ($p < 0.05$). O tramadol/paracetamol ainda se relacionou à redução semelhante da intensidade da dor (-3.1 vs. -2.7 com a gabapentina) e à melhora similar da qualidade de vida em comparação com a gabapentina.


A eficácia do tramadol/paracetamol também foi avaliada na migrânea em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado, no qual tramadol/paracetamol ou placebo foram administrados em até duas horas a partir do início da cefaleia. A taxa de resposta foi significativamente maior com o tramadol/paracetamol do que com o placebo (55.8% vs. 33.8%; $p < 0.001$), sendo a melhora superior desde a primeira avaliação, com 30 minutos, até a última avaliação, após seis horas. Além disso, o tramadol/paracetamol se associou a menor número de pacientes com fotofobia (34.6% vs. 52.2%) e fonofobia (34.3% vs. 44.9%).

Em um grande estudo prospectivo observacional que incluiu 5495 pacientes com dor moderada/grave, em sua maioria de origem musculoesquelética, observou-se redução significativa da pontuação de intensidade da dor (6.3 no basal vs. 2.3 na avaliação final e 63% de redução na intensidade da dor) na população geral e nos pacientes com idades ≥ 75 anos (6.1 basal vs. 2.9 no final; redução de 52% na intensidade da dor).

O tramadol/paracetamol é bem tolerado em adultos, com estudos de seguimento de até dois anos. Náuseas, tontura, sonolência, constipação e vômitos foram os eventos adversos mais comuns com tramadol/paracetamol quando comparado ao placebo. Um estudo mostrou que a taxa de abandono do tratamento por eventos adversos é menor se a dose for titulada em período de sete dias.

Em comparação ao uso isolado do tramadol, a combinação tramadol/paracetamol se associa a menos eventos adversos ($p < 0.02$), por menores incidências de náuseas e de tontura. Em dois estudos comparativos, a combinação tramadol/paracetamol apresentou menores incidências de constipação (0% vs. 10.9% e 11% vs. 21%; $p \leq 0.028$ para ambos) e vômitos (8.2% vs. 16.4% e 9.2% vs. 14.7%) do que codeína/paracetamol. A incidência de eventos adversos foi semelhante à da gabapentina em pacientes com neuropatia periférica.

O tramadol/paracetamol é uma opção terapêutica útil para analgesia multimodal, com rápido início de ação e longa duração em pacientes com dor, podendo ser utilizado em diversos tipos de dor moderada/grave, incluindo aquelas agudas e crônicas (musculoesquelética, migrânea, neuropática).

 Informação adicional em www.siiic.com/pdf/ac_dds13_81618.pdf

Comentário médico

Dr. Morton Scheinberg

Clínico e Reumatologista do Hospital Israelita Albert Einstein. Diretor do Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital AACD (especializado em doenças do aparelho locomotor). PhD em Imunologia pela Boston University. Livre-docente da disciplina de Imunologia na USP (Universidade de São Paulo). Fellow American College of Physicians Master American College of Rheumatology.

Na prática clínica, a combinação de analgésicos para controle de dor moderada e/ou grave é um dos grandes desafios da terapêutica quando se procura integrar eficácia, efeitos adversos e sustentabilidade. No sentido de dar ao paciente o tripé acima mencionado, o uso combinado de medicamentos com diferentes mecanismos de ação tem sido aplicado com frequência, seja de

formas associada e individualizada concomitantemente (pílulas diferentes) ou de maneira unificada (pílula única). Esse é o caso de opioides, anti-inflamatórios e analgésicos. Diversas publicações, na última década, têm abordado esse aspecto presente em nossa experiência.^{1,2}

O paracetamol é um analgésico sintético que age no âmbito do sistema nervoso central (SNC) a partir da enzima ciclo-oxigenase, interferindo na produção de prostaglandinas de uma forma diferente daquela dos anti-inflamatórios convencionais. Pode ser administrado pelas vias oral, endovenosa e retal, com dose máxima, variando de acordo com a idade do paciente.³⁻⁵ Os opioides presentes em alguns medicamentos se ligam aos receptores opioides, produzindo os mesmos efeitos dos neurotransmissores endógenos (endomorfina e encefalina), aliviando a dor intensa que acompanha a doença causal.⁶

Essa classe de medicamentos é classificada conforme segue: opioides fracos: codeína, tramadol etc; opioides fortes: oxycodona, morfina e fentanil.⁷ O tramadol se liga aos receptores μ e inibe a recaptação da serotonina. Tem metabolização hepática e eliminação renal. Não deve ultrapassar os 400 mg diários, pois pode causar convulsões. Seu mecanismo de ação é central, e seu uso em doses terapêuticas se associa à pouca redução do trânsito gastrointestinal e pouco risco de depressão respiratória.⁸⁻¹⁰

