

## Uso de vortioxetina em episódio depressivo maior e resgate da funcionalidade



Carlos Acosta, «Círculos urbanos», técnica mixta sobre tela, 2011.

«O transtorno depressivo maior é o transtorno psiquiátrico mais prevalente ao longo da vida nos países desenvolvidos. É caracterizado pela presença de um ou mais episódios depressivos, que se apresentam com humor deprimido, perda de interesse ou prazer, alterações do sono e do apetite, perda da energia, sentimentos de culpa ou de menos valia.»

Dra. Tânia Maria da Silva Novaretti, Brasil. Pág. 4

### Expertos invitados

Uso de vortioxetina em episódio depressivo maior e resgate da funcionalidade  
Dra. Tânia Maria da Silva Novaretti. Pág. 4

Vortioxetina em paciente idoso com demência e transtorno depressivo maior  
Dr. José Ibiapina Siqueira Neto. Pág. 6

Eficácia da vortioxetina em paciente com transtorno depressivo moderado associado a sintomas cognitivos...  
Dr. Sérgio Tamai. Pág. 9

Paciente com episódio depressivo maior associado à doença de Parkinson: uso de vortioxetina  
Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive. Pág. 11

Tratamento com vortioxetina dos sintomas depressivos mascarados pela utilização abusiva de fármaco hipnótico  
Dra. Cintia de Azevedo Marques Perico. Pág. 13

Manejo com vortioxetina de sintomas cognitivos residuais em episódio de transtorno depressivo maior  
Dr. Lucas de Castro Quarantini. Pág. 16

### Novedades seleccionadas

Eficácia do escitalopram no tratamento dos transtornos depressivos e de ansiedade concomitantes  
Pharmacopsychiatry 46(1):16-22, 2013. Pág. 17

A pregabalina é eficaz e bem tolerada no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada  
Journal of Psychopharmacology 29(10):1047-1060, 2015. Pág. 18

Eficácia da duloxetine nos tratamentos da dor neuropática e da fibromialgia  
Cochrane Database Systematic Review 1:CD007115, 2014. Pág. 20

Transtorno bipolar: eficácia do divalproato na mania aguda  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pág. 21

Valproato de sódio e terapia farmacológica da epilepsia  
Expert Opin Pharmacother 15:1543-1551, 2014. Pág. 24

Comparação da eficácia e da segurança do valproato de sódio com os parâmetros de novos anticonvulsivantes em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada  
Lancet 369:1016-1026, 2007. Pág. 25

### Presentaciones

Dor crônica Pág. 29

10 Pontos chave: Bupropiona Pág. 31

Eventos recomendados Pág. 34

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 8, Número 4 - Marzo 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. 17 - Oswaldo Guayasamín, «Esperando», óleo sobre tela, 1969; pág. 18 - Christian Aranibar Salinas, «El misterio de la fe», óleo sobre tela, 2009;  
pág. 21 - José Ignacio Lezama Rojas, «Dos universos», acuarela sobre papel, 2008; pág. 26 - Raúl Cano, «Abriendo puertas», óleo sobre tela, 2016.

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

## Uso de vortioxetina em episódio depressivo maior e resgate da funcionalidade

### *Use of vortioxetine in major depressive episode and the return of functionality*

**Dra. Tânia Maria da Silva Novaretti**

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia (ABN); Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP); Especialista em Psiquiatria da Infância e Adolescência pela ABP; Mestre em Psiquiatria pela Faculdade de Medicina da USP-SP; Doutora em Neurologia pela Faculdade de Medicina da USP-SP

#### **Introdução**

O transtorno depressivo maior é o transtorno psiquiátrico mais prevalente ao longo da vida (16.2%) nos países desenvolvidos.<sup>1</sup> É caracterizado pela presença de um ou mais episódios depressivos, que se apresentam com humor deprimido, perda de interesse ou prazer, alterações do sono e do apetite, perda da energia, sentimentos de culpa ou de menos valia.<sup>2</sup> Em uma via dupla, os transtornos do humor estão associados a prejuízos na função cognitiva em muitos domínios, como função executiva, memória operacional e velocidade de processamento, assim como podem ser as manifestações iniciais de comprometimento cognitivo leve e demência.<sup>3-7</sup>

#### **Caso clínico**

##### **Identificação do paciente**

M.A.S.P., 68 anos, masculino, casado, dentista, Professor.

##### **Queixa principal**

Esquecimento há um ano.

##### **História pregressa da moléstia atual**

Refere o paciente que, há um ano, vem ficando progressivamente irritado, emotivo, chorando até “com propaganda de margarina” (sic) e esquecido. Marca para ir a um lugar e vai para outro, sente-se inseguro para dar aulas na faculdade. Solicitou a sua aposentadoria. Apesar de ter um consultório privado, normalmente com muito movimento, refere não querer atender, por medo de cometer erros, embora não os tenha cometido. Tem dormido mal, ruminando o que tem de obrigações para o próximo dia, e acordando várias vezes à noite. Durante o dia, cochila sempre que para. Emagreceu cinco quilos no último ano, e refere que perdeu a vontade de comer, como perdeu a vontade de viver. Morrer seria um alívio, mas não pensa em se matar.

##### **Antecedentes**

Cirurgia bariátrica há dez anos, repõe vitamina B12 esporadicamente, nega etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas. Não usa outras medicações. Fez tratamentos anteriores com inibidores seletivos de recaptção de serotonina (escitalopram e sertralina) sem melhora. Mãe diagnosticada com doença de Alzheimer aos 75 anos.

##### **Exame físico**

Bom estado geral, emagrecido, corado, hidratado, eupneico, afebril, normotenso. Exame físico geral sem alterações.

Mini exame do Estado Mental 24/30 (limite inferior para a escolaridade).

##### **Hipótese diagnóstica**

Episódio depressivo grave, sem sintomas psicóticos. Comprometimento cognitivo leve.

##### **Conduta**

Iniciar tratamento com vortioxetina na dose de 10 mg/dia e, em paralelo, solicitar dosagem sérica de vitamina B12, avaliação neuropsicológica e ressonância magnética de encefalo.

##### **Evolução**

Retornou ao consultório com os exames após três semanas, com pouca melhora da tristeza (30%) e melhora significativa da memória (não se perdeu mais, trabalhando normalmente no consultório), sono e apetite haviam normalizado. Referiu um pouco de náuseas na primeira semana da medicação, que melhoraram com a tomada do remédio imediatamente após o café. Exames subsidiários normais. Avaliação neuropsicológica mostrou déficit na velocidade de processamento, compatível com o quadro depressivo.

A vortioxetina foi ajustada para 15 mg/dia por uma semana e, então, para 20 mg/dia durante quatro semanas, até que retornasse para reavaliação.

Retornou após essas cinco semanas, sem queixas, voltou a trabalhar e está ministrando uma disciplina na pós-graduação da faculdade de Odontologia. Tem tido cefaleia frontal leve quando fica cansado, e acha que está comendo menos que antes, mas com prazer, sendo que a família confirma tal melhora.

##### **Discussão**

Quando esse paciente veio à consulta, o que mais me chamou a atenção foi a discrepância entre a queixa do próprio (esquecimento) e a da família (tristeza). De certa maneira, isso trouxe o ponteiro de minha balança para o quadro depressivo e não para um início de demência. Nos quadros demenciais, a maior queixa de memória costuma ser da família, enquanto o paciente nega a alteração cognitiva. Quando indagado se o esquecimento era maior que a tristeza, o paciente respondeu que seu bem mais precioso era a memória. Outro olhar importante para o quadro foram as perdas que ocorreram nesse ano de depressão: o paciente deixou o cargo que trabalhava na universidade e desacelerou seu consultório, o que não desejava fazer ainda. Outra coisa interessante foi não haver desencadeante óbvio para o episódio

depressivo. Apesar da reserva cognitiva que sabemos existir nas pessoas de alta escolaridade, o cérebro idoso é mais sensível às mudanças e o mundo atual é um palco para elas. No entanto, a falta de desencadeante suspeito para o episódio depressivo reforçou a suspeita de que o quadro depressivo estivesse inaugurando um quadro demencial. Como o mini exame do estado mental é um exame de rastreamento pouco sensível para pessoas de alta escolaridade (embora dentro da normalidade, 24 pontos de 30 em um paciente com mais de 20 anos de escolaridade não é o habitual), a suspeita levou a uma investigação mais profunda, sendo solicitada ressonância magnética de encéfalo e avaliação neuropsicológica. Se o paciente não tivesse respondido ao tratamento ou se esses exames reforçassem a suspeita de demência, a investigação teria sido completada. Por exemplo, sabe-se que pacientes submetidos a cirurgias bariátricas que não repõem vitamina B12 podem apresentar quadros afetivos e cognitivos secundários à insuficiência. O exame normal afastou o diagnóstico.

Depressão e demência são as duas doenças neuropsiquiátricas mais prevalentes na população idosa, e essa população está muito longe de ser homogênea em termos de declínio cognitivo e sintomas depressivos.

Depressão de início tardio pode levar a prejuízo cognitivo, geralmente diagnosticado erroneamente como demência. Pessoas idosas que têm depressão também podem desenvolver demência subsequentemente, que persistirá a despeito da melhora dos sintomas depressivos. A vortioxetina é um antidepressivo aprovado para pacientes adultos para o tratamento de transtorno depressivo maior, que também foi avaliada na população idosa, e apresenta principalmente dois modos de ação farmacológica: inibição da recaptação

de serotonina e atividade direta em receptores serotoninérgicos, com ações secundárias indiretas em sistemas ligados à atenção e à motivação.

Minha escolha por esse medicamento deu-se pelo fato da falta de resposta a outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina e pela ação particular da vortioxetina em receptores serotoninérgicos específicos, com consequentes impactos indiretos no reestabelecimento dos níveis de serotonina, noradrenalina e dopamina em áreas frontais. O paciente foi orientado a iniciar o tratamento com 5 mg/dia de vortioxetina após o café da manhã durante quatro dias, anotando efeitos colaterais, e aumentar para 10 mg/dia até o retorno com os exames. Embora náuseas e prurido cutâneo possam ser importantes a ponto de limitar o uso da dose ideal, esse paciente (como a maioria) não apresentou quaisquer efeitos colaterais.

É descrita, em muitos relatos, a melhora da apatia e da cognição antes mesmo da melhora do humor, e já com doses menores de medicação, como observado nesse caso. Talvez a preocupação com a demência fosse tão importante que o paciente só se permitiu a queixa afetiva após se sentir mais seguro cognitivamente.

O paciente continua em seguimento. Algumas vezes temos sucesso no tratamento da depressão, mas ela, muitas vezes, inaugura o quadro demencial. Foi pedido para que ele anote "gafes" de memória, aprenda coisas novas (o paciente e a esposa iniciaram um curso de cozinha saudável no SENAC) e faça atividade física regularmente. Deverá repetir a avaliação neuropsicológica em um ano.

Até a última avaliação, permanecia assintomático, com resgate de seu humor e de sua funcionalidade, e supressão das queixas de memória.

A autora no manifesta conflictos de interés

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

#### Cómo citar este artículo

da Silva Novaretti TM. Uso de vortioxetina em episódio depressivo maior e resgate da funcionalidade. Claves Farmacología Clínica 8(4):4-5, Mar 2019.

#### How to cite this article

da Silva Novaretti TM. Use of vortioxetine in major depressive episode and the return of functionality. Claves Farmacología Clínica 8(4):4-5, Mar 2019.

#### Referências bibliográficas

1. Trivedi MH, Lin EH, Katon WJ. Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression. *CNS Spectr* 12(8 Suppl 13):1-27, 2007.
2. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety* 31(6):459-471, 2014.
3. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Char-

- ney DS, Iosifescu DV. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem* 96(4):553-563, 2011.
4. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *J Affect Disord* 140(2):113-124, 2012.
5. Bora E, Harrison BJ, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* 43(10):2017-

2026, 2013.

6. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 44(10):2029-2040, 2014.
7. Novaretti TMs, D'Ávila Freitas MI, Mansur LL, Nitrini R, Radanovic M. Comparison of language impairment in late-onset depression and Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica* 23(2):62-68, 2011.

# Vortioxetina em paciente idoso com demência e transtorno depressivo maior

## *Vortioxetin in elderly patient with dementia and major depressive disorder*

**Dr. José Ibiapina Siqueira Neto**

Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; MD; PhD; Residência em Neurologia na FMRP-USP; Pós-Doutorado em Neurologia na FMRP-USP; Membro Titular da ABN; Coordenador no Setor de Neurologia Cognitiva do HUWC

### Introdução

A interface depressão-demência é um dos maiores desafios na prática clínica da neuropsiquiatria-geriátrica. São vários os possíveis cenários:

1. Transtorno depressivo maior (TDM) no idoso com demência estabelecida ou declínio cognitivo leve (DCL).
2. Demência ou DCL estabelecidos com piora cognitiva sem sintomas de humor (subsindrômico).
3. TDM no idoso sem diagnóstico prévio de demência ou DCL com piora cognitiva (pseudodemência x demência prodrômica).
4. Coexistência de várias condições pré-mórbidas associadas ao declínio cognitivo em paciente com TDM.<sup>1</sup>

Considerando que são doenças muito prevalentes isoladamente e que as comorbidades são muito frequentes, as evidências científicas sólidas sobre o manuseio desses diferentes cenários são escassas. A sintomatologia inespecífica também dificulta o diagnóstico clínico diferencial.<sup>2</sup>

O tratamento farmacológico do TDM classicamente vislumbrava obtenção de resposta ou remissão em escalas específicas. Nas últimas duas décadas, esses alvos têm sido revistos para considerar, além da recuperação da esfera emocional, do humor, a melhora nos domínios físicos e cognitivos, bem como a avaliação da recuperação da funcionalidade.<sup>3,4</sup>

No que tange a população de idosos, poucos estudos foram realizados para acessar a questão da eficácia dos antidepressivos e, menos ainda, que avaliassem adequadamente os desfechos cognitivos e de melhora da qualidade de vida.<sup>3,4</sup> Com relação ao tratamento farmacológico específico e com eficácia bem estabelecida nas demências, particularmente na demência de Alzheimer, essa história também é recente. Coincidentemente, ela se restringe também aos últimos 20 anos com o uso dos inibidores da acetilcolinesterase (galantamina, rivastigmina e donepezila) e dos antagonistas NMDA, particularmente a memantina.<sup>5,6</sup>

A vortioxetina, um novo antidepressivo multimodal, foi avaliada em ensaios clínicos randomizados bem desenhados, que geraram evidências robustas de eficácia e segurança de seu uso no tratamento do TDM, incluindo a subpopulação de idosos, a partir de diversas análises, que incluíram também desfechos cognitivos e de funcionamento global do indivíduo. Metanálises consistentes apontam para uma eficácia superior em estudos *head-to-head* com antidepressivos de outras classes, com baixos percentuais de não adesão, revelando um NNT (número necessário para tratar) e um NNH (número necessário para causar dano) favoráveis a esse novo fármaco.<sup>7,10-11</sup>

O caso clínico relatado a seguir é de apresentação muito comum na prática clínica, em pacientes com demência e piora cognitiva associada à depressão, e merece uma discussão sobre a abordagem farmacológica.

### Caso clínico

#### *Identificação do paciente*

F.E.B.P.; 75 anos, feminino, viúva, funcionária pública aposentada, graduada em Letras.

#### *Queixa principal*

“Diminuição do contato interpessoal” e “episódios de desconexão”.

#### *História da doença atual*

Paciente com relato de declínio cognitivo amnésico e disfunção executiva, inicialmente sem comprometimento de atividades da vida diária (AVDs), há cinco anos. Não tinha queixas de alteração do humor e negava apatia. Na consulta inicial, apresentava, no rastreio cognitivo, uma pontuação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) de 27, perdendo pontos em evocação (2 pontos) e cálculo (1 ponto), Teste do Relógio (TR) 5/5 e Fluência Verbal (FV) de 15/minuto (animais). Na escala de Depressão Geriátrica (EDG) pontuou 2/15 e na Escala de Deterioração Global (GDS) de 0,5. Exame neurológico foi normal, sem sinais focais. Solicitamos ressonância nuclear magnética (RNM) e obteve um escore MTA 1 (*Medial Temporal Lobe Atrophy*), correspondente a alargamento da fissura coróideia, sem diminuição do volume hipocampal. Foi diagnosticado Declínio Cognitivo Leve (DCL) após avaliação neuropsicológica, sendo prescrita estimulação cognitiva. Retornou somente dois anos após e, na Triagem Neurocognitiva, apresentou no MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) uma pontuação de 23, MEEM de 25, Escala de Depressão Geriátrica 3 e GDS de 1. Nova RNM graduava agora MTA 2, com maior alargamento da fissura coróideia, alargamento do corno temporal do ventrículo lateral e diminuição do volume hipocampal. Comprometimento funcional foi avaliado pelo Questionário de PFEFFER com pontuação 08. Foi iniciado tratamento com donepezila na dose de 5 mg/dia, ajustada depois para 10 mg/dia, com manutenção da pontuação nas diferentes escalas aplicadas por aproximadamente 1 ano, quando apresentou nova queda da funcionalidade e, na reavaliação das escalas, apresentou MoCA de 20, MEEM de 22 e EDG de 3. Nessa ocasião, foi associada a memantina (inicialmente 10 mg/dia, titulada até 20 mg/dia em dose única), com estabilização do quadro. Seis meses atrás, foi relatado uma piora do contato com a família. Recusava convites para sair de casa, dava trabalho para acordar de manhã, pouca participação nas atividades propostas pela terapeuta ocupacional (T.O.), não tinha nenhuma iniciativa e passava grande parte do dia com os olhos fechados, apesar de não estar dormindo. Ao retornar ao consultório, observou-se discreta piora cognitiva, mas com EDG de 7. Foi então iniciado tratamento com escitalopram na dose de 10 mg/dia, com melhora sintomática leve



após duas semanas, quando então reajustou-se a dose para 20 mg/dia, com remissão sintomática após quatro semanas, passando para uma pontuação na EDG de 4.

Há três meses, na ocasião da consulta que gerou a queixa principal anteriormente descrita, houve nova piora do contato visual, além de ter apresentado mudanças no quadro clínico: períodos frequentes de "olhar vago", parcialmente reativa aos mais diversos estímulos e por vezes apresentando tremores breves em membros superiores (MMSS), inespecíficos, que não foram notados no exame clínico. Nas testagens, era evidente a piora cognitiva, particularmente na esfera da atenção, além de apresentar EDG de 8.

Havia um relato de uma ocasião anterior ao atendimento na qual foi levada a um serviço de urgência, pois estava com temperatura de 37.7°C, sendo diagnosticada infecção do trato urinário (ITU). Na ocasião, foi solicitado videoeletroencefalograma (vídeo-EEG), cujo resultado foi normal. Foi tratada para o quadro infeccioso e, apesar de sua resolução, continuou com os sinais e sintomas descritos, somente com melhora dos tremores. Foi considerada a hipótese de estar apresentando crises focais, bem como cogitada a possibilidade de iniciar tratamento com lamotrigina, o que foi depois revisto e modificado, conforme a conduta terapêutica que será descrita adiante.

#### Antecedentes pessoais

Família refere tratar-se de uma pessoa afável, alegre, comunicativa, devotada à família. Começou-se a perceber certo isolamento social principalmente em eventos sociais familiares, como em festas e casamentos. Perdeu o marido há cerca de 20 anos e não reconstruiu a vida conjugal. Negou acompanhamento psiquiátrico e nunca havia usado antidepressivos.

#### Antecedentes patológicos

Portadora de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, ambos bem controlados. Ateromatose carotídea leve. Em uso de enalapril (10 mg/dia), atorvastatina (20 mg/dia), e ácido acetilsalicílico (100 mg/dia) há mais de dez anos.

#### Antecedentes familiares

Nega TDM em parentes de primeiro grau.

#### Conduta terapêutica

A opção terapêutica foi substituir o escitalopram pela vortioxetina, pela ocorrência de recaída do TDM, uma vez que não havia piora significativa dos sintomas cognitivos associados ao DCL/demência, nem evidências de outros dados que corroborassem um possível diagnóstico de epilepsia (ausência de sintomatologia pós-ictal, ausência de pródromos e vídeo-EEG normal). Para a substituição dos antidepressivos, foi realizado um esquema de troca cruzada, conforme descrito na Tabela 1.

#### Evolução

Após duas semanas do aumento da dose para 10 mg/dia da vortioxetina, a paciente apresentou melhora sintomática, com maior tempo de abertura ocular durante o dia e ausência de episódios de 'desconexão'. Foi realizada titulação da dose para 15 mg/dia e depois para 20 mg/dia, dose que foi mantida da quinta semana em diante. Quatro semanas após o aumento da dose para 20 mg/dia, observava-se a manutenção da melhora clínica e a pontuação na EDG foi para 4. Recuperou o desejo de participar das atividades com a T.O., passou a se interessar por assuntos da família e recuperou o apetite. Quatro meses após, mantém as AVDs, com PFEFFER de 5 e MoCA de 22.

#### Discussão e considerações finais

São poucos os estudos controlados sobre o tratamento farmacológico da depressão em idosos com DCL ou demência realizados até o momento. Trabalhos que aplicaram uma metodologia extensa e adequada de avaliação de disfunção cognitiva em depressão também são raros. Ainda mais raros são os materiais que correlacionam depressão em pacientes com demências não Alzheimer. Portanto, os relatos de casos e a troca de informações entre especialistas acabam sendo ferramentas importantes para nos direcionar nessas situações, mesmo sendo essa ferramenta nível D em termos de evidência científica.

