

## Vortioxetina como opção no tratamento do transtorno depressivo maior



Francisco Navarro Méndez, «Dentro», detalle, óleo sobre tela.

*«A vortioxetina se apresenta como um antidepressivo com indicação terapêutica para pacientes com quadros depressivos em graus leves, moderados ou graves, que demonstrou eficácia inclusive em pacientes deprimidos que não responderam bem a outros antidepressivos –seletivos ou duais– utilizados previamente.»*

M. Vinicius Semedo, Brasil. Pág. 4

### Expertos invitados

#### Vortioxetina como opção no tratamento do transtorno depressivo maior

Dr. Marcus Vinicius Semedo, Brasil. Pág. 4

#### Uso da vortioxetina em idoso com depressão e sintomas cognitivos

Dra. Nezilour Lobato Rodrigues, Brasil. Pág. 5

#### Transtorno depressivo maior recorrente e qualidade de vida

Dra. Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro, Brasil. Pág. 8

#### A importância da recuperação funcional e o papel da vortioxetina

Dr. Géder Grohs, Brasil. Pág. 11

#### Benefícios do lítio no transtorno bipolar e na prevenção ao suicídio

Prof. Dra. Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro, Brasil. Pág. 14

### Novidades seleccionadas

#### Deve-se considerar a terapia adjunta em pacientes com transtorno depressivo maior, associado ou não à insônia?

Expert Review of Neurotherapeutics 13(11):1183-1200, 2013. Pág. 17

#### O tratamento da esquizofrenia com risperidona após falha com aripiprazol nos níveis de metabólitos de monoaminas

Human Psychopharmacology 27(5):517-520, 2012. Pág. 18

#### Eficácia do escitalopram em pacientes idosos com depressão e ansiedade

American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 4(3):201-209, Set 2006. Pág. 19

#### Pregabalina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão

Neuropsychiatric Disease and Treatment (9):883-892, 2013. Pág. 21

#### Escitalopram na prevenção da depressão após síndrome coronariana aguda

Journal of Cardiovascular Pharmacology 60(4):397-405, 2012. Pág. 22

### Presentaciones

Insônia e zolpidem Pág. 25

Venlafaxina 10 pontos chave Pág. 27

Escalas diagnósticas no Transtorno de Ansiedade Generalizada Pág. 29

Eventos recomendados. Pág. 35

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 7, Número 2 - Septiembre 2018

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

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

indizada por

Catálogo Latindex, Elsevier Bibliographic Databases, Embase, Google Scholar, Latindex, LILACS, Núcleo de Revistas Científicas Argentinas (CONICET - CAICYT), Scielo, Scimago, Scopus, SIIC *Data Bases*, Ullrich's Periodical Directory y otras.

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

Pág. 17 - Ricardo Cruz Fuentes, «De mente», detalle, óleo sobre madera, 2012; pág. 19 - Rafael Larrea Uribe, «El señor Nakata habla con los gatos», arte digital, 2008; pág. 21 - Carlos Pulido, «La cruz que cargamos todos», óleo sobre tela, 2008; pág. 22 - Ana Fuentes, «La mudanza», óleo sobre tela.

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

## Vortioxetina como opção no tratamento do transtorno depressivo maior

### *Vortioxetine as an option for treatment of MDD*

**Dr. Marcus Vinícius Semedo**

Graduação em Medicina pela Faculdade Estadual de Medicina de São José do Rio Preto. Especialização em Neurologia e Neurocirurgia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, Brasil.

### Caso clínico

#### *Identificação do paciente*

A.M.R.J., 50 anos, sexo masculino, casado, empresário.

#### *Queixa e duração*

Tristeza e desprazer com perda da capacidade de concentração nos últimos quatro meses.

#### *História progressa da moléstia atual*

Paciente refere sempre ter apresentado bom humor, com satisfatório convívio social e profissional desde a infância. Formou-se em administração de empresas aos 24 anos e passou a trabalhar na empresa de sua família, conquistando ascensão profissional, chegando à diretoria executiva dessa corporação. Casou-se aos 35 anos referindo bom humor, boa concentração e prazer acentuado pelos negócios e pela família.

Há quatro anos, sempre aos finais de tarde, experimentava sensação definida como tristeza e perda do prazer pela sua atividade profissional. O paciente creditou tal estado às mudanças ocorridas na empresa, que provocaram transitórias dificuldades naquele ambiente.

Por recomendação de sua esposa, consultou um psiquiatra após um mês de persistência desses sintomas, além de associações de alterações de sono e perda do otimismo pelo trabalho. Nesse atendimento, o profissional lhe recomendou mudanças nos hábitos de vida, psicoterapia e uso de sertralina 50 mg/dia, apresentando acentuada melhora do quadro após duas semanas. Manteve a psicoterapia e o uso da sertralina durante um ano quando, já muito melhor, interrompeu –espontaneamente e sem orientação médica– o tratamento adotado. Voltou às suas atividades sociais e profissionais, melhorando seu desempenho no trabalho no dia a dia.

Há um ano, após doença aguda do pai e falecimento do mesmo, passou a apresentar novamente episódios de desânimo, pessimismo, perda de prazer por sua vida social e profissional, alterações de sono e queixa de esquecimentos frequentes –este descrito como perda de objetos pessoais, esquecimentos de datas de compromissos e sensação de “inércia psíquica”. Voltou ao psiquiatra pelo qual havia sido atendido no primeiro episódio depressivo, recebendo diagnóstico de depressão bipolar, sendo indicado o uso de 10 mg de escitalopram pela manhã e de 0.5 mg de alprazolam ao se deitar. Durante 20 dias usou os medicamentos nas doses prescritas, sem melhora do quadro, mantendo apatia e anedonia importantes, retornando, então, ao psiquiatra. O especialista, assim, sugeriu um aumento do escitalopram para

20 mg/dia, com manutenção da dose do alprazolam. Usou tal dose por 40 dias e, por não apresentar melhora satisfatória do seu humor, mantendo embotamentos afetivo e cognitivo importantes, abandonou o tratamento com o escitalopram, permanecendo apenas em uso do alprazolam na dose de 0.5 mg pela noite.

Exibindo esse quadro, A.M.R.J. chegou para o primeiro atendimento sob os meus cuidados. Apresentava importante humor deprimido, pontuado pela escala de depressão de Hamilton (HAM-D) com 18 pontos. Foi iniciado o uso de vortioxetina 5 mg/dia após o café da manhã, mantendo-se 0.5 mg de alprazolam à noite. Foi reavaliado após 14 dias, quando referiu recuperação discreta do humor, com melhora na disposição para realizar suas atividades profissionais, sendo ajustada a dose da vortioxetina para 10 mg/dia.

O paciente não mencionava efeitos colaterais com o uso dessa medicação. Trinta dias após o uso da vortioxetina, em nova avaliação, o mesmo referia melhora satisfatória do humor, com disposição para realizar atividades sociais, voltando a praticar caminhadas, acordando bem-disposto, e referindo melhora progressiva da sua concentração, voltando a ocupar a diretoria da sua empresa. No seguimento, após 60 dias do início do tratamento com a vortioxetina 10 mg/dia, referia melhoras expressivas do humor e das queixas cognitivas, relatando que havia voltado ao seu estado normal, mantendo-se sem efeitos adversos

da medicação. Foi, então, iniciada a retirada do alprazolam, com decréscimo da dose pela metade por dez dias, seguido por uso de 0.25 mg em noites alternadas por mais dez dias, até a sua completa suspensão. Atualmente, mantém-se em uso de 10 mg/dia da vortioxetina, após o café da manhã, com remissão completa dos sintomas psíquicos, emocionais e cognitivos do processo depressivo que apresentava.

#### **Discussão e conclusão**

A vortioxetina se apresenta como um antidepressivo com indicação terapêutica para pacientes com quadros depressivos em graus leves, moderados ou graves, que demonstrou eficácia inclusive em pacientes deprimidos que não responderam bem a outros antidepressivos –seletivos ou duais– utilizados previamente. Também se mostra eficaz para aqueles cujos quadros depressivos se associam a queixas cognitivas, sejam elas proeminentes ou não. Sua ação multimodal faz da vortioxetina uma medicação antidepressiva eficiente, com boa eficácia em sintomas de todos os domínios afetados pela doença e segurança no tratamento de episódios

depressivos. A vortioxetina tem atuação importante como fármaco inibidor do transportador de serotonina, ação agonista plena no receptor serotoninérgico 1A, ação agonista parcial no receptor serotoninérgico 1B e ação antagonista dos receptores serotoninérgicos 1D, 3 e 7. Tais atributos a

tornam uma medicação com ação pró-cognitiva eficaz nos transtornos depressivos maiores associados a essas queixas, sendo reconhecida pela CANMAT, diretriz canadense de referência internacional, como opção de primeira linha para o tratamento da depressão.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siic.salud.com/pdf/cc\_dds2\_80318.pdf

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

#### Como citar este artigo

Vinícius Semedo M. Vortioxetina como opção no tratamento do TDM. *Claves Farmacología Clínica* 7(2):4-5, Sep 2018.

#### How to cite this article

Vinícius Semedo M. Vortioxetine as an option for treatment of MDD. *Claves Farmacología Clínica* 7(2):4-5, Sep 2018.

#### Conexiones temáticas

Los informes de *Claves de Farmacología* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



#### Bibliografía recomendada

Florea I, Loft H, Danchenko N, Rive B, Brignone M, Merikle E, et al. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. *Brain Behav* 7(3):e00622, 2017.  
Gallucci Neto J, Campos Júnior M, Hübner C. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização. *Rev Fac Ciênc Med Sorocaba* 3(1):10-14, 2001.  
Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood

and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 61(9):540-560, 2016.  
McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 30(6):515-527, 2013.  
Pae CU, Wand SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Malsand PS, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12

short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 40(3):174-186, 2015.  
Schatzber AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology*. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2017. Pp. 467-474.  
Stahl SM. *Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology*. 5th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. Pp. 733-735.

## Uso da vortioxetina em idoso com depressão e sintomas cognitivos

### *Use of vortioxetine in an elderly patient with depression and cognitive dysfunction*

#### Dra. Nezilour Lobato Rodrigues

Especialista em Geriatria e Gerontologia. Especialista em Clínica Médica; Mestre em Biologia Celular, Universidade Federal do Paraná (UFPR). Preceptora da Residência Médica em Geriatria do Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB). Licenciatura Plena em Ciências Biológicas; Curso de Especialização em Neurofisiologia, Universidade Federal do Pará (UFPA), Pará, Brasil.

#### Introdução

Cuidados voltados à saúde mental são indispensáveis para o bem-estar geral do indivíduo e da sociedade. Percebe-se, no entanto, que morbidades com sintomas puramente físicos costumam ser mais valorizadas quando comparadas aos transtornos mentais.

O mundo experimenta uma mudança no perfil demográfico, na qual o envelhecimento populacional torna-se evidente. Aumenta-se, dessa forma, o número de idosos portadores de transtornos mentais, com necessidade de maior atenção para este grupo.

Indivíduos idosos apresentam significativa prevalência de transtornos depressivos, variando entre 4.8% a 14.6%, podendo alcançar 22% entre os idosos hospitalizados ou institucionalizados. É comum a atribuição errônea de sintomas depressivos ao processo de envelhecimento, tanto por parte do idoso e seus familiares, quanto por profissionais de saúde, o que indica a necessidade de um olhar diferenciado para este diagnóstico.

Observam-se os impactos através de custos gerados para o indivíduo acometido e seus familiares, bem como redução de produtividade, saída do mercado de trabalho e o abalo atrelado à mortalidade prematura.

Os sintomas cognitivos são comuns em pacientes com depressão, muitas vezes causando uma disfunção cognitiva, levando a prejuízo funcional e podendo interferir na adesão ao tratamento. O diagnóstico de depressão torna-se muitas vezes difícil, pois muitos idosos expressam seus sintomas na forma de queixas físicas e cognitivas. Os sintomas cognitivos podem ser mais intensos nos idosos deprimidos, podendo levar aos quadros chamados de “pseudodemência”. O diagnóstico da depressão maior é baseado nos critérios do DSM-5 e CID-10, que identificam sintomas cognitivos como parte da doença, tais como lentificação do pensamento, dificuldade de pensar, de concentração ou indecisão, quase todos os dias (subjativa ou observada por outros), retardo ou agitação psicomotora quase todos os dias (observável por outros e não apenas sentimentos subjetivos de inquietação).

Entre outras causas de disfunção cognitiva em pacientes idosos com depressão podemos citar: declínio cognitivo associado à idade, comprometimento cognitivo leve, distúrbios demenciais (por ex. demência vascular e doença de Alzheimer), distúrbio do sono, trauma cerebral, outras doenças clínicas comórbidas (por ex., obesidade, diabetes), efeitos colaterais de medicamentos psicotrópicos e abuso de substâncias.

A disfunção cognitiva leva a prejuízos funcionais ao paciente com depressão em vários domínios, que são secundários a dificuldade de planejamento, concentração, lentidão nas respostas e alterações de memória apresentadas. Dados indicam que 52% dos pacientes deprimidos relatam alterações cognitivas que interferem gravemente em seu funcionamento ocupacional, o que ressalta a importância de identificar e tratar este problema.

Portanto, o tratamento da depressão em idosos deve abranger a melhora dos sintomas emocionais (por ex., humor, ansiedade), dos sintomas físicos e dos sintomas cognitivos (relacionados aos subdomínios cognitivos: atenção/concentração, função executiva, memória e velocidade psicomotora), de forma a restabelecer a funcionalidade deste indivíduo.

## Caso clínico

A.C., 74 anos, sexo masculino, segundo grau completo, empresário.