Na revisão de Dillion S., temos a oportunidade de verificar que o uso da combinação tramadol/paracetamol, em diversas condições musculoesqueléticas, artroscopias de ombro, entorses de tornozelo e lombalgias, mostrou-se eficaz e similar à associação codeína/paracetamol. Tal fato se deu mediante estudos comparados utilizando-se métricas convencionais, como a Escala Analógica de Dor e o Questionário Funcional SF 36. No cenário da fibromialgia, quando se avalia a eficácia do medicamento por períodos mais prolongados, o estudo de Robert Bennett et al. (Universidade de Oregon, EUA) demonstrou uma baixa taxa de descontinuação por perda de eficácia em comparação ao grupo que fez uso de placebo.^{9,11}

Conforme observado na prática clínica, a tolerabilidade ao uso combinado de analgésicos tem sido um fator limitante para sua utilização prolongada devido à presença de sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e constipação. A partir de uma revisão sistemática, o autor atestou a similaridade na eficácia da combinação tramadol/paracetamol quando comparada à associação codeína/paracetamol.⁹ Isso possibilita a indicação segura e eficaz da associação tramadol/paracetamol.

A revisão de Dhillon S. deixa bem evidente que a opção terapêutica do uso da combinação tramadol/paracetamol, pela sua rapidez de ação e por sua tolerância quando comparada a outras analgesias multimodais, deve ser considerada nos casos de dores moderadas ou graves, agudas ou crônicas. Não por acaso, tal associação tem sido amplamente indicada na prática clínica.^{9,12,13}

Referências bibliográficas

1. Smith HS. Combination opioid analgesics. *Pain Physician* 11(2):201-14, 2008.
2. Oldfield V et al. Oxycodone/lbuprofen combination tablet: a review of its use in the management of acute pain. *Drugs* 65(16):2337-54, 2005.
3. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth* 18(10):915-21, 2008.
4. Mahajan L et al. Study to Compare the Effect of Oral, Rectal, and Intravenous Infusion of Paracetamol for Postoperative Analgesia in Women Undergoing Cesarean Section Under Spinal Anesthesia. *Anesth Essays Res* 11(3):594-598, 2017.
5. Paracetamol® [Bula]. Minas Gerais: Hipolabor Farmacêutica Ltda. 2017.
6. Ghelardini C et al. The pharmacological basis of opioids. *Clin Cases Miner Bone Metab* 12(3):219-21, 2015.

7. Whittle SL et al. Opioid analgesics for rheumatoid arthritis pain. JAMA 309(5):485-6, 2013.
8. Sakata, R.K.; Nunes, M.H.G. Uso de analgésicos em pacientes com insuficiência renal. Rev. Dor 15(3):224-229, 2014.
9. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. Clin Drug Investig 30(10):711-38, 2010.
10. Cloridrato de Tramadol®. [Bula]. Minas Gerais: Hipolabor Farmacêutica Ltda. 2016.
11. Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 114 (7): 537-45, 2003.
12. Morón Merchante I, Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, Mellinghoff HU, Nalamachu S, O'Brien J, et al. Tramadol/Paracetamol fixed-dose combination for chronic pain management in family practice: a clinical review. ISRN Family Me Apr 11, 2013.
13. Medve RA et al. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog 48(3):79-81, 2001.

Dados epidemiológicos, eficácia e segurança de uma combinação fixa de tramadol/paracetamol no tratamento da dor moderada /importante. SALZA: Um estudo pós-comercialização na prática clínica

Current Medical Research and Opinion 27(5):1013-1020, 2011



Rouen, França

Em um grande estudo europeu sobre dor crônica, 19% dos indivíduos relataram dor com duração \geq seis meses, dor no último mês e alguns episódios de dor na última semana. Um terço desses pacientes não estava recebendo tratamento e 40% estavam com controle inadequado da dor. A dor é o quadro mais comum com o envelhecimento; um estudo populacional mostrou prevalência de 72.4% de dor em quatro semanas em indivíduos idosos. A elevada prevalência de dor pode estar associada à avaliação inadequada ou ao medo de eventos adversos com o tratamento.

Um estudo pós-comercialização com 5495 pacientes demonstrou a eficácia da combinação fixa tramadol/paracetamol (TP) no alívio das dores moderada/ importante, além de melhoras do sono e da satisfação dos pacientes, em uma ampla população, sem restrições etárias. Houve eventos adversos em apenas 4.2% dos pacientes.

A combinação fixa TP é uma estratégia lógica para o tratamento da dor une dois fármacos com mecanismos de ação diferentes e complementares.

O tramadol é um opioide de ação central com ação agonista nos receptores opioides e inibição da recaptção de noradrenalina, enquanto o paracetamol atua sobre mecanismos centrais e periféricos da dor, e tem rápido início de ação.

A combinação ainda permite o uso de doses menores de cada fármaco, mantendo a eficácia e diminuindo a incidência de eventos adversos dose-dependentes.

O presente estudo pós-marketing teve como objetivo determinar a eficácia e a segurança da combinação TP na população idosa (idades \geq 65 anos).

O estudo SALZA é observacional, não intervencionista, multicêntrico, aberto e prospectivo. Foram incluídos pacientes com idades \geq 65 anos e dores de moderada à importante, cujo médico-assistente decidiu utilizar a combinação TP. A dose utilizada e a duração da prescrição foram definidas pelo médico-assistente conforme a intensidade da dor. A TP foi utilizada em monoterapia, com a possibilidade de analgesia de resgate, se necessária. Foram incluídos apenas pacientes reavaliados após um mês da inclusão.