A vortioxetina já é apontada, em consensos ou diretrizes de especialistas, como um tratamento de primeira linha no tratamento do TDM. O CANMAT 2016 (Kennedy e col.)<sup>8</sup> aponta a vortioxetina como a droga mais extensamente testada no tratamento de disfunção cognitiva no TDM. Nessa diretriz, estão recomendados, neste mesmo nível, ou seja, como primeira linha de tratamento, os inibidores da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN ou duais), a agomelatina, a bupropiona e a mirtazapina, além da vortioxetina.

De particular importância na avaliação de sintomas cognitivos em idosos com TDM, um estudo dedicado a essa população, publicado por Katona et al.,<sup>11</sup> foi realizado com a vortioxetina versus placebo, com a duloxetine como referência ativa, e aplicou, além da Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (HAM-D), o teste de substituição de dígitos por símbolos (DSST) e o teste de memória auditivo-verbal de Rey (RAVLT). Os resultados na HAM-D para ambos grupos de tratamento ativo foram positivos e semelhantes, bem como no RAVLT, mostrando que ambos tratamentos ativos foram capazes de tratar os sintomas emocionais e físicos associados à depressão em idosos, bem como de melhorar aspectos de aprendizado e memória. Porém, no DSST, que avalia todos os domínios cognitivos comumente alterados no TDM, ou seja, avalia, além de aprendizado e memória, atenção e concentração, funções executivas e a velocidade psicomotora, somente o grupo de idosos com TDM em uso de vortioxetina

Tabela 1.

Tempo	Donepezila + memantina	Escitalopram	Vortioxetina
Semana 1	Mantidos	10 mg	5 mg
Semana 2	Mantidos	5 mg	10 mg
Semana 3	Mantidos	Suspenso	10 mg
Semana 4	Mantidos	-	15 mg
Semana 5 em diante		-	20 mg

se diferenciou de placebo; isto é, aqueles em uso de duloxetine não apresentaram essa melhora. Um estudo realizado posteriormente na população de adultos, que incluiu alguns idosos, chamado de CONNECT,<sup>4</sup> avaliou a vortioxetina versus o placebo, também tendo a duloxetine como referência ativa. Na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), os resultados do estudo foram semelhantes para os dois grupos de tratamento ativo, ou seja, para vortioxetina e duloxetine. Porém, no teste neuropsicológico objetivo de substituição de dígitos por símbolos (DSST), os resultados foram significativos somente para a grupo em uso de vortioxetina, bem como na escala de avaliação objetiva da funcionalidade, a Escala de Avaliação de Habilidades Baseada no Desempenho (Universidade da Califórnia; UPSA). Isso mostra uma correlação direta dos benefícios da melhora dos sintomas cognitivos na melhora da funcionalidade dos pacientes. Ou seja, o estudo mostrou semelhanças na eficácia sobre sintomas emocionais e físicos para ambos os tratamentos ativos, e diferenças na eficácia em relação aos sintomas cognitivos e à funcionalidade, com vantagens significativas para a vortioxetina.<sup>4</sup>

Uma análise unificada dos dados, considerando todos os estudos clínicos na qual usou-se vortioxetina na população com 55 anos de idade ou mais (que incluiu toda a população do estudo de Katona et al. e a população acima de 55 anos de idade presente nos outros estudos em adultos), evidenciou que o medicamento é seguro e bem tolerado nessa população, no mesmo intervalo de dose preconizado para adultos, de 10 a 20 mg/dia, com evidente relação de dose-resposta.<sup>3</sup> Estudos de farmacocinética citados na bula do medicamento evidenciaram também que, com base somente na idade, não há necessidade de ajuste de dose.<sup>12</sup>

Nas demências, os perfis de sintomas neuropsiquiátricos que poderiam nos ajudar no diagnóstico diferencial são frequentemente inespecíficos e muito sutis. A prevalência de sintomas comportamentais em demência de Alzheimer é muito elevada. Lyketsos et al., no *Cache County Study*, encontraram sintomas neurocomportamentais em 60% dos pacientes com demências e, em torno de 20%, nos pacientes com DCL. Nestes últimos, há presença de TDM em 16.9%, além da presença de irritabilidade em 9.8%.<sup>9</sup> Não encontramos na literatura referências que, consistentemente, apontem a melhor droga

para tratar o TDM comórbido com demências. Possivelmente esse assunto está muito longe de ser resolvido, dada a complexidade das variáveis e comorbidades envolvidas.

Uma ampla metanálise de rede independente, recentemente publicada por Cipriani et al.,<sup>10</sup> em dados de pacientes adultos com TDM e sem demência, avaliou a eficácia e a tolerabilidade de 21 antidepressivos existentes. Uma das análises ali realizada foi a dos dados agrupados dos estudos comparativos diretos (*head-to-head* ou *cabeça-a-cabeça*), na qual os melhores resultados, tanto para eficácia quanto para tolerabilidade, foram evidenciados para a vortioxetina.<sup>10</sup>

No estudo realizado por Citrome et al.,<sup>11</sup> que fez uma comparação indireta entre a vortioxetina e a duloxetine, o escitalopram, o levomilnaciprano, a sertralina, a venlafaxina e a vilazodona, foram evidenciados resultados favoráveis para a vortioxetina quando analisadas as possibilidades de sucesso do tratamento, de descontinuação por efeitos adversos e a probabilidade de ter sucesso *versus* causar dano.

Além da excelente resposta no que se refere ao tratamento dos sintomas depressivos, houve melhora cognitiva e funcional relevantes. A paciente não apresentou reações adversas significativas, o que reflete os dados de boa tolerabilidade evidenciados nos estudos clínicos e, como a maioria dos idosos, era portadora de comorbidades clínicas. Apesar da polifarmácia em uso, não foram necessários ajustes nas doses dos medicamentos usados no tratamento de outras condições, o que está de acordo com o baixo potencial de risco de interação medicamentosa descrito para essa medicação.<sup>10-12</sup>

Portanto, o presente relato ilustra bem como a vortioxetina pode ser uma excelente opção para o tratamento de idosos com TDM, com ou sem demência, por seu perfil único de eficácia nos sintomas emocionais, físicos e cognitivos associados à condição, com impacto positivo na funcionalidade. Além desses, vale ressaltar que aspectos de tolerabilidade e de segurança associados ao tratamento antidepressivo são especialmente importantes na população de idosos, que geralmente é mais sensível aos possíveis efeitos adversos. Além disso, tais pacientes já vêm em uso de diversos fármacos para o tratamento de condições pré-existentes, o que também parece ser uma vantagem da vortioxetina no que tange o tratamento de idosos, uma vez que é segura para interações medicamentosas farmacocinéticas.

El autor no manifiesta conflictos de interés

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

#### Cómo citar este artículo

Siqueira Neto JI. Vortioxetina em paciente idoso com demência e transtorno depressivo maior. *Claves Farmacología Clínica* 8(4):6-8, Mar 2019.

#### How to cite this article

Siqueira Neto JI. Vortioxetin in elderly patient with dementia and major depressive disorder. *Claves Farmacología Clínica* 8(4):6-8, Mar 2019.

#### Referências bibliográficas

- Rosse SP, Devanad DP. *The Interface Between Dementia and Depression*. London: Martin Dunitz; 1999.
- Kennedy SH, Gorwood P. *Successful Management of Major Depressive Disorders*. London: Future Medicine; 2014.
- Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectr* 22(4):348-362, 2017.
- Keefe RSE, Nomikos G, Zhong W, Christensen MC, Jacobson W. Subgroup Analysis of the Impact of Vortioxetine on Functional Capacity, as measured by UPSA, in Patients with Major Depressive Disorder and Subjective Cognitive Dysfunction (CONNECT Study). *Int J Neuropsychopharmacol* 21(5):442-447, 2018.
- Cummings JL, Isaacson RS, Schmitt FA, Vel-

- ting DM. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when, and why? *Ann Clin Transl Neurol* 2(3):307-323, 2015.
- Ritchie CW, Ames D, Masters CL, Cummings J. *Therapeutic Strategies in Dementia*. Oxford: Oxford University Press; 2007. Chapter 17. Pp. 227-241.
- Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 145:43-57, 2015.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al; CANMAT Depression Work Group. *Clinical Management of Patients with Major Depressive Disorders*. Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry* 61(9):540-560, 2016.
- Peters ME, Rosenberg PB, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in CIND and its subtypes: The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 20(5):416-424, 2012.
- Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391(10128):1357-1366, 2018.
- Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord* 196:225-233, 2016.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 27(4):215-223, 2012.
- Brintellix® - Bula para Profissionais de Saúde.

# Eficácia da vortioxetina em paciente com transtorno depressivo moderado associado a sintomas cognitivos significativos e resposta insatisfatória ao uso prévio de inibidores seletivos de recaptção de serotonina

## *Efficacy of vortioxetine in a patient with depressive disorder and significative cognitive symptoms, and unsatisfactory response to prior use of selective serotonin reuptake inhibitors*

**Dr. Sérgio Tamai**

Doutor em Psiquiatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Conselheiro Fiscal da Associação Brasileira de Psiquiatria; Diretor Científico do Departamento de Psiquiatria da Associação Paulista de Medicina; Médico do Instituto Bairral de Psiquiatria.

### Introdução

A depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). Em dez anos, de 2005 a 2015, esse número cresceu 18.4% e a prevalência do transtorno na população mundial é de 4.4%. No Brasil, 5.8% da população sofre com esse problema, que afeta um total de 11.5 milhões de brasileiros, ficando, nas Américas, atrás somente dos Estados Unidos, cuja prevalência é de 5.9%.<sup>1</sup> A depressão constitui um fator de morbidade e mortalidade significativa, contribuindo para suicídio, prejuízo nas relações interpessoais, abuso de substâncias químicas e diminuição da produtividade no trabalho.

Com o tratamento adequado, de 70% a 80% dos indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) obtêm uma redução significativa nos sintomas, embora cerca de metade dos pacientes possa não responder ao tratamento inicial.<sup>2</sup>

### Caso clínico

#### Identificação do paciente

A.T.C., 39 anos, sexo feminino, contabilista.

#### Dados clínicos

Paciente veio acompanhada do marido, dizia que não via mais graça na vida. Havia passado por um pronto-socorro por ter se intoxicado com clonazepam, pois “não conseguia dormir” e queria “apagar por um tempo”. Negava que tal atitude fosse uma tentativa de suicídio.

#### Histórico

Há cerca de dezoito meses, a paciente iniciou quadro de humor deprimido, irritabilidade, sentimento de desesperança, dificuldade para se concentrar e perda de interesse em atividades que antes lhe eram prazerosas, como ir ao cinema. No trabalho, estava tendo que fazer um grande esforço para manter a atenção e a concentração que sua atividade exigia. Embora houvesse sido contemplada pela empresa com um curso de japonês, pelo qual outrora apresentara grande interesse, não mais conseguia frequentá-lo por não conseguir prestar atenção nas aulas.

Apresentava, também, problemas para iniciar e manter o sono. Aos poucos, passou a se isolar dos amigos e parentes. Tentou, inicialmente, fazer um tratamento homeopático associado à psicoterapia por seis meses. Como não obteve

melhora significativa, manteve a psicoterapia, mas procurou tratamento psiquiátrico, no qual lhe foram prescritos escitalopram (chegando à dose de 30 mg/dia), trazodona 50 mg/dia e clonazepam 2 mg/dia, mantidos por três meses, sem que fosse observada resposta. Os sintomas não melhoraram com o tratamento e A.T.C. passou a usar de maneira abusiva o clonazepam. Com a manutenção do quadro clínico, teve que se afastar do trabalho.

Em função da não resposta ao tratamento, procurou outro psiquiatra que lhe receitou um novo esquema, composto por fluoxetina 20 mg/dia, mirtazapina 30 mg/dia e alprazolam 1 mg/dia, os quais usou por dois meses. Referiu que ficou muito agitada com esse esquema terapêutico, após o qual passou a ter dificuldade para iniciar o sono. Em função desses sintomas, as medicações foram modificadas novamente, há duas semanas, dessa vez para paroxetina 20 mg/dia e clonazepam 2 mg/dia. O desânimo e as dificuldades para se concentrar persistiram e, por insistência de sua psicoterapeuta, procurou um novo profissional para atendimento psiquiátrico.

A paciente não apresentava sintomas psicóticos e não havia relatos de episódios prévios sugestivos de mania. Disse que, aos dezoito anos, na época em que fazia curso pré-vestibular, teve um “esgotamento”, período no qual se sentiu desanimada e angustiada, mas sem a mesma intensidade de agora, que foi resolvido com psicoterapia por alguns meses. Em seu seguimento anterior, a paciente havia sido investigada clinicamente e haviam sido descartados hipotireoidismo, anemia ou hipovitaminose. O irmão e uma tia materna já haviam sido tratados por episódio depressivo.

A hipótese diagnóstica foi de episódio depressivo recorrente moderado sem sintomas psicóticos.

#### Conduta terapêutica

Em função dos sintomas cognitivos, volitivos e da não resposta a antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), foi suspensa a paroxetina e introduzidos a vortioxetina (10 mg) e o zolpidem (10 mg), ambos administrados à noite, com o clonazepam sendo descontinuado progressivamente.

#### Acompanhamento

Na reavaliação, após dez dias do início do tratamento, a paciente referia uma melhora da disposição e já conseguia



ler jornal, porém mantinha momentos de angústia e choro, além de queixas de insônia terminal. A paciente não apresentou náusea, o efeito adverso mais comum com o uso da vortioxetina (de 21% a 31%), mas manifestou prurido nas regiões do tórax e antebraços, por cerca de quatro dias. O prurido com a vortioxetina é um efeito adverso que costuma ser transitório, com frequência ao redor de 2%,<sup>3</sup> que pode ou não demandar a associação de um anti-histamínico, dependendo de sua intensidade. No caso em questão, a paciente fez uso de desloratadina como tratamento sintomático de tal reação à medicação nos dias em que a apresentou. A vortioxetina foi, então, aumentada para 10 mg pela manhã e 10 mg à noite, e o zolpidem foi mantido na dose de 10 mg à noite.

Três semanas após o início da vortioxetina, a paciente feria que sua capacidade de concentração estava muito melhor e que se sentia bem no geral. Havia participado de uma reunião com colegas de trabalho em um barzinho e conseguiu se divertir “como há dois anos não acontecia”. Os despertares no meio da madrugada cessaram. Apesar de estar dormindo bem, ainda se sentia insegura para descontinuar o zolpidem. Pretendia agora iniciar uma atividade física e havia se matriculado em uma academia. Havia, também, retomado o curso de japonês, havia se reorganizado e pretendia retornar ao trabalho em duas semanas.

### Conclusão

Esse caso ilustra o quanto a depressão pode afetar a qualidade de vida das pessoas e as dificuldades reais em se conseguir a remissão dos sintomas. O prejuízo cognitivo foi um dos sintomas que mais prejudicou a paciente em suas atividades

profissionais, que exigiam grande capacidade de concentração e atenção. A resposta insatisfatória aos ISRSs constituiu um desafio ao tratamento.

A vortioxetina pode ser uma alternativa eficaz aos ISRSs no tratamento da depressão maior<sup>4</sup> pois, além de inibir a recaptção de serotonina, também atua em receptores serotoninérgicos, alguns que influenciarão

mecanismos de retroalimentação negativa que diminuem a liberação de serotonina na fenda sináptica quando os níveis deste neurotransmissor se elevam. Outros levarão, indiretamente, à modulação de diversos neurotransmissores, em áreas específicas. Por exemplo, a ação da vortioxetina na melhora da função cognitiva em pacientes deprimidos<sup>5</sup> parece decorrer do aumento indireto dos níveis de acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina e histamina em córtex pré-frontal e hipocampo.<sup>6</sup>

Nesse caso clínico, observa-se uma resposta parcial (quase nula) às estratégias com ISRSs no tratamento da depressão. O uso da vortioxetina –que possui um mecanismo de ação diferente e único– esteve associado a benefícios terapêuticos significativos em relação aos sintomas emocionais, físicos e cognitivos que a paciente apresentava.

O tratamento instituído proporcionou não somente a remissão dos sintomas, mas a retomada da sua funcionalidade, o que foi evidenciado pela melhora no seu humor, na sua disposição, na atenção e concentração, no padrão do sono, pela retomada dos vínculos sociais e afetivos, pelo resgate do interesse por atividades diversas, como o curso de japonês e a prática de atividades físicas, e pelo seu relato espontâneo de sentir-se apta e motivada a retornar ao trabalho.

El autor no manifiesta conflictos de interés

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

#### Cómo citar este artículo

Tamai S. Eficácia da vortioxetina em paciente com transtorno depressivo moderado associado a sintomas cognitivos significativos e resposta insatisfatória ao uso prévio de inibidores seletivos de recaptção de serotonina. Claves Farmacología Clínica 8(4):9-10, Mar 2019.

#### How to cite this article

Tamai S. Efficacy of vortioxetine in a patient with depressive disorder and significant cognitive symptoms, and unsatisfactory response to prior use of selective serotonin reuptake inhibitors. Claves Farmacología Clínica 8(4):9-10, Mar 2019.

#### Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders; Global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Howland RH. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): part 2 – study outcomes. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 46(10):21-24, 2008.
3. Brintellix®. [Bula para profissionais de saúde]. Rio

de Janeiro: Lundbeck Brasil Ltda; 2016.

4. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Human Psychopharmacology 29(5):470-482, 2014.
5. Mahableshwarkar AR, Zajacka J, Jacobson W,

Chen Y, Keefe RS. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. Neuropsychopharmacology 40(8):2025-2037, 2015.

6. Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Pharmacol Exp Ther 340(3):666-675, 2012.

# Paciente com episódio depressivo maior associado à doença de Parkinson: uso de vortioxetina

## *Patient with major depressive episode associated to Parkinson's disease: use of vortioxetine*

Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

Mestre e Doutor pela Universidade Federal do Paraná (UFPR); Professor Associado de Neurologia da UFPR; Coordenador do Setor de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR

### Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa, progressiva, multissistêmica, com comprometimento de vários sistemas monoaminérgicos (dopaminérgico, noradrenérgico, colinérgico, serotoninérgico).<sup>1,2</sup> A prevalência da DP tem sido estimada em 100 a 150 casos para cada 100 000 pessoas.<sup>1,2</sup> Os sinais motores clássicos da enfermidade são a bradicinesia, a rigidez muscular, o tremor de repouso e, posteriormente, em fases mais avançadas, o aparecimento da instabilidade postural.<sup>1-3</sup> Nos últimos dez anos, tem-se valorizado sobremaneira a presença de manifestações não motoras na DP, as quais podem ser divididas didaticamente em: 1) sintomas neuropsiquiátricos; 2) distúrbios do sono; 3) sinais e sintomas autonômicos; 4) sintomas gastrointestinais; e 5) sintomas sensitivos.<sup>3,4</sup> Dentre as manifestações neuropsiquiátricas mais comuns da DP encontram-se a depressão, apatia, anedonia, ansiedade (incluindo crises de pânico), os distúrbio de atenção, o comportamento obsessivo-compulsivo, a demência (que pode ocorrer em cerca de 30 % dos casos), além de episódios de confusão mental (delirium), delírio e alucinações.<sup>3-5</sup> A depressão que aparece na DP tem sido bastante estudada, com dois picos de elevada prevalência, um nos estágios iniciais e o segundo em fases avançadas da doença.<sup>6-9</sup>

O objetivo deste relato de caso é o de apresentar um paciente com DP associada à um episódio de depressão maior (depressão).

### Caso clínico

#### Identificação do paciente

J.L.P., 69 anos, masculino, advogado e empresário.

#### Dados clínicos

Paciente com diagnóstico estabelecido de DP, iniciado há sete anos, na atualidade com quadro rígido-acinético, associado à presença de tremor de mãos, com predomínio em dimídio direito. Apresenta, ao exame, estadiamento de Hoehn-Yahr = II. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) revelou 24 pontos em 30 possíveis, com dificuldade maior nos testes de fluência verbal (nomes de animais em um minuto = 10), e no desenho do relógio (2 pontos). Tem associado um quadro de diabetes mellitus tipo II, com neuropatia periférica sensitivo-motora, leve, e antecedentes de cirurgia de hérnia discal lombar. Na revisão de sistemas, observa-se a presença de distúrbio do sono, com insônia, múltiplos despertares noturnos, associado com a presença de distúrbio comportamental do sono REM (sonhos vívidos, com lutas, agressão à esposa e quedas da cama), além de quadro depressivo e ansioso. O esquema terapêutico em vigência incluía o uso de levodopa + benserazida (100/25 mg quatro vezes ao dia), associado ao uso de rasagilina (1 mg ao dia), de entacapona (200 mg, na dose de quatro comprimidos ao dia) e bupropiona na dose

de 300 mg ao dia. Já havia utilizado pramipexol na dose de 3 mg ao dia, com queixas de sonolência excessiva.

#### Histórico do paciente

O paciente vem ao consultório para pedir uma segunda opinião, pois sente-se muito "travado", com dificuldade de marcha, flutuação dos sintomas durante o dia, com períodos de piora motora e, segundo a esposa que o acompanha, apresenta quadro acentuado de anedonia, apatia, desânimo, perda de peso, diminuição de libido e de apetite, além de episódios de grande ansiedade, no período noturno, quadro este iniciado há cerca de oito meses. O referido paciente, bem como a sua esposa, dizem que o tratamento que ele vem realizando parece estar inadequado pelas atuais necessidades do paciente, e que o quadro de depressão e de ansiedade vem se agravando progressivamente. Refere também o aparecimento de diarreia após uso de entacapona. Além da bupropiona, para o tratamento do quadro depressivo associado, já havia sido utilizada a nortriptilina, que foi suspensa em função de intensa obstipação.