### Dados clínicos

O paciente veio ao consultório encaminhado para uma avaliação geriátrica, e relatou que há cerca de dois meses começou a sentir cansaço, desinteresse, desânimo, dificuldade de memória, insônia e sono agitado (chutes), só conseguindo dormir com o uso de clonazepam. Encontrava-se muito preocupado, pois não conseguia “desligar”. Relatava já ter tido diagnóstico de depressão e feito uso, anteriormente, de alguns antidepressivos (sertralina, mirtazapina, fluoxetina), sempre apresentando melhora parcial dos sintomas. O paciente, no momento da primeira consulta, apresentava-se independente para atividades básicas e instrumentais da vida diária, sem critérios para diagnóstico de demência.

### Comorbidades

Cardiopatia isquêmica, arritmia (uso de marcapasso), hipertensão.

### Exame físico

P.A. 130/80 mm Hg; peso 90 kg; saturação periférica O<sub>2</sub> 98%; FC 58 bpm; marcha eubásica e instabilidade postural; eutrófico; ausculta pulmonar e cardíaca sem anormalidades. Fácies tristes.

### Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

MEEM 5/5/2/5/1/9 = 27; teste do relógio = 4; fluência verbal (animais) = 16; fluência verbal (frutas) = 17.

### Antecedentes mórbidos pessoais

Cirurgia de catarata e glaucoma, nefrectomia à esquerda por cálculo infectado.

### Resultado de exames

TC do crânio: redução volumétrica do encéfalo compatível com a idade e sinais de microangiopatia, gliose supratentorial.

Exames laboratoriais não indicaram nenhuma doença clínica que justificasse os sintomas e demandasse tratamento, como hipotireoidismo ou deficiência vitamínica.

### Medicações atualmente em uso

Aspirina 100 mg/dia, amiodarona 100 mg, clopidogrel 75 mg/dia, rosuvastatina 10 mg/dia, clonazepam 1 mg/noite.

### Impressão diagnóstica

Episódio de depressão maior, podendo estar ou não associado a comprometimento cognitivo leve (CCL), transtorno do comportamento do Sono REM (TCSR).

### Conduta inicial

Solicitação de exames laboratoriais gerais e de investigação para transtorno neurocognitivo maior (demência), para descartar possíveis diagnósticos diferenciais.

Em função do diagnóstico compatível com depressão maior com sintomas cognitivos, foi escolhida a vortioxetina, iniciada na dose de 10 mg/dia, tomada diariamente às 17 h. A opção pela vortioxetina se deu por ser um medicamento eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior, com ação também sobre os sintomas cognitivos dessa doença, neutro em relação ao sono e seguro em termos cardiovasculares e para interações medicamentosas. Foram feitas orientações sobre os objetivos do tratamento com a vortioxetina, bem como sobre possíveis efeitos colaterais associados ao início do mesmo (principalmente náuseas e prurido) que, quando ocorrem, costumam ser amenos e transitórios.

Foram também mantidas as medicações em uso, inclusive o clonazepam, com redução da dose deste para 0.5 mg/noite, em função do provável TCSR.

### Segunda avaliação

Após 2 semanas retornou referindo melhora leve nos sintomas de humor, com boa tolerabilidade à vortioxetina (sem referir quaisquer efeitos colaterais).

Apesar da resposta parcial, como só havia duas semanas de tratamento, optei por manter a mesma dose, em virtude da possibilidade do idoso apresentar uma resposta mais lenta aos antidepressivos. Tal conduta também está ligada ao fato de o paciente fazer uso de clopidogrel, que, associado a quaisquer antidepressivos que tenham ação sobre a bomba de recaptção de serotonina – o que inclui os seletivos, os duais e a vortioxetina –, pode aumentar o risco de sangramento em indivíduos predispostos.

### Terceira avaliação

Após sete semanas, referiu durante a consulta melhora acentuada do cansaço, do desânimo, do padrão de sono, retomou o apetite e não apresentava mais queixas de memória ou de agitação psicomotora, o que foi percebido durante o atendimento e foi corroborado por sua família. Voltou a dirigir sem insegurança, de forma atenta e responsável, a frequentar as reuniões de família e retomou a sua rotina de trabalho, ou seja, recuperou a sua funcionalidade nas esferas social, familiar e laboral.

A vortioxetina foi mantida na dose de 10 mg/dia, bem como os outros medicamentos foram mantidos nas mesmas doses utilizadas anteriormente. Foram realizados novos exames laboratoriais para acompanhar o tempo de sangramento, em função da associação do clopidogrel e da vortioxetina, sem que fossem evidenciadas quaisquer alterações.

O paciente foi também encaminhado para tratamento com fisioterapia para treino de equilíbrio, para a prevenção do risco de quedas, bem como orientado a fazer acompanhamento ambulatorial regular em função da depressão e das comorbidades apresentadas.

## Discussão e conclusão

Os sintomas cognitivos estão incluídos nos critérios diagnósticos para depressão e são muito comuns tanto na apresentação inicial como na forma de sintomas residuais após a remissão do quadro, tal qual avaliamos hoje, podendo estar presentes em intensidades variáveis.

No idoso, a avaliação cuidadosa de quadros de sintomas de humor associados à disfunção cognitiva é importante para a verificação de possíveis causas associadas.

A escolha do antidepressivo a ser usado na população de idosos deve considerar um medicamento que tenha um perfil de eficácia capaz de tratar todos os tipos de sintomas possivelmente associados à condição, a fim de alcançarmos a recuperação funcional do paciente. Também é recomendável que o fármaco apresente boa tolerabilidade, já que idosos

podem ser mais sensíveis. Além disso, a medicação deve ser segura, uma vez que as comorbidades e a polifarmácia são comuns nessa população.

No caso em questão, a vortioxetina foi escolhida em função de seu perfil de eficácia, uma vez que comprovou ser capaz de tratar sintomas emocionais, físicos e cognitivos na depressão, da sua boa tolerabilidade –por não estar associada a alterações de sono, de peso ou de apetite– e de sua segurança, por não interferir na pressão arterial, não ter impacto cardiovascular e não alterar as concentrações dos medicamentos previamente em uso. A possível interação farmacodinâmica da vortioxetina com o clopidogrel seria comum à maioria das opções de antidepressivos e não contraindica a associação, somente demanda acompanhamento, sendo que não se mostrou relevante clinicamente no caso clínico descrito.

A vortioxetina se mostrou eficaz para o tratamento do quadro depressivo apresentado, foi bem tolerada e segura para o paciente em questão, contribuindo diretamente para a sua melhora clínica global, para a sua qualidade de vida e para o resgate da funcionalidade.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicalud.com/pdf/cc\_dds2\_80318.pdf

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

### Como citar este artigo

Lobato Rodrigues N. Uso da vortioxetina em idoso com depressão e sintomas cognitivos. *Claves Farmacología Clínica* 7(2):5-7, Sep 2018.

### How to cite this article

Lobato Rodrigues N. Use of vortioxetine in an elderly patient with depression and cognitive dysfunction. *Claves Farmacología Clínica* 7(2):5-7, Sep 2018

### Conexiones temáticas

Los informes de *Claves de Farmacología* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



### Bibliografía recomendada

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: Author.

Zintellix® Bula do Produto para Profissionais de Saúde. Disponível no bulário da ANVISA em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frm/visualizarBula.asp?pNuTransacao=1817342018&pIdAnexo=10482564](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frm/visualizarBula.asp?pNuTransacao=1817342018&pIdAnexo=10482564). Acesso em: 20/07/2018.

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. *The Lancet* 391 (10128):1357-1366, 2018.

Del Porto JA. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico das depressões, 1 edição-São Paulo: Leitura Médica; 2017.

Rodrigues NL, Frank MK. Ansiedade, Outros Trans-

tornos Afetivos e Suicídio. In: Freitas EV, Py L, Gorzoni ML. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Cap. 32; 2016. Pp. 391-403.

World Health Organization. *International classification of diseases and related health problems, 10th revision*. Geneva: World Health Organization; 1992. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Acesso em: 20/07/2018.

# Transtorno depressivo maior recorrente e qualidade de vida

## *Recurrent major depressive disorder and quality of life*

**Dra. Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro**

Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP). Doutora pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Coordenadora da Comissão de Estudo e Prevenção de Suicídio da ABP. Membro da Comissão da Saúde Mental do Médico da ABP. Diretora Científica da Associação Brasileira de Estudo e Prevenção de Suicídio (ABESP). Conselho Científico da ABRATA (Associação Brasileira de Portadores de Transtorno Afetivo), Brasil.

### Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM), ou depressão, é uma condição altamente prevalente, recorrente, associada a uma carga considerável de doenças físicas correlacionadas, como o diabetes; as pessoas deprimidas têm um risco aumentado em 41% de desenvolver diabetes *mellitus*.<sup>1</sup> A depressão causa grande impacto na capacidade das pessoas de realizarem até mesmo as tarefas diárias mais simples,<sup>2</sup> que traz consequências às vezes devastadoras aos relacionamentos com familiares, amigos e no trabalho. O TDM afeta pessoas de todas as idades, de diferentes níveis sociais e educacionais, em todos os países, e atinge duas vezes mais mulheres que homens.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), há mais de 320 milhões de pessoas no mundo com depressão. Por sua alta prevalência, a própria OMS estimulou o diálogo sobre o assunto (*Depression: let's talk*) para promover uma melhor compreensão do que é a depressão e de como é possível auxiliar a reduzir o estigma e o preconceito associado à condição, além de encorajar as pessoas a procurarem ajuda.<sup>3</sup>

### Caso clínico

T.S.M., sexo feminino, 42 anos, casada, advogada, natural do Ceará, moradora de São Paulo.

### Queixa e duração

"Piora da depressão e ansiedade há seis meses [sic]".

### História pregressa da moléstia atual

T.S.M., aos 17 anos, teve seu primeiro episódio depressivo, quando fazia faculdade de Psicologia, e fez uso de antidepressivo por quase dois anos consecutivos. Na ocasião, morava com os pais no Ceará. Fez acompanhamento com psicoterapia cognitivo-comportamental e passou a ficar bem. Fez especialização em Psicologia Hospitalar e, às vezes, sentia-se ansiosa e tensa com as atividades no hospital; sentia-se desconfortável com a gravidade dos casos e com o volume de trabalho. Tinha sensação de perda de controle, ficou depressiva e muito ansiosa; teve que voltar a fazer uso de medicamentos para o tratamento da condição quando estava com 21 anos. Desistiu de sua atuação como psicóloga, quando também foi diagnosticada com diabetes melito. Melhorou dos sintomas com o tratamento. Prestou novo vestibular e se mudou para São Paulo, desta vez para cursar Arquitetura. Adaptou-se rápido na cidade e na universidade. Aos 24 anos de idade, quando seus pais se separaram, ela teve um período de piora, iniciando um quadro depressivo grave que a fez desistir da faculdade. T.S.M. ficou vários meses em casa sem

atividades, engordou muito, descompensou o quadro de diabetes, tendo sido hospitalizada com cetoacidose diabética. Disse que comia em exagero, descuidou-se de sua aparência, não saía de casa, ficava maior parte do tempo na internet, trocando o dia pela noite. Por algumas vezes chegou a pensar em "tirar sua vida", ruminando sua própria morte, mas pensar no sofrimento dos pais a fazia não levar isso adiante. Melhorou com o tratamento com venlafaxina, na dose de 225 mg/dia. Após alguns anos, com 28 anos de idade, por insistência de seu pai, resolveu fazer nova faculdade, agora de Direito, na Universidade Presbiteriana Mackenzie, em São Paulo. Tinha dificuldade de se concentrar, alegava estar associada às preocupações, mas concluiu o curso. Quase no final da graduação, começou um namoro sério e se casou aos 33 anos. Teve algumas dificuldades no início do casamento, mas com o tempo se adaptou melhor. Passou a trabalhar num escritório de advocacia. Há um ano referia muito estresse no trabalho, que "ficava muito sobrecarregada e não tinha ânimo de fazer nada". Estava tomando 20 mg/dia de escitalopram, topiramato 50 mg/dia e zolpidem 10 mg/dia. Mencionou que foi gradativamente piorando, sem conseguir enfrentar o "monstro da depressão". Começou a sentir-se incapaz de pensar, raciocinar, tomar decisões nos processos, lia e relia várias vezes, sem conseguir "entender nada de nada [sic]". T.S.M. apresentou alguns episódios de choro imotivado, sensações de vazio, de tristeza profunda, de incapacidade e inutilidade. Também manteve o humor deprimido na maior parte do tempo, falta de prazer em "todas as coisas", insônia, pesadelos, com queixas de sensação de nervosismo ou tensão. Passou a ter períodos de não conseguir ir ao trabalho e não dormir, apesar do uso das medicações. Seu diabetes também estava instável.

### Antecedentes pessoais

T.S.M., filha única. Primeiro episódio depressivo aos 17 anos, outro com 21 anos e um terceiro aos 24 anos, por ocasião da separação dos pais, que levou à interrupção da faculdade. Depois teve mais três episódios depressivos, mas considera este atual o pior deles. Negou doenças sexualmente transmissíveis. Nunca fumou cigarro de tabaco ou fez uso recreacional de drogas lícitas ou ilícitas. Mencionou tomar poucas vezes álcool, por medo de sentir piora da depressão e do diabetes. Nega episódios de hipomania ou mania. Atualmente a vida sexual está reduzida por desinteresse.

### Antecedentes familiares

Mãe depressiva e hipertensa. Pai ansioso e perfeccionista, teve infarto agudo do miocárdio e era diabético. Desconhece familiares com transtorno bipolar ou outros transtornos psiquiátricos.

## Exame do estado mental

Apresentação adequada para a idade, fácies depressiva. Orientada autopsiquicamente e alopsiquicamente. Atenção e memória sem alterações. Humor depressivo, com pensamentos lentificados e ruminção depressiva: “nada do que faço vale a pena”, ou “não melhora nunca”. Desesperança, baixa autoestima, crise de choro durante a entrevista. Senso de percepção sem alteração. Hipobúlica, pragmatismo com prejuízo parcial. Função executiva prejudicada: sentia-se incapaz de pensar, raciocinar, tomar decisões nos processos. Crítica e noção da doença presentes.