O desfecho primário de eficácia foi avaliado pela pontuação de dor em escala numérica de 0 a 10 pontos. A intensidade da dor foi avaliada em quatro momentos: na primeira consulta, média das últimas 48 horas, média dos últimos oito dias e dor máxima nos últimos oito dias. O desfecho primário de segurança foi a incidência de eventos adversos.

Os desfechos secundários incluíram: dose diária e duração do tratamento, uso de analgesia de resgate, alívio da dor ("nenhum", "discreto", "moderado", "completo"), impressão global de mudança clínica pelo paciente ("muito pior", "pior", "minimamente pior", "sem alteração", "minimamente melhor", "melhor" e "muito melhor") e satisfação do paciente ("totalmente insatisfeito", "insatisfeito", "satisfeito" e "completamente satisfeito").

Foram analisados 2663 indivíduos (53.9% de mulheres) com idades \geq 65 anos (média: 73.6 anos, sendo 37.7% com idades \geq 75 anos) e dores de grau moderado/importante. A etiologia da dor foi doença musculoesquelética em 59.1% dos pacientes, dor lombar (33.0%), compressão de raiz nervosa (16.9%), outras doenças reumatológicas (15.8%), trauma (5.65%), entre outras.

A dor era crônica e persistente em 62.9%, aguda em 18,6% e subaguda (duração de uma semana a três meses) em 18,5% dos pacientes. A intensidade da dor foi de 6.1 ± 1.6 na escala de 0 a 10 pontos. A intensidade média foi de 6.3 ± 1.6 nas últimas 48 horas, e de 5.9 ± 1.6 nos últimos oito dias. A dor máxima nos últimos oito dias foi de 7.0 ± 1.6 .

Os motivos principais para uso da TP foram: eficácia inadequada (63.7%) e/ou problemas de segurança (7.1%) com o tratamento analgésico prévio. Em 27.4% dos pacientes, a TP foi o primeiro analgésico empregado para o episódio de dor.

A TP foi utilizada por 27.9 ± 15.3 dias com doses diárias de 3.9 ± 1.4 comprimidos/ dia. Analgesia de resgate foi utilizada por 14.7% dos pacientes. Houve redução da intensidade da dor de 3.1 pontos (de 6.1 ± 1.6 para 3.0 ± 1.8).

Em relação à dor nas últimas 48 horas e oito dias, houve redução de 3.2 e 2.8 pontos, respectivamente. A dor máxima nos últimos oito dias também apresentou redução de 3.1 pontos.

Com o tratamento com a TP, 90.5% se sentiram "satisfeitos" (67.0% "satisfeitos" e 23.5% "completamente satisfeitos") e apenas 9.6% estavam "insatisfeitos" ou "totalmente insatisfeitos". A redução da dor foi considerada importante por 64.8% dos pacientes e apenas 1.2% considerou que não houve melhora nenhuma da dor. Já 6.0% dos pacientes relataram alívio discreto da dor. Pela impressão global de mudança clínica pelo paciente, 78.7% consideraram que houve melhora ou melhora muito importante da dor. A piora da dor foi relatada por apenas 1.1% dos pacientes.

Em relação à análise de segurança, 4.5% dos pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso. Não ocorreram eventos adversos graves. Os eventos adversos mais comuns foram relacionados ao trato gastrointestinal (61.1% dos eventos), principalmente náuseas (n = 65), constipação (n = 17), vômitos (n = 11) e gastralgia

(n = 7). Eventos relacionados ao sistema nervoso central ou ao periférico foram relatados por 35.6% dos pacientes, sendo mais comuns tontura (n = 33) e sonolência (n = 15).

Esse estudo de prática clínica demonstrou que a combinação fixa de tramadol/paracetamol é eficaz e segura no tratamento da dor decorrente de diversas etiologias em indivíduos idosos (idades ≥ 65 anos), podendo ser considerada um tratamento de primeira linha para a dor de graus moderado/importante.

 Información adicional en www.siicsalud.com/pdf/ac_ddds14_81618.pdf

Comentario médico

Dr. Ricardo Eid

Médico formado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP). Médico especialista em Medicina do Exercício e do Esporte pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Apesar de muito bem fundamentados e divulgados, os benefícios da prática recorrente de atividade física não alcançam grande parte da população mundial. Somente em países como os EUA existem, segundo o Center Disease Control (CDC), cerca de 71 milhões de pessoas sedentárias, número referente apenas aos indivíduos adultos.¹ Considerando a população brasileira, o sedentarismo alcança 62.1% dos cidadãos acima de 15 anos de idade, sendo que esse índice é ainda maior entre as mulheres, dentre as quais 66.6% são sedentárias em comparação a 57.3% dos homens.²

Os benefícios da prática de exercícios permeiam toda a vida do indivíduo, da mais tenra infância até a mais avançada idade adulta, melhorando a qualidade de vida e diminuindo as incidências de doenças crônicas e de eventos fatais.³⁻¹⁰ Doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas, diabetes, osteoporose, depressão e muitas outras podem ser prevenidas, atenuadas ou terem melhora quando associamos atividade física aos seus tratamentos.³⁻¹⁰