#### Conduta terapêutica

Após a avaliação clínica do paciente, optou-se pelo uso de levodopa + benserazida, tendo sido feitos ajustes de doses e uso das apresentações de liberação imediata e estendida, a saber: levodopa + benserazida na apresentação de liberação imediata, dose de 200/50 mg, quatro vezes ao dia, e levodopa + benserazida na apresentação de liberação estendida (HBS), 100/25 mg, em uma única dose à noite, ao deitar. Associados à levodopa + benserazida, foram recomendados o uso de rasagilina 1 mg ao dia e, em substituição ao entacapona, o uso dos adesivos de rotigotina (*patch*), com aumento progressivo de dose até 8 mg ao dia. Também foi recomendado o uso de clonazepam na dose de 3 gotas ao deitar e foi mantido o uso da bupropiona 300 mg ao dia pela manhã. Outra recomendação foi a associação do uso da vortioxetina 10 mg às 19 h. Pelo uso simultâneo de bupropiona, que pode aumentar os níveis séricos de vortioxetina, optou-se por titular progressivamente o medicamento, a fim de minimizar possíveis efeitos adversos. A vortioxetina foi iniciada na dose de 2.5 mg/dia e teve aumentos progressivos durante 20 dias até a dose-alvo de 10 mg ao dia. O aspecto racional da opção de uso da vortioxetina deveu-se à presença de sintomas depressivos residuais, apesar do uso da bupropiona, como sintomas ansiosos no final do dia, além da possibilidade de tratamento dos sintomas cognitivos associados, que poderiam estar relacionados tanto à depressão como a um quadro de comprometimento cognitivo leve. A manutenção da bupropiona, que tem um mecanismo de ação diferente do da vortioxetina, deu-se em função dos benefícios parciais alcançados no tratamento da apatia e da falta de energia.

### Acompanhamento do paciente

O paciente apresentou boa tolerabilidade ao novo esquema terapêutico e retornou para revisão em 45 dias, com melhora acentuada do quadro motor e do padrão de sono. Foi mantido o uso de clonazepam na dose de 3 gotas ao deitar.

Em relação aos sintomas de depressão e de ansiedade, houve boa melhora do quadro, com remissão dos sintomas de ansiedade e aumento do interesse por atividades, tendo o referido paciente inclusive iniciado a prática de atividades físicas regulares. Foi mantida a dose de vortioxetina em 10 mg ao dia, não sendo observados efeitos colaterais da medicação. No início do tratamento com esta, o paciente apresentou náusea leve, com melhora espontânea posterior.

Destaca-se que o uso combinado de droga com ação inibidora da enzima MAO-B (no caso a rasagilina) e de antidepressivos que tenham ação de inibição da recaptção de serotonina (como a vortioxetina, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina e os duais), estão associados a baixos riscos de interação e de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica, conforme demonstram estudos recentes.<sup>10</sup> A associação de quaisquer antidepressivos à rasagilina, portanto, demanda cautela, mas não é necessariamente con-

traindicada, uma vez que os benefícios costumam, na grande maioria dos casos, serem superiores ao risco existente.

Atualmente, já com quatro meses de evolução com o novo esquema terapêutico, a situação clínica permanece boa, com controle adequado dos sintomas motores e não motores da DP, bem como do episódio depressivo associado.

### Conclusão

O caso clínico aqui relatado evidencia a necessidade de uma avaliação completa dos pacientes com DP no que se refere ao controle dos sintomas motores, ao mesmo tempo em que se enfatizam o tratamento adequado dos sintomas não motores e as possíveis comorbidades associadas, como por exemplo depressão, ansiedade e distúrbios do sono.<sup>3-5,11,12</sup>

O uso da vortioxetina no caso relatado, para o tratamento do episódio depressivo associado à DP que estava parcialmente tratado, com importantes sintomas residuais que impactavam na qualidade de vida do paciente, demonstrou eficácia sobre os sintomas de humor e de ansiedade. Além disso, a vortioxetina auxiliou no tratamento das queixas cognitivas associadas, mantendo boa tolerabilidade e segurança, o que é especialmente importante em pacientes que fazem uso de múltiplos fármacos.<sup>13</sup>

El autor no manifiesta conflictos de interés

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

#### Cómo citar este artículo

Ghizoni Teive HA. Paciente com episódio depressivo maior associado à doença de Parkinson: uso de vortioxetina. *Claves Farmacología Clínica* 8(4):11-2, Mar 2019.

#### How to cite this article

Ghizoni Teive HA. Patient with major depressive episode associated to Parkinson's disease: use of vortioxetine. *Claves Farmacología Clínica* 8(4):11-2, Mar 2019.

#### Referências bibliográficas

- Marras C, Lang A. Changing concepts in Parkinson's disease. Moving beyond the decade of the brain. *Neurology* 70(21):1996-2003, 2008.
- Lees AJ. The Parkinson chimera. *Neurology* 72(Suppl 2):S2-S11, 2009.
- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-Motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5(3):235-245, 2006.
- Barbosa ER, Limongi JCP. Tratamento das complicações neuropsiquiátricas da doença de Parkinson. En: Andrade LAF, Barbosa ER, Cardoso F, Teive HAG. *Doença de Parkinson. Estratégias atuais de tratamento*. 4ª edição. São Paulo (SP): Omnifarma; 2014. Pp. 147-167.
- Teive HAG. Tratamento da doença de Parkinson em pacientes idosos: Principais interações medicamentosas e comorbidades em pacientes idosos com doença de Parkinson. In: Andrade LAF, Barbosa ER,

- Cardoso F, Teive HAG. *Doença de Parkinson. Estratégias atuais de tratamento*. 4ª edição. São Paulo (SP): Omnifarma; 2014. Pp. 199-225.
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, Robinson RG. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 178(1):27-31, 1990.
- Anguenot A, Loll PY, Neau JP, Ingrand P, Gil R. Depression and Parkinson's Disease: study of a series of 135 Parkinson's patients. *Can J Neurol Sci* 29(2):139-146, 2002.
- Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 14(9):711-718, 1999.
- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13(2):187-196, 2001.
- Smith KM, Eyal E, Weintraub D; ADAGIO Investi-

- gators. Combined rasagiline and antidepressant use in Parkinson disease in the ADAGIO study: effects on nonmotor symptoms and tolerability. *JAMA Neurol* 72(1):88-95, 2015.
- Chung TH, Deane KH, Ghazi-Noori S, Rickards SH, Clarke CE. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 10(2):59-65, 2003.
- Saragoussi D, Christensen MC, Hammer-Helmich L, Rive B, Touya M, Haro JM. Long-term follow-up on health-related quality of life in major depressive disorder: a 2-year European cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14:1339-1350, 2018.
- Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. *J Affect Disord* 227:787-794, 2018.

# Tratamento com vortioxetina dos sintomas depressivos mascarados pela utilização abusiva de fármaco hipnótico

## *Vortioxetine treatment of depression symptoms hidden by abuse of hypnotic drug*

**Dra. Cintia de Azevedo Marques Perico**

Graduada pela Faculdade de Medicina do ABC; Doutorado pela Universidade de São Paulo; Professora das disciplinas de Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina do ABC e pesquisadora clínica no Centro Multidisciplinar de Pesquisas Clínicas

### Introdução

Atualmente, o uso excessivo e indiscriminado de psicotrópicos parece ser uma característica do mundo ocidental, onde há a convicção de que todo mal deve ser abolido a qualquer preço.

Sabemos que o uso de psicotrópicos é um grande avanço, que é indispensável no tratamento dos transtornos mentais, porém também sabemos que existe uma necessidade de estarmos atentos à possível dependência que pode ser causada por alguns desses medicamentos, que pode estar associada a impactos clínicos relevantes.

Nos últimos anos, na psicofarmacologia, observamos um aumento das opções terapêuticas, principalmente no que tange aos tratamentos de depressão, transtornos ansiosos e insônia, porém, o uso inadvertido de alguns fármacos prescritos no tratamento dessas condições pode levar à dependência e à cronificação de um transtorno mental de base, não diagnosticado ou inadequadamente tratado.

O transtorno depressivo maior (TDM) é a segunda causa de incapacitação no mundo, com alta prevalência e impacto socioeconômico. Porém, estudos mostram que somente um em cada cinco indivíduos que estão recebendo tratamento para depressão são tratados adequadamente; os outros permanecem sintomáticos, favorecendo o uso inadvertido de substâncias ilícitas e lícitas, o que inclui o emprego de medicações de controle especial utilizadas sem acompanhamento médico.

O caso relatado traz reflexões sobre os seguintes tópicos:

1. Uso de polifarmácia, minimizando e/ou potencializando os efeitos terapêuticos e colaterais entre si;
2. Uso crônico de fármacos com potencial de abuso e/ou dependência;
3. Sintomas depressivos sub ou não tratados na população;
4. Lidar com a queixa frequente de sintomas cognitivos da depressão.

### Caso clínico

#### *Identificação do paciente*

G.O.S.M., 41 anos, sexo feminino, escritora, pós-graduada.

#### *Queixa principal*

"Estou em uma grande crise no último ano".

#### *Dados clínicos e histórico*

Paciente relata que aos 28 anos iniciou um quadro de tristeza, desânimo, anedonia, angústia intensa, insônia inicial e terminal, comer compulsivo, importante diminuição do desejo sexual.

Esses sintomas foram piorando gradativamente até que, após seis meses, procurou um psiquiatra e deu início ao tratamento de um episódio depressivo. Desde então, já teve outros episódios, não sabe precisar quantos, fez diversos tratamentos com profissionais e fármacos diferentes, sem melhora superior a 20%, aproximadamente. Nesse período, teve algumas perdas, como rompimento de relacionamento amoroso, bem como notou prejuízo progressivo de seu desempenho no trabalho.

No momento da primeira consulta sob meus cuidados, estava em uso de ácido valproico 500 mg/dia, sertralina 100 mg/dia, topiramato 100 mg/dia, clonazepam 2 mg/dia e zolpidem –este último empregado de modo abusivo. Atualmente faz uso de quatro caixas de zolpidem 5 mg a cada dois dias. Conta que, ao longo dos anos de tratamento, já fez uso de fluoxetina, escitalopram, venlafaxina e desvenlafaxina, sempre com resposta parcial, ou seja, com permanência de sintomas residuais importantes e/ou com efeitos adversos que levaram à interrupção do tratamento.

Como antecedentes pessoais, relatou uma convulsão febril aos oito anos e cirurgia bariátrica há 12 anos para o tratamento de obesidade mórbida.

Nega tabagismo e/ou uso de drogas ilícitas. Faz uso de bebida alcoólica de duas a quatro vezes ao mês.

De seu conhecimento, não há história familiar significativa para doenças psiquiátricas. Nega episódios compatíveis com mania ou hipomania.

Ao exame psíquico, na primeira consulta, a paciente encontrava-se orientada no tempo e no espaço, com trajas e cabelos em desalinho, autocuidado precário, fácies depressiva, humor deprimido e afeto congruente, algo alentecida em sua psicomotricidade e pensamento. Sem alterações do conteúdo do pensamento, sem alterações da sensopercepção, memória e atenção preservadas, com crítica de sua morbidez.

### *Conduta terapêutica*

**Primeira consulta.** Foi orientada a suspender o topiramato, o clonazepam e o zolpidem, tendo sido feita a introdução do lorazepam 4 mg/dia para o desmame do hipnótico. Também foi instruída a manter o uso da sertralina e do ácido valproico nas doses utilizadas.

**Segunda consulta (20 dias depois).** Chegou em uso regular do ácido valproico 500 mg/dia, lorazepam 4 mg/dia e sertralina 100 mg/dia, com queixas de tremores de extremidades, angústia e esquecimentos frequentes. Mantinha um exame psíquico semelhante ao do primeiro atendimento. Foi orientada a fazer uma diminuição gradual do lorazepam, até a sua completa retirada após quatro semanas.

**Terceira consulta (um mês depois).** Retornou com melhora dos tremores de extremidades, porém com queixas de insônia inicial, tristeza, choro fácil, esquecimentos e importante dificuldade para executar seu trabalho de escritora (“sinto que perdi a memória”). Mantinha as outras características do exame psíquico. Foi optado por introduzir a quetiapina 25 mg/noite, mantido o ácido valproico e aumentada a sertralina para 150 mg/dia.

**Quarta consulta (um mês depois).** Paciente em uso regular das medicações, com melhor qualidade de sono, porém mantinha as queixas de tristeza, choro fácil e esquecimentos. Foi orientada a fazer uma diminuição gradual da sertralina para uma retirada em duas semanas; em paralelo, foi feita, também por duas semanas, a introdução gradual de vortioxetina, tomada à noite, até a dose de 20 mg. Foi mantido o ácido valproico na dose utilizada.

**Quinta consulta (um mês depois).** Paciente em uso regular das medicações, relatou melhora dos sintomas em uns 40%, disse estar dormindo melhor e se sentindo mais disposta para as suas atividades, porém mantinha períodos de esquecimentos e tristeza. No exame psíquico, manteve o humor deprimido com afeto congruente, estava menos alentecida, o autocuidado melhorou, não havia alterações de curso, forma ou conteúdo do pensamento. Foi orientada a manter a vortioxetina na dose de 20 mg/noite e a quetiapina na dose de 25 mg/noite.

Também foi instruída a diminuir gradualmente o ácido valproico para retirada completa após duas semanas. A paciente não apresentava queixas possivelmente associadas a efeitos adversos.

**Sexta consulta (um mês e meio depois).** Paciente retornou com melhora de uns 80% dos sintomas depressivos, conseguiu retornar ao seu trabalho, tendo notado uma importante melhora no seu desempenho; houve queixa somen-

te de sonolência matinal. Foi orientada a manter o uso da vortioxetina na dose de 20 mg/noite e a suspender a quetiapina que vinha usando na dose de 25 mg/noite.

Sétima consulta (dois meses depois). Paciente bem, sem queixas, em uso regular de vortioxetina 20 mg/noite. Não foi notada variação de peso corporal, houve retomada da libido e não houve queixas de disfunção sexual.

**Seguimento.** No momento, a paciente encontra-se estável, sem queixas, em uso regular de vortioxetina 20 mg/noite já há 14 meses.

### Conclusão

A polifarmácia, muitas vezes, acaba por mascarar sintomas de um transtorno mental maior, como no caso descrito, no qual a junção de diversos psicofármacos favoreceu –e até mesmo agravou– a permanência de alguns sintomas, que indiretamente favoreceram o uso abusivo do zolpidem.

Com a retirada do zolpidem, bem como com a suspensão gradativa de outros medicamentos da qual fazia uso, foi possível observar os sintomas depressivos mascarados, que demandavam tratamento adequado.

A introdução da vortioxetina, um antidepressivo multimodal com mecanismo de ação diferente dos outros antidepressivos que a paciente já havia utilizado, com os quais havia resposta parcial ou efeitos adversos importantes, favoreceu a melhora dos sintomas de humor e cognitivos da depressão. Clinicamente, além do relato de bem-estar, foi possível observar a melhora a partir da retomada da funcionalidade pré-mórbida, o que foi percebido inclusive em relação às atividades profissionais. Importante ressaltar que o tratamento com a vortioxetina 20 mg/noite não esteve associado a alterações do sono, ganho de peso ou efeitos adversos sexuais, o que vem sendo importante na adesão ao referido tratamento.

La autora no manifiesta conflictos de interés

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

#### Cómo citar este artículo

Marques Perico CA. Tratamiento con vortioxetina dos síntomas depresivos mascarados pela utilização abusiva de fármaco hipnótico. Claves Farmacología Clínica 8(4):13-4, Mar 2019.

#### How to cite this article

Marques Perico CA. Vortioxetine treatment of depression symptoms hidden by abuse of hypnotic drug. Claves Farmacología Clínica 8(4): 13-4, Mar 2019.

#### Referências bibliográficas

1. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, Iasevoli F, Buonaguro EF, Fornaro M, et al. Current and future perspectives on the major depressive disorder: focus on the new multimodal antidepressant vortioxetine. CNS Neurol Disord Drug Targets 16(1):65-92, 2017.
2. Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with

- inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. J Affect Disord 227:803-809, 2018.
3. Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, Gruber M, Sampson N, Aguilar-Gaxiola S, et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. Br J Psychiatry 210(2):119-124, 2017.

4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Prevalence, global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 390(10100):1211-1259, 2017.



# Manejo com vortioxetina de sintomas cognitivos residuais em episódio de transtorno depressivo maior

## *Vortioxetine treatment of residual cognitive symptoms in an episode of major depressive disorder*

Dr. Lucas de Castro Quarantini

Professor de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Bahia e do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia

### Introdução

A cognição é reconhecida, atualmente, como uma das áreas de conhecimento fundamentais para a compreensão do transtorno depressivo maior (TDM) (Pehrson et al., 2015). Problemas cognitivos, como comprometimento de atenção e função executiva, são comuns em pessoas com TDM. Entretanto, enquanto muitos sujeitos melhoram das disfunções cognitivas na medida que melhoram da depressão, um percentual significativo de indivíduos permanece com prejuízos cognitivos mesmo em eutímia. Conseqüentemente, uma função cognitiva comprometida pode pressionar negativamente a recuperação psicossocial e a produtividade profissional (Papakostas et al., 2015).

### Caso clínico

#### Identificação do paciente

J.C.P., 52 anos, sexo feminino, advogada.

#### Queixa principal

"Melhorei da depressão, mas continuo sem render no trabalho".

#### Histórico do paciente

Paciente apresentou episódio depressivo maior, de intensidade moderada à grave, há cerca de seis meses, após a saída das duas filhas de casa simultaneamente, pois foram aprovadas para cursar universidades em outros estados. Durante o período de intensidade mais acentuada do quadro clínico, cerca de um mês após o início do transtorno, a paciente apresentou predominância de sintomas como tristeza, anedonia, insônia terminal, culpa e desejo de morrer, mas sem plano suicida. Além disso, queixava-se de pronunciada dificuldade de concentração, raciocínio e tomada de decisão. Relatou que em alguns momentos se desconectava, o que exemplificou com uma situação que ocorreu algumas vezes, de estar sozinha na cozinha enchendo o copo de água e subitamente se dar conta de que este transbordava em sua mão, ao sentir a água escorrendo, pois se desconectava da atividade: "nessas horas eu estava em outro lugar, pensando em algum momento do passado e, ao mesmo tempo, imaginando como seria o futuro". Parou a atividade física regular que praticava e se descuidou da dieta, ganhando cerca de 10 kg nos primeiros dois meses de quadro depressivo. A atividade profissional também foi progressivamente sendo comprometida, uma vez que a simples leitura de textos se tornava penosa, acumulando progressivamente mais processos, até atingir a improdutividade completa: "não consigo ler e, quando leio alguma coisa, eu não entendo nada", referiu quando da primeira consulta. Queixava-se de que não conseguia raciocinar, concentrar-se o suficiente durante diferentes atividades intelectuais e evocar informações previamente conhecidas na velocidade necessária. Dessa forma,

os prejuízos ocorridos na execução de tarefas cognitivas impactavam significativamente no trabalho. Além disso, parou de ler textos literários, como romances, o que representava parte considerável

do seu lazer.

Após um mês de sintomas depressivos, havia deixado de ir ao escritório. Isso aumentou ainda mais a culpa, seu sentimento de incapacidade e a incerteza em relação ao seu futuro. Isolou-se socialmente, parou de visitar amigos e familiares e passou a evitar a procura desses. Tais crenças e sentimentos contrastavam significativamente com suas capacidades sociais e profissionais prévias, que se caracterizavam por boa confiança, produtividade e resiliência. Quando questionada sobre o impacto da saída das filhas de casa, relatava uma lembrança que ocorria automaticamente: a morte precoce de seus pais em um acidente automobilístico, quando a paciente se encontrava com 14 anos: "é como se eu voltasse a ficar sozinha". Dessa forma, sentia-se desesperançosa de voltar a ter uma vida familiar e culpada por deixar as filhas preocupadas. "Não posso atrapalhar esse momento importante para elas", dizia. Tentou, conseqüentemente, impedir que informações referentes ao seu estado clínico chegassem a suas filhas.

#### Conduta terapêutica

Foi introduzida desvenlafaxina na dose de 50 mg ao dia, titulada para 100 mg ao dia a partir da segunda semana. Utilizou, sob demanda, doses de 0.5 mg de clonazepam para estados de ansiedade eventuais.

Evoluiu com melhora progressiva nas primeiras quatro semanas de tratamento, principalmente relacionada à tristeza, apatia e insônia, e tentou retomar o trabalho a partir de casa, sem sucesso. Mantinha os mesmos prejuízos cognitivos anteriores. A conduta foi mantida, com reavaliações frequentes.

Após dois meses do início do tratamento estava assintomática também para a culpa. Conseguiu finalmente viajar para visitar as filhas e retornou com a certeza de que a sua família é a "mesma de sempre", somente com "detalhes geográficos diferentes de antes", em suas palavras. Voltou ao trabalho presencialmente.

As queixas cognitivas, entretanto, eram notórias e ligeiramente menos intensas que há um mês, apesar de muito menos graves que durante o período mais sintomático da depressão. Apesar de menos intensas, eram significativas. Os colegas de trabalho, segundo a paciente, percebiam sua lentidão para finalizar textos e começaram a evitar compartilhar com ela os problemas mais sérios. Sentia-se muito insegura em opinar a respeito de dúvidas técnicas. Havia, ainda, uma grande dificuldade de acompanhar as reuniões e estava saindo muito mais tarde que o habitual do escritório, tentando compensar as dificuldades. Quando foi proposto que ela não assumisse um processo jurídico dentro da sua área de espe-

cialização, ficou muito abatida e cogitou sair do emprego. Além das queixas cognitivas apresentadas, a paciente sentia alguns efeitos colaterais associados ao tratamento, como boca seca e constipação.