## Hipótese diagnóstica

Transtorno depressivo recorrente, com características ansiosas, em grau moderado/grave. Diabetes melito tipo 1 (insulinodependente).

## Tratamento e evolução

T.S.M. estava em uso de escitalopram 20 mg/dia, topiramato 50 mg/dia e zolpidem 10 mg/dia por mais de dois anos, sem obter melhor significativa, e apresentava piora do quadro nos últimos seis meses. Utilizava insulina por bomba, mas não fazia o controle adequado. Já havia feito uso de sertralina 150 mg/dia, fluoxetina 40 mg/dia, venlafaxina 225 mg/dia e bupropiona 150 mg/dia em anos anteriores. Ela desejava trocar toda medicação que “não estava ajudando em nada”, pois queria sentir-se melhor. Optamos por afastá-la do trabalho por um período de trinta dias para poder equilibrar seu estado depressivo e fazer um melhor manejo de suas medicações, além do controle glicêmico.

Foi programada uma retirada gradativa das medicações: no mesmo dia da consulta, o topiramato, prescrito por seu endocrinologista para controle da compulsão alimentar e controle da glicemia, foi reduzido para 25 mg/dia por seis dias e, posteriormente, foi feita a retirada total. Foram mantidos o escitalopram 20 mg/dia e o zolpidem 10 mg/dia e introduzida a vortioxetina 5 mg/dia durante seis dias, posteriormente ajustada para 10 mg/dia. No retorno, T.S.M. estava menos depressiva e demonstrava melhora dos sintomas ansiosos. Na consulta, foi realizada psicoeducação sobre seus sintomas, pois a paciente estava melhor para compreender a importância do seu tratamento, dos objetivos propostos e para aceitar que a realização de atividades físicas era necessária para o controle do índice glicêmico. Também foram realizados ajustes na medicação: a vortioxetina foi ajustada para 15 mg/dia por mais dez dias, e foi reduzido o escitalopram para 10 mg/dia.

A paciente comentou que estava conseguindo dormir bem com meio comprimido de zolpidem 10 mg, ou seja, com 5 mg/dia (tomados à noite), dose que foi então mantida. Iniciou, também, psicoterapia cognitivo-comportamental (TCC).

Voltou para as suas atividades no trabalho após o término da licença. Dez dias após, na revisão, T.S.M. referiu começar a se sentir diferente em relação ao seu próprio trabalho e com seus colegas. Sentia-se mais leve e um pouco mais animada. A irritabilidade, o choro e a desesperança não faziam mais parte do seu cotidiano, apesar de ainda não se sentir no seu normal.

Foi feito, então, um novo reajuste da medicação: suspensão do escitalopram, aumentada a vortioxetina para 20 mg/dia e suspensão do zolpidem. Ela comentou que o seu marido notou uma grande diferença. O relacionamento entre T.S.M. e ele “voltou a existir”, segundo palavras da própria, com resgate da atividade sexual do casal. Sentiu vontade de se cuidar, de ir ao salão de beleza e se arrumar, já que no escritório “todos andavam muito elegantes e ela queria estar da mesma forma”.

O controle de sua hemoglobina glicada foi obtido. Emagreceu quase seis quilos. Após quatro meses, T.S.M. man-

tinha-se assintomática e bem com o tratamento farmacológico e a TCC, bem como seguindo as atividades físicas e a orientação nutricional.

Há quase dois anos T.S.M. está sob controle, mantendo-se bem da depressão, sem queixas de ansiedade, com controle da hemoglobina glicada em nível satisfatório. Novamente foram reforçadas, através de psicoeducação, as orientações sobre os seus sintomas e sobre como deve prosseguir seu tratamento. Foi instruída a estar alerta aos “sinais-gatilhos” que possam fazer retornar sintomas depressivos e/ou ansiosos e levar a uma reagudização do quadro. A necessidade de manter a adesão ao tratamento foi reforçada.

## Discussão

A paciente T.S.M. apresentou mais de três episódios depressivos ao longo de sua vida, com início precoce aos 17 anos de idade. Em todos eles as características de sintomas ansiosos estavam presentes, o que aumenta muito o sofrimento do paciente, e está associado a um pior prognóstico. Fez uso de alguns antidepressivos, com relato de melhoras anteriores. Chegou a um episódio que alegava ser o de maior intensidade, com resposta mínima ao tratamento e muito sofrimento. A troca da medicação em uso por outro antidepressivo, a pedido da T.S.M., por considerar que só teria melhora se mudasse a medicação, foi favorável. Houve um período de transição para a retirada da medicação em uso e introdução do novo tratamento, mas T.S.M. tinha ciência dessa necessidade e colaborou. Foi necessário solicitar afastamento do trabalho, devido ao estado depressivo e descontrole glicêmico observados.

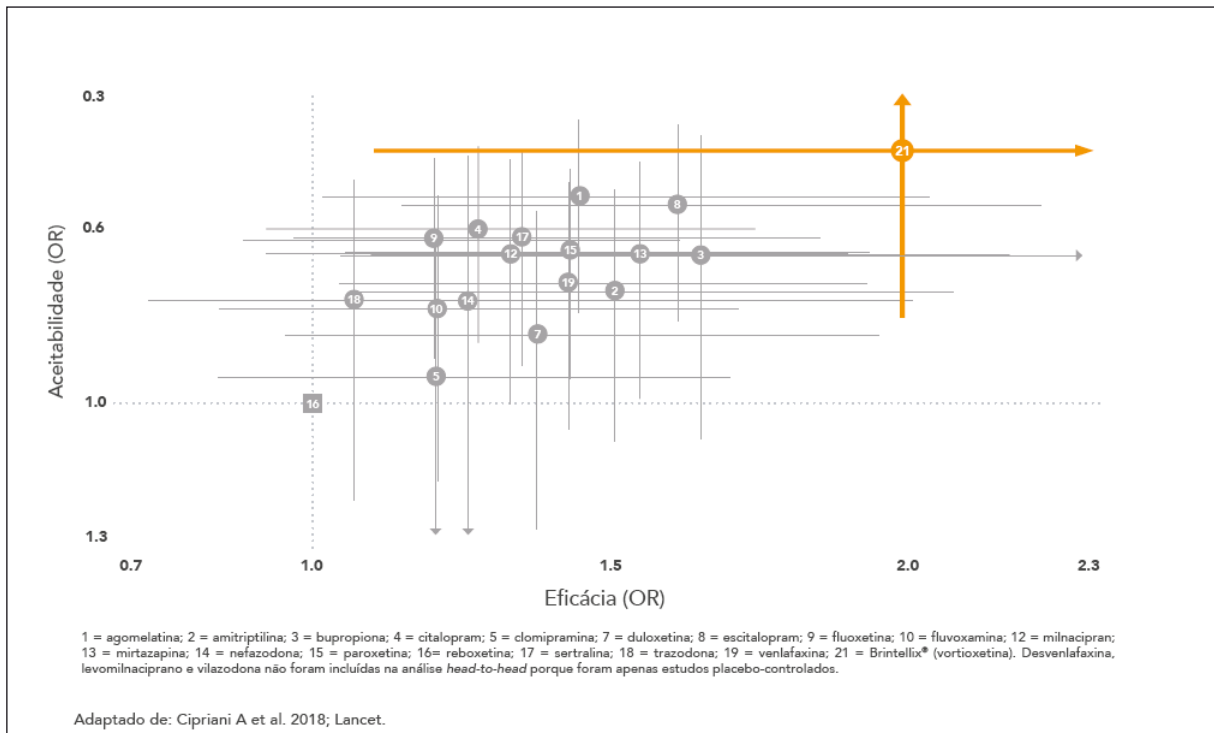
A sintomatologia ansiosa pode e costuma coexistir com os sintomas do transtorno depressivo, sugerindo que a comorbidade ansiosa e depressiva seja uma regra e não uma exceção.<sup>4</sup> Outro aspecto clínico relevante é a relação da depressão com alterações da neurofisiologia do sono, marcada pela perda prematura do sono profundo e pelo aumento do despertar noturno, como no caso de T.S.M. O transtorno depressivo maior traz alterações neurovegetativas como no ciclo vigília-sono, mudanças de apetite, libido e da regulação endócrina. O sono fica alterado, com consequências cognitivas e impacto diurno.

Os sintomas ansiosos são características proeminentes do transtorno bipolar e do transtorno depressivo maior. Altos níveis de ansiedade têm sido associados a um risco aumentado de suicídio, como o caso de T.S.M. O planejamento do tratamento deve levar em consideração a possibilidade de transtorno depressivo bipolar, para evitar a ocorrência de virada maníaca, segundo as diretrizes do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – CANMAT*.<sup>5</sup> Em relação à T.S.M., história de possível transtorno bipolar foi enfaticamente investigada com ela e com seus familiares, sem que fossem identificados possíveis casos.

Andrea Cipriani e colaboradores<sup>6</sup> realizaram uma revisão sistemática, no formato de uma metanálise de rede, sobre a eficácia comparativa e a aceitabilidade de 21 drogas antidepressivas para o tratamento agudo de adultos com transtorno depressivo maior. Esse estudo trouxe uma visão das várias classes de antidepressivos com mecanismos de ação ligeiramente diferentes, analisando as diferenças potenciais de eficácia e tolerabilidade entre drogas antidepressivas individuais, mas que são tratamentos amplamente utilizados para transtornos depressivos maiores, disponíveis em todo o mundo. A vortioxetina aparece na lista tanto entre os antidepressivos mais bem tolerados como dentre os mais efetivos (Figura 1).

As interações medicamentosas constituem, na atualidade, um campo de estudo imprescindível para a utilização dos agentes terapêuticos na prática clínica, de forma segura, adequada e com resultados terapêuticos eficazes, sendo que a vortioxetina apresenta baixos riscos para interações medicamentosas farmacocinéticas.<sup>7</sup> Diversas patologias de todas





**Figura 1.** Estudos head-to-head. OR, odds ratio.

as especialidades estão intimamente interligadas às doenças psiquiátricas, mesmo em pacientes jovens, como no caso apresentado, no qual o transtorno depressivo maior era comórbido com diabetes. Isso exige um tratamento conjunto e uma maior interação do psiquiatra com outros especialistas.<sup>8</sup> O médico deve observar atentamente e evolutivamente a melhora clínica, em paralelo avaliar a tolerabilidade relacionada a possíveis efeitos adversos, e continuar a ajustar a dose do antidepressivo de escolha até a remissão completa do quadro, ou seja, quando uma recuperação funcional for observada. A falta de conhecimentos detalhados das vias metabólicas e das interações medicamentosas em potencial de um medicamento pode resultar em efeitos adversos, falha terapêutica e toxicidade por sobredose inesperada ou reações metabólicas.<sup>9</sup>

Quanto ao prognóstico, é importante ter em mente que o transtorno depressivo maior é crônico e recorrente, e um dos principais fatores de risco de pior prognóstico é o número de episódios depressivos prévios. Assim como no caso da paciente T.S.M., a retirada precoce de terapia farmacológica com a qual tenha se observado alguma resposta, mesmo que parcial ou mínima, frequentemente pode resultar na recaída dos sintomas depressivos.<sup>10-12</sup> No caso em questão, as interrupções ocorriam pela presença de efeitos adversos.

### Conclusão

A depressão apresenta uma etiologia multifatorial: fatores genéticos, neuroquímicos e ambientais, suporte social, traumas, adaptações no desenvolvimento e variações hormonais. Geralmente a causa e a resposta ao tratamento encontram-se mais relacionadas ao indivíduo do que à condição clínica em si. Há muito a ser estudado e pesquisado ainda; entretanto, há evidências significativas de que as pessoas acometidas por depressão se beneficiam de uma abordagem global, que envolva estratégias farmacológicas, psicoterapêuticas e até mesmo mudanças em seu estilo de vida, por exemplo, no que tange à prática de atividades físicas e a mudanças alimentares.

No caso clínico apresentado, o uso da vortioxetina 20 mg/dia demonstrou ser eficaz para o tratamento do quadro depressivo da paciente, em associação à TCC, a atividades físicas e ajustes na alimentação, sem impacto negativo na condição comórbida (diabetes). A estratégia de titulação cruzada adotada, retirando-se gradativamente as medicações anteriores enquanto se introduziu a vortioxetina (desde 5 mg até 20 mg/dia), parece ser uma opção interessante quando existe a necessidade de troca de medicamentos, de forma a garantir tanto a eficácia como uma boa adesão ao novo tratamento prescrito.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com/pdf/cc\_dds3\_90418.pdf

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

#### Como citar este artigo

da Silva Meleiro AMA. Transtorno depressivo maior recorrente e qualidade de vida. Claves Farmacología Clínica 7(2):8-11, Sep 2018.

#### How to cite this article

da Silva Meleiro AMA. Recurrent major depressive disorder and quality of life. Claves Farmacología Clínica 7(2):8-11, Sep 2018.

#### Conexiones temáticas

Los informes de *Claves de Farmacología* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



**Referências bibliográficas**

1. Yu M, Zhang X, Lu f, Fang L. Depression and risk for diabetes: a meta-analysis. *Can J Diabetes* 39(4):266-272, 2015.
2. Sotelo JL, Nemeroff CB. Depression as a systemic disease. *Personalized medicine in psychiatry* 1-2:11-25, 2017.
3. WHO (World Health Organization). Depression: fact sheet. [Internet]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Acesso em: 7 de abril de 2018.
4. Lamers F, van Oppen P, Comijs HC, Smit JH, Spinhoven P, van Balkom AJ, et al. Comorbidity Patterns of Anxiety and Depressive Disorders in a Large Cohort Study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* 72(3):341-348, 2011.
5. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018. Guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1-74, 2018.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, 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.
7. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 26(6):979-993, 2016.
8. Hutzler M, Messing DM, Wienkers LC. Predicting drug-drug interaction in drug discovery: where a now and where are we going? *Curr Opin Drug Discov Devel* 8(1):51-58, 2005.
9. Ostermann JK, Berghöfer A, Andersohn F, Fischer F. Frequency and clinical relevance of potential cytochrome P450 drug interactions in a psychiatric patient population - an analysis based on German insurance claims data. *BMC Health Serv Res* 16(1):482, 2016.
10. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT. Recurrence of major depressive disorder and its predictors in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychol Med* 43(1):39-48, 2013.
11. Florea I, Danchenko N, Brignone M, Loft H1, Rive B, Abetz-Webb L. The effect of vortioxetine on health-related quality of life in patients with major depressive disorder. *Clin Ther* 37(10):2309-2323, 2015.
12. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Sex Med* 12(10):2036-2048, 2015.