Diante de pessoas com idades acima de 60 anos os benefícios continuam a se manifestar, tanto nos indivíduos saudáveis quanto naqueles com patologias instabilizadas.⁶⁻¹⁰ As vantagens são obtidas tanto pela prática da própria atividade física quanto por meio da inclusão social propiciada pela mesma.⁶⁻¹⁰

Inúmeras pesquisas suportam tais informações,⁶⁻¹⁰ nas mais variadas condições como, por exemplo, em vítimas de acidente vascular encefálico, para os quais os programas de atividades física - aqueles voltados para a prevenção e também para o tratamento pós-evento, respeitando as condições física e cognitiva do paciente - facilitam a retomada das atividades de vida diárias.^{3,11} Pacientes oncológicos também se beneficiam dos exercícios, já que aqueles de moderada intensidade podem atuar sistemicamente como moduladores de fatores inflamatórios, além de auxiliarem na melhora cognitiva pós-tratamento quimioterápico e na amenização das dores.¹²⁻¹⁴ Pesquisas também demonstram importante diminuição dos riscos de queda e fraturas em idosos saudáveis ou com osteoporose, a partir da prática de atividades físicas.^{14,15} Como citado, os benefícios não são limitados ao âmbito físico; eles também se estendem à cognição e à qualidade de sono.¹⁶⁻¹⁸

Diante de tantas vantagens oriundas da prática saudável de atividade física, fica, então, a pergunta: por que os índices de sedentarismo são tão elevados?

Não existe uma resposta simples para isso, mas, sim, um conjunto de fatores, conforme observado na prática clínica: limitação de tempo, condição financeira desfavorável, trabalhos que estimulam comportamentos que levam ao sedentarismo (permanecer sentado muito tempo), condições individuais (como a presença de dores crônicas e, muitas vezes, incapacitantes).^{11,19-21}

Para muitas pessoas, quadros de dor são limitadores importantes da prática de atividades físicas. É o caso das dores específicas de certas articulações. Conforme observado na prática clínica, alguns pacientes com osteoartrite, por exemplo, têm dificuldade até mesmo de realizar atividades comuns, como deambular por curto espaço de tempo. Para eles, também é difícil levantar-se das cadeiras ou das camas. Medicamentos analgésicos, como a associação entre tramadol e paracetamol, diante de avaliação clínica criteriosa, podem ser indicados em tais cenários. A ideia não é "mascarar" as dores durante a atividade física, mas criar possibilidades para que o paciente comece a desenvolver os exercícios sem a presença da dor.²¹⁻²³

Referências bibliográficas

1. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Preventing 1 million heart attacks and strokes. www.cdc.gov/vitalsigns/million-hearts/index.html
2. Valor econômico. IBGE: Maioria dos brasileiros é sedentária a partir da adolescência. www.valor.com.br/brasil/4971304/ibge-maioria-dos-brasileiros-e-sedentaria-partir-da-adolescencia
3. Prior PL, Suskin N. Exercise for stroke prevention. *Stroke Vasc Neurol Jun* 26;3(2):59-68, 2018.
4. Moreira LD, Oliveira ML, Lirani-Galvão AP, Marin-Mio RV, Santos RN, Lazaretti-Castro M. Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. *Arq Bras Endocrinol Metabol Jul*;58(5):514-22, 2014.
5. Blake H. Physical activity and exercise in the treatment of depression. *Front Psychiatry Dec* 7;3:106, 2012.
6. McPhee JS et al. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology. 2016 Jun*;17(3):567-80. *Psychiatry Dec* 7;3:106, 2012.
7. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA Aug* 27;312(8):825-36, 2014.
8. World Health Organization. Musculoskeletal conditions. [Internet]. Geneva: WHO; 2018. www.who.int/mediacentre/factsheets/musculoskeletal/en
9. Mahrs Träff A, Cedersund E, Nord C. Perceptions of physical activity among elderly residents and professionals in assisted living facilities. *Eur Rev Aging Phys Act Feb* 11;14:2, 2017.
10. Li Y, White K, O'Shields KR, McLain AC, Merchant AT. Light-Intensity physical activity and cardiometabolic risk among older adults with multiple chronic conditions. *Am J Health Promot. 29*, 2018.
11. Han P et al. Clinical Evidence of Exercise Benefits for Stroke. *Adv Exp Med Biol* 1000:131-151, 2017.
12. Dennett AM et al. Moderate-intensity exercise reduces fatigue and improves mobility in cancer survivors: a systematic review and meta-regression. *J Physiother* 62(2):68-82, 2016.
13. Reis AD et al. Effect of exercise on pain and functional capacity in breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 16(1):58, 2018.
14. Ehlers DK et al. The effects of physical activity and fatigue on cognitive performance in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 165(3):699-707, 2017.
15. Shier V et al. Implementing exercise programs to prevent falls: systematic descriptive review. *Inj Epidemiol* 3(1):16, 2016.
16. Wikee G, Martella D. Physical activity and cognitive reserve as protective factors for attentional functioning in older people. *Rev Med Chil May*;146(5):570-7, 2018.
17. Gomez-Pinilla F et al. The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr Physiol* 3(1):403-28, 2013.
18. Banno M et al. Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 2018.
19. Owen N, Sparling PB, Healy GN, Dunstan DW, Matthews CE. Sedentary behavior: emerging evidence for a new health risk. *Mayo Clin Proc* 85(12):1138-41, 2010.
20. Panahi S, Tremblay A. Sedentaryness and Health: Is Sedentary Behavior More Than Just Physical Inactivity? *Front Public Health Sep* 10;6:258, 2018.
21. Schaller A et al. Barriers to Physical Activity in Low Back Pain Patients following Rehabilitation: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Biomed Res Int*, 2017.
22. Zhaoyang R, Martire LM. Daily Sedentary Behavior Predicts Pain and Affect in Knee Arthritis. *Ann Behav Med Sep* 28, 2018.
23. van Tunen JA et al. Optimization of Analgesics for Greater Exercise Therapy Participation Among Patients With Knee Osteoarthritis and Severe Pain: A Feasibility Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68(3):332-40, 2016.