Foi, assim, introduzida vortioxetina na dose de 5 mg ao dia pelo período de uma semana, sendo então titulada para a dose de 10 mg ao dia a partir da segunda semana. Foi mantida, em paralelo, a desvenlafaxina, na mesma dose de 100 mg/dia.

Nas semanas seguintes, a paciente referiu ter progressivamente melhorado o desempenho cognitivo, revisando com mais eficiência materiais técnicos, assim como voltou a ler romances. Relatou ter sentido náusea leve nos primeiros dez dias de tratamento com a nova medicação. Após seis semanas de tratamento, sentia-se normalizada. No terceiro mês de tratamento combinado de vortioxetina e desvenlafaxina, durante uma viagem, acabaram os comprimidos da desvenlafaxina, cursando com sintomas típicos de síndrome de descontinuação, após os quais não retomou o uso do me-

dicamento. Manteve-se somente com a vortioxetina por mais de quatro semanas, quando então comunicou que já estava sem a desvenlafaxina, mas sentindo-se bem dos sintomas da depressão, das alterações cognitivas e sem as queixas de boca seca e constipação, o que levou à opção de não a reintroduzir. Encontra-se no momento em remissão há mais de seis meses e com recuperação funcional.

### Conclusão

De acordo com o relato da paciente, houve não somente um alívio com a recuperação cognitiva e o consequente reestabelecimento da funcionalidade profissional, mas também uma grande satisfação de estar desfrutando de maneira mais plena outras experiências.

Constatamos, com o presente caso, a relevância da recuperação cognitiva que deve ser uma das metas terapêuticas para caracterizarmos uma real recuperação clínica e funcional de pacientes acometidos por um episódio depressivo maior.

El autor no manifiesta conflictos de interés

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

#### Cómo citar este artículo

de Castro Quarantini L. Manejo com vortioxetina de sintomas cognitivos residuais em episódio de transtorno depressivo maior. Claves Farmacología Clínica 8(4):15-6, Mar 2019.

#### How to cite this article

de Castro Quarantini L. Vortioxetine treatment of residual cognitive symptoms in an episode of major depressive disorder. Claves Farmacología Clínica 8(4):15-6, Mar 2019.

#### Referências bibliográficas

Papakostas GI, Culpepper L. Understanding and managing Cognition in the Depressed Patient. J Clin Psychiatry 76(4):418-425, 2015.

Pehrson AL, Leiser SC, Gulino M, Dale E, Li Y, Waller JA, et al. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder - a review of the pre-clinical evidence for efficacy of selective serotonin

reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. Eur J Pharmacol 753:19-31, 2105.

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

## Eficácia do escitalopram no tratamento dos transtornos depressivos e de ansiedade concomitantes

Pharmacopsychiatry 46(1):16-22, 2013



Wasserburg am Inn, Alemanha

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são utilizados principalmente para o tratamento dos transtornos depressivos e de ansiedade. Especificamente, existem dados mostrando a eficácia do escitalopram nos tratamentos do transtorno depressivo maior (TDM) e da maioria dos transtornos de ansiedade.<sup>1,2</sup>

Os ISRSs apresentam disparidades de eficácia e efeitos adversos principalmente por diferenças farmacocinéticas e de afinidade pelo transportador de serotonina.<sup>3</sup> Em estudos clínicos randomizados e controlados, foram incluídos pacientes com apenas um transtorno psiquiátrico, porém, transtornos de ansiedade e depressivos frequentemente ocorrem conjuntamente na prática clínica.<sup>3</sup>

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) raramente ocorre isoladamente; 90% dos pacientes apresentam outros transtornos psiquiátricos, sendo a depressão a ocorrência mais comum, verificada em dois terços dos casos.<sup>4</sup> Por outro lado, estima-se que de 20 a 30% dos pacientes com TDM apresentem TAG.<sup>5</sup>

A presente análise teve como objetivo avaliar, em estudo de vigilância pós-comercialização, a eficácia e a tolerabilidade do escitalopram no tratamento de pacientes ambulatoriais com depressão e transtorno de ansiedade concomitantes.<sup>3</sup>

Foi realizado um estudo multicêntrico, que incluiu 2911 pacientes com depressão e ansiedade concomitantes e que fizeram tratamento com escitalopram por 16 semanas. Pacientes com TDM deveriam apresentar pontuação na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg MADRS-versão breve (MADRS-vb) > 12, enquanto aqueles com transtorno de ansiedade deveriam apresentar pontuação ≥ 10 na Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA).<sup>3</sup>

O tratamento teve duração de 16 semanas, e a dose do escitalopram foi definida pelo médico-assistente. Os pacientes foram avaliados no início do estudo (semana zero) e nas semanas dois, oito e 16 de tratamento.<sup>3</sup>

A avaliação foi realizada pelas seguintes escalas: Escala de Impressão Clínica Global – Severidade (CGI-S), Escala de Impressão Clínica Global de Melhora (CGI-I), HAMA, MADRS-vb e Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HADS-D).<sup>3</sup>

O desfecho primário foi remissão (pontuação MADRS-vb ≤ 12 e pontuação HAMA ≤ 10). Desfechos secundários

incluíram as mudanças de intensidade dos sintomas ao longo do tempo e as taxas de resposta (reduções ≥ 50% da pontuação MADRS-vb e da pontuação HAMA; CGI-I de 1 ou 2). Os pacientes e os médicos também avaliaram, separadamente, a eficácia e a tolerabilidade do tratamento, classificando-as desde “insuficiente”, até “moderada”, “boa” ou “muito boa”. Também foi analisada a ocorrência de eventos adversos.

Foram incluídos 2911 pacientes tratados com escitalopram, com predominância de mulheres (68%); destes, 2718 completaram as 16 semanas de tratamento. No total, 2185 pacientes preencheram os critérios de inclusão de comorbidade de depressão e ansiedade (MADRS-vb > 12 e HAMA ≥ 10), e, dessa forma, foram considerados elementos ideais do grupo para análise completa.<sup>3</sup>

A idade mediana no primeiro episódio depressivo foi de 35 anos e a média de duração da doença foi de dez anos. A idade mediana no primeiro episódio de transtorno de ansiedade foi de 38 anos, com duração mediana do transtorno de seis anos. Tratamento prévio dos transtornos foi relatado por 55.8% dos pacientes. A duração mediana do episódio atual foi de seis semanas, sendo que 35.7% dos pacientes foram tratados.<sup>3</sup>

A dose do escitalopram no início do estudo foi de 10 mg/dia em 70.4% dos pacientes, 20 mg/dia em 21.5% e 5 mg/dia em 7.0% deles; os demais pacientes utilizaram 15 mg/dia ou dose maior que 20 mg/dia. A dose foi modificada durante o estudo em 59.7% dos indivíduos que utilizavam 10 mg/dia e em 26.7% daqueles que faziam uso de 20 mg/dia.<sup>3</sup>

No início do estudo, entre aqueles com transtornos depressivo e de ansiedade concomitantes, a depressão foi considerada “grave” em 70.8% dos casos (MADRS-vb ≥ 29), “moderada” em 20.0% e “leve” em 9.2% dos pacientes. A pontuação MADRS-vb inicial era de 33.8 ± 8.9, diminuindo para 24.5 ± 10.0 na semana dois, 13.5 ± 8.9 na semana oito e 8.2 ± 7.8 na semana 16 (redução total de 25.5 ± 10.8 pontos).<sup>3</sup> As taxas de resposta e de remissão foram de 16.9% e 11.6%, respectivamente, na semana dois, 67.5% e 51.4% na semana oito e 86.7% e 76.0% na semana 16.<sup>3</sup>

Entre os pacientes que utilizaram escitalopram 10 mg/dia, a pontuação MADRS-vb reduziu de 33.2 ± 8.8 para 8.2 ± 7.8 pontos na semana 16 (redução de 25.0 ± 10.6 pontos), enquanto que com a dose de 20 mg/dia a pontuação reduziu de 35.5 ± 9.1 para 8.3 ± 7.9 pontos na semana 16 (redução de 27.1 ± 11.0).<sup>3</sup>

Nos pacientes com transtornos de ansiedade e depressão concomitantes, a pontuação HAMA basal foi de 29.5 ± 8.5, a qual reduziu para 8.3 ± 7.2 pontos após 16 semanas de tratamento, com taxas de respostas e remissão, respectivamente, de 15.0% e 7.9% na semana dois, 63.5% e 38.8% na semana oito e 83.8% e 66.3% na semana 16.<sup>3</sup>

A pontuação HADS-D reduziu de 30.1 ± 6.1 para 10.0 ± 7.1 pontos, com taxas de remissão de 57.7% na semana 16. Por sua vez, a pontuação CGI-S diminuiu de 5.02 ± 0.74 para 2.48 ± 1.1 na semana 16. Pela pontuação CGI-I, as taxas de respostas foram de 31.8%, 82.1% e 92.0%, nas semanas dois, oito e 16, respectivamente, sem diferenças entre os pacientes em uso de 10 ou 20 mg/dia.<sup>3</sup>

Os pacientes que fizeram uso do escitalopram 20 mg/dia apresentaram maiores reduções das pontuações MADRS-vb, HAMA e HADS-D do que os indivíduos que utilizaram 10 mg/dia, mesmo após ajuste para as pontuações basais dessas escalas.<sup>3</sup>

Ocorreram eventos adversos em 6.5% dos pacientes, e o escitalopram foi suspenso por tal motivo em apenas 58 indivíduos. O evento adverso foi considerado “grave” em apenas 17 pacientes, e em somente dois casos houve possível relação causal com a medicação (pensamento suicida e tentativa de suicídio). Não houve casos de óbito ou prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma.<sup>3</sup>

Entre os pacientes com depressão e transtorno de ansiedade concomitantes, os efeitos terapêuticos do escitalopram foram considerados “bons” ou “muito bons” por 94.8% dos médicos e 92.6% dos pacientes, enquanto apenas 1.2% dos médicos e 1.8% dos pacientes descreveram a medicação com “insuficiente”. Por sua vez, a tolerabilidade foi julgada como “boa” ou “muito boa” por 97.4% dos médicos e 96.1% dos pacientes, e “insuficiente” por apenas 0.9% dos médicos e 1.5% dos pacientes.<sup>3</sup>

O escitalopram é eficaz e bem tolerado no tratamento dos transtornos depressivos e de ansiedade concomitantes.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/pdf/tc\\_me237\\_80818.pdf](http://www.sicisalud.com/pdf/tc_me237_80818.pdf)

#### Referências bibliográficas

1. Gorman JM, Kent JM. SSRIs and SNRIs: broad spectrum of efficacy beyond major depression. *J Clin Psychiatry* 60(Suppl 4):33-38, 1999.
2. Isaac M. Where are we going with SSRIs? *Eur Neuropsychopharmacol* 9(Suppl 3):101-106, 1999.
3. Laux G, Friede M, Müller WE. Treatment of comorbid anxiety and depression with escitalopram: results of a post-marketing surveillance study. *Pharmacopsychiatry* 46(1):16-22, 2013.
4. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand* 393(Suppl):6-11, 1998.
5. Pollack MH. Comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 66(Suppl 8):22-29, 2005.

## A pregabalina é eficaz e bem tolerada no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

*Journal of Psychopharmacology* 29(10):1047-1060, 2015



Ciudad del Cabo, Sudáfrica

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é altamente prevalente, com elevados graus de cronicidade e de comorbidade, principalmente com outros transtornos de ansiedade e depressão concomitantes.<sup>1-4</sup>

Diversas classes de medicamentos se mostraram eficazes no tratamento do TAG; no entanto, há diferenças entre seus mecanismos de ação, o que pode ser o fator responsável pela eficiência variada no tratamento dos sintomas mais comuns relacionados à ansiedade.<sup>5</sup>

A pregabalina é um dos novos medicamentos ansiolíticos, agindo por ligação à subunidade  $\alpha_2\delta$  do canal de cálcio voltagem-dependente tipo P/Q, o que resulta em redução da neurotransmissão em neurônios excitados.<sup>6</sup>

O objetivo do presente artigo foi fazer uma revisão atualizada dos dados sobre a eficácia e a segurança da pregabalina no tratamento do TAG.

A pregabalina se mostrou eficaz no tratamento do TAG conforme demonstrado em oito estudos clínicos randomizados, controlados com placebo e de curto prazo (duração de quatro a oito semanas).<sup>7-14</sup> Em seis estudos foram utilizadas doses fixas de pregabalina variando de 150 a 600 mg/dia, com rápida titulação (em uma semana) para a dose-alvo; em outros dois estudos foram utilizadas doses flexíveis.<sup>10,11</sup> Quatro estudos utilizaram lorazepam ou alprazolam como comparadores ativos<sup>7-9,14</sup> e dois utilizaram venlafaxina.<sup>10,12</sup> Um estudo avaliou o uso em idosos (idade  $\geq 65$  anos).<sup>11</sup>

Essas análises apresentaram resultados favoráveis à pregabalina nas doses de 150 a 600 mg/dia, com exceção de um estudo, no qual o lorazepam também não foi significativamente diferente do placebo no desfecho primário.<sup>7</sup> Nos demais estudos, a pregabalina, em doses fixas ou flexíveis, em adultos jovens ou idosos, mostrou-se superior ao placebo.<sup>8-14</sup>

A maioria dos pacientes tratados com pregabalina apresentaram melhora clinicamente significativa a partir do dia 7 de tratamento, com redução  $\geq 30\%$  da pontuação da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A).<sup>15</sup> Em um grande estudo controlado, o tratamento com pregabalina foi superior também à venlafaxina, além do placebo, no dia 4.<sup>10</sup> Embora doses elevadas não tenham se associado a taxas maiores de resposta, elas se relacionaram a respostas mais rápidas nos pacientes com TAG grave (HAM-A  $\geq 26$ ).<sup>15</sup>

Uma metanálise de estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo não observou efeito dose-resposta com a pregabalina nas versões de 200 mg a 600 mg/dia; porém, foi observado efeito dose-dependente ao comparar a dose de 150 mg/dia com as de 200 mg ou 600 mg/dia.<sup>16</sup> Uma metanálise mais recente mostrou dados semelhantes, com eficácia atingido o platô com doses de 300 a 600 mg/dia.<sup>17</sup>

Uma pesquisa comparou os resultados de estudos clínicos randomizados com aqueles da prática clínica.<sup>18,19</sup> Na prática clínica, os pacientes apresentavam maior intensidade dos sintomas de ansiedade, depressão e distúrbios do sono, e utilizaram doses menores de pregabalina.<sup>18</sup> Contudo, os pacientes da prática clínica apresentaram melhora clínica comparável à observada em estudo clínico randomizado.<sup>18,19</sup>

A depressão, desde os sintomas subsindrômicos até o transtorno depressivo maior (TDM), pode complicar a evolução do TAG na maioria dos pacientes,<sup>20</sup> promovendo maior comprometimento funcional, redução da resposta ao tratamento e maior risco de recidiva.<sup>21-23</sup>

Uma análise *post-hoc* avaliou um subgrupo de pacientes com TAG e sintomas depressivos (pontuação HAM-D  $\geq 15$ , porém sem critérios para TDM). O uso da pregabalina entre 150 e 600 mg/dia se associou à melhora significativa da pontuação HAM-A ( $p < 0.001$ ), em comparação ao placebo.<sup>24</sup> Ainda, a pregabalina se associou à melhora da pontuação da Escala de depressão de Hamilton (HAM-D) ( $p < 0.01$  para 150 mg/dia e  $p < 0.001$  para 300-600 mg/dia).<sup>24</sup> Esses resultados foram confirmados em um estudo maior com pregabalina em doses entre 300 e 600 mg, no qual o fármaco se associou à melhora superior da escala HAM-D em relação ao placebo ( $p = 0018$ ).<sup>10</sup>

Em análise conjunta de estudos clínicos, o tratamento com pregabalina também se associou à melhora significativa da insônia, semelhante àquela observada



com benzodiazepínicos de alta potência.<sup>25</sup> Em estudos randomizados e duplos-cegos, a pregabalina se associou à melhora do sono em comparação ao placebo, enquanto que a venlafaxina foi semelhante ao placebo.<sup>10</sup> De forma importante, não houve diferenças entre pregabalina, venlafaxina e placebo quanto à sonolência diurna com o tratamento.<sup>26</sup>

O tratamento do TAG com pregabalina ainda se associou à redução de 35% a 65% dos sintomas somáticos importantes,<sup>27</sup> principalmente daqueles associados aos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e gastrointestinal.<sup>24,27</sup>

O TAG é comum em idosos, ocorrendo em 15% dos indivíduos com idades  $\geq$  60 anos.<sup>28</sup> Embora os benzodiazepínicos sejam os fármacos mais frequentemente utilizados em idosos, eles apresentam risco elevado de comprometimentos cognitivo, psicomotor e da memória.<sup>29</sup> Nesse sentido, a pregabalina parece ser um tratamento eficaz e bem tolerado nos idosos e com menor potencial de interações medicamentosas.<sup>30,31</sup>

Em estudo randomizado, duplo-cego e controlado, a pregabalina nas doses entre 150 e 600 mg/dia se mostrou eficaz no tratamento dos idosos com TAG (idade média: 72 anos).<sup>11</sup> Um efeito ansiolítico significativo foi observado a partir da segunda semana. Além disso, a melhora da ansiedade com a pregabalina se associou à recuperação discreta da função cognitiva.<sup>32</sup>

Um estudo randomizado e controlado avaliou a associação de pregabalina ao tratamento com ISRS (inibidor seletivo de recaptação de serotonina) ou IRNS (inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina) em pacientes com TAG refratário,<sup>33</sup> uma condição comum que atinge quase metade dos pacientes.<sup>34,35</sup> Uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo “pregabalina” atingiu critérios de resposta ao tratamento, em comparação ao “placebo” (48% vs. 35%;  $p = 0.015$ ).<sup>33</sup>

A pregabalina ainda se mostrou eficaz no tratamento de manutenção a longo prazo (seis meses) em pacientes com TAG.<sup>36</sup> Ela também se associou a maior tempo até a recidiva em comparação ao placebo ( $p < 0.0001$ ), além de demonstrar manutenção da melhora dos sintomas ansiosos. Esse achado é relevante, considerando que não é recomendado o tratamento em longo prazo com benzodiazepínicos.<sup>37</sup>

O tratamento com pregabalina é geralmente bem tolerado com doses de 150 a 600 mg/dia. Os eventos adversos geralmente são de intensidades leve/moderada e apenas tontura e sonolência foram relatadas como “importante” por mais de 2% dos pacientes. É interessante notar que a dose 150 mg/dia se associa a um perfil de tolerabilidade semelhante ao do placebo. Em estudos de longo prazo (12 meses), apenas tontura (13.6%) ocorreu em mais de 10% dos pacientes.<sup>36</sup> A pregabalina ainda parece ter baixo potencial de causar sintomas de abstinência após suspensão de terapia de longo prazo.<sup>36</sup>

Sonolência pode ocorrer nos primeiros dias de tratamento, porém tipicamente desaparece na semana 3.<sup>11,25</sup> Além disso, a incidência de sonolência com dose máxima de 600 mg/dia é menor do que a observada com o lorazepam ou alprazolam.<sup>25</sup> A pregabalina não se associa com alterações clinicamente significativas do eletrocardiograma, frequência cardíaca ou pressão arterial.<sup>5</sup>

A pregabalina atua no TAG por mecanismo de ação diferente de outros fármacos. A eficácia, tolerabilidade e segurança foram estabelecidas em uma série de estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo. A eficácia da pregabalina não demonstrou ser dose dependente dentro do intervalo de 300-600 mg/dia. A dose de 150 mg/dia mostrou-se discretamente menos eficaz, porém, em estudos de prática clínica, ela se revelou

igualmente efetiva. O início de ação da pregabalina é rápido, com melhora significativa observada em até quatro dias de tratamento.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/pdf/tc\\_me237\\_80818.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/tc_me237_80818.pdf)

#### Referências bibliográficas

- Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health* 29:115-129, 2008.
- Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15(4):357-376, 2005.
- Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M, et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry* 162(6):1179-1187, 2005.
- Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 420(6):28-37, 2004.
- Baldwin DS, den Boer JA, Lyndon G, Emir B, Schweizer E, Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalised anxiety disorder: a critical review of the literature. *J Psychopharmacol* 29(10):1047-1060, 2015.
- Mico JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin:  $\alpha 2\delta$  as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs* 26(8):637-648, 2012.
- Bandelow B, Wedekind D, Leon T. Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder: A novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother* 7(7):769-781, 2007.
- Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23(3):240-249, 2003.
- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 160(3):533-540, 2003.
- Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: Results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 24(2):87-96, 2009.
- Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 193(5):389-394, 2008.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: A 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 67(5):771-782, 2006.
- Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 25(12):151-158, 2005.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 62(9):1022-1030, 2005.
- Fieve RR, Sambunaris A, Trivedi MH. Pregabalin's speed of onset in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 7(Suppl. 1):S194, 2004.
- Bech P. Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 40(4):163-168, 2007.
- Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 56(9):558-566, 2001.
- Kasper S, Brassler M, Schweizer E, et al. How well do randomized controlled trial data generalize to 'real world' clinical practice settings? Comparison of 2 generalized anxiety disorder studies. *Int J Psychiatry Clin Pract* 14(Suppl. 1):S25-26, 2010.
- Moller HJ, Brassler M, Kasper S, Bandelow B. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pregabalin bei Patienten mit generalisierten Angststörungen in der täglichen Praxis. *Psychopharmakotherapie* 16:211-217, 2009.
- Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen HU. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry* 156(12):1915-1923, 1999.
- Clayton PJ, Grove WM, Coryell W, Keller M, Hirschfeld R, Fawcett J. Follow-up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry* 148(11):1512-1517, 1991.
- Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ, Yonkers KA, Thase ME, Kupfer DJ, et al. A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry* 159(4):637-643, 2002.
- Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 62(7):523-529, 2001.
- Stein DJ, Mandel FS, Szczypa P. Tension in generalized anxiety disorder: a relatively neglected treatment target. 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. San Francisco, CA: APA; 16-21 May 2009. Disponível em: [http://www.psychiatry.org/File%20Library/Learn/Archives/am\\_syllabus\\_2009.pdf](http://www.psychiatry.org/File%20Library/Learn/Archives/am_syllabus_2009.pdf). Acesso em 24 Jul 2015.
- Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, Mandel FS. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with



- high levels of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 24(4):214-222, 2009.
26. Holsboer-Trachslers E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 16(4):925-936, 2013.
27. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(2):229-241, 2010.
28. Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health* 29:115-129, 2008.
29. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf* 3(5):485-493, 2004.
30. Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, Alvey CW, Randinitis EJ, Posvar EL, et al. Pregabalin drug interaction studies: Lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 46(9):1407-1413, 2005.
31. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 43(3):277-283, 2003.
32. Carrasco MM, Baldinetti F, Leon T. Preliminary results evaluating cognitive function in elderly from double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin in generalized anxiety disorder. 5th European Congress of Psychiatry. Madrid, Spain: EPA; 2007.
33. Rickels K, Shioyitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 27(3):142-150, 2012.
34. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 21(8):864-872, 2007.
35. Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 25(2):141-150, 2005.
36. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 23(1):18-28, 2008.
37. Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B, et al. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol* 27(11):967-971, 2013.