## A importância da recuperação funcional e o papel da vortioxetina

### *The importance of functional recovery and the role of vortioxetin*

**Dr. Géder Grohs**

Coordenador do Programa de Residência Médica em Psiquiatria do Instituto de Psiquiatria de Santa Catarina, Brasil.

**Introdução**

O transtorno depressivo maior (TDM) ocorre em cerca de 4.7% da população mundial<sup>1</sup> e, embora possa surgir em qualquer idade, costuma ter início no começo da vida adulta. Para o diagnóstico de TDM, resumidamente e de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição (DSM-5),<sup>1</sup> é necessário que: (A) os sintomas causem sofrimento significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo, por duas semanas ou mais, e que pelo menos um dos sintomas apresentados seja (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer; (B) os outros sintomas que podem estar presentes para completar o mínimo dos cinco necessários para configurar o diagnóstico são: aumento ou diminuição do padrão de (3) sono e de (4) peso/apetite; (5) lentificação ou agitação psicomotora; (6) fadiga/perda de energia; (7) autorrecriminação/sensação de culpa e/ou inutilidade; (8) dificuldades para pensar, concentrar-se e/ou tomar decisões; (9) pensamentos recorrentes de morte e/ou suicídio. É importante que nenhum dos itens citados seja (C) decorrente do efeito direto ou abstinência de alguma substância exógena sobre o organismo ou de alguma condição médica ou psiquiátrica que melhor explique o quadro.

O episódio depressivo (ED) pode ser único ou recorrente na vida de uma pessoa. Para que seja considerado recorrente, e não apenas o recrudescimento do mesmo ED, é necessário que o indivíduo tenha estado totalmente livre de sintomas por dois meses ou mais.

O TDM está associado a altas taxas de recorrência, comorbidade e sintomas residuais, tornando-se a quarta causa de incapacitação em todo o mundo.<sup>2-4</sup> Parte da falha na tentativa de tratamento se deve à falta de eficácia dos antidepressivos (AD) e outra parte está relacionada a questões

referentes à tolerabilidade aos mesmos e à adesão ao tratamento.<sup>5,6</sup> Em uma pesquisa anônima com 180 pacientes que fizeram uso de AD, Cartwright e col.<sup>7</sup> encontrou que os efeitos adversos (EA) mais frequentes foram os de abstinência/retirada (73.5%), problemas sexuais (71.8%), ganho de peso (65.3%) e embotamento emocional (64.5%). No TDM, as alterações cognitivas costumam estar entre os primeiros sintomas a aparecer e os últimos a melhorar,<sup>8,9</sup> minam o funcionamento do indivíduo e tornam-se uma fonte significativa dos custos associados à doença.<sup>10-12</sup> Mesmo em pacientes que supostamente alcançaram a remissão do ED, pode haver a permanência de sintomas subsindrômicos durante muito tempo, principalmente as alterações de sono, a falta de energia e a disfunção cognitiva.<sup>13</sup> A persistência de sintomas depressivos residuais, mesmo que leves, são um forte preditivo de recorrência do quadro, assim como o número de EDs prévios.<sup>14</sup>

**Caso clínico****Identificação do paciente**

B.I.U., 34 anos, masculino, engenheiro da construção civil, casado, dois filhos. Procedente da região metropolitana de Florianópolis.

**Motivo da consulta**

*"Devo estar com depressão, outra vez."*

**História da moléstia atual**

Paciente relatou que a construção civil passava por um período de crise, *"a raiz dos problemas políticos e econômicos que o país atravessava nos últimos anos [sic]"* e que, por isso,

recentemente sua empresa havia demitido alguns dos seus colegas. Referiu que tal fato já vinha lhe causando alguma preocupação, sendo que, no último mês, passou a se sentir progressivamente mais cansado, desanimado e triste. Alegou que seguia trabalhando, mas com bastante dificuldade para iniciar o dia, sem *“tesão, energia e me sentindo obtuso [sic]”*, referindo-se à sua falta de entusiasmo, à pouca disposição e às dificuldades na capacidade de raciocínio e tomadas de decisões no emprego. Contou que seguia adormecendo às 23 horas, porém vinha acordando duas ou três horas antes do habitual. Em seguida, sentia-se cansado e com o *“corpo pesado”*. Vinha comendo menos que o seu habitual, pois *“a comida não tem gosto”*. Queixou-se, também, que pouco brincava com os filhos e que o relacionamento afetivo e sexual com a esposa se tornara escasso.

Relatou que tivera um quadro semelhante aos 23 anos, logo depois de se formar e não conseguir emprego. Na época, foi tratado com 10 mg/dia de escitalopram e melhorou cerca de um mês após o início do tratamento. Referiu que, por insistência de seu psiquiatra, manteve a medicação por mais seis meses aproximadamente, mas, em seguida, abandonou o tratamento, mantendo-se bem até o quadro atual. Perguntado, negou evidências de haver apresentado sintomas maníacos ou mesmo hipomaníacos em sua vida, assim como outros transtornos psiquiátricos (incluindo consumo de substâncias) que pudessem estar interferindo no quadro atual.

### Dados biográficos

B.I.U. nasceu em uma cidade de médio porte no interior de São Paulo. Ao que o paciente sabe, a gravidez, o parto (a termo, por via vaginal) e o desenvolvimento psicomotor transcorreram sem alterações. Segundo ele, cresceu em um lar tranquilo, tendo uma infância sem maiores intercorrências e um desempenho acadêmico médio superior. Descreveu-se como sendo um pouco tímido; mesmo assim mantinha amizades e negou problemas disciplinares. Seu primeiro namorado e sexarca foram aos 17 anos, após ingressar na faculdade e mudar-se da casa dos pais. Na época, mantinha namoros de um ou dois anos, seguidos de períodos sem compromissos –o que lhe parecia bem. Dispensado do serviço militar, concluiu o curso de engenharia em uma universidade pública de Florianópolis antes de completar 23 anos, porém tardou cerca de um ano para encontrar emprego, até que ingressou em uma grande empresa privada da construção civil, na qual se mantém empregado até hoje, com reconhecimento por seu trabalho. Casou-se aos 29 anos com uma fisioterapeuta (um ano mais velha), tendo eles dois meninos, atualmente com dois e quatro anos de idade.

### Dados genealógicos

Tem uma irmã três anos mais velha, hígida, casada, dentista e com dois filhos. Mãe com 66 anos de idade, professora aposentada, sem antecedentes psiquiátricos, apenas com uso regular de metformina. Pai com 65 anos de idade, comerciante aposentado, faz uso regular de citalopram (desde o terceiro episódio depressivo que teve, aos 47 anos), ademais de losartana e atorvastatina. Negou outros antecedentes psiquiátricos em familiares próximos.

### Dados somáticos

Informou que concluíra recentemente a avaliação clínica periódica realizada pelo departamento médico de sua empresa e que *“estava tudo certo”*. De fato, trouxe cópia da bioquímica, assim como do eletrocardiograma (ECG) e da ultrassonografia (US) que havia feito, estando todos sem alterações. Negou (na atualidade e no passado): alergias, traumatismos, enfermidades ou cirurgias, assim como o uso de medicamentos, tabaco ou drogas. Seu consumo de etílicos é episódico e sem abusos, sendo que se encontra abstinência há mais de dois meses. Altura e peso informados: 1.83 m/81 kg,

mas imagina haver perdido cerca de dois ou três, disse *“não tenho apetite; meu cinto já pulou uma casa [sic]”*.

### Exame do estado mental

Levemente curvado, relatou sua história de forma pausada, lúcida e orientada. Transparecia preocupação, tristeza e negativismo. Negava, e clinicamente não se observavam, sinais sugestivos de qualquer alteração na sensopercepção. O fluxo da fala, o tom e o conteúdo da conversa e de suas lembranças denotavam seu humor deprimido e seu pensamento com tendência à supervalorização de uma perspectiva sombria de sua existência passada e futura.

### Impressão diagnóstica

Pelo DSM-5:<sup>1</sup> 296.32 Transtorno Depressivo Maior – Moderado e Recorrente\*.

Pela Classificação Internacional de Doenças (CID) - 10ª Edição (CID-10):<sup>15</sup> F33.1 Transtorno Depressivo Recorrente, episódio atual moderado.

Pela CID - 11ª Edição (CID-11):<sup>16</sup> 6A71.1 Transtorno Depressivo Recorrente, episódio atual moderado<sup>§</sup>, sem sintomas psicóticos<sup>§</sup>.

### Observação:

\* No DSM-5, os especificadores para TDM estão baseados no episódio atual como sendo único ou recorrente, na gravidade, na presença ou não de características psicóticas e no estado de remissão ou não.

<sup>§</sup> Moderado, segundo a CID-11 (semelhante ao DSM-5): *“Um indivíduo com um episódio depressivo moderado geralmente tem considerável dificuldade em continuar com atividades de trabalho, sociais ou domésticas, mas ainda é capaz de funcionar em pelo menos algumas áreas.”*

<sup>§</sup> Ainda que não seja o caso, cabe observar que, ao contrário da CID-10, o DSM-5 e a CID-11 possibilitam o especificador de sintomas psicóticos em episódios depressivos não graves.

### Evolução

Considerando que, no passado, o paciente havia tido uma boa resposta ao uso do escitalopram e não se recordava de efeitos adversos significativos, iniciou-se o tratamento com esse AD na dose de 5 mg após o desjejum, com aumento da dose para 10 mg a partir do quinto dia. Após duas semanas de uso já se percebia alguma melhora do quadro e, com um mês e meio de tratamento, o paciente dizia sentir-se *“praticamente em seu normal [sic]”*, ocasião em que foi lembrado que, a princípio, deveria manter o tratamento com o AD de forma regular de dois a cinco anos.

Por volta do terceiro mês de tratamento, o paciente referiu: *“agora que o brabo da depressão passou, consigo perceber que tem algumas coisas que ainda me atrapalham [sic]”*, e contou que já não se impactava com os problemas (*“a ponto de só ficar dando volta neles... ou acovardado sem enfrentá-lo [sic]”*), todavia queixou-se que seguia com *“problemas de memória e concentração”*, em suas palavras: *“... tenho dificuldade para orquestrar todas as coisas que tenho que fazer... para me organizar e traçar o melhor plano”*. Além disso, queixou-se que seu interesse por sexo estava abaixo do que costumava ser e que, quando *“cumpria com as relações sexuais [sic]”*, tinha bastante dificuldade em chegar ao orgasmo. Ademais, que estava cerca de dois quilos acima de seu peso habitual. Na ocasião, foi explicado para o paciente que tais queixas poderiam se dever, em parte, à persistência de alguns sintomas depressivos e outra parte a efeito adverso do medicamento em uso. Após essa consulta, optou-se por uma troca cruzada do escitalopram por vortioxetina: metade da dose do escitalopram foi mantida, por quatro dias, acompanhada de 5 mg/dia de vortioxetina ao deitar (para minimizar eventual enjoo inicial), passando para 10 mg/dia de vortioxetina após desjejum, a partir do quinto dia.

Cerca de três semanas após a troca do AD, o paciente informou que o seu desejo e desempenho sexual “*retornaram ao normal* [sic]” e, pouco tempo depois, que o peso havia retornado ao patamar de praxe. Cerca de dois ou três meses após, relatou: “...*me sinto bastante bem...ainda que as coisas sigam complicadas, vejo os problemas como desafios e não como obstáculos intransponíveis...me sinto capaz de buscar soluções mais criativas para as adversidades...* [sic]”.

Com quase dois anos de tratamento, o paciente mantém sua recuperação funcional.

## Discussão e conclusão

Nesse caso clínico, a escolha inicial pelo escitalopram deveu-se à boa resposta prévia do paciente a esse AD (e seu pai, ao citalopram), como já foi comentado, e pelo fato desse ser

um AD reconhecidamente eficaz e bem tolerado, portanto efetivo. Entretanto, uma década depois, quer por alterações em sua biologia e/ou no ambiente (menos atividade física e maior demanda sexual e cognitiva), o paciente queixou-se de coisas que talvez não tenham ocorrido no primeiro ED ou que passaram despercebidas.

O racional da troca do escitalopram para a vortioxetina deu-se pelo objetivo de manter a eficácia parcial obtida com o perfil monoaminérgico e seletivo do AD que estava em uso, para outro com um mecanismo que também compartilhasse ação no transportador de serotonina, mas que tivesse outras ações associadas a um perfil de eficácia e de tolerabilidade mais favorável em relação às principais queixas do paciente, que eram de disfunção sexual e cognitiva, essa última com interferência no seu desempenho funcional.<sup>17,18</sup>

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siic.salud.com/pdf/cc\_dds3\_90418.pdf

### Como citar este artigo

Grohs G. A importância da recuperação funcional e o papel da vortioxetina. *Claves Farmacología Clínica* 7(2):11-3, Sep 2018.

### How to cite this article

Grohs G. The importance of functional recovery and the role of vortioxetin. *Claves Farmacología Clínica* 7(2):11-3, Sep 2018.