Diagnóstico e tratamento atual do transtorno depressivo maior. DSM-V

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition) Washington, DC, 2013



Washington, EE. UU.

Os transtornos depressivos incluem diferentes síndromes clínicas, entre as quais se destaca o transtorno depressivo maior (TDM). Esses transtornos têm em comum a presença de humor deprimido, vazio ou irritável, em associação com alterações cognitivas e físicas que comprometem significativamente a capacidade funcional dos indivíduos.

O TDM é uma doença claramente definida por critérios diagnósticos (Tabela 1).

Os sintomas do TDM devem estar presentes quase todos os dias, com exceção das alterações do peso corporal e da ideação suicida.

Frequentemente, a fadiga e a insônia são os sintomas de apresentação; embora a tristeza possa ser negada inicialmente, sua presença pode ser inferida pela expressão facial ou pelo comportamento do paciente. Quando os pacientes estão concentrados em um sintoma somático, o profissional deve determinar se essa manifestação está associada a sintomas depressivos específicos.

O parâmetro mais importante do TDM é um período de pelo menos duas semanas durante o qual há humor deprimido ou perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades. Os pacientes afetados podem relatar sensação de tristeza, depressão ou falta de esperança; a anedonia também está presente na maioria dos pacientes.

O TDM está associado à alta mortalidade, parcialmente atribuída ao suicídio. Entretanto, o suicídio não é a única causa de aumento da mortalidade, pois os pacientes idosos com TDM que são institucionalizados apresentam aumento das taxas maiores de mortalidade ao longo do primeiro ano. Postula-se que a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, as variantes genéticas e a expressão de

citocinas pró-inflamatórias fazem parte dos processos subjacentes do TDM.

A prevalência do TDM nos Estados Unidos é estimada em aproximadamente 7% da população, com ampla variabilidade em função da faixa etária (as taxas são maiores nos indivíduos com idade entre 18 e 29 anos, em comparação com indivíduos com mais de 60 anos) e do sexo (nas mulheres, as taxas podem ser até três vezes maiores que nos homens, especialmente a partir da adolescência).

Entre os fatores de risco para o TDM estão o afeto negativo, algumas variáveis ambientais (experiências adversas na infância), predisposição genética familiar e presença de outros transtornos mentais (abuso de substâncias, ansiedade, transtorno de personalidade *borderline*).

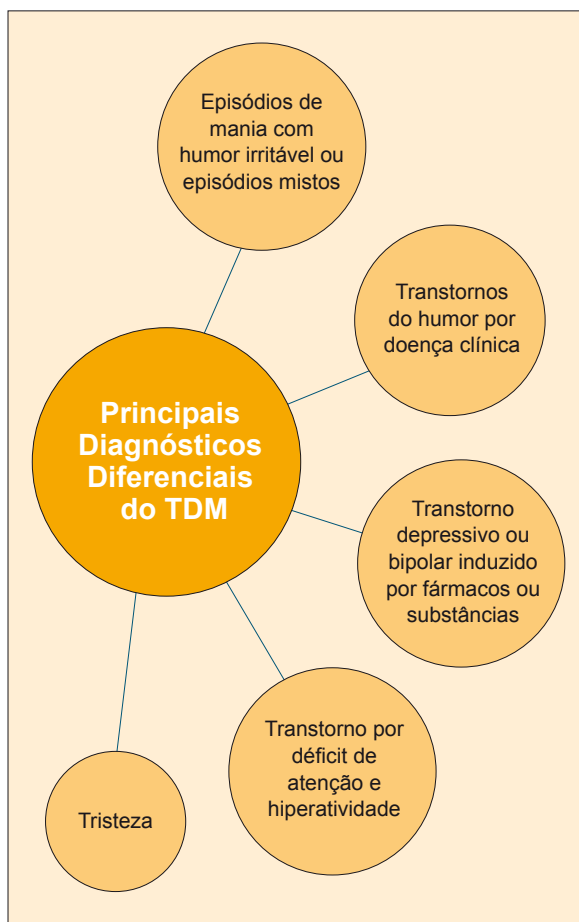


Tabela 1. Critérios diagnósticos do TDM.