## Eficácia da duloxetina nos tratamentos da dor neuropática e da fibromialgia

Cochrane Database Systematic Review 1:CD007115, 2014

Londres, Reino Unido

A dor é um sintoma comum nas doenças que acometem os nervos periféricos. Dor neuropática é aquela que ocorre por consequência direta de lesão ou de doença que afeta o sistema somatossensitivo.<sup>1</sup> A neuropatia periférica dolorosa crônica atinge, respectivamente, 16.2% e 4.9% dos indivíduos com e sem diabetes.<sup>2</sup>

A duloxetina é um novo fármaco antidepressivo que inibe, de forma relativamente balanceada, as recaptações de serotonina e de noradrenalina.<sup>3</sup> Essa ação faz da duloxetina um bom modulador da dor,<sup>4,6</sup> pois aumenta a transmissão nas vias descendentes fisiológicas antinociceptivas e com isso diminui a transmissão nociceptiva aferente nas vias dolorosas ascendentes de dor.<sup>5</sup> Sua ação analgésica independe de seus efeitos antidepressivos.<sup>5,7</sup>

O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar os benefícios e riscos da duloxetina nos tratamentos da neuropatia dolorosa e dos diferentes tipos de dor crônica.<sup>5</sup>

Foram incluídos estudos clínicos randomizados e duplos-cegos com a duloxetina nos tratamentos da neuropatia dolorosa, da dor neuropática crônica, da dor crônica sem causa identificada ou da fibromialgia.<sup>5</sup> Foram excluídos pacientes em que a dor crônica não fosse neuropática.<sup>5</sup>

O desfecho primário foi a melhora da dor em curto prazo (até 12 semanas) em avaliação por escalas de intensidade de dor. A melhora da dor foi considerada quando seu alívio surgiu em porcentagem  $\geq 50$ , considerando a escala numérica.<sup>5</sup> Os desfechos secundários incluíram alívio da dor em longo prazo ( $> 12$  semanas), melhora da dor  $\geq 30\%$ , aprimoramento  $\geq 30\%$  da qualidade de vida, avaliação por impressão global de mudança clínica relatada pelo paciente (PGIC).<sup>5</sup> Também foi analisada a incidência de eventos adversos (EA).<sup>5</sup>

Foram incluídos 18 estudos nesta revisão, com um total de 6407 pacientes. Oito estudos ( $n = 2728$ ) avaliaram a

duloxetina no tratamento da neuropatia diabética periférica dolorosa; seis estudos ( $n = 2249$ ) em pacientes com fibromialgia; três estudos ( $n = 1382$ ) em pacientes com dor no contexto de transtorno depressivo maior (TDM) sem diagnóstico alternativo conhecido; e um estudo ( $n = 48$ ) em pacientes com dor neuropática central.<sup>5</sup>

Em cinco estudos que utilizaram o desfecho primário desta revisão, o risco relativo (RR) de melhora  $\geq 50\%$  da dor foi de 1.53 (intervalo de confiança [IC]: 1.19-1.96) com duloxetina em qualquer dose (de 20 a 120 mg/dia), em comparação ao placebo.<sup>5,8-12</sup> A duloxetina foi significativamente melhor que o placebo nas doses 40 mg, 60 mg e 120 mg/dia, mas não com 20 mg/dia (RR: 1.43; IC 95%: 0.98-2.09)<sup>5</sup>. Não foi observado efeito dose-dependente.<sup>5</sup>

Houve semelhança entre os resultados para melhora da dor nos parâmetros maiores ou iguais a 30% e a 50% (RR de melhora: 1.45; IC 95%: 1.30-1.63), verificando-se alívio significativo com duloxetina nas doses de 40, 60 e 120 mg/dia.<sup>5,9-13</sup>

Em relação à qualidade de vida, avaliada pelo questionário SF-36, houve melhora significativa, em comparação ao placebo, com as doses de 60 e 120 mg/dia.<sup>5</sup> O mesmo ocorreu com os valores da escala PGIC (*Patient Global Improvement Change Scale*) e do Inventário Breve de Dor (BPI), com a dose 20 mg/dia, sempre em comparação ao placebo.<sup>5</sup>

Um único estudo comparou a duloxetina (titulada até 60 mg/dia) com a amitriptilina (titulada até 50 mg/dia), porém apenas 65% e 48% dos pacientes atingiram a dose-alvo da duloxetina e da amitriptilina, respectivamente. O alívio da dor  $\geq 50\%$  foi atingido por 59% e 55% dos pacientes dos grupos “duloxetina” e “amitriptilina”, nessa ordem.<sup>15</sup>

Seis estudos controlados avaliaram a duloxetina no tratamento da dor na fibromialgia.<sup>16-21</sup> A melhora da dor  $\geq 50\%$  após 12 semanas foi significativamente mais frequente com a duloxetina 60 mg/dia (RR: 1.57; IC 95%: 1.20-2.06;  $n = 528$ ) e 120 mg/dia (RR: 1.69; IC 95%: 1.40-2.03;  $n = 1234$ ) do que com o placebo.<sup>5</sup> A duloxetina 20 mg/dia teve efeito semelhante ao do placebo.<sup>5</sup>

A melhora da dor  $\geq 50\%$  após 28 semanas foi significativamente mais comum com a duloxetina do que com o placebo (RR: 1.40; IC 95%: 1.09-1.79), sem diferenças entre 60 e 120 mg/dia.<sup>5</sup>

A duloxetina também se associou a maior número de pacientes com melhora da dor  $\geq 30\%$  (RR: 1.38; IC 95%: 1.22-1.56;  $n = 1673$ ), porém esse efeito foi observado apenas com 60 mg/dia (RR: 1.52; IC 95%: 1.24-1.85;  $n = 528$ ) e 120 mg/dia (RR: 1.46; IC 95%: 1.26-1.69;  $n = 1020$ ). Não houve diferenças entre a duloxetina 20 mg ou 30 mg/dia e o placebo.<sup>5</sup>

Em relação à qualidade de vida e levando-se em conta a comparação com o placebo, houve melhora significativa do componente mental com duloxetina 30, 60 e 120 mg/dia, do componente dor corporal com 60 e 120 mg/dia e do componente físico com 120 mg/dia.<sup>5</sup>

Três estudos ( $n = 1023$ ) avaliaram a dor em pacientes com TDM e demonstraram que, comparada ao placebo, a duloxetina 60 mg/dia se associa à proporção significativamente maior de pacientes que atingem melhora da dor  $\geq 50\%$  (RR: 1.37; IC 95%: 1.19-1.59).<sup>24-26</sup> Resultado semelhante foi observado em relação ao alívio da dor  $\geq 30\%$  (RR: 1.27; IC 95%: 1.15-1.40).<sup>22-24</sup>


Houve apenas um estudo pequeno que incluiu 48 pacientes e que não conseguiu mostrar efeito da duloxetina no alívio da dor, embora tenha sido observada melhora na Impressão Clínica Global de Melhora (PGI-I) com a duloxetina, em comparação ao placebo (RR: 2.75; IC 95%:

1.02-7.44).<sup>25</sup> Também foi observada melhora da alodínia.<sup>25</sup>

Os EA foram avaliados conjuntamente. Aqueles graves foram infrequentes e com incidências semelhantes com duloxetina (qualquer dose) e placebo. Foram 42 eventos em 2785 pacientes tratados com duloxetina e 39 eventos em 2191 indivíduos do grupo “placebo”; RR: 0.85; IC 95%: 0.53-1.25).<sup>5</sup>

Os EA menos graves foram frequentes, tanto com a duloxetina (2033 eventos em 2796 pacientes), como com o placebo (1530 eventos em 2462 indivíduos; RR: 1.15; IC 95%: 1.11-1.20).<sup>5</sup> Os EA mais comuns foram náuseas, boca seca, tontura, sonolência, sudorese e rinite; ainda, eles foram mais comuns com 120 mg/dia do que com 60 mg/dia.<sup>5</sup>

A duloxetina nas versões 60 mg/dia e 120 mg/dia é eficaz nos tratamentos da dor neuropática diabética, da fibromialgia e da dor associada a sintomas depressivos.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/pdf/tc\\_me237\\_80818.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/tc_me237_80818.pdf)

#### Referências bibliográficas

- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70(18):1630-1635, 2008.
- Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabetic Med* 21(9):976-982, 2005.
- Scheussler B. What do we know about duloxetine's mode of action? Evidence from animals to humans. *BJOG* 113(Suppl 1):5-9, 2006.
- Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol* 25(6):871-880, 2001.
- Lunn MP, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD007115, 2014.
- Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP, Detke MJ, Iyengar S. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. *Curr Pharm Des* 11(12):1475-1493, 2005.
- Perahia DG, Pritchett YL, Desai D, Raskin J. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: analgesic or antidepressant effect? *Int Clin Psychopharmacol* 21(6):311-317, 2006.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116(1-2):109-118, 2005.
- Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicentre trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 6(5):346-356, 2005.
- Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 67(8):1411-1420, 2006.
- Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)* 123(22):3184-3192, 2010.
- Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving painful diabetic neuropathic pain: results of a randomized controlled trial in Japan [A superiority study of LY248686 versus placebo in the treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain]. *J Diabetes Investig* 2(2):132-139, 2011.
- Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, et al. Efficacy and safety of the  $\alpha_2$  neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain [Safety and efficacy study in subjects with diabetic neuropathic pain]. *Pain* 153(4):862-868, 2012.
- Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBODN study” - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 154(12):2616-2625, 2013.
- Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 34(4):818-822, 2013.
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 50(9):2974-2984, 2004.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 119(1-3):5-15, 2005.
- Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible

dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 37(12):2578-2586, 2010.

19. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain* 28(9):775-781, 2012.

20. Chappell AS, Bradley LA, Wiltz C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 30(1):91-102, 2009.

21. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month randomized double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 136(3):432-444, 2008.

22. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Hann D, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study. *Curr Med Res Opin* 27(10):1859-1867, 2011.

23. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Marangell LB. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Curr Med Res Opin* 27(10):1849-1858, 2011.

24. Brecht S, Courteuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desai D, Raskin J, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 68(11):1707-1716, 2007.

25. Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 152(2):267-273, 2011.

## Transtorno bipolar: eficácia do divalproato na mania aguda

Scottish Intercollegiate Guidelines Network



Glasgow, Escócia

O transtorno bipolar pode comprometer a qualidade de vida de indivíduos de todas as idades e configura um quadro de diagnóstico e tratamento difíceis, que necessita ser seguido de perto. O divalproato de sódio, empregado em monoterapia ou em combinação com outros estabilizadores do humor, é eficaz e versátil no controle dos sintomas agudos e na prevenção de recidivas em adultos e jovens com transtorno bipolar.

O transtorno bipolar (TB) tem prevalência aproximada de 1.3% na população geral e já é considerado um distúrbio relativamente frequente, com maior incidência na segunda e na terceira décadas de vida, mas que pode se manifestar em qualquer idade. O TB pode comprometer, de forma cíclica, e algumas vezes intensamente, a qualidade de vida dos pacientes e sua capacidade profissional.<sup>1</sup> Durante os períodos de eutímia, os indivíduos podem apresentar piora do funcionamento psicossocial,<sup>2</sup> e estima-se que 60% dos pacientes com TB tipo I exibam comprometimento profissional e social ou apresentem sintomas subclínicos após as fases agudas.<sup>2</sup> As formas mais graves desse

transtorno acometem homens e mulheres com a mesma frequência.<sup>1</sup>

Atualmente existem dois critérios para o diagnóstico do TB1: o que está definido na 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (CID-10) e o da 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-V) da Associação Americana de Psiquiatria. Ambos consideram o TB em categorias diagnósticas equivalentes, porém o último contempla duas formas do transtorno: o TB tipo I e o TB tipo II (Tabela 1).

Os TBs se caracterizam por episódios repetidos de alterações profundas do estado de humor ou do nível de atividade, seja com mania ou hipomania –com aumento significativo do humor, da energia e da atividade–, seja com depressão –situação oposta, em que predomina a redução do humor e da atividade.<sup>1</sup> Uma porcentagem menor de pacientes com características semelhantes quanto a antecedentes familiares, personalidade pré-mórbida e idade de início apresenta apenas episódios de mania; estes também são incluídos entre os pacientes com TB1. Em algumas ocasiões, os indivíduos com episódios chamados de mistos preenchem de maneira simultânea os critérios de mania ou depressão por quase todos os dias durante pelo menos uma semana.<sup>1</sup>

Freqüentemente, a identificação do TB pode ser difícil durante os primeiros episódios de alteração do humor, e até metade dos diagnósticos de depressão pode levar à indicação de TB ao longo do tempo.<sup>1</sup>

Trata-se de doença com evolução altamente imprevisível, em que 90% dos pacientes apresentam recidivas após um episódio de mania,<sup>1</sup> enquanto outros –entre 10% e 15%– exibem ciclos rápidos, com mais de três episódios de mania por ano, e intervalos de remissão parcial ou completa, ou inversão da polaridade dos sintomas (ciclos mania/depressão).<sup>1</sup>

Com duração média de quatro meses,<sup>1</sup> os episódios de mania geralmente se iniciam subitamente e, embora com frequência apareçam após um evento traumático, sua presença não é essencial para o diagnóstico.<sup>1</sup> Com o tempo, os períodos de remissão podem ser mais curtos e, conforme o avançar da idade do paciente, os estados depressivos se tornam mais comuns e tendem a ser mais longos.<sup>1</sup>

Para os pacientes que apresentam episódio de mania ou misto, o objetivo principal do tratamento é o controle dos sintomas, para que possam ser retomadas as funções psicossociais habituais.<sup>2</sup> O controle precoce da agitação, da agressividade e da impulsividade é especialmente importante para garantir a segurança do paciente e de pessoas próximas.<sup>2</sup> Embora o lítio, o valproato de sódio e os antipsicóticos típicos e atípicos tenham sido utilizados durante muito tempo no tratamento agudo da mania, sabe-se agora que o início de ação destes últimos é mais rápido, em comparação com o do lítio.<sup>2</sup> Assim, diretrizes escocesas, publicadas em 2005, recomendam a administração oral de valproato apenas em combinação com antipsicóticos em pacientes com mania aguda, reservando-se o lítio para situações em que não haja necessidade de controle imediato da hiperatividade ou de comportamentos de risco.<sup>1</sup>

De forma semelhante, as diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP*) consideram o uso do valproato na mania aguda, com ou sem sintomas de psicose, com nível de evidência A e grau de recomendação I.<sup>3</sup>

Tabela 1. Critérios diagnósticos do transtorno bipolar.

CID 10	DSM-5
<p><b>Hipomania</b> Pelo menos quatro dias de elevação do humor ou irritabilidade persistente e pelo menos três das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento da energia e da atividade</li> <li>• sociabilidade aumentada</li> <li>• loquacidade aumentada</li> <li>• comportamento irresponsável</li> <li>• aumento da energia sexual</li> <li>• diminuição da necessidade de sono e dificuldade de concentração</li> </ul> <p>Os sintomas não interrompem a atividade profissional e não são acompanhados de delírio nem alucinações.</p>	<p><b>Hipomania</b> A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, ou irritável, e aumento anormal e persistente da atividade ou da energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos, presente na maior parte do dia, quase todos os dias. B. Durante o período de perturbação do humor, três (ou mais) dos sintomas do critério B para episódio de mania (quatro se o humor é apenas irritável). C. O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo. D. A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas. E. O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo no funcionamento social ou profissional ou de necessitar internação hospitalar. Existindo características psicóticas, o episódio é de mania. F. O episódio não é atribuível a efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra doença.</p>
<p><b>Mania sem sintomas psicóticos</b> Período mínimo de uma semana (ou menor, se houver necessidade de internação hospitalar) de elevação do humor ou irritabilidade e pelo menos três das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atividade aumentada</li> <li>• perda da inibição social normal</li> <li>• aumento da autoestima</li> <li>• diminuição da necessidade de sono</li> <li>• aumento da energia ou indiscrição sexual</li> <li>• distração fácil ou alterações constantes de planos</li> </ul> <p><b>Mania com sintomas psicóticos</b> Os mesmos sintomas mais delírio ou alucinações. A atividade motora ou a volatidade de ideais são tão pronunciadas que o indivíduo pode não se comunicar com o seu entorno de forma habitual.</p>	<p><b>Mania</b> A. Um período de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se houver necessidade de internação hospitalar). B. Durante o período de perturbação do humor, três ou mais dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável): 1. Autoestima inflada ou grandiosidade. 2. Redução da necessidade de sono. 3. Maior loquacidade que a habitual ou pressão para continuar falando. 4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados. 5. Distração 6. Aumento da atividade dirigida ou agitação psicomotora. 7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências prejudiciais. C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou de necessitar internação hospitalar para prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas. D. O episódio não é atribuível a efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra doença.</p>
<p><b>Transtorno bipolar Tipo I</b> Múltiplos episódios de mania ou hipomania ou episódio de mania/hipomania e depressão.</p>	<p><b>Transtorno bipolar Tipo I</b> Distúrbio de humor em que se verifica a ocorrência de pelo menos um episódio de mania, que pode ter sido precedido ou sucedido por episódios de hipomania ou depressão. <b>Tipo II</b> Distúrbio de humor recorrente, constituído por um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio de hipomania.</p>
<p><b>Episódios mistos</b> Pacientes que tiveram pelo menos um episódio prévio de mania, hipomania, depressão ou misto e que apresentam uma combinação de mania e depressão ou alternam rapidamente seus sintomas.</p>	<p><b>Episódios mistos</b> Pelo menos três dos seguintes sintomas durante a maioria dos dias do episódio atual de mania/hipomania: 1. Disforia proeminente ou humor deprimido. 2. Redução do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades. 3. Retardo psicomotor quase todos os dias. 4. Fadiga ou perda de energia. 5. Sentimento de menos-valia ou de culpa excessiva ou inapropriada. 6. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.</p>

Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.