## Conexiones temáticas

Los informes de *Claves de Farmacología* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



## Referências bibliográficas

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289(23):3095-3105, 2003.
- Birnbaum HG, Kessler RC, Kelley D, Ben-Hamadi R, Joish VN, Greenberg PE. Employer burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder: mental health services utilization and costs, and work performance. *Depress Anxiety* 27(1):78-89, 2010.
- World Health Organization; World Federation for Mental Health. Depression: A Global Crisis World Mental Health Day. October 10, 2012. [Internet]. Vancouver (VO): World Federation for Mental Health; 2012. Disponível em: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/wfmh\\_paper\\_depression\\_wmhd\\_2012.pdf](http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf). Acesso em: julho de 2018.
- WHO (World Health Organization). Depression: Let's talk. Campaign Essentials. [Internet]. Disponível em: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/toolkit.pdf>. Acesso em: julho de 2018.
- National Institute of Mental Health. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Study. [Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health; [s.d.]. Disponível em: [https://www.nimh.nih.gov/funding/clinical-](https://www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/practical/stard)

- research/practical/stard. Acesso em: julho de 2018.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951-962, 2013.
- Cartwright C, Gibson K, Read J, Cowan O, Dehar T. Long-term antidepressant use: Patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence* 10:1401-1407, 2016.
- Lee RSC, 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.
- Hammam A. Cognitive functioning in major depression. *Front Hum Neurosci* 3:26, 2009.
- Millan MJ, Agid Y, Brüne M, Bullmore ET, Carter CS, Clayton NS, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 11(2):141-168, 2012.
- Kessler RC, Barber C, Birnbaum HG, Frank RG, Greenberg PE, Rose RM, et al. Depression in the workplace: effects on short-term disability. *Health Aff (Millwood)* 18(5):163-171, 1999.
- Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 64(12):1465-1475, 2003.
- Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective

- study. *Psychol Med* 41(6):1165-1174, 2011.
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 50(2-3):97-108, 1998.
- World Health Organization; Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. [Internet]. Geneva: WHO; 1993. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>. Acesso em: julho de 2018.
- World Health Organization; International Classification of Diseases. 11th revision. Classificação de Doenças em Português. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-11. [Internet]. Geneva: WHO; 2018. Disponível em: <https://icd.who.int/>. Acesso em: julho de 2018.
- Thase ME, Danchenko N, Brignone M, Florea I, Diamand F, Jacobsen PL, et al. Comparative evaluation of vortioxetine as a switch therapy in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 27(8):773-781, 2017.
- Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RSE. 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.

# Benefícios do lítio no transtorno bipolar e na prevenção ao suicídio

## *Lithium benefits for the treatment of bipolar depression and suicide prevention*

**Prof. Dra. Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro**

Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Doutora pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Coordenadora da Comissão de Estudo e Prevenção de Suicídio da ABP. Comissão da Saúde Mental do Médico da ABP. Diretora Científica da Associação Brasileira de Estudo e Prevenção de Suicídio (ABESP). Conselho Científico da ABRATA, Associação Brasileira de portadores de Transtorno Afetivo, Brasil.

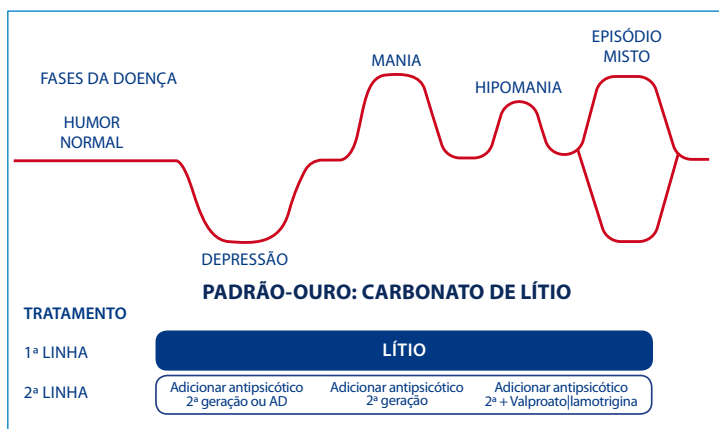
### Introdução

Há 13 anos (em 2005), as diretrizes de tratamento para transtorno bipolar (TB), publicadas pela força-tarefa canadense de Tratamento do Humor e Ansiedade (CANMAT), já enfatizavam o lítio como opção de primeira linha.<sup>1</sup> As duas últimas atualizações foram publicadas em colaboração com a *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD).<sup>1</sup> As diretrizes de tratamento para o transtorno bipolar de 2018 (CANMAT e ISBD)<sup>1</sup> representam um avanço significativo no campo desde a última edição completa, incluindo atualizações para diagnóstico e gestão, bem como novas pesquisas e tratamentos psicológicos.<sup>1</sup> Esses avanços foram traduzidos em claras recomendações, fáceis de serem aplicadas, para tratamentos de primeira, segunda e terceira linhas.<sup>1</sup> Foi dada ênfase nos níveis de evidência e de eficácia, no apoio clínico baseado na experiência, e nas classificações consensuais de segurança, tolerabilidade e tratamento emergente. A intenção é criar condições para queos clínicos atinjam melhores resultados junto a seus pacientes. O que há de recente nessas diretrizes é que foram criados *rankings* hierárquicos para primeira e segunda linhas de tratamentos recomendados para mania aguda, depressão aguda e tratamento de manutenção do transtorno bipolar. E o lítio aparece como primeira linha em todas as fases do tratamento do transtorno bipolar, conforme a Figura 1.<sup>1</sup>

### Aspectos favoráveis da ação do carbonato de lítio

Recentemente, no estudo de revisão de Malhi e col., foi salientado que a ação do carbonato de lítio ocorre em diferentes níveis:<sup>2</sup>

1. Humor: indicado na mania, depressão, estabilização do humor, profilaxia em longo prazo e do comportamento suicida.
2. Cognição: altera a cognição funcional.
3. Estrutura: aumenta a neuroproteção, expande os volumes globais da substância cinza, amígdala, hipocampo e regiões córtex pré-frontal.
4. Neurotransmissão: diminui as ações excitatórias do glutamato e da dopamina, aumenta a inibição de neurotransmissores GABA.
5. Níveis celular e intracelular: por meio da modulação dos neurotransmissores, do segundo mensageiro, do sistema modulação, do sistema AC, da depleção de inositol, da PKC e da MARCKS, aumenta tanto o antioxidante (diminui GSK) quanto o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e favorece o neuroprotetor.



**Figura 1.** Tratamento de primeira linha segundo todas as diretrizes em todas as fases da doença.

6. Previne apoptose: modula vias enzimáticas pró-apoptóticas.
7. Promove longevidade celular: aumenta a disponibilidade de fatores neuroprotetores, protege contra o estresse oxidativo que ocorre durante a crise de mania no TB, e aumenta BDNF em cinco dias.
8. Participa da neuroplasticidade, da sinaptogênese, aumenta a resiliência e previne apoptose (que está alterada no TB).

Portanto, o carbonato de lítio apresenta diversos efeitos terapêuticos: controle de episódios agudos de mania e depressão, prevenção de novos episódios, potencializador na depressão unipolar refratária, reduções do risco de suicídio e do comportamento suicida, propriedades neuroprotetoras e neurotróficas.<sup>2,3</sup>

Malhi e col. ainda apontaram para o importante, o efeito neuroprotetor do carbonato de lítio, que favorece os aumentos da proliferação, da diferenciação, do crescimento e da regeneração neuronal.<sup>2</sup> Ainda, como neuroprotetor, o lítio favorece a interrupção ou a diminuição na progressão de atrofia ou morte neuronal provocadas pelos processos psicopatológicos tanto na depressão como na mania.<sup>2</sup> Há o aumento do volume de substância cinzenta durante tratamento com lítio, bem como relação desse achado com melhora clínica.<sup>2</sup> Segundo Lyoo e col., o carbonato de lítio aumenta o volume da substância cinzenta, enquanto o ácido valproico não alterou o volume; entretanto, na melhora clínica, não houve diferença entre os dois fármacos.<sup>4</sup> Há redução de fatores neurotróficos derivados do cérebro (*brain-derived*

*neurotrophic factor*, BDNF) em hipocampo de pacientes deprimidos.<sup>5</sup> O estresse crônico reduz a expressão de BDNF no hipocampo.<sup>5</sup> Alterações no tamanho do hipocampo ocorrem pela redução de BDNF e, como consequência, há uma cascata de reações.<sup>5</sup> A neurogênese parece ser a via final com um dos tratamentos já existentes e, inclusive, dos do futuro.<sup>3</sup>

### Carbonato de lítio e associação a outros tratamentos do transtorno bipolar

Grande parte das medicações tradicionais usadas como estabilizadores do humor são mais eficazes na prevenção da mania do que na da depressão bipolar.<sup>1</sup> O estudo BALANCE (*Bipolar Affective disorder: Lithium/Anticonvulsant Evaluation*, 2010), de longo prazo (24 meses), randomizou 330 pacientes com mais de 15 anos com TB tipo I para receberem o lítio em monoterapia, um combinado de lítio mais divalproato e divalproato em monoterapia, por dois anos.<sup>6</sup> A taxa de recaída de novo episódio foi de 59% para o lítio isolado; de 54% com o lítio associado ao valproato de sódio, e de 69% para valproato de sódio isolado.<sup>6</sup> Considerando a recaída de episódio depressivo, obtiveram 32% para lítio isolado, 35% com as duas medicações, e 45% para o valproato de sódio isolado.<sup>6</sup> A combinação mostrou-se superior ao divalproato em monoterapia, o que não aconteceu com o lítio em monoterapia. Portanto, o carbonato de lítio é uma terapia recomendada.<sup>6</sup>

Os primeiros estudos com lítio, no período entre 1960 e 1970, mostravam que ele era superior ao placebo.<sup>1</sup> Recentemente, foi realizado um estudo sobre episódios depressivos no tratamento do bipolar –conhecido como EMBOLDEM I–, no qual os autores estudaram pacientes com depressão bipolar, a fim de verificar a eficácia no tratamento da depressão bipolar e preconizar a monoterapia.<sup>7</sup> Compararam a quetiapina, o lítio e o placebo.<sup>7</sup> A quetiapina foi utilizada nas doses de 300 mg e 600 mg.<sup>7</sup> Não houve diferença significativa entre essas duas doses de quetiapina; ambas se mostraram superiores ao placebo e ao lítio.<sup>7</sup> Entretanto, o grupo de pacientes tratados com lítio mostrou-se igual ao dos que receberam o placebo.<sup>7</sup> Vale lembrar que, nesse estudo, a litemia média foi de 0.6 mEq/l, o que pode ter sido um desenho não planejado adequadamente, pois é possível dizer que o carbonato de lítio não foi ministrado na faixa de dose terapêutica (0.8 a 1.2 mEq/l).<sup>1</sup> É, assim, uma evidência controversa nesse estudo sobre a eficácia do lítio em monoterapia em dose mínima eficaz (litemia de 0.6 mEq/l).<sup>7</sup> Mais estudos serão necessários para a confirmação desses dados. Na prática clínica, observamos eficácia do lítio em monoterapia, conforme evidência comprovada do estudo BALANCE.<sup>6</sup> Nesse aspecto, um estudo interessante foi o LITMUS (*Lithium Treatment Moderate dose Use Study*), que verificou a eficácia do lítio.<sup>8</sup> Foram envolvidos 283 pacientes com TB tipos I e II que não estavam tomando lítio, entretanto estavam suficientemente sintomáticos para justificar uma alteração no tratamento (> 85% moderadamente enfermos).<sup>8</sup> Para um grupo, aleatoriamente, foram introduzidas 600 mg/dia de carbonato de lítio e foi mantida a medicação anterior.<sup>8</sup> No outro grupo, foi apenas mantida a medicação anterior (antipsicóticos atípicos e anticonvulsivantes, conforme evidências das diretrizes do Texas).<sup>8</sup> Os dois grupos apresentaram resultados semelhantes com relação aos sintomas, à remissão sustentada, à ideação suicida e aos eventos adversos psiquiátricos graves.<sup>8</sup> Entretanto, os integrantes do grupo do lítio apresentaram probabilidade 23% menor de tomarem antipsicóticos atípicos.<sup>8</sup> Os baixos níveis usuais de lítio (média 0.4 mEq/l) –menor que o nível terapêutico, de 0.8 a 1.2 mEq/l–, impediram, provavelmente, que os pacientes alcançassem os benefícios potenciais em doses mais altas.<sup>8</sup> Os autores concluíram que dosagens mais refinadas e a otimização podem conduzir a resultados melhores em futuros estudos, bem como na prática clínica diária, conforme conclusão CANMAT, 2008.<sup>1</sup>

### O lítio é recomendado como agente de primeira linha para a depressão bipolar por grupo canadense<sup>1</sup>

No único ensaio duplo-cego controlado por placebo realizado até hoje, o lítio não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento da depressão bipolar.<sup>1,7</sup> Então, como justificar a recomendação do lítio como agente de primeira linha? A média dos níveis séricos de lítio nesse estudo foi de apenas 0.61 mEq/l, e esse fator pode ser responsável pela falta de eficácia.<sup>1,7</sup> Como um estudo anterior demonstrou, a monoterapia com lítio foi tão eficaz quanto a associação entre o lítio e a paroxetina naqueles com níveis séricos de lítio de 0.8 mEq/l.<sup>1,9</sup>

Além disso, vários pequenos ensaios cruzados demonstraram taxas de resposta significativamente mais altas ao lítio do que ao placebo em pacientes com depressão bipolar na fase aguda.<sup>1</sup>

O lítio também demonstrou claramente sua eficácia na prevenção de episódios de humor e no tratamento da mania aguda, conforme sugere a abordagem hierárquica do CANMAT.<sup>1</sup> Essa classificação justifica, assim, o lítio como um importante agente de primeira linha para a depressão bipolar, e com base na avaliação geral dos estudos disponíveis.<sup>1</sup> Um nível sérico de lítio de 0.8-1.2 mEq/l é necessário para a eficácia clínica.<sup>1</sup>