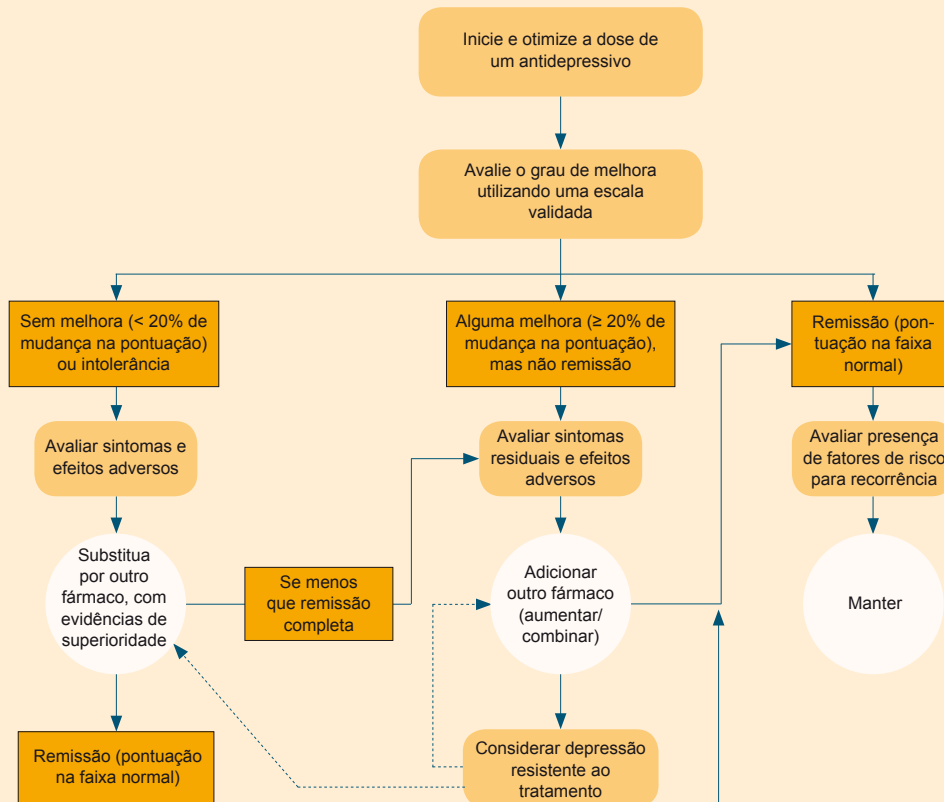
A	<p>Cinco ou mais dos seguintes sintomas, presentes por duas semanas, que se associam com alterações da funcionalidade prévia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme a avaliação subjetiva do paciente ou de outros indivíduos; • Diminuição acentuada do interesse ou do prazer em todas ou quase todas as atividades, durante a maior parte do dia, quase todos os dias; • Redução significativa do peso sem realizar dieta; ganho de peso; aumento ou perda do apetite quase todos os dias; • Insônia ou hipersonia quase todos os dias; • Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias; • Fadiga ou perda de energia quase todos os dias; • Sentimentos de culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias; • Menor capacidade de pensar ou de se concentrar, ou indecisão quase todos os dias; • Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem plano específico, ou tentativa de suicídio ou plano específico para suicídio.
B	Os sintomas causam disfunção clinicamente significativa em níveis social e profissional ou em outras áreas funcionais.
C	O episódio não é decorrente de efeitos fisiológicos de uma substância ou outra doença.
D	O episódio de depressão maior não é mais bem explicado pela presença de esquizofrenia ou de outros transtornos semelhantes.
E	O paciente não tem antecedentes de episódio de mania ou hipomania.

RECOMENDAÇÕES QUANDO houver resposta incompleta ou ausência de resposta a um antidepressivo inicial¹

• Primeira-linha	• Substituir por um fármaco com evidências de superioridade	• Escitalopram [N1]
		• Duloxetina [N2]
		• Milnaciprano [N2]
		• Mirtazapina [N2]
		• Sertralina [N1]
		• Venlafaxina [N1]
		• Adicionar outro fármaco
		• Litio [N1]
		• Olanzapina [N1]
		• Risperidona [N2]
• Segunda-linha	• Adicionar outro fármaco	• Bupropiona [N2]
		• Mirtazapina/mianserina [N2]
		• Quetiapina [N2]
		• Triiodotironina [N2]
		• Outro antidepressivo [N3]
	• Substituir por um fármaco com evidências de superioridade, porém com limitações devido a efeitos adversos	• Amitriptilina [N2]
		• Clomipramina [N2]
		• Inibidores da MAO [N2]
• Terceira-linha	• Adicionar outro fármaco	• Buspirona [N2]
		• Modafinil [N2]
		• Estimulantes [N3]
		• Ziprasidona [N3]

[N1] = Nivel 1 - [N2] = Nivel 2 - [N3] = Nivel 3

Algoritmo de tratamento do transtorno depressivo maior¹



O TDM pode surgir em qualquer idade, porém o risco aumenta significativamente a partir da puberdade. Sua evolução clínica é variável; alguns pacientes nunca atingem a remissão, enquanto outros indivíduos podem permanecer sem sintomas ou com poucos sintomas durante anos. A cronicidade das manifestações depressivas é mais frequente em pacientes com alterações subjacentes da personalidade, com ansiedade ou com antecedente de abuso de substâncias.