Episódio depressivo	Episódio Depressivo Maior
<p>Pelo menos duas semanas de diminuição do humor, da atividade e da energia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fadiga fácil</li> <li>• sentimentos de culpa</li> <li>• alteração do sono e do apetite</li> <li>• perda do interesse</li> <li>• perda do prazer</li> <li>• despertar precoce e piora dos sintomas pela manhã</li> <li>• perda do apetite e/ou peso e redução da libido</li> </ul>	<p>A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas durante duas semanas; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias (em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável).</li> <li>2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias.</li> <li>3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta; redução ou aumento no apetite quase todos os dias.</li> <li>4. Insônia ou hipersonia quase diária.</li> <li>5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias.</li> <li>6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.</li> <li>7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias.</li> <li>8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias.</li> <li>9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.</li> </ol> <p>Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p> <p>O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra doença.</p>

Desenvolvido inicialmente como um fármaco anticonvulsivante, o valproato teve os primeiros estudos para o tratamento da mania aguda realizados na década de 60. Foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) com essa finalidade em 1995, após a publicação de diversos estudos durante a década de 90.<sup>4</sup> O valproato foi incluído como estabilizador do humor junto com o lítio e a carbamazepina;<sup>3</sup> os três possuem ampla gama de ação, seja no tratamento agudo do TB, seja como profilaxia de novos episódios, diferenciando-se dos antipsicóticos, como a clorpromazina ou o haloperidol, que têm ação limitada aos episódios de mania aguda.<sup>3</sup>

Embora o mecanismo de ação exato do valproato não seja conhecido, é sabido que ele aumenta os níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro e suprime o impulso neuronal repetido pela inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes.<sup>5</sup> Utilizado em monoterapia ou associado a outros fármacos, o valproato tem amplo espectro de ação.<sup>4</sup>

As formulações de liberação prolongada do divalproato apresentam biodisponibilidade de 81% a 89% e menor flutuação dos níveis sanguíneo e de intolerância gástrica, em comparação com as outras formulações do valproato.<sup>7</sup>

Provavelmente, o componente terapêutico seja o íon valproato ou o ácido valproico, que atravessa a barreira hematoencefálica; no entanto, existem diferenças farmacocinéticas e de tolerabilidade entre os diferentes sais do ácido valproico.<sup>1</sup> O divalproato de sódio parece atingir mais rapidamente níveis plasmáticos elevados e está associado a menos efeitos adversos que as outras

formulações; certamente, quase a totalidade das evidências da eficácia do valproato na mania é proveniente de estudos com o divalproato.<sup>1</sup> Particularmente, a formulação de liberação prolongada permite a dose única diária, apresenta menor variação pico-vale da concentração plasmática e propicia melhor tolerabilidade gástrica.<sup>7</sup>

Em estudo randomizado e duplo-cego que incluiu pacientes com mania hospitalizados, o divalproato e o lítio foram significativamente superiores ao placebo na redução dos sintomas de mania aguda em três semanas ( $p < 0.05$ ), e a melhora foi observada tanto pelos médicos como pelos familiares dos pacientes.<sup>6</sup> Por outro lado, diferentemente do lítio –o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da mania aguda–, o valproato se associou à melhora dos sintomas de mania aguda ou hipomania de forma independente de episódios prévios de depressão.<sup>6</sup> Assim, ao mesmo tempo em que o lítio apresentou eficácia moderada em pacientes com um ou dois episódios depressivos prévios, sua eficácia não foi superior à do placebo nos pacientes com três ou mais episódios de depressão (Figura 1); ou seja, a eficácia do lítio se aproxima da obtida com placebo à medida que os episódios de depressão prévios se tornam mais frequentes.<sup>6</sup>

De forma semelhante, embora de maneira menos importante, a marca de doze ou mais episódios prévios de mania também foi preditora de má resposta ao tratamento profilático com lítio, diferentemente do que se observou com divalproato.<sup>8</sup> Um estudo realizado por Swann e cols.<sup>8</sup> mostrou que, em pacientes hospitalizados, em nenhum dos casos a falta de resposta ao tratamento foi decorrente de episódios mistos ou de ciclos rápidos, e os episódios de mania ou depressão pareceram ser –pelo menos parcialmente– independentes.<sup>8</sup>

Em estudos cegos em pacientes com mania, o valproato teve eficácia semelhante à da olanzapina –um antipsicótico recomendado para quadros agudos– e superior à da carbamazepina –outro estabilizador do humor.<sup>6</sup> Além disso, os pacientes que receberam valproato apresentaram melhora mais rápida e significativa nas escalas utilizadas para avaliar a gravidade dos sintomas, e precisaram de quantidade menor de medicações de resgate; a incidência de efeitos adversos nesses pacientes também foi menor do que a observada nos pacientes tratados com carbamazepina.<sup>6</sup> Em dois estudos de comparação com a olanzapina, não foi demonstrada a superioridade do divalproato,<sup>6</sup> porém este fármaco apresentou melhor perfil de efeitos adversos; por exemplo, sonolência e ganho de peso ocorreram em 47% e 25% dos pacientes tratados com olanzapina, respectivamente, enquanto os mesmos sintomas ocorreram apenas em 29% e 10% daqueles tratados com divalproato (Figura 2).<sup>5</sup>

De forma coincidente com outros estudos, exames laboratoriais mostraram que, ao contrário do que se verificou com a olanzapina –que foi associada a um aumento expressivo do colesterol total e do LDL-colesterol–, o divalproato reduziu significativamente esses parâmetros.<sup>6</sup>

Embora na prática clínica menos de 10% dos pacientes façam uso de apenas um fármaco (em média são utilizados três fármacos),<sup>3</sup> as diferentes diretrizes de tratamento para os pacientes com mania aguda recomendam que se adote apenas um fármaco como estratégia inicial, reservando a combinação de um estabilizador do humor com um antipsicótico para os casos graves ou para aqueles que não respondem ou apresentem remissão parcial dos sintomas com a monoterapia.<sup>1,3</sup>

Embora não esteja claro quanto tempo se deve esperar para adicionar uma segunda medicação, as diretrizes da WFSBP recomendam aguardar duas semanas para adicionar um segundo fármaco nos pacientes não respondedores.<sup>3</sup> O divalproato apresenta bons resultados quando utilizado em

combinação com um antipsicótico, como a olanzapina e o haloperidol, e também quando administrado com outro estabilizador do humor, como o lítio.<sup>6</sup>

Em estudo randomizado e duplo-cego, o divalproato foi administrado em associação ao haloperidol por 21 dias em pacientes com mania aguda, sendo observada uma redução significativa dos sintomas naqueles que receberam o tratamento combinado, em comparação com os que receberam apenas haloperidol; além disso, a associação de valproato possibilitou a redução da dose do haloperidol. De forma semelhante, nos pacientes que receberam um antipsicótico adicional –como a olanzapina– após o tratamento com divalproato, houve melhora significativa, em comparação com os submetidos à monoterapia ( $p = 0.003$ ).<sup>6</sup>

Por último, diversos estudos demonstraram que a combinação de fármacos estabilizadores do humor também pode ser eficaz.<sup>6</sup> Em um estudo com adolescentes que não tiveram resultados positivos com uso de lítio por quatro semanas, a associação de divalproato foi responsável por melhora em 83% dos pacientes, tanto nos que apresentavam mania como naqueles com quadros mistos.<sup>6</sup>

Em diversos estudos controlados, o divalproato de sódio se mostrou eficaz, versátil e com bom perfil de segurança no tratamento do transtorno bipolar, com ampla faixa terapêutica e altas taxas de resposta no tratamento da fase aguda da doença.

 Información adicional em [www.siicsalud.com/pdf/pc\\_divalproato2\\_d1117.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/pc_divalproato2_d1117.pdf)

#### Referências bibliográficas

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Bipolar affective disorder. A national clinical guideline 2005. Disponível em: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
2. Hirschfeld RMA, Bowden C, Gitlin MJ, et al. American Psychiatric Association Practice Guideline For The Treatment of Patients With Bipolar Disorder. Second Edition. Disponível em: [www.appi.org](http://www.appi.org)
3. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al.; Task Force on treatment guidelines for bipolar disorders. The world Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *World J Biol Psychiatry* 10(2):85-116, 2009.
4. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults. Disponível em: [www.healthquality.va.gov](http://www.healthquality.va.gov).
5. Zajecka J, Weisler R, Sachs G, et al. Comparison of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Divalproex Sodium and Olanzapine in the Treatment of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 63:1148-1155, 2002.
6. Bowden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. *J Affect Disord* 79:S9-S14, 2004.
7. Longo L. Extended-Release Divalproex Sodium for Patients With Side Effects From Delayed-Release Divalproex Sodium. *Am J Psychiatry* 162:8, 2005.
8. Swann A, Bowden C, Calabrese JR, et al. Mania: Differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. *Acta Psychiatr Scand* 101:444-451, 2000.

## Valproato de sódio e terapia farmacológica da epilepsia

Expert Opin Pharmacother 15:1543-1551, 2014.

Atenas, Grecia

A epilepsia é uma doença neurológica frequente e grave, associada a alterações psicossociais e altas taxas de morbidade e mortalidade, daí a importância de ser corretamente diagnosticada para que o paciente receba o tratamento adequado. A terapia farmacológica é fundamental para o enfrentamento dessa doença, já que o controle das convulsões está ligado à redução da morbimortalidade e à melhora da qualidade de vida. Entre os diferentes anticonvulsivantes de primeira geração, destaca-se o divalproato de sódio, que apresenta amplo espectro de ação e tem sido utilizado há mais de 35 anos. Ele se caracteriza pela combinação de múltiplos mecanismos neuroquímicos e neurofisiológicos, agindo

em diversas regiões neuronais envolvidas na geração e propagação de crises convulsivas. Além da eficácia para conter crises parciais e generalizadas, o divalproato de sódio mostrou bons resultados no tratamento de síndromes altamente refratárias, como a doença de Lennox-Gastaut e a síndrome de West. Com o desenvolvimento de novos anticonvulsivantes, estudos clínicos controlados procuraram estabelecer um paralelo entre os efeitos desses medicamentos e os do valproato de sódio no tratamento de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada.

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes, com incidência de 50.4 novos casos a cada 100 000 indivíduos/ano e prevalência de 0.5%-1.0% na população.<sup>1</sup> Afeta em especial crianças e idosos, principalmente em países em desenvolvimento.<sup>1</sup> Em todo o mundo, existem 65 milhões de pessoas com essa afecção, o que faz dela o segundo distúrbio neurológico mais comum (o primeiro é o acidente vascular cerebral), além de representar importante sobrecarga nos sistemas de saúde.<sup>2</sup> O impacto da epilepsia, estimado pelos anos de vida ajustada pela incapacidade, aumentou 30% entre 1990 e 2010 –foi maior, inclusive, que o de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, a esclerose múltipla e o Parkinson.<sup>2</sup> Do ponto de vista dos pacientes, a epilepsia se associa a um aumento significativo de outras comorbidades, entre as quais lesões, afogamento, depressão, ansiedade e tendência ao suicídio. O risco de óbito de quem sofre desse distúrbio é três vezes maior que o da população geral, em parte por morte súbita (*Sudden Unexplained Death in Epilepsy* – SUDEP).<sup>2</sup> A doença ainda está associada a uma sobrecarga oculta adicional pela estigmatização e discriminação a que os pacientes e familiares são expostos. Isolamento social, sofrimento emocional, dependência da família, redução das oportunidades de emprego e possível ocorrência de lesões aumentam as dificuldades dos indivíduos portadores desse mal.<sup>2</sup> Considerando a gravidade da epilepsia e suas consequências psicossociais, são muito importantes o diagnóstico correto e o tratamento adequado.

A epilepsia é uma doença heterogênea composta de mais de quarenta tipos de síndrome, que se classificam conforme a localização do início da convulsão. Em termos gerais, as principais categorias envolvem crises parciais, que começam em uma parte do hemisfério cerebral (mais frequentemente nos lobos temporal ou frontal), e generalizadas, com início bilateral simétrico.<sup>1,3</sup> As convulsões parciais são subdivididas em simples (sem perda da consciência), complexas (com alteração da consciência) e com generalização secundária.<sup>1</sup> Entre as de início generalizado, por sua vez, destacam-se os episódios tônico-clônicos, as crises de ausência e as convulsões mioclônicas. Essa segunda forma de epilepsia afeta de 30% a 40% dos pacientes e, na maioria dos casos, é idiopática, com surgimento por predisposição genética.<sup>4</sup> As diferentes manifestações de epilepsia ou síndromes epilépticas podem ser classificadas também de acordo com o tipo de convulsão, etiologia, idade de início padrão descritos pela eletroencefalografia.<sup>3</sup> A *International League Against Epilepsy* (ILAE) inclui ainda uma subdivisão ligada à causa subjacente, que abrange origem genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa ou desconhecida (previamente chamada de criptogênica/idiopática).<sup>5</sup>

A terapia farmacológica é fundamental para o tratamento da epilepsia, já que o controle das convulsões está associado à redução da morbidade e mortalidade, além de propiciar melhora da qualidade de vida.<sup>6</sup> Os anticonvulsivantes atuais são capazes de suprimir as crises, apresentando eficácia em 60%-70% dos pacientes, embora não alterem a tendência subjacente de gerar esses episódios. Hoje, estão disponíveis mais de vinte fármacos anticonvulsivantes, que se diferenciam quanto ao espectro anticonvulsivo, mecanismo de ação, perfil de eventos adversos e potencial de interações medicamentosas. Assim, um dos principais determinantes na escolha do medicamento é o diagnóstico correto do tipo de convulsão por avaliação clínica, neurofisiológica e exames de imagem.<sup>6</sup> A disponibilidade de muitas opções farmacológicas tem dificultado a definição sobre a terapia inicial, já que cada



fármaco oferece perfil de vantagens e limitações diverso. Entre os anticonvulsivantes de primeira linha, destaca-se, entre outros, o valproato de sódio (Tabela 1).<sup>2</sup>

**Tabela 1.** Anticonvulsivantes de escolha para o início de tratamento.

CRISES PARCIAIS	CRISES GENERALIZADAS
Carbamazepina	Lamotrigina
Lamotrigina	Topiramato
Oxcarbazepina	Valproato
Topiramato	
Valproato	

Adaptado de Schmidt D e Schachter SC. BMJ 2014<sup>2</sup>

Numerosos estudos clínicos estabeleceram que o divalproato de sódio, fármaco utilizado há mais de 35 anos, é, provavelmente, o anticonvulsivante com o maior espectro de atividade antiepiléptica para o controle dos episódios convulsivos, tanto em crianças como em adultos.<sup>3</sup> Além de ser eficaz no controle das crises parciais e generalizadas, o medicamento mostrou-se eficiente no tratamento de síndromes altamente refratárias, incluindo a doença de Lennox-Gastaut e a síndrome de West.<sup>3</sup> Em razão disso, o divalproato de sódio é útil em pacientes com convulsões mistas, que apresentam sintomas muito resistentes. Diferentemente de outros anticonvulsivantes, ele não é contraindicado em nenhum tipo de epilepsia.<sup>3</sup>

O amplo espectro anticonvulsivante do divalproato de sódio é explicado pela combinação de múltiplos mecanismos neuroquímicos e neurofisiológicos, associados à ação em diversas regiões neuronais envolvidas na geração e propagação das crises convulsivas.<sup>3</sup> Nesse contexto, o fármaco é capaz de potencializar a atividade inibitória gabaérgica por variados processos, incluindo o aumento da síntese e liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) e a retração da degradação de neurotransmissores pelo bloqueio da GABA-transaminase.<sup>3</sup> O divalproato de sódio diminui a neurotransmissão excitatória através da supressão da despolarização neuronal evocada pelo receptor glutamatérgico NMDA e da redução da síntese dos neurotransmissores glutamato e aspartato.<sup>7</sup> Em conjunto, a potencialização gabaérgica e a inibição do glutamato e do receptor NMDA explicam a proteção contra crises parciais e generalizadas, embora não esclareçam a ação contra as crises de ausência. O fármaco interage com o metabolismo do gama-hidrobutilato, um metabólito do GABA. A redução da liberação do gama-hidrobutilato induzida pelo divalproato de sódio poderia elucidar sua eficácia nas crises de ausência, considerando que tal metabolismo tem papel central nesse tipo de epilepsia. Outro mecanismo benéfico do remédio é a redução dos impulsos epileptiformes pela inibição dos neurônios com alta frequência de impulsos.<sup>7</sup>

Estudos clínicos controlados demonstraram que o divalproato de sódio tem eficácia semelhante à da etossuximida no tratamento das crises de ausência e à da carbamazepina, fenitoína e fenobarbital no controle das convulsões parciais e generalizadas tônico-clônicas.<sup>3</sup> Ele apresenta, ainda, perfil de eficácia e segurança favorável em comparação ao dos novos anticonvulsivantes, incluindo a vigabatrina e a oxcarbazepina.<sup>3</sup> É bem tolerado pelos pacientes com epilepsia – a maioria dos efeitos adversos é de intensidade leve ou moderada, com reação de hipersensibilidade pouco frequente.<sup>3</sup> O medicamento está associado a menos eventos adversos neurológicos e de

rash cutâneo quando comparado a fenitoína, fenobarbital e primidona, com perfil de segurança equivalente ao da carbamazepina.<sup>3</sup>

A escolha da terapia de primeira linha é a decisão clínica mais importante no manejo da epilepsia. O valproato de sódio representa o anticonvulsivante com o maior espectro terapêutico, sendo recomendado como tratamento de primeira linha nos casos de pacientes com crises convulsivas generalizadas recém-diagnosticadas..

 + Información adicional en [www.siiic.salud.com/pdf/pc\\_divalproato1\\_d11117.pdf](http://www.siiic.salud.com/pdf/pc_divalproato1_d11117.pdf)

#### Referências bibliográficas

- Iyer A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 15:1543-1551, 2014.
- Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 348:254, 2014.
- Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 16:669-694, 2002.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, et al. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: na unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369:1016-1026, 2007.
- Fisher RS, Cross JH, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58(4):531-542, 2007.
- Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 367:1087-1100, 2006.
- Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. *CNS Drug Ver* 9:199-216, 2003.

## Comparação da eficácia e da segurança do valproato de sódio com os parâmetros de novos anticonvulsivantes em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada

*Lancet* 369:1016-1026, 2007



Liverpool, Reino Unido

O divalproato de sódio é um anticonvulsivante com amplo espectro de ação utilizado com sucesso há mais de 35 anos no tratamento da epilepsia. Comprovou-se que esse fármaco permanece como uma opção terapêutica de primeira linha no caso de crises generalizadas ou de difícil classificação, sendo mais bem tolerado que o topiramato e mais eficiente que a lamotrigina. Em comparação com o levetiracetam, o valproato de sódio tem perfil semelhante de tolerabilidade e uma tendência a melhor controle das crises convulsivas nos pacientes com epilepsia de início recente. Ele ainda promove melhora mais acentuada das alterações eletrofisiológicas em crianças com epilepsia rolândica do que o levetiracetam.

A eficácia e a segurança do divalproato de sódio também foram confrontadas com as dos novos anticonvulsivantes de

primeira linha –lamotrigina e levetiracetam– em pesquisas clínicas controladas. O estudo SANAD comparou a eficiência a longo prazo do valproato, topiramato e lamotrigina em pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação.<sup>1</sup> O estudo foi randomizado e controlado e incluiu 716 pessoas com epilepsia recém-diagnosticada que não responderam à monoterapia e apresentaram recidiva após a descontinuação do tratamento prévio. Os pacientes foram randomizados para receber os três medicamentos.<sup>1</sup> Os desfechos primários foram o tempo até o insucesso terapêutico, definido por abandono do tratamento devido ao controle inadequado das crises convulsivas; a presença de eventos adversos ou a associação de um segundo anticonvulsivo; e o tempo até atingir um ano de remissão das crises convulsivas. Já os objetivos secundários foram o tempo até atingir dois anos de remissão e a frequência de eventos adversos.<sup>1</sup>

A análise do tempo até o insucesso terapêutico mostrou que o valproato é a melhor opção no caso de pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação. A probabilidade de eles permanecerem em tratamento foi significativamente superior com o valproato em relação ao topiramato (Figura 1).<sup>1</sup>

A pesquisa ainda comprovou que a lamotrigina é significativamente inferior ao valproato em termos de abandono do tratamento por controle inadequado, com taxa de insucesso terapêutico da quale fármaco duas vezes maior que a do valproato (risco relativo [RR]: 1.95; intervalo de confiança [IC] 95%: 1.28-2.98).<sup>1</sup> Uma subanálise dos achados do estudo SANAD, incluindo apenas pacientes com diagnóstico de epilepsia generalizada, demonstrou que a superioridade do valproato foi ainda mais acentuada em comparação ao topiramato e à lamotrigina.<sup>1</sup>

Em seguimento de quatro anos, uma alta taxa de pacientes (> 80%) do estudo SANAD apresentou remissão das crises convulsivas por pelo menos um ano.<sup>1</sup> Na análise por intenção de tratar, observou-se que as taxas de remissão em um ano foram significativamente superiores com o valproato em contraposição à lamotrigina.<sup>1</sup> A análise por protocolo mostrou que o valproato de sódio tem eficácia superior à da lamotrigina e do topiramato.<sup>1</sup>

Em termos de tolerabilidade, o valproato obteve melhores resultados que o topiramato.<sup>1</sup> A porcentagem de pacientes que apresentaram pelo menos um evento adverso foi numericamente superior no grupo topiramato (45%) em comparação ao grupo lamotrigina (37%) e ao valproato (36%).<sup>1</sup> Os principais efeitos prejudiciais relatados foram cansaço/fadiga, sintomas psiquiátricos (mais frequentes com o topiramato), ganho de peso (associado ao valproato) e rash cutâneo (especialmente com a lamotrigina).<sup>1</sup> Por esses achados, os autores concluíram que o valproato deve ser considerado a primeira opção terapêutica em pessoas com crises generalizadas ou epilepsia não classificada, devido à sua melhor tolerabilidade, em comparação ao topiramato, e maior eficácia, em comparação à lamotrigina.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, os estudos clínicos se concentraram na comparação da eficácia e da segurança entre o valproato e o levetiracetam, um novo anticonvulsivante que tem mecanismo de ação único e amplo espectro, incluindo crises parciais e generalizadas.<sup>2</sup> Nesse contexto, o grupo de estudo KOMET (*Keppra versus Older Monotherapy in Epilepsy Trial*) confrontou a eficiência do levetiracetam com a do valproato de sódio de liberação prolongada em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada.<sup>2</sup> A pesquisa foi randomizada e aberta e incluiu 696 pessoas, que receberam levetiracetam ou valproato de sódio, com dose inicial de 500 mg/dia.<sup>2</sup> A dose foi aumentada em duas semanas para até

1000 mg/dia de um dos fármacos, sendo permitidos aumentos posteriores até a dose máxima de 3000 mg/dia de levetiracetam ou 200 mg/dia de valproato de sódio, caso não houvesse controle das convulsões com doses menores.<sup>2</sup> O desfecho primário envolveu o tempo até o abandono do tratamento. O tempo até a primeira crise convulsiva e a taxa de ausência de crises em seis e doze meses foram objetivos secundários do estudo.<sup>2</sup> A tolerabilidade às terapias foi avaliada pelo registro de eventos adversos relacionados ao tratamento e pela intensidade/gravidade desses episódios.<sup>2</sup> Consideraram-se efeitos adversos graves aqueles que afetaram a capacidade do paciente de trabalhar ou de realizar atividades cotidianas, além dos que tiveram consequências clínicas. Já muito graves foram considerados os que resultaram em óbito, internação hospitalar ou incapacidade persistente ou significativa.<sup>2</sup>

Entre os pacientes incluídos, 65,8% apresentaram crises convulsivas generalizadas primárias.<sup>2</sup> O tempo até o abandono do tratamento foi semelhante nos grupos levetiracetam e ácido valproico (RR: 1.02; IC 95%: 0.74-1.41; p = 0.0882) (Figura 2).<sup>2</sup>

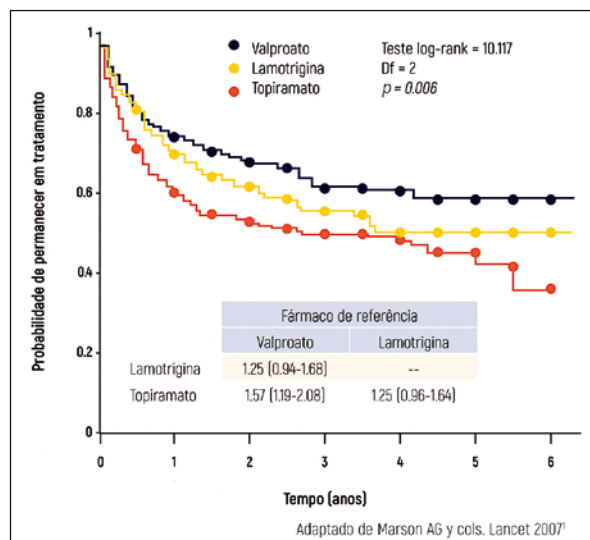


Figura 1. Estudo SANAD: tempo até o insucesso terapêutico em pacientes com epilepsia tratados com valproato, lamotrigina ou topiramato.