### Lítio e prevenção contra o suicídio

Há evidências de que essa propriedade é independente de seu efeito estabilizador do humor. Numa metanálise com 31 estudos, realizados com 85 229 indivíduos, os riscos de suicídio e de tentativas de suicídio foram cinco vezes menores nos pacientes que tomavam lítio comparados aos que não o tomavam.<sup>10</sup> Estudos com classificações de qualidade superior, incluindo ensaios controlados e aleatórios, envolvendo exposições mais curtas, mostraram ser um pouco menos evidente a superioridade do lítio.<sup>10</sup> Outros métodos de metanálise revelaram que, tanto para o suicídio como para a tentativa de suicídio, em pacientes bipolares ou mesmo em pacientes com transtorno de humor, os resultados encontrados foram semelhantes.<sup>10</sup> Isso indicou a redução de letalidade de atos suicidas.<sup>10</sup> Não havia nenhuma indicação de viés para apresentar os resultados positivos, nem tais resultados foram significativamente influenciados pelo ano de publicação ou pelo tamanho do estudo.<sup>10</sup> Essa metanálise concluiu que os riscos de suicídio consumado e de tentativa foram consistentemente mais baixos, em cerca de 80%, durante o tratamento de bipolares e de outros pacientes com transtorno afetivo utilizando o carbonato de lítio, por um período médio de 18 meses.<sup>10</sup> Esses benefícios foram mantidos em estudos randomizados, bem como nos ensaios clínicos abertos.<sup>10</sup>

O tratamento com o lítio diminui o risco de tentativas de suicídio e de morte por suicídio quando comparado a outros tratamentos com base em estabilizadores de humor, incluindo divalproato de sódio.<sup>11,12</sup> O risco de atos suicidas aumenta mais de quatro vezes em pacientes que não são tratados com lítio, sendo necessário tratar em torno de 23 pacientes bipolares para evitar um ato suicida grave ou uma morte por suicídio.<sup>13</sup> Um estudo de metanálise demonstrou que o lítio tem potencial de prevenir tentativas de suicídios e os próprios suicídios dos pacientes com transtorno depressivo recorrente semelhante aos bipolares.<sup>14</sup> No Texas, um estudo enfatizou que um maior nível de lítio na água resultaria em menor taxa de suicídio, sugerindo a letalidade menor dos atos suicidas em tais condições.<sup>15</sup>

### Conclusão

O estabilizador de humor ideal é aquela medicação que pode ser usada em todas as fases do transtorno do humor, que não leve o paciente a transitar de uma fase para outra, e que também possa ser utilizada em fase de manutenção.

O carbonato de lítio é eficaz em todas as fases de mania e de depressão, mostrando-se superior a todos na redução de

suicídios. Não é sedativo, depressor ou euforizante, e essa característica o diferencia dos outros psicotrópicos.

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com/ac\_mc25\_50818.pdf

Como citar este artigo	How to cite this article
da Silva Meleiro AMA. Benefícios do lítio no transtorno bipolar e na prevenção ao suicídio. 7(2):14-6, Sep 2018.	da Silva Meleiro AMA. Lithium benefits for the treatment of bipolar depression and suicide prevention. 7(2):14-6, Sep 2018.

### Conexiones temáticas

Los informes de *Claves de Farmacología* se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



### Referências bibliográficas

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018. Guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 1-74, 2018.
2. Malhi GS, Tanius M, Das P, et al. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding. CNS Drugs* 27(2):135-153, 2013.
3. Won E, Kim YK. Na Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci* 18(12):2679, 2017.
4. Lyoo IK, Dager SD, Kim JE, et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: A Longitudinal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacol* 35(8):1743-1750, 2010.
5. Li Z1, Zhang C, Fan J, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and bipolar disorder in patients in their first depressive episode: 3-year prospective longitudinal study. *Br J Psychiatry* 205(1):29-35, 2014.
6. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al; Balance investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open label trial. *Lancet* 375:385-395, 2010.
7. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 71(2):150-162, 2010.
8. Nierenberg AA, Friedman ES, Bowden CL, et al. Lithium Treatment Moderate-Dose Use Study (LITMUS) for bipolar disorder: a randomized comparative effectiveness trial of optimized personalized treatment with and without lithium. *Am J Psychiatry* 170(1):102-110, 2013.
9. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 158(6):906-912, 2001.
10. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorders* 8:625-639, 2006.
11. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 290(11):1467-1473, 2003.
12. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 162:1805-1819, 2005.
13. Baldessarini RJ, Tondo L. Lithium and suicidal risk. *Bipolar Disorders* 10:114-115, 2008.
14. Guzzetta F, Tondo I, Centouro F, et al. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatr* 68:380-383, 2007.
15. Blüml V, Regier MD, Hlavín G, et al. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J Psychiatr Res* 47(3):407-411, 2013.

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

## Deve-se considerar a terapia adjunta em pacientes com transtorno depressivo maior, associado ou não à insônia?

Expert Review of Neurotherapeutics 13(11):1183-1200, 2013



Raleigh, EE.UU.

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença psiquiátrica frequente associada ao elevado grau de incapacidade, com impactos negativos sobre os indivíduos, seus familiares e a sociedade.

Infelizmente, o tratamento do TDM ainda não é completamente satisfatório, já que aproximadamente metade dos pacientes não responde adequadamente aos antidepressivos.

Tal dado inclui aqueles que fazem uso de inibidores da recepção de serotonina (ISRS), inibidores da recepção de noradrenalina e serotonina (IRNS), antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino oxidase. Uma porcentagem ainda menor dos pacientes atinge o objetivo da remissão sintomática (30%-50%). Aqueles que não atingem a remissão da doença tem pior prognóstico, porém essa resposta insuficiente e potencialmente modificável.

Pequenos estudos randomizados iniciais demonstraram os benefícios da quetiapina como terapia adjunta no tratamento do TDM.<sup>1</sup> Com isso, foram realizados dois grandes estudos randomizados, duplos-cegos, controlados com placebo e com 6-8 semanas de duração para confirmar esses achados.<sup>2,3</sup> Foram incluídos pacientes com TDM sem resposta adequada após pelo menos seis semanas de tratamento com antidepressivos. O desfecho primário foi a pontuação na escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), sendo consideradas como resposta a redução  $\geq 50\%$  da pontuação e, como remissão, uma pontuação final  $\leq 8$ .<sup>2,3</sup>

No estudo de El-Khalili e col., foram incluídos 446 pacientes, sendo observada melhora significativa da pontuação total da escala MADRS ao final de seis semanas no grupo "quetiapina XR", em comparação ao grupo "placebo" (-14.7 vs. -11.7;  $p < 0.01$ ), havendo melhora constatada desde a primeira semana de tratamento. Uma maior proporção dos pacientes atingiu resposta (58.9% vs. 46.2%;  $p < 0.05$ ) e remissão (42.5% vs. 24.5%;  $p < 0.01$ ) no grupo "quetiapina XR". A quetiapina ainda se associou com as melhoras da tensão, do sono, dos pensamentos pessimistas e dos pensamentos suicidas.<sup>2</sup>

No estudo de Bauer e col., foram randomizados 493 pacientes. Houve melhora significativamente maior da pontuação MADRS nos grupos "quetiapina XR" do que no grupo "placebo" (-12.21;  $p < 0.01$  para ambas as

dozes). A superioridade da quetiapina, em comparação ao placebo, foi observada desde a primeira semana de tratamento ( $p < 0.001$ ).<sup>3</sup>

Um estudo multicêntrico e randomizado avaliou o uso da quetiapina como terapia adjunta do TDM em 338 idosos.

A quetiapina promove redução significativa da pontuação MADRS em comparação ao placebo desde a primeira semana de tratamento ( $p < 0.01$ ), sendo o efeito mantido durante todo o período de seguimento ( $p < 0.01$ ).<sup>4</sup> Ainda, maior proporção de pacientes atingiu resposta e remissão no grupo "quetiapina XR", além do fármaco ter promovido melhora mais acentuada da qualidade do sono do que o placebo.<sup>4</sup>

Estima-se que 90% dos pacientes com TDM tenham queixas relacionadas a qualidade do sono, incluindo insônia inicial e dificuldade para a manutenção do sono.

E sabido que a presença de tais distúrbios pode afetar a evolução clínica do TDM.<sup>5,6</sup> Por outro lado, sabe-se que a insônia aumenta o risco de transtornos psiquiátricos, principalmente de TDM.<sup>7,8</sup> Frequentemente, a insônia precede o TDM e o tratamento específico da insônia nos pacientes com TDM se associa a melhora dos sintomas depressivos.<sup>9</sup>

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que a associação entre a insônia e o TDM é bidirecional, ou seja, a insônia promove o surgimento de sintomas depressivos, enquanto que o TDM aumenta o risco de insônia.<sup>7</sup> Ainda, as eficácias clínicas dos antidepressivos e da terapia cognitivo-comportamental no TDM não se associam a efeitos diretos benéficos sobre a insônia, podendo esta se tornar crônica mesmo com a resolução dos sintomas depressivos. Dessa forma, a insônia e o TDM podem ser consideradas condições concomitantes, com evoluções clínicas diferentes e, muitas vezes, necessitando de tratamentos específicos.<sup>7</sup>

Um estudo com quase 700 pacientes mostrou que os que tinham TDM e insônia apresentam maior número de episódios depressivos ao longo da vida, em comparação com aqueles sem insônia ( $p < 0.05$ ). Eles também exibem quadros de maior gravidade do TDM ( $p < 0.05$ ), mesmo quando retirados itens relacionados a insônia das escalas de avaliação, além de maiores taxas de tentativas de suicídio ( $p < 0.05$ ).<sup>6</sup>

Considerando essa associação entre TDM e insônia, a quetiapina torna-se um fármaco interessante para o tratamento desses pacientes, já que ela tem ação comprovada, como terapia adjunta aos antidepressivos, na melhora do TDM refratário,<sup>1-3</sup> além de apresentar propriedades sedativas por antagonismo dos receptores histaminérgicos,<sup>10,11</sup> promovendo melhora da insônia em diversos estudos clínicos.<sup>12</sup>

Um estudo que avaliou pacientes internados por TDM e em uso de antidepressivo (venlafaxina ou escitalopram) mostrou que, após quatro semanas de tratamento adjunto com quetiapina, houve melhoras do quadro depressivo (redução da pontuação da escala de Depressão de Hamilton [HAM-D] de  $20.2 \pm 6.9$  para  $9.4 \pm 4.8$ ;  $p < 0.001$ ), do sono (redução da pontuação do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh [PSQI] de  $8.8 \pm 2.8$  para  $5.2 \pm 1.8$ ;  $p < 0.001$ ), e da sonolência diurna.<sup>13</sup>


Um estudo prospectivo avaliou o uso da quetiapina como terapia adjunta em pacientes com TDM refratário. Após 20 semanas de tratamento, a quetiapina se associou a melhora significativa ( $p < 0.001$ ) da depressão, avaliada pela escala HAMD, assim como a redução da pontuação dos itens relacionados a insônia e a ansiedade dessa mesma escala ( $p < 0.001$ ). Os efeitos benéficos significativos da terapia adjunta sobre os sintomas ansiosos foram observados



desde a quarta semana de tratamento, enquanto a melhora significativa do sono já foi observada desde a segunda semana.<sup>14</sup>

Uma análise conjunta de quatro estudos controlados com aproximadamente 1800 pacientes avaliou o uso da quetiapina por 6-8 semanas como tratamento adjunto no TDM, utilizando a Escala de Depressão de MADRS como desfecho primário. Já os itens relacionados ao sono das escalas MADRS e HAMD, além da escala PSQI, foram utilizados como desfecho secundário.<sup>15</sup> No grupo "quetiapina" houve melhora da pontuação MADRS desde a primeira semana ( $p < 0.001$ ) e em todas as semanas seguintes do estudo, em comparação ao placebo, nos pacientes que tinham comprometimento importante do sono. Na análise dos desfechos secundários, observou-se que, em quadros de TDM, houve melhoras das insônias inicial, média e terminal, além de melhora da pontuação na PSQI. Os autores concluíram que a quetiapina conteve a insônia, um sintoma importante do TDM.<sup>15</sup>

A quetiapina é um fármaco com propriedades antidepressivas e sedativas que se mostrou eficaz na melhora do TDM, como terapia adjunta aos fármacos antidepressivos, e na melhorada insônia. Diversos estudos demonstraram que a quetiapina se associa a melhora concomitante dos sintomas depressivos e da qualidade do sono nos pacientes com TDM e insônia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/pdf/ac\\_mc25\\_50818.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/ac_mc25_50818.pdf)

#### Referências bibliográficas

- Weisler R, McIntyre RS, Bauer M. Extended-release quetiapine fumarate in the treatment of patients with major depressive disorder: adjunct therapy. *Expert Rev Neurother* 13(11):1183-1200, 2013.
- El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(7):917-932, 2010.
- Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 70(4):540-549, 2009.
- Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, et al. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 21(8):769-784, 2013.
- Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 66(10):1254-1269, 2005.
- Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Prevalence and clinical correlates of co-occurring insomnia and hypersomnia symptoms in depression. *J Affect Disord* 167:93-97, 2014.
- Staner L. Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev* 14(1):35-46, 2010.
- Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust* 199(8):S36-40, 2013.
- Ellis JG, Perlis ML, Bastien CH, Gardani M, Espie CA. The natural history of insomnia: acute insomnia and first-onset depression. *Sleep* 37(1):97-106, 2014.
- Dando TM, Keating GM. Quetiapine: a review of its use in acute mania and depression associated with bipolar disorder. *Drugs* 65(17):2533-2551, 2005.
- Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr* 13:1027-1038, 2008.
- Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 71(5):394-402, 2014.
- Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and day time motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 22:1-9, 2007.
- Sagud M, Mihaljević-Peleš A, Muck-Šeler D, Jakovljević M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology* 187:511-514, 2006.
- Trivedi MH, Bandelow B, Demyttenaere K, Papakostas GI, Szamosi J, Earley W, et al. Evaluation of the effects of extended release quetiapine fumarate monotherapy on sleep disturbance in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of four randomized acute studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 16(8):1733-1744, 2013.