O risco de recidiva é maior nos indivíduos mais jovens, naqueles que apresentaram múltiplos episódios prévios e nos pacientes com evento recente grave. Apesar das diferenças entre homens e mulheres quanto à prevalência do TDM, não existem diferenças entre os sexos quanto ao quadro clínico, à evolução e à resposta ao tratamento.

O risco de suicídio está presente em todas as etapas do TDM. Entre os fatores de risco para suicídio estão tentativas prévias de suicídio, sexo masculino, solidão e sentimentos acentuados de falta de esperança. Antecedente de personalidade borderline aumenta a probabilidade de tentativas futuras de suicídio.

Referência bibliográfica

1. (Adaptado) Lam RW, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 117:526-543, 2009.

Comentário médico

Escitalopram no tratamento do transtorno depressivo maior

Escitalopram é um fármaco que se liga seletivamente e com alta afinidade ao transportador de serotonina. Sua ação antidepressiva está relacionada à inibição da recaptção de serotonina no terminal nervoso pré-sináptico, o que aumenta a duração da ação da serotonina

no sistema nervoso. O escitalopram tem dois sítios de ligação ao transportador de serotonina: o de maior afinidade (sítio primário) controla a recaptção de serotonina nos terminais nervosos e o de baixa afinidade (sítio alostérico) promove alterações no transportador de serotonina. Estima-se que, neste último sítio, devido à sua ação alostérica, o escitalopram estabilize e prolongue seu tempo de ligação do escitalopram ao sítio primário.

O TDM apresenta altas taxas de recidiva, motivo pelo qual uma boa aderência terapêutica é fundamental para o tratamento. Segundo uma metanálise de estudos que avaliaram a aceitação de doze fármacos antidepressivos, o escitalopram apresentou uma aceitação favorável pelos pacientes com depressão. A aderência terapêutica a esse fármaco é atribuída, parcialmente, ao seu rápido início de ação.

Em uma revisão que analisou a utilidade e a segurança do tratamento com escitalopram em indivíduos com depressão, foi observado que esse

fármaco se mostrou mais eficaz que o placebo e superior a outros inibidores da recaptção de serotonina. O escitalopram ainda foi associado a poucos efeitos adversos, considerados entre leves e moderados. Os pacientes em uso de escitalopram apresentaram sintomas de abstinência menos acentuados que os descritos para a paroxetina.

Além disso, os altos índices de aderência terapêutica dos indivíduos que recebem escitalopram são úteis para evitar as recidivas e recorrências que caracterizam o TDM.

Referência bibliográfica

Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: A review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence* 6:853-61, 2012.

10 Pontos chave: Cognitus

- 1 Envelhecimento**
Os idosos têm alta prevalência de alterações cognitivas e da saúde mental. Estudo epidemiológico realizado no estado de São Paulo mostrou a presença de déficit cognitivo em quase 40% dos indivíduos e de sintomas depressivos em 30% dos indivíduos com mais de 65 anos de idade. Estas taxas apresentam incremento adicional com o aumento da idade.^{2,5}
- 2 Aumento da acetilcolina na fenda sináptica**
A *Bacopa monnieri* é um fitomedicamento que inibe a ação da acetilcolinesterase e ativa a enzima colinaacetiltransferase. Com isso, há aumento de acetilcolina na fenda sináptica nos córtex pré-frontal e somatossensitivo, e no hipocampo.^{6,7}
- 3 Melhora da memória**
A *Bacopa monnieri* se associa à melhora da memória de aquisição e de retenção em indivíduos idosos. Seis estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo, com duração de até 12 semanas, evidenciaram a melhora da memória em.⁸⁻¹²
- 4 Melhora da atenção**
Estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo^{6,13} demonstraram que a *Bacopa monnieri* se associa à melhora significativa da atenção em idosos, incluindo melhora do poder de atenção e da continuidade da atenção, conforme avaliação pela amplitude e latência de potenciais captados por eletrodos em região craniana⁶ e testes neuropsicológicos.¹³
- 5 Melhora do aprendizado**
Estudos randomizados, duplo-cegos e controlados também demonstraram melhora do aprendizado, após 12 semanas, em indivíduos idosos que receberam *Bacopa monnieri*.^{8,9}
- 6 Melhora cognitiva**
A ampla literatura médica, com diversos estudos realizados, é concordante que o uso de *Bacopa monnieri* se associa a melhora da função cognitiva em indivíduos idosos.^{6-11,13-15}
- 7 Eficácia comprovada em metanálises**
Metanálise de nove estudos randomizados, com um total de 437 indivíduos, demonstrou a eficácia da *Bacopa monnieri* na melhora da função cognitiva. Esta metanálise indicou alta qualidade dos dados e baixo risco de vieses.¹⁴ Outra revisão sistemática, que incluiu 6 estudos, também demonstrou melhora cognitiva com o uso da *Bacopa monnieri*.¹⁵
- 8 A *Bacopa monnieri* é um fitomedicamento seguro**
Os diversos estudos realizados com a *Bacopa monnieri* não demonstraram a ocorrência de efeitos adversos significativos, exceto efeitos gastrintestinais. Estudos controlados com placebo não mostraram diferenças significativas na ocorrência de efeitos adversos entre a *Bacopa monnieri* e o placebo.^{6,10,12}
- 9 Melhora do desempenho cerebral**
A combinação de seu mecanismo de ação cerebral com a melhora da memória, atenção, aprendizado e função cognitiva em idosos demonstrada em diversos estudos, estabeleceu a *Bacopa monnieri* como um medicamento eficaz na melhora do desempenho cerebral em indivíduos acima de 50 anos.^{2,7-11,13-15}
- 10 Produto certificado e padronizado**
O Cognitus é um fitomedicamento formulado com um extrato padronizado, sendo certificado pelas agências reguladoras. (WHO, Anvisa).^{16,17}