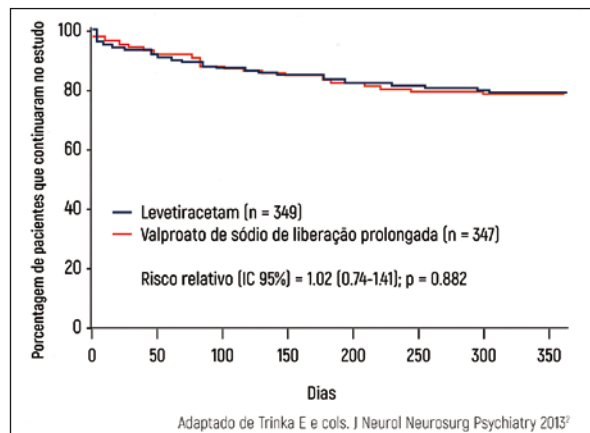
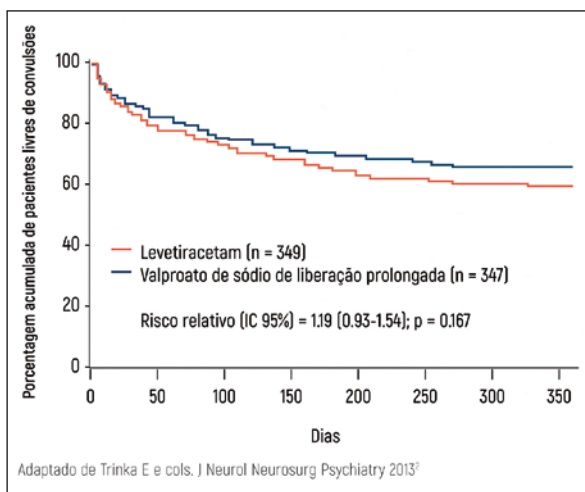
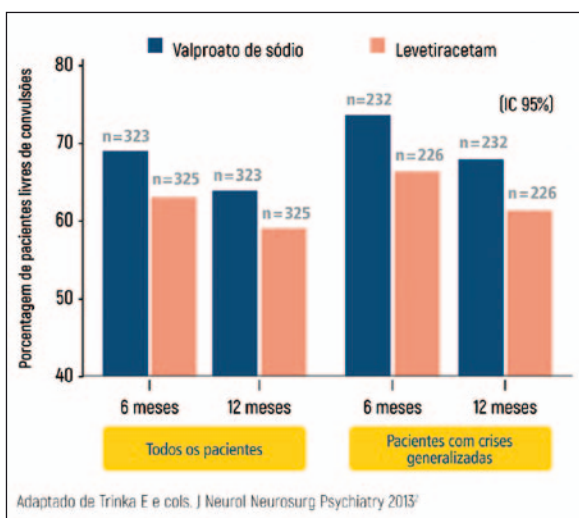


Figura 2. Estudo KOMET: tempo até a interrupção do tratamento em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com valproato de sódio ou levetiracetam.

A terapia com ácido valproico mostrou tendência de menor risco de abandono do tratamento no subgrupo de pessoas com crises generalizadas (RR: 1.16; IC 95%: 0.79-1.70).<sup>2</sup> A taxa de abandono do tratamento em seis e doze meses foi semelhante nos pacientes que receberam levetiracetam e valproato de sódio.<sup>2</sup> Embora sem atingir significância estatística, a análise do tempo até a primeira crise convulsiva favoreceu o valproato de sódio, em comparação ao levetiracetam (RR: 1.19; IC 95%: 0.93-1.54) (Figura 3).<sup>2</sup> Como resultado, a taxa de pacientes livres de convulsão em seis e doze meses foi numericamente maior com o valproato de sódio do que com o levetiracetam, tanto na análise global como no subgrupo de pacientes com crises convulsivas generalizadas (Figura 4).<sup>2</sup>



**Figura 3.** Estudo KOMET: porcentagem de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com levetiracetam ou valproato de sódio que se mantiveram livres de convulsões.



**Figura 4.** Estudo KOMET: porcentagem de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com levetiracetam ou valproato de sódio que se mantiveram livres de convulsões em seis e doze meses.

Em termos de tolerabilidade, a porcentagem de pacientes que relataram pelo menos um efeito colateral emergente do tratamento foi semelhante nos grupos valproato e levetiracetam.<sup>2</sup> Entretanto, a incidência de eventos adversos graves e muito graves foi superior no grupo levetiracetam em comparação com o grupo valproato de sódio (Tabela 1).<sup>2</sup>

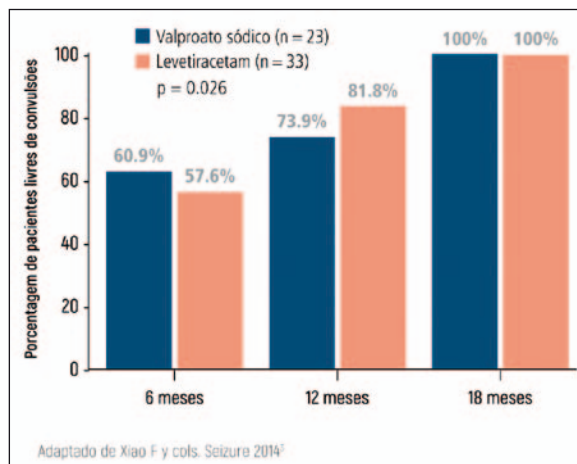
**Tabela 1.** Eventos adversos relatados por pacientes com epilepsia tratados com valproato de sódio ou levetiracetam.

TIPO DE EVENTO	LEVETIRACETAM (N = 345)	VALPROATO SÓDICO DE SÓDIO
Porcentagem de pacientes com um ou mais eventos adversos emergentes do tratamento	62.0%	66.1%
Eventos adversos que resultaram em interrupção permanente do tratamento	6.1%	4.7%
Eventos adversos relacionados com a medicação	44.1%	45.9%
Eventos adversos graves	13.3%	6.4%
Eventos adversos muito graves	11.3%	5.8%
Óbito	0.6%	0.3%

Adaptado de Trinka E y cols. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013<sup>7</sup>

Um total de 6.1% dos integrantes do grupo levetiracetam e 4.7% do grupo valproato necessitaram interromper permanentemente a medicação devido a efeitos prejudiciais (Tabela 1).<sup>2</sup> Em resumo, os achados do estudo KOMET mostraram que o levetiracetam não é superior ao valproato de sódio como terapia de primeira linha para o controle da epilepsia recém diagnosticada.<sup>2</sup> Além disso, o valproato de sódio de liberação prolongada associou-se à tendência de maior taxa de pacientes livres de eventos convulsivos e menor incidência de efeitos adversos graves e muitos graves em comparação ao anticonvulsivante levetiracetam.<sup>2</sup>

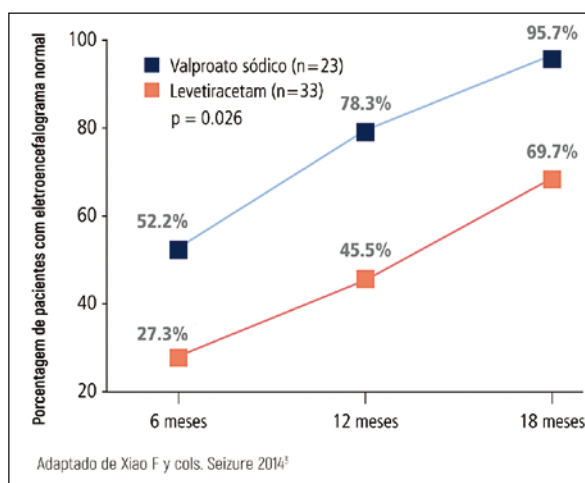
Em um estudo retrospectivo, Xiao e cols. compararam a eficácia do levetiracetam e do valproato de sódio em crianças com epilepsia benigna da infância com pontas centro temporais (EBIPCT), também chamada de epilepsia rolândica.<sup>3</sup> Essa é a síndrome epiléptica mais frequente na infância e se caracteriza por crises parciais que ocorrem preferencialmente durante o sono.<sup>4</sup> A manifestação clássica é marcada por movimentos clônicos hemifaciais que podem ser precedidos de sintomas somatossensoriais nos lábios, língua e bochechas, ocasionalmente associados a movimentos clônicos dos membros superior e inferior



**Figura 5.** Porcentagem de crianças com epilepsia rolândica (EBIPCT) livres de crises convulsivas com o tratamento com valproato de sódio ou levetiracetam.

ipsilaterais.<sup>4</sup> Embora esse quadro neurológico tenha evolução benigna, com remissão espontânea antes dos 16 anos de idade, a recidiva das crises convulsivas, associada ao desenvolvimento de disfunção neuropsicológica e anomalias do comportamento, determina a importância da profilaxia com anticonvulsivantes.<sup>3</sup> Foram incluídas 56 crianças com EBIPCT típica, que receberam monoterapia com levetiracetam ou valproato de sódio durante dezoito meses.<sup>3</sup> Os pacientes passaram por avaliação semestral que incluiu videoeletroencefalografia, estimativa do número de crises convulsivas e registro de possíveis eventos adversos.<sup>3</sup> Os desfechos primários do estudo foram a taxa de controle completo das convulsões, a normalização do eletroencefalograma e o perfil de efeitos adversos.<sup>3</sup>

Tanto o valproato de sódio como o levetiracetam se mostraram eficazes na prevenção da EBIPCT, já que todas as crianças incluídas atingiram a remissão das crises convulsivas em dezoito meses de terapia (Figura 5).<sup>3</sup> Contudo, houve maior porcentagem de crianças tratadas com o valproato de sódio que apresentaram normalização do eletroencefalograma, em comparação com as que receberam levetiracetam (Figura 6).<sup>3</sup>



**Figura 6.** Porcentagem de crianças com epilepsia rolândica (EBIPCT) que atingiram normalização do eletroencefalograma com o tratamento com valproato de sódio ou levetiracetam.

O estudo ainda constatou que ambos os fármacos são bem tolerados pelas crianças.<sup>3</sup> Em dezoito meses, não se observaram eventos adversos hematológicos, bioquímicos ou comportamentais; nenhum paciente teve piora das crises convulsivas.<sup>3</sup> No grupo levetiracetam, ocorreram episódios transitórios de tontura e sonolência em 18.2% e irritabilidade em 5.4% das crianças.<sup>3</sup> Os eventos adversos relatados com o levetiracetam foram leves e transitórios, sem a necessidade de interrupção do tratamento. O uso de valproato de sódio associou-se a sonolência leve (17.4%) e discreto ganho de peso (4.3%).<sup>3</sup> Esses efeitos adversos não interferiram nas atividades diárias da vida das crianças, motivo pelo qual não houve necessidade da interrupção do medicamento.<sup>3</sup> Resumindo, tanto o valproato de sódio quanto o levetiracetam são bem tolerados e eficazes no controle das crises convulsivas em crianças com epilepsia rolândica, embora o valproato de sódio de liberação

prolongada tenha se associado a uma melhora mais acentuada das anomalias eletrofisiológicas.

Diversos estudos clínicos controlados compararam a eficácia e a tolerabilidade desse fármaco e de novos anticonvulsivantes, incluindo o topiramato, a lamotrigina e o levetiracetam. O estudo SANDA demonstrou que o valproato de sódio é mais bem tolerado do que o topiramato e mais eficiente que a lamotrigina em pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação. Por sua vez, o estudo KOMET atestou que o valproato de sódio apresenta tendência de melhor controle das crises convulsivas de pacientes com crises generalizadas ou parciais, além de perfil de tolerabilidade comparável ao do levetiracetam.

Información adicional en [www.siicsalud.com/pdf/pc\\_divalproato1\\_d1117.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/pc_divalproato1_d1117.pdf)

#### Referências bibliográficas

1. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, et al. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369:1016-1026, 2007.
2. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kalviainen R, Marovac J, Duncan B, et al. KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1138-1147, 2013.
3. Xiao F, An D, Deng H, Chen S, Ren J, Zhou D. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Seizure* 23:756-761, 2014.
4. Ibanez Mico S, Casas Fernandez C, Alarcon Martinez H, Martinez Salcedo E, Valera Parraga F. Rolandic epilepsy clinical variants and their influence on the prognosis. *Neurologia* 27:212-215, 2012.
10. Fisher RS, Cross JH, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 58(4):531-542, 2017.



## Dor crônica

A duloxetina está indicada no tratamento da dor crônica associada à fibromialgia, à dor neuropática periférica diabética, à dor lombar e à osteoartrite de joelho.<sup>12,16</sup> Até 50% dos pacientes com diabetes irão apresentar neuropatia periférica, que se manifesta por dor neuropática em aproximadamente um terço dos casos. Estudos randomizados e controlados, além de análises conjuntas de estudos e meta-análises, demonstraram a eficácia da duloxetina no alívio dessa dor, além de reduzir a necessidade do uso de analgésicos.<sup>7,16</sup>

A fibromialgia é uma doença caracterizada por dor generalizada, fadiga, distúrbios do sono e depressão, e que está presente em aproximadamente 2% da população adulta. Uma análise *post-hoc* de estudos duplos-cegos e controlados mostrou que a duloxetina se associa à melhora da dor e da capacidade funcional desses pacientes. Foi demonstrado que a duloxetina tem papel analgésico direto nesses pacientes e ainda promove melhora por seus efeitos sobre o humor.<sup>16</sup>

A dor lombar é altamente prevalente, ocorrendo em 25% dos indivíduos nos últimos três meses. Até um terço desses pacientes irão apresentar dor lombar crônica persistente, causando limitações importantes na vida diária.<sup>17</sup> Nesses indivíduos, o tratamento com duloxetina se associa à melhora da dor e redução da incapacidade.<sup>15</sup> O alívio da dor com duloxetina é independente da melhora dos sintomas depressivos.<sup>16</sup>

A osteoartrite é uma doença degenerativa articular que acomete principalmente os joelhos, causando dor, rigidez e perda progressiva da função. O tratamento da doença inclui medidas não farmacológicas, farmacológicas e, em alguns casos, cirurgia. Entre as medidas não farmacológicas, destaca-se a manutenção de peso adequado, evitar exercícios de alto impacto (como corrida ou saltos) e praticar atividades de baixo impacto (como natação ou ciclismo).<sup>18</sup> O tratamento farmacológico com duloxetina se associa à melhora da dor, como demonstrado em estudos clínicos randomizados e controlados.<sup>11</sup>

### Duloxetina

A duloxetina é um antidepressivo com duplo mecanismo de ação, promovendo inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina, o que resulta em ações antidepressiva, ansiolítica e moduladora da dor.<sup>1</sup> Diversos estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo, demonstraram sua eficácia no tratamento em curto e longo prazo do transtorno depressivo maior, estando ela associada a altas taxas de resposta e remissão, inclusive em idosos.<sup>2,12-14</sup> A duloxetina ainda se mostrou eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada em diversos estudos.<sup>15,19</sup> Uma das vantagens da duloxetina e seu excelente perfil de segurança e tolerabilidade. A duloxetina não está associada a aumento do risco de suicídio<sup>20</sup> e, por não apresentar afinidade significativa por receptores histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos ou muscarínicos, associa-se a raros e pouco relevantes efeitos adversos.<sup>1-3</sup>

### Duplo mecanismo de ação

A duloxetina é um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina que exerce suas ações antidepressiva, ansiolítica e moduladora da dor a partir da potencialização serotoninérgica e noradrenérgica no sistema nervoso central.<sup>1</sup> A duloxetina não tem afinidade significativa por receptores histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos ou muscarínicos, resultando em bom perfil de segurança.<sup>1,2</sup>

### Melhora de sintomas dolorosos

A duloxetina se mostrou eficaz na redução dos sintomas físicos, especialmente daqueles dolorosos, tanto em avaliação baseada em escalas de depressão, como em avaliação por escalas específicas de dor [Escala Analógica Visual (EAV), Inventário Breve de Dor (IBD)]. O mesmo vale para a dor global e nas costas, com reduções de pontuações significativamente maiores do que as obtidas com o placebo.<sup>2,3</sup> A melhora da dor pela EAV foi de até 46% em comparação à inicial.<sup>3</sup>

### Eficácia no tratamento da fibromialgia

Diversos estudos randomizados demonstraram a eficácia da duloxetina no tratamento da fibromialgia, tanto em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) concomitante, como naqueles sem essa comorbidade.<sup>4</sup> Um grande estudo multicêntrico, randomizado e controlado, com seis meses de duração e mais de 500 pacientes, mostrou melhora da fibromialgia, avaliada pelo Inventário Breve de Dor (BPI) pela escala Impressão Clínica Global de Melhora pelo Paciente (PGI-I).<sup>5</sup> Outro estudo randomizado e controlado mostrou melhora com a duloxetina também no Questionário do Impacto da Fibromialgia, além do BPI.<sup>6</sup>

### Melhora da dor neuropática periférica diabética

Um estudo randomizado e controlado com placebo mostrou que a duloxetina se associa ao alívio da dor neuropática diabética, em comparação ao placebo, avaliado pela escala de dor de 11 pontos de Likert.<sup>7</sup> Ainda, o emprego de duloxetina se associou à redução do uso de analgésicos para controle da dor. De forma importante, em pacientes diabéticos que fazem uso de múltiplos fármacos, a duloxetina se associa a maior aderência terapêutica do que outros fármacos recomendados para a dor neuropática, como a gabapentina ou a pregabalina.<sup>8</sup>

### Alívio da dor lombar crônica

Um estudo randomizado e controlado com 458 pacientes mostrou melhora da dor lombar crônica com a duloxetina, em comparação ao placebo ( $p = 0.0026$ ), além de redução da incapacidade, avaliada pelo Questionário de Incapacidade de Roland-Morris ( $p = 0.04$ ).<sup>9</sup> Essa eficácia no alívio da dor lombar foi confirmada em análise conjunta de estudos controlados ( $n = 541$ ).<sup>10</sup>

### Melhora da dor associada à osteoartrite do joelho

Uma análise conjunta de dois estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo, incluiu 487 pacientes com osteoartrite do joelho tratados por 13 semanas com duloxetina ou placebo. A duloxetina se associou a uma taxa significativamente maior de respondedores do que o placebo (69.7% vs. 52.1%;  $p < 0.001$ ). Uma melhora  $\geq 50\%$  da dor foi mais frequente no grupo "duloxetina" do que no grupo "placebo" (47.4% vs. 30.9%;  $p < 0.001$ ), comprovando a eficácia da duloxetina no tratamento da dor associada a osteoartrite do joelho.<sup>11</sup>

### Eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) com elevadas taxas de resposta e remissão

A duloxetina se mostrou eficaz em diversos estudos de curto prazo controlados com placebo, em avaliação pela Escala de Depressão de Hamilton (HAMD), sendo observadas diferenças significativas, em comparação ao placebo, desde a segunda semana de tratamento. A eficácia também foi demonstrada por outras escalas (como a Escala de Depressão



de Montgomery-Asberg).<sup>2</sup> Em estudo pós-comercialização, foram observadas taxas de resposta e de remissão de 62.9% e 50.8%, respectivamente, após seis semanas de tratamento, e taxas de resposta de 89.1% e de remissão de 81.8% do TDM após um ano de tratamento.<sup>12</sup>

### Eficácia no tratamento do TDM em idosos

Estudos de curto prazo que avaliaram pacientes com idades  $\geq 65$  anos mostraram a eficácia da duloxetina no tratamento do TDM. Foram observadas maiores reduções da Escala de Depressão de Hamilton e da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) com a duloxetina do que com o placebo ( $p \leq 0.01$ ). Ainda, esses estudos demonstraram melhora cognitiva com o uso da duloxetina.<sup>13,14</sup>

### Eficácia em curto prazo no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com grande número de pacientes ( $n = 513$ ), mostrou que a duloxetina se associa à redução significativamente maior da pontuação pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) nas doses de 60 mg/dia (-12.8) e 120 mg/dia (-12.5), em comparação ao placebo (-8.4) ( $p < 0.001$ ). As taxas de resposta e remissão também foram mais frequentes com a duloxetina, em comparação ao placebo ( $p < 0.001$ ).<sup>15</sup>

### Perfil de segurança e tolerabilidade

O perfil de tolerabilidade da duloxetina é semelhante em idosos e pacientes mais jovens. O efeito adverso mais frequente são as náuseas, que são transitórias e apresentam incidência semelhante a do placebo após duas semanas de tratamento. A duloxetina não promove alteração do intervalo QTc do eletrocardiograma ou aumento clinicamente relevante da pressão arterial.<sup>3</sup>

 Informação adicional en [www.siiicsalud.com/pdf/pc\\_sb130\\_d0718.pdf](http://www.siiicsalud.com/pdf/pc_sb130_d0718.pdf)

### Referências bibliográficas

- Dhillon S. Duloxetine: A review of its use in the management of major depressive disorder in older adults. *Drugs Aging* 30(1):59-79, 2013.
- Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: A review of its use in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 21(7):581-609, 2007.
- Bauer M, Moller HJ, Schneider E. Duloxetine: A new selective and dual-acting antidepressant. *Expert Opin Pharmacother* 7(4):421-427, 2006.
- Curran MP. Duloxetine: in patients with fibromyalgia. *Drugs* 69(9):1217-1227, 2009.
- Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 136(3):432-444, 2008.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 119(1-3):5-15, 2005.
- King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag* 11:1163-1175, 2015.
- Oladapo AO, Barner JC, Rascati KL, Strassels SA. A retrospective database analysis of neuropathic pain and oral antidiabetic medication use and adherence among Texas adults with type 2 diabetes enrolled in Medicaid. *Clin Ther* 34(3):605-613, 2012.
- Konno S, Oda N, Ochiai T, Alev L. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine* 41(22):1709-1717, 2016.
- Williamson OD, Schroer M, Ruff DD, Ahl J, Margherita A, Sagman D, et al. Onset of response with duloxetine treatment in patients with osteoarthritis knee pain and chronic low back pain: a post hoc analysis of placebo-controlled trials. *Clin Ther* 36(4):544-551, 2014.
- Hochberg MC, Wohlreich M, Gagnor P, Hanna S, Risser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 39(2):352-358, 2012.
- Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 64(10):1237-1244, 2003.
- Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikhi, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 164(6):900-909, 2007.

- Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 27(4):215-223, 2012.
- Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 9(2):100-107, 2007.
- Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Taylor R Jr, Rodriguez G, Nalamachu S, Langley P. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain Pract* 13(3):239-252, 2013.
- Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 147(7):478-491, 2007.
- Hussain SM, Neilly DW, Baliga S, Patil S, Meek R. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott Med J* 61(1):7-16, 2016.
- Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, et al. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 18(9):673-681, 2008.
- Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, D'Souza DN, Perahia DG, Cavazzoni PA, et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26(6):587-594, 2006.

### Comentário médico

#### Dr. Gustavo Daher Vieira de Moraes Barros

Coordenador do Serviço de Neurologia do Hospital Mater Dei Contorno, Belo Horizonte. Professor de Neurologia na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

### Depressão associada à dor crônica

*A depressão está entre as quatro principais causas de incapacidade funcional na população mundial,<sup>1</sup> enquanto que a prevalência de sintomas algícos, comprometendo as atividades diárias, atinge até 37% da população.<sup>2</sup> A associação entre depressão e dor é muito frequente<sup>3</sup> e, quando presente, aumenta sensivelmente o comprometimento funcional do paciente e sua demanda por atendimento médico.<sup>4</sup> Dentre os medicamentos antidepressivos, a duloxetina, um potente inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), destaca-se por apresentar um efeito expressivo no tratamento da dor, tanto daquela associada à depressão,<sup>5</sup> quanto em quadros algícos isolados, como na neuropatia diabética e na fibromialgia.<sup>6</sup> Dentre os IRSNs, ela é a única com indicação em bula para tratamento de diversos tipos de dor crônica.<sup>7</sup> Por apresentar, também, um potente efeito antidepressivo, boa tolerabilidade e altas taxas de adesão terapêutica, ela se destaca como primeira escolha no tratamento da depressão associada à dor crônica.<sup>8</sup>*

### Referências bibliográficas

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349(9064):1498-1504, 1997.
- Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, et al. The NIMH Epidemiologic Catchment Area reprogram: historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 41(10):934-941, 1984.
- Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 60(1):39-47, 2003.
- Shaw J, Creed F. The cost of somatization. *J Psychosom Res* 35(2-3):307-312, 1991.
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 39(1):43-53, 2005.
- Wright CL, Mist SD, Ross RL, Jones KD. Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Ther Targets* 6(5):745-756, 2010.
- Veljača R. Sao Paulo: Libbs Farmaceutica Ltda. Bula do medicamento.
- Bauer M, Moller HJ, Schneider E. Duloxetine: a new selective and dual-acting antidepressant. *Expert Opin Pharmacother* 7(4):421-427, 2006.

# 10 Pontos chave: Bupropiona

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carmita H. N. Abdo

Psiquiatra, livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

## Bupropiona

Os transtornos depressivos incluem ampla variedade de quadros, cuja característica comum é a presença de humor triste, irritável ou vazio, associado a alterações cognitivas e somáticas, que afetam significativamente a funcionalidade do indivíduo.<sup>1</sup> A associação de fatores biológicos, psicossociais e ambientais explica a depressão como consequência de ritmos biológicos alterados por eventos estressores.<sup>2</sup> O diferencial entre esses transtornos são etiologia presumida, duração, fatores precipitantes, comorbidades e sintomas associados.<sup>1,3</sup>

A bupropiona é um inibidor da recaptação da dopamina e da noradrenalina, sem efeito importante sobre a recaptação da serotonina.<sup>4</sup> Os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos são importantes no controle das funções prosencefálicas, cujas alterações contribuem para as manifestações psiquiátricas, entre as quais a depressão.<sup>5</sup> A apresentação da bupropiona de liberação prolongada (*sustained release*, SR) começou a ser comercializada em 1996. Em 2003, nos Estados Unidos, e em 2007, na Europa, foi lançada a apresentação de liberação estendida (*extended release*, XL) de administração diária única.<sup>6</sup>

1

### Benefícios da bupropiona

Ação dopaminérgica/noradrenérgica (que ativa precocemente pacientes letárgicos), ausência de efeitos cardiovasculares, anti-histamínicos, anticolinérgicos e sedativos, baixo índice de abandono, meia-vida curta (evitando acúmulo em idosos e debilitados), baixas induções de mania, de dificuldades sexuais e de ganho de peso são aspectos positivos do tratamento com bupropiona.<sup>4,6,7</sup> Na depressão atípica (caracterizada por início insidioso, apetite alterado e hipersonia), a bupropiona melhora o estado de alerta.<sup>8</sup> Notáveis são as ausências de hipotensão ortostática significativa, aumento de peso, sonolência diurna e de efeitos anticolinérgicos.<sup>9</sup> A bupropiona é comumente prescrita para: transtorno depressivo maior (formulações SR e XL),<sup>7</sup> depressão atípica (bupropiona XL)<sup>8</sup> e transtorno afetivo sazonal (bupropiona XL).<sup>7</sup>

2

### Sistema de liberação de 12 e 24 horas

As duas formulações de bupropiona são bioequivalentes, sendo que a absorção da formulação XL (24 horas) é mais prolongada do que a da SR (12 horas), com  $T_{máx}$  aproximado de cinco horas vs. três horas, respectivamente.<sup>10</sup> Os seguintes critérios devem ser observados, lembrando que para idosos e debilitados a dose total diária corresponde à metade das abaixo descritas:<sup>7</sup>

- SR: iniciar com 150 mg (dose única diária pela manhã). Pacientes que não respondem adequadamente a essa dose, podem se beneficiar com o aumento para 300 mg/dia, administrados como 150 mg duas vezes ao dia. A dose diária máxima é de 300 mg;<sup>11</sup>
- XL: iniciar com 150 mg (dose única diária pela manhã). Pacientes que não respondem adequadamente a essa dose, podem se beneficiar com o aumento para 300 mg/dia, administrados pela manhã. A dose diária máxima é de 300 mg, uma vez ao dia.<sup>11</sup>

## Comentário

É de extrema importância que, antecedendo à prescrição, o médico identifique o perfil do paciente. A relevância conferida pelo paciente à atividade sexual ou à manutenção do seu peso são, por exemplo, elementos a serem considerados na escolha do medicamento a ser prescrito, pois interferem na adesão. A bupropiona favorece o controle de peso entre aqueles obesos e com sobrepeso. Está associada à melhora do desejo sexual, podendo ser particularmente útil em desejo sexual hipotivo induzido por inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Acrescente-se a todos esses aspectos a eficácia antidepressiva da bupropiona, especialmente na depressão atípica.

A formulação XL permite uma administração mais funcional e confortável, favorecendo a adesão e, consequentemente, baixando a chance de recaída e o custo do tratamento.

As bupropionas SR e XL são bioequivalentes, sendo que a absorção da formulação XL (24 horas) é mais prolongada do que a de SR (12 horas), com  $T_{máx}$  aproximado de cinco horas vs. três horas, respectivamente.

3

### Comparação das bupropionas SR/XL

O advento da bupropiona de liberação de 24 horas (XL) permitiu administração mais conveniente e confortável,<sup>12</sup> favorecendo mais ainda a adesão, o que, por seu turno, reduziu a recaída e o custo do tratamento.<sup>13,14</sup> Os perfis farmacocinéticos de ambas as formulações proporcionam boa tolerabilidade. A apresentação XL, se administrada pela manhã, tem níveis plasmáticos menores durante a tarde e a noite, o que garante menor chance de insônia.<sup>10,12</sup>

4

### Adesão ao tratamento

A continuidade e a adesão estão associadas à menor probabilidade de recaída, menor necessidade de cuidados de saúde relacionados com depressão e a menor custo.<sup>13</sup> No uso prolongado contra depressão, o tratamento por até um ano provou reduzir a taxa de recaída.<sup>7</sup>

5

### Associação com outros medicamentos

As melhores combinações de potencialização contra resposta parcial ou resistência ao tratamento do transtorno depressivo maior são: benzodiazepínicos para ansiedade residual,<sup>7</sup> e trazodona para insônia residual.<sup>15,16</sup> A bupropiona pode ser associada também a ISRSs para potencializar o efeito antidepressivo em respondedores parciais, melhorar a apatia e minimizar a disfunção sexual induzida por ISRS.<sup>17</sup> Recomenda-se utilizar combinações de antidepressivos com cautela, pela possibilidade de deflagrar transtorno bipolar e ideação suicida.<sup>17</sup> Estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos também podem ser associados à bupropiona, para depressão psicótica ou resistente ao tratamento.<sup>18</sup> Pode ser utilizada também com hipnóticos para insônia;<sup>16</sup> mirtazapina<sup>19,20</sup> e modafinila, para sintomas residuais de depressão e transtorno de déficit de atenção.<sup>7,21</sup>

6

**Efeitos adversos**

Os principais efeitos adversos, que tendem a desaparecer com o tempo de uso são: cefaleia (26%), boca seca (17%), visão borrada (15%), náusea/vômito (13%), insônia (11%). Se necessário, deve-se diminuir a dose e monitorar o paciente.<sup>22</sup> O risco de convulsões é dose-dependente. Em doses de bupropiona SR de 150 a 300 mg/dia ou menores, a incidência de convulsões é de 0.1%, o que não é pior do que a incidência com outros antidepressivos. O risco de convulsões aumenta para aproximadamente 0.4%, com doses de 400 mg/dia.<sup>6</sup> Não há estudos sobre o risco de convulsões na formulação XL,<sup>23</sup> apenas raros relatos de caso em dosagens terapêuticas<sup>24,25</sup> e sobredosagem (acima de 450 mg/dia).<sup>26</sup>

7

**Uso em populações especiais**

Portadores de doenças renais ou hepáticas devem iniciar o tratamento com baixas doses e serem monitorados, pela possibilidade de alterações na metabolização e na excreção de bupropiona.<sup>10</sup> Em idosos, devem-se utilizar doses menores.<sup>27</sup> A bupropiona não está indicada para depressão acompanhada de ansiedade ou insônia, pacientes com baixo limiar convulsivo, em uso simultâneo de álcool ou outras drogas, como inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), ou que interromperam esse uso há menos de 14 dias, e em quadros bulímicos e anoréxicos.<sup>7,10</sup>

8

**Influência sobre a atividade sexual**

A bupropiona também pode ser combinada com programas de mudança comportamental. Na atividade sexual, reverte a disfunção sexual induzida por ISRS,<sup>28-30</sup> sendo utilizada, também, no tratamento do desejo sexual hipotativo.<sup>31,32</sup> A bupropiona incrementa a neurotransmissão monoaminérgica, por ação sobre os neurotransmissores de noradrenalina e dopamina, com subsequente inibição da recaptção dos mesmos. Esse perfil [conhecido como inibidor da recaptção da noradrenalina e da dopamina (IRND)], confere à bupropiona baixa atividade serotoninérgica.<sup>33</sup> Embora seu efeito sobre a atividade sexual ainda demande mais estudos, já se admite

que, pela recaptção de noradrenalina e de dopamina e pelo aumento da atividade nesses sistemas, há melhora da capacidade de resposta sexual, inclusive quanto à competência orgásmica.<sup>34</sup>

9


**Influência sobre o peso**

O tratamento da depressão, por meio de antidepressivos tricíclicos (ADTs) e ISRSs, resulta em aumento do índice de massa corporal em até 58% dos casos, representando mais de 10% do peso que o paciente possuía.<sup>35-37</sup> Pacientes tratados com bupropiona perdem 2.8 kg, em média (IC 95%: 1.1 a 4.5 kg), em seis a doze meses, quando comparados com aqueles que receberam o placebo. O efeito é maior quando a bupropiona é combinada a mudanças no estilo de vida. Aqueles sem depressão se beneficiam; mas, para deprimidos, a bupropiona pode ser um adjuvante importante quando o ganho de peso secundário ao tratamento antidepressivo for um efeito indesejável.<sup>38-41</sup>

10

**Interações medicamentosas**

Deve-se utilizar com cautela com ADTs ou a substituir um ADT por bupropiona, bem como na substituição aos IMAOs, aguardando 14 dias depois de interrompê-los<sup>16</sup>. Há risco aumentado de hipertensão se a bupropiona for utilizada em conjunto com IMAOs ou outras substâncias que aumentem a noradrenalina, ou se combinada com terapia de reposição de nicotina.<sup>42</sup> Via inibição de CYP450 2D6, teoricamente, a bupropiona pode interferir nas ações analgésicas da codeína e aumentar os níveis plasmáticos de alguns betabloqueadores e da atomoxetina. Pode, também, aumentar as concentrações de tioridazina e causar arritmias cardíacas.<sup>43</sup> Deve-se usar com cautela com outras substâncias que aumentem o risco de convulsões (ADTs, lítio, fenotiazinas, tioxantenos, alguns antipsicóticos),<sup>7</sup> bem como em pacientes que estejam tomando levodopa ou amantadina, já que esses agentes podem aumentar a neurotransmissão de dopamina e serem ativadores.<sup>43</sup> O mesmo cuidado deve existir em pacientes com transtorno bipolar, a menos que tratados concomitantemente com agente estabilizador do humor.<sup>7,44</sup>

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/pdf/pc\\_sb131\\_011619.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/pc_sb131_011619.pdf)

**Referências bibliográficas**

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- Thase ME. Mood disorders: neurobiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (ed.) Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. Pp. 1665-1674.
- Barnhill JW. Casos clínicos do DSM-5. Porto Alegre: Artmed; 2014. Pp. 71-106.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN, Martin P, Potter WZ, Richelson E, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 56(9):395-401, 1995.
- El Mansari M, Guiard BP, Chernoloz O, Ghanbari R, Katz N, Blier P. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther* 16(3):e1-17, 2010.
- Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 68(5):653-689, 2008.
- Sthal SM. Essential psychopharmacology: the prescriber's guide. 5th ed. New York: Cambridge University Press; 2014. Pp. 91-96.
- Seo HJ, Lee BC, Seok JH, Jeon HJ, Paik JW, Kim W, et al. An open-label, rater-blinded, 8-week trial of bupropion hydrochloride extended-release in patients with major depressive disorder with atypical features. *Pharmacopsychiatry* 46(6):221-226, 2013.
- Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Bupropiona. In: Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. Pp. 103-107.
- Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther* 27(11):1685-1695, 2005.
- Zetron®. [Bula]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda; 2017. Disponível em: [https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Zetron\\_Profissional\\_V12-14-ampliada.pdf](https://www.libbs.com.br/wp-content/uploads/2015/12/Zetron_Profissional_V12-14-ampliada.pdf). Acesso em 16 de janeiro de 2019.
- Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 7(3):106-113, 2005.
- Stang P, Young S, Hogue S. Better patient persistence with once-daily bupropion compared with twice-daily bupropion. *Am J Ther* 14(1):20-24, 2007.
- McLaughlin T, Hogue SL, Stang PE. Once-daily bupropion associated with improved patient adherence compared with twice-daily bupropion in treatment of depression. *Am J Ther* 14(2):221-225, 2007.
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 151(7):1069-1072, 1994.
- Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Curr Pharm Des* 18(36):5802-5817, 2012.
- Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, Gardner DM, Baldessarini RJ. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 58(4):137-145, 1997.
- Thase ME. Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Dev Psychopathol* 18(4):1213-1230, 2006.
- Lai CH. Mirtazapine and bupropion combined treatment in treatment-resistant depression. *Tzu Chi Med J* 21(4):352-354, 2009.
- García-Parés G, Pérez-Blanco J, Sánchez-Pérez M, Roncero C, Fora F, Ortiz VG, et al; Grupo EUCB. Role of bupropion in the treatment of resistant depression. Management of bupropion in combination therapy. *Actas Esp Psiquiatr* 39(Suppl. 2):8-13, 2011.
- Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, McIntyre RS, Beaulieu S, Schaffer A, et al; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force.

The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry* 24(1):23-37, 2012.

22. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* 21(3):454-463, 1999.

23. Tripp AC. Bupropion, a brief history of seizure risk. *Gen Hosp Psychiatry* 32(2):216-217, 2010.

24. Rissmiller DJ, Campo T. Extended-release bupropion induced grand mal seizures. *J Am Osteopath Assoc* 107(10):441-442, 2007.

25. Mishra DK, Sardesai U, Rastogi P, Ramghulam. Seizure secondary to Bupropion extended release preparation: A report. *Asian J Psychiatr* 30:86-87, 2017.

26. Starr P, Klein-Schwartz W, Spiller H, Kern P, Ekleberry SE, Kunkel S. Incidence and onset of delayed seizures after overdoses of extended-release bupropion. *Am J Emerg Med* 27(8):911-915, 2009.

27. Howard W, Warnock K. The efficacy and toxicity of bupropion in the elderly. *Jefferson Journal of Psychiatry* 15(1):33-40, 2000.

28. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 65(1):62-67, 2004.

29. Safarinejad MR. The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study. *BJU Int* 106(6):840-847, 2010.

30. Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol* 25(3):370-378, 2011.

31. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 24(3):339-342, 2004.

32. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. *BJU Int* 106(6):832-839, 2010.

33. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6(4):159-166, 2004.

34. Labbate LA, Grimes JB, Hines A, Pollack MH. Bupropion treatment of serotonin reuptake antidepressant-associated sexual dysfunction. *Ann Clin Psychiatry* 9(4):241-245, 1997.

35. Benazzi F. Weight gain in depression remitted with antidepressants: pharmacological or recovery effect? *Psychother Psychosom* 67:271-274, 1998.

36. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 61(Suppl 11):37-41, 2000.

37. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor – and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 62(4):256-260, 2001.

38. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 142(7):532-546, 2005.

39. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleve Clin J Med* 70(7):614-618, 2003.

40. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res* 10(7):633-641, 2002.

41. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM, Wadden TA, Allison DB, Brewer ER, et al. Bupropion SR vs. Placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 10(10):1049-1056, 2002.

42. Drugs.com [Internet]. FDA Professional Drug Information. Bupropion. Disponível em <https://www.drugs.com/ppa/bupropion.html>. Acesso em 14 de dezembro de 2018.

43. Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. *Psychiatry*. In: Bardal SK, Waechter JE, Martin DS, editors. *Applied pharmacology*. St. Louis (MI): Elsevier; 2011. Pp. 369-390.

44. Li DJ, Tseng PT, Chen YW, Wu CK, Lin PY. Significant treatment effect of bupropion in patients with bipolar disorder but similar phase-shifting rate as other antidepressants: a meta-analysis following the PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)* 95(13):e3165, 2016.

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

- **International Heart Congress**  
París, Francia  
17 al 19 de junio de 2019  
[www.cardiology-conference.com](http://www.cardiology-conference.com)
  
- **16° Simposio sobre Tratamiento Asertivo Comunitario en Salud Mental**  
Avilés, España  
27 y 28 de junio de 2019
  
- **XII Curso Internacional de Climaterio y Menopausia**  
Lima, Perú  
4 y 5 de julio de 2019
  
- **APA Convention 2019 – American Psychological Association**  
Chicago, EE.UU.  
8 al 11 de agosto de 2019  
[convention.apa.org](http://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](http://www.escardio.org)
  
- **17° Congreso Latinoamericano de Neuropsiquiatría y 10° Congreso Argentino de Psicogeriatría**  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
2 al 4 de septiembre de 2019  
[www.neuropsiquiatria.org.ar](http://www.neuropsiquiatria.org.ar)
  
- **32<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress**  
Copenhague, Dinamarca  
7 al 10 de septiembre de 2019  
[2019.ecnp.eu](http://2019.ecnp.eu)
  
- **2019 CINP World Congress**  
Atenas, Grecia  
3 al 5 de octubre de 2019  
[cinp.org](http://cinp.org)
  
- **29 SAHTA Congreso Médico**  
Jaén, España  
7 al 9 de noviembre de 2019
  
- **23<sup>th</sup> World Congress for Social Psychiatry - WASP**  
París, Francia  
20 al 22 de noviembre de 2019  
[www.socialpsychiatry.org/organizations](http://www.socialpsychiatry.org/organizations)