## O tratamento da esquizofrenia com risperidona após falha com aripiprazol nos níveis de metabólitos de monoaminas

Human Psychopharmacology 27(5):517-520, 2012

Fukushima, Japão

O aripiprazol, como a risperidona, são antipsicóticos atípicos de primeira linha para o tratamento de pacientes com episódios agudos de esquizofrenia. Os metabólitos principais da dopamina e da noradrenalina são o ácido homovanílico (HVA) e o 3-metoxi-hidroxifenilglicol (MHPG), respectivamente. Estima-se que 30% a 50% do HVA e um terço do MHPG plasmáticos são originários do tecido cerebral. É possível que o HVA plasmático seja um indicador de resposta aos antipsicóticos.


Este estudo teve como objetivo avaliar os níveis plasmáticos de HVA e de MHPG associados à administração de risperidona em pacientes esquizofrênicos que apresentam episódio agudo e não respondem adequadamente ao tratamento com aripiprazol.

Foram avaliados 10 pacientes com idade entre 23 e 60 anos que preenchiam os critérios para o diagnóstico de esquizofrenia. Os pacientes não receberam tratamento com antipsicóticos nas duas semanas anteriores ao início do tratamento com aripiprazol. Os pacientes deveriam apresentar pelo menos 80 pontos na Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS; *Positive and Negative Syndrome Scale*) e 4 pontos ou mais em pelo menos dois itens correspondentes à subescala de sintomas psicóticos antes do início do tratamento. O tratamento com aripiprazol teve duração mínima de 4 semanas. Foram incluídos os pacientes sem resposta ou com intolerância ao aripiprazol. A dose de aripiprazol utilizada foi de 24 a 30 mg/dia.

O tratamento com risperidona teve duração de 6 semanas e foi iniciado simultaneamente com a diminuição da dose de aripiprazol. A dose final de risperidona foi de 4 a 8 mg/dia. A eficácia do tratamento foi avaliada pelas escalas PANSS e Impressão Clínica Global (CGI; *Clinical Global Impression*). Os sintomas extrapiramidais foram avaliados pela Escala de Sintomas Extrapiramidais Induzidos por Drogas (*Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale*). A resposta ao tratamento foi definida como a presença de pontuação 1 ou 2 na Escala de Impressão Clínica Global Melhora (CGI-I; *Clinical Global Impression-Improvement*) ou redução  $\geq 20\%$  na pontuação total da PANSS após o uso da risperidona. Foram coletadas amostras de sangue em jejum no início e no final do tratamento com risperidona para avaliar a concentração dos metabólitos de monoaminas, que foi realizada pela cromatografia líquida e alta eficácia com detecção eletroquímica.

A administração de risperidona associou-se com melhora significativa no resultado da escala PANSS, entretanto não alterou significativamente o resultado da escala CGI-gravidade (CGI-S; *Clinical Global Impression-Severity*).

Ao final do tratamento, 4 dos 10 pacientes apresentaram resposta ao tratamento, 7 pacientes receberam benzodiazepínicos e 2 receberam anticolinérgicos. A administração de risperidona não alterou os níveis plasmáticos de HVA e MHPG. Porém, a classificação dos pacientes como respondedores ou não respondedores permitiu observar uma tendência de redução dos níveis plasmáticos de HVA nos pacientes que responderam ao tratamento. Por outro lado, a risperidona não diminuiu os níveis plasmáticos de MHPG na presença ou ausência de resposta ao tratamento. Os níveis plasmáticos de HVA foram significativamente maiores no grupo respondedor do que no grupo não respondedor. Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto aos níveis plasmáticos de

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

MHPG no início do tratamento. Por último, foi observada tendência de correlação negativa entre o nível plasmático inicial de HVA e a modificação na pontuação total da PANSS.

De acordo com os resultados obtidos, o tratamento com risperidona se associou com melhora sintomática em 4 de 10 pacientes.

Estes 4 pacientes apresentaram níveis plasmáticos iniciais significativamente superiores de HVA, em comparação com os indivíduos que não responderam ao tratamento. Segundo os autores, níveis elevados de HVA são preditores de resposta a um antipsicótico alternativo em pacientes com esquizofrenia. Os resultados indicam associação entre níveis elevados de HVA e resposta a antipsicótico alternativo em pacientes que não responderam a um primeiro antipsicótico.

Até o presente momento, o mecanismo exato de redução dos níveis plasmáticos de HVA não é conhecido. Acredita-se que o antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2 promova diminuição da liberação de dopamina e a cúmulo de HVA no cérebro. Em outro estudo realizado pelos autores, foi possível observar redução significativa dos níveis plasmáticos de HVA nos pacientes esquizofrênicos que responderam ao tratamento agudo com aripiprazol. Além disso, nenhum paciente apresentou aumento dos níveis de HVA depois da resposta ao tratamento. A ausência de resposta pode estar associada com o agonismo D2 parcial promovido pelo aripiprazol, quando sua concentração está baixa ou em doença de longa data.

Entre as limitações deste estudo, destacam-se a inclusão de poucos pacientes e o uso limitado de outros antipsicóticos previamente. São necessários estudos adicionais para se obter conclusões definitivas.

A administração de risperidona em pacientes com esquizofrenia aguda que não responderam ao aripiprazol promove melhora sintomática. A presença de níveis elevados de HVA antes da substituição de aripiprazol por risperidona pode ser um preditor de resposta ao tratamento com o segundo antipsicótico.

+ Información adicional en  
www.siic.salud.com/dato/resiic.php/137708

## Eficácia do escitalopram em pacientes idosos com depressão e ansiedade

American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 4(3):201-209, Set 2006



Temple, EE.UU.

A frequência dos transtornos de ansiedade na população idosa é elevada, assim como sua associação com a depressão. Essa comorbidade pode levar a um comprometimento funcional significativo do paciente,

além de estar associada com a resposta inadequada ao tratamento, em comparação com o que é observado na presença de apenas um dos transtornos.

Do ponto de vista neurobiológico, a depressão e a ansiedade possuem características comuns, incluindo a diminuição do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e a alteração dos sistemas de neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Coincidentemente, a administração de antidepressivos que atuam sobre ambos os sistemas é eficaz no tratamento dos pacientes que apresentam depressão ou ansiedade.

Os fármacos de primeira linha para o tratamento dos pacientes com transtornos depressivos ou de ansiedade são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os antidepressivos mais novos, como os inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRNS). Os benzodiazepínicos também são frequentemente utilizados na presença de ansiedade e depressão. Entretanto, sua administração a longo prazo pode piorar os sintomas depressivos e se associar a transtornos cognitivos e sedação. Além disso, a interrupção do tratamento com benzodiazepínicos pode ser difícil, pois esses fármacos causam tolerância e dependência. Embora os ISRS sejam recomendados como fármacos de primeira linha em idosos com depressão e ansiedade associadas, até o momento não existem resultados conclusivos sobre a eficácia do escitalopram no tratamento de pacientes sob essas condições.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade do tratamento com escitalopram em pacientes idosos com transtorno depressivo maior (TDM) em associação ao transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os autores levantaram a hipótese de que esse fármaco melhoraria ambos quadros clínicos.

O estudo teve duração de doze semanas e incluiu pacientes com 65 anos de idade ou mais que apresentavam TDM em associação com TAG com mais de quatro semanas de evolução. No início do estudo, os pacientes foram submetidos a coleta de exames laboratoriais, eletrocardiograma e avaliação dos quadros clínico e psiquiátrico. Nesta última avaliação foram utilizadas as seguintes escalas: *Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*, *Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)* e *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)*.

Após um período de detecção sistemática e *washout*, os pacientes receberam tratamento com uma dose diária de 10 mg de escitalopram. Depois de quatro semanas, foi permitido o aumento da dose para até 20 mg/dia, conforme a necessidade. Também foi permitida a administração de 5 a 10 mg de zolpidem à noite, até três vezes por semana.

O parâmetro principal de eficácia foi a alteração na pontuação das escalas MADRS e HAM-A. Secundariamente, foram avaliados os resultados do questionário SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short form Health Survey*). Essa ferramenta permite avaliar a qualidade de vida e o comprometimento funcional dos pacientes. Todos os parâmetros de avaliação foram aplicados durante a detecção sistemática, no início do tratamento e após doze semanas de seguimento. Os pacientes também foram avaliados periodicamente para a determinação do quadro clínico, a aderência terapêutica e a tolerabilidade ao tratamento.

Um total de vinte pacientes recebeu escitalopram. A média de idade dos pacientes foi de 73 anos, 30% eram do sexo feminino e 85% tinham origem caucasiana. O estudo foi completado por dezessete pacientes, sendo que 71% deles necessitaram de tratamento intermitente para insônia com zolpidem. A dose média do escitalopram foi de 16.6 mg.

O tratamento com escitalopram proporcionou uma melhora significativa da pontuação das escalas MADRS e HAM-A de todos os pacientes. Houve melhora de 50% ou

mais na pontuação das escalas MADRS e HAM-A em 55% e 65% dos pacientes com TDM e TAG, respectivamente, no final do estudo. Também foi observada melhora significativa da qualidade de vida e do funcionamento social. Os efeitos adversos observados foram tontura e sonolência. Nenhum paciente apresentou alteração significativa dos parâmetros laboratoriais no final do tratamento.

O tratamento da depressão e da ansiedade em idosos é complicado devido à falta de aderência terapêutica, a alterações fisiológicas associadas à idade e ao aumento da probabilidade de efeitos adversos relacionados a questões farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Conforme os resultados obtidos no presente estudo, a administração de escitalopram mostrou-se eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes idosos com depressão associada à ansiedade. A melhora funcional e da qualidade de vida dos pacientes observada após doze semanas de tratamento com escitalopram é coincidente com o relato de outros investigadores.

Em estudos anteriores, foi observada a eficácia do tratamento com escitalopram na presença de quadros agudos de depressão maior. Nesses estudos, o fármaco também diminuiu os níveis de ansiedade e se associou com bom perfil de tolerabilidade.<sup>1,2</sup> Estudos anteriores também confirmaram a eficácia do escitalopram no tratamento dos pacientes com TAG.<sup>3,4</sup>

Entre as limitações do presente estudo, os autores mencionam seu desenho aberto, a inclusão de poucos pacientes e a ausência de avaliação sistemática de transtornos amnésicos. Isso é importante, já que a depressão e a ansiedade podem ser sintomas iniciais de demência. Além disso, a avaliação dos efeitos adversos foi realizada por perguntas abertas. Por último, a quantidade de mulheres incluídas no estudo foi baixa, o que limita a generalização dos resultados obtidos.

Concluindo, o tratamento com escitalopram, na dose de 10 a 20 mg/dia, melhorou significativamente os sintomas de ansiedade e depressão dos pacientes idosos com TDM em associação ao TAG.

 Información adicional em [www.sicisalud.com/dato/resic.php/144627](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/144627)

#### Referências bibliográficas

- Burke WJ et al. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 63:331-336, 2002.
- Wade A et al. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 17:95-102, 2002.
- Goodman WK et al. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 87:161-167, 2005.
- Davidson JR et al. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 19:234-240, 2004.

#### Comentário crítico


Frederico Navas Demétrio, M.D., Ph.D.

Coordenador do Ambulatório Didático do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq - HC - FMUSP). Supervisor da Enfermaria de Ansiedade e Depressão (EAND) do IPq - HC - FMUSP.

*O artigo trata de um assunto bastante importante, o tratamento farmacológico da comorbidade do Transtorno Depressivo Maior (TDM) com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) no idoso; embora o tratamento dos referidos transtornos isolados já tenha sido*

*alvo de estudos controlados, a avaliação da resposta farmacoterapêutica na comorbidade, especialmente na terceira idade, não é particularmente estudada. Os protocolos de tratamento da depressão frequentemente avaliam a melhora de sintomas de ansiedade, mas a comorbidade é usualmente um critério de exclusão nos protocolos de avaliação de tratamentos antidepressivos (mesmo sendo frequente na população). A população idosa (≥ 65 anos) é excluída dos estudos de aprovação de medicamentos, embora represente uma fatia em constante aumento na população: no Brasil, maiores de 65 anos representavam 5.9% da população em 2000, saltando para 7.4% em 2001. A escolha do escitalopram também é bastante acertada, pois trata-se de um medicamento com indicações aprovadas para o tratamento tanto da depressão quanto do TAG. O escitalopram possui meia-vida de eliminação entre 27 e 32 horas, possibilitando dose única diária sem risco de “acúmulo” no organismo.*

*A molécula não possui efeito no citocromo P450, com baixo risco de interações farmacocinéticas, característica útil em caso de polifarmácia (idosos podem apresentar vários transtornos e insuficiências de órgãos e sistemas, acarretando no uso de diversos fármacos). A eficácia do escitalopram no tratamento do TAG está bem demonstrada, e apresenta superioridade em relação a outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) no tratamento da depressão, tornando-se assim de eleição para o tratamento da comorbidade. Uma revisão publicada recentemente demonstra a importância da ansiedade em idosos, relatando a elevada prevalência de ansiedade nesta faixa etária, com custos sociais e sofrimento pessoal, além da redução na qualidade de vida; os transtornos ansiosos no idoso apresentam altos índices de recorrência e progressão para depressão e comorbidade depressivo-ansiosa. Embora existam tratamentos farmacológicos e psicoterápicos para estas condições, elas são frequentemente subtratadas em idosos. Há uma necessidade urgente de se chamar a atenção para este problema, proporcionando maiores índices de diagnóstico correto e tratamento adequado. Neste contexto, mesmo um trabalho aberto e sem controle, como o apresentado no artigo, já se reveste de importância, pois além da redução dos escores das escalas para depressão (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) e ansiedade (Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-A), foi estudada também a melhora da qualidade de vida e do funcionamento social, frequentemente prejudicadas pelos transtornos mentais. Como revisado no próprio artigo, as condições comórbidas podem exigir maior tempo para resposta plena, em relação aos transtornos isolados, especialmente em idosos; sendo assim, um estudo de apenas doze semanas de fato mostrou-se insuficiente para se avaliara remissão completa das comorbidades. Entretanto, a melhora encontrada em quatro sub-fatores de qualidade de vida, e o índice de resposta terapêutica nas escalas, já é um alento para a população estudada. Estudos controlados, duplo-cegos, e que avaliem a remissão dos transtornos, são necessários para a generalização dos achados, mas os autores deixam claro tratar-se de estudo-piloto. Outra dificuldade encontrada é o desbalanço entre o sexo dos pacientes da amostra, pois foi utilizada casuística de um ambulatório de veteranos, com nítida preponderância de homens. Mesmo assim, destaca-se o cuidado na seleção dos pacientes e nos cuidados com as avaliações clínicas e laboratoriais, tornando todo procedimento experimental muito seguro. Outro cuidado foi a utilização de entrevista diagnóstica semi-estruturada (SCID-I), proporcionando confiabili-*