Envelhecimento da população

O aumento da expectativa de vida tem aumentado a prevalência de indivíduos idosos na sociedade brasileira, com um total de 20.5 milhões de idosos em 2011, sendo projetado um total de 30.9 milhões de idosos no Brasil em 2020.¹

O envelhecimento se associa a diversas alterações funcionais nos indivíduos idosos, entre as quais destaca-se o declínio da função cognitiva. Alterações cognitivas são altamente prevalentes entre os indivíduos com mais de 65 anos de idade.²⁻⁴

Grandes estudos epidemiológicos europeus demonstraram prevalência de déficit cognitivo de quase 20% nos indivíduos idosos.^{3,4} Um estudo nacional demonstrou prevalência de quase 30% nesta população.⁵ De forma importante, o declínio cognitivo é progressivo com o envelhecimento, sendo cada vez mais prevalente com o aumento da idade.³⁻⁵

Bacopa monnieri

A *Bacopa monnieri* é um fitomedicamento certificado formulado com um extrato padronizado,^{16,17} que age na fenda sináptica inibindo a acetilcolinesterase e ativando a colinaacetiltransferase e, com isso, aumentando os níveis de acetilcolina na fenda.^{6,7}

Pelo seu mecanismo de ação, a *Bacopa monnieri* se associa com a melhora da função cognitiva, especialmente em indivíduos idosos.^{6,15} Diversos estudos randomizados e duplo-cegos demonstraram a melhora da memória,^{6,8-11} tanto de aquisição, como de retenção, assim como da atenção^{6,13} e do aprendizado.^{8,9}

A ampla literatura médica sobre este fitomedicamento ainda permitiu a realização de duas revisões sistemáticas, analisando em conjunto um grande número de pacientes. Ambas confirmaram os benefícios da *Bacopa monnieri* sobre a melhora da função cognitiva em adultos acima de 50 anos.^{14,15}

A *Bacopa monnieri* ainda se mostrou ser um fitomedicamento seguro, sem efeitos adversos graves e sem diferenças na incidência de efeitos adversos em relação ao placebo.^{6,10,12}

+ Información adicional y bibliografía en:
siicsalud.com/pdf/up_sb133_21119.pdf

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

- **4th International Heart Conference**
Dubai, Emiratos Árabes
22 y 23 de abril de 2019
- **4th World Heart Congress**
Kyoto, Japón
29 de abril al 1 de mayo de 2019
- **7th International Congress on Neuropathic Pain (NeuPSIG 2019)**
Londres, Reino Unido
9 al 11 de mayo de 2019
www.iasp-pain.org
- **XXVII Congreso Interamericano de Cardiología SIAC 2019**
Punta Cana, República Dominicana
15 al 18 de mayo de 2019
- **13th Annual International Conference on Psychology**
Atenas, Grecia
27 al 30 de mayo de 2019
www.atiner.gr/psychology/call
- **16^o Congreso de la Sociedad Española del Dolor**
Zaragoza, España
29 de mayo al 1 de junio de 2019
www.sedolor.es
- **International Heart Congress**
París, Francia
17 al 19 de junio de 2019
www.cardiology-conference.com
- **APA Convention 2019 - American Psychological Association**
Chicago, EE.UU.
8 al 11 de agosto de 2019
convention.apa.org
- **Congreso Mundial de Cardiología 2019 (WCC 2019) Edición Especial: ESC 2019**
París, Francia
31 de agosto al 4 de septiembre de 2019
www.escardio.org
- **17^o Congreso Latinoamericano de Neuropsiquiatría y 10^o Congreso Argentino de Psicogeriatría**
2 al 4 de septiembre de 2019
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
www.neuropsiquiatría.org.ar
- **32th European College of Neuropsychopharmacology Congress**
Copenhague, Dinamarca
7 al 10 de septiembre de 2019
2019.ecnp.eu
registrationsecretariat@ecnp-congress.eu
- **2019 CINP World Congress**
Atenas, Grecia
3 al 5 de octubre de 2019
cinp.org
- **23th World Congress for Social Psychiatry - WASP**
París, Francia
20 al 22 de noviembre de 2019
www.socialpsychiatry.org/organizations