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

*dade diagnóstica. Contudo, os próprios autores admitem que faltou um exame mais cuidadoso do estado cognitivo dos pacientes, pois um Distúrbio Cognitivo Leve (DCL) é frequente nesta faixa etária e os sintomas de ansiedade e depressão podem ser pródomos de um DCL, que é estável no tempo mas pode se converter em doença de Alzheimer em certos casos. Uma avaliação neuropsicológica poderia dirimir esta dúvida, mas é um procedimento complexo e fugiria muito dos objetivos primários do estudo.*

*Pode-se concluir que o escitalopram deve ser considerado como opção farmacoterápica útil na comorbidade de TAG e TDM no idoso, com elevada tolerabilidade e segurança demonstradas em um estudo aberto de doze semanas. Contudo, estudos com a mostras maiores, controlados e com maior duração, visando a obtenção de remissão ao invés de apenas resposta terapêutica, são necessários para se confirmar estes achados.*

## Pregabalina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão

Neuropsychiatric Disease and Treatment (9):883-892, 2013



Southampton, Reino Unido

A preocupação persistente (duração de vários meses), excessiva, inapropriada e não relacionada com situações particulares e o achado característico do transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os pacientes com TAG relatam sintomas clínicos e psicológicos de ansiedade como irritabilidade, dificuldade de concentração, tensão muscular e transtornos do sono. Embora as preocupações que envolvem saúde, família, relações pessoais, trabalho e situação econômica sejam semelhantes entre os indivíduos sem TAG e os com TAG, observa-se que estes últimos dão importância exagerada a problemas menores. Cefaleia e dor generalizada também são frequentes nos pacientes com TAG.

Uma revisão de estudos epidemiológicos europeus encontrou prevalência anual de TAG de 1.7% a 3.4% e prevalência em toda a vida de 4.3% a 5.9%. É possível que esse transtorno de ansiedade seja o mais frequente entre os indivíduos idosos. O TAG é uma doença crônica, cuja gravidade apresenta flutuações ao longo do tempo. O início do TAG é mais tardio quando comparado ao de outros transtornos de ansiedade. Na maioria dos estudos, o TAG se mostrou um transtorno crônico, com períodos de exacerbação. O TAG é um dos transtornos psiquiátricos mais frequentes no atendimento primário a saúde. A depressão e outros transtornos de ansiedade são comuns nos pacientes com TAG; nesses casos, o maior comprometimento funcional do paciente. O TAG ocorre também entre os indivíduos com dor crônica de etiologia

desconhecida e pode comprometer a evolução da doença cardiovascular.

Nos adultos, o TAG tem relação com experiências traumáticas da infância. Do mesmo modo que a depressão e a neurose, o TAG é associado a uma predisposição genética. Certos polimorfismos do gene da 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) são mais comuns nos pacientes com TAG; algumas variantes no gene da descarboxilase do ácido glutâmico parecem aumentar o risco de TAG. Um estudo mostrou maior atividade antecipatória na amígdala dorsal, de acordo com a ressonância magnética funcional.

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) —citalopram, escitalopram, paroxetina e sertralina—, os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) —duloxetina e venlafaxina—, a imipramina, a trazodona e a agometalina são eficazes no tratamento agudo do TAG. Além disso, os benzodiazepínicos (alprazolam, diazepam e lorazepam), a buspirona e alguns antipsicóticos (por exemplo, a quetiapina) e a hidroxizina mostram bom desempenho em alguns estudos. No atendimento primário a saúde, os betabloqueadores são frequentemente utilizados para o alívio dos sintomas físicos da ansiedade; porém, são poucas as pesquisas nesse sentido. Diversos estudos demonstraram a importância da manutenção do tratamento durante seis a dezoito meses para evitar recidivas.

A pregabalina apresenta estrutura semelhante a da leucina e do GABA; porém, ela parece não se ligar aos receptores transportadores do GABA nem as enzimas envolvidas na síntese e degradação do GABA. A pregabalina é rapidamente absorvida após sua ingestão; a concentração plasmática máxima é atingida em aproximadamente uma hora. A pregabalina tem alta afinidade para se ligar as proteínas do tipo 1 e 2 da subunidade alfa 2-delta dos canais de cálcio regulados por voltagem do tipo P/Q. Liga-se ainda, preferencialmente, as subunidades alfa 2-delta 1 do córtex cerebral, bulbo olfatório, hipotálamo, amígdala e hipocampo e as subunidades alfa 2-delta 2 do cerebelo.

Da mesma forma que ocorre com os fármacos ansiolíticos, a pregabalina diminui a ativação da região insular anterior esquerda e da amígdala do mesmo lado em resposta a estímulos visuais com carga emocional. A pregabalina também é útil no tratamento da ansiedade social; seus efeitos são decorrentes da menor liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato.

Diversos estudos com doses fixas (de quatro a seis semanas de tratamento) e doses flexíveis (oito semanas de duração) analisaram a eficácia da pregabalina no tratamento agudo do TAG. Um desses estudos de oito semanas de seguimento avaliou o uso da pregabalina em pacientes sem resposta a tratamentos prévios com ISRSs ou IRSNs, enquanto outro examinou o emprego do mesmo fármaco para evitar recidivas do TAG. Os resultados em conjunto sugerem que a pregabalina foi eficaz tanto na terapia aguda do TAG como na prevenção das recidivas.

O efeito inicial rápido e uma propriedade importante dos fármacos utilizados no tratamento agudo do TAG. Os estudos demonstram que os antidepressivos são eficazes, porém apenas após algumas semanas do início do tratamento. Por outro lado, em dois trabalhos realizados com pacientes submetidos a procedimentos odontológicos ou a cirurgia ortopédica, foi comprovado que a pregabalina evitou a ansiedade poucas horas depois de sua ingestão. Outro estudo apontou que a pregabalina superou a venlafaxina de liberação prolongada eo placebo no quarto dia de tratamento.

No entanto, ainda não foi determinado com exatidão o período durante o qual se deve manter o tratamento até que ele seja considerado mal sucedido. Os resultados de

análises *post hoc* sugerem que, nos pacientes tratados com duloxetine ou escitalopram, o sucesso clínico é improvável quando não se observam resultados durante as primeiras quatro semanas de tratamento. Com o uso da pregabalina, a eficácia nas primeiras duas semanas está associada a alta probabilidade de sucesso terapêutico; por outro lado, apenas uma minoria dos pacientes responde ao tratamento se não houver indício favorável nas primeiras duas semanas.

Contudo, não está clara a relação entre a dose dos antidepressivos e a resposta dos pacientes com TAG. Os achados com a pregabalina são heterogêneos. Em um estudo, não foi observada relação entre as doses de 200 a 600 mg/dia e a resposta, porém o tratamento com 150 mg/dia foi associado a efeito inicial mais lento.

A depressão e os sintomas depressivos são comuns em pacientes com TAG. A pregabalina, em dose de 150 a 600 mg/dia, diminuiu os sintomas depressivos avaliados pela *Hamilton Rating Scale for Anxiety*. A dor e os sintomas somáticos são frequentes nos pacientes com TAG. Deve-se lembrar que a pregabalina foi aprovada para o tratamento da fibromialgia; um estudo indicou que o fármaco aliviou os sintomas cardiovasculares, respiratórios, musculares e gastrointestinais do TAG. Os pacientes com TAG frequentemente relatam insônia e outros transtornos do sono; a pregabalina, na dose de 300 a 600 mg/dia, melhorou essas alterações.


Os dados em conjunto sugerem que a pregabalina não aumenta o risco de hemangiomas sarcomas nos seres humanos (uma preocupação que surgiu com base nos achados em modelos animais).

Em doses de 150 a 600 mg/dia, a pregabalina é bem tolerada. Tontura e sonolência, geralmente de intensidade leve a moderada, são os efeitos adversos mais frequentes. Na minoria dos casos (2%), essas manifestações foram as mais importantes. A maioria dos efeitos adversos surge na primeira semana de tratamento e diminui nas três semanas seguintes. O aumento do peso corporal foi observado em 4% dos pacientes tratados com pregabalina e em 1.4% daqueles que receberam placebo. Metanálise recente mostrou o mesmo perfil de tolerabilidade quando a pregabalina foi utilizada para o tratamento de transtornos mentais, fibromialgia, epilepsia parcial resistente e dor neuropática. Ocasionalmente, o uso da pregabalina foi relacionado com edema periférico, piora da função hepática e derrame pleural.

Nos estudos clínicos, entre 1% e 10% dos pacientes tratados com pregabalina apresentaram euforia; esse fenômeno obriga a monitoração quanto a possível abuso. Os sintomas de retirada com a suspensão súbita do tratamento são mais comuns nos pacientes tratados com doses altas de pregabalina. Sugere-se que a pregabalina seja uma alternativa útil quando se interrompe o tratamento com benzodiazepínicos.

O TAG e uma doença psiquiátrica crônica freqüente que está associada a um comprometimento funcional importante. A pregabalina é útil no tratamento agudo, assim como para evitar recidivas. Em termos de tolerabilidade, a pregabalina apresenta vantagens relevantes em comparação com antidepressivos tradicionais, motivo pelo qual ela pode representar uma opção farmacológica de primeira linha para o tratamento de pacientes com TAG, especialmente no atendimento primário a saúde.

 Información adicional em [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142875](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142875)

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

## Escitalopram na prevenção da depressão após síndrome coronariana aguda

Journal of Cardiovascular Pharmacology 60(4):397-405, 2012



Copenhague, Dinamarca

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são os antidepressivos mais utilizados no tratamento dos transtornos do humor em pacientes com miocardiopatia isquêmica. Os dados sobre a segurança cardiovascular em pacientes com evento cardíaco agudo são provenientes de estudos randomizados com seguimento de até seis meses. Os resultados de estudos sobre a associação de ISRS e risco cardíaco são inconsistentes e vem de estudos caso-controle.

Até o presente momento, nenhum estudo avaliou os efeitos dos ISRS sobre o risco cardíaco em pacientes com depressão após uma síndrome coronariana aguda (SCA). O estudo *Depression in Patients with Coronary Artery Disease (DECARD)* avaliou se o uso profilático de escitalopram previne a ocorrência de quadros depressivos após uma SCA. Os resultados deste sugerem que isto é possível, já que, após um ano de tratamento com escitalopram, houve redução significativa da incidência de depressão e sintomas depressivos.

A depressão dos pacientes com miocardiopatia isquêmica atende aos critérios para intervenção preventiva, já que a doença possui prevalência suficiente e representa uma sobrecarga à saúde que justifica o risco e o custo da intervenção.

Existem poucos dados a respeito da prevenção primária da depressão em geral e nenhum no contexto de pacientes com SCA. Talvez, isso se deva ao fato que a prevenção se aplique às doenças físicas e não às mentais. A depressão e os sintomas depressivos são mais contemplados no contexto de prevenção secundária ou terciária. As intervenções farmacológicas para evitar a depressão posterior a uma SCA podem afetar diversos resultados: depressão, morbidade e mortalidade cardiovascular.

O objetivo do presente estudo foi descrever a segurança e a tolerância do tratamento durante um ano com escitalopram em pacientes com SCA, relacionando com achados eletrocardiográficos, níveis do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP), parâmetros ecocardiográficos, incidência de eventos cardiovasculares e de eventos adversos. Além disso, foi realizada uma análise de resultados pré-determinados em diversos domínios clínicos.

O DECARD foi um estudo duplo-cego, randomizado e controlado com placebo para avaliar os efeitos do escitalopram em pacientes sem depressão internados por SCA. A hipótese primária foi que a incidência de depressão poderia ser reduzida com o uso profilático de escitalopram logo após o diagnóstico de SCA. Este diagnóstico foi feito de acordo com as recomendações atuais e incluiu o infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), o IAM sem supradesnivelamento de ST (IAMSSST) e angina instável. Durante três anos foram selecionados 725 pacientes que atendiam os critérios

de inclusão do estudo: um terço deles (n = 240) aceitou participar do estudo, os quais foram randomizados para receber escitalopram 10 mg/dia ou placebo durante um ano.

Inicialmente, foi realizada uma anamnese estruturada para avaliar a presença de transtornos mentais, entre eles, a depressão. A prevalência de sintomas depressivos foi avaliada pela Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAMD-17) no início do estudo, com 6 e 12 meses de seguimento. A pontuação variou de 0 a 52; 0 a 7 corresponde à ausência de depressão. Pontuações acima de 7 (8-12) corresponde a sintomas depressivos menores; pacientes com pontuação acima de 12 foram excluídos do estudo. Todos os indivíduos também foram submetidos a outras avaliações psiquiátricas em intervalos regulares durante o ano de seguimento.

Avaliações cardiológicas foram realizadas no início do estudo, com 6 e 12 meses, com exceção do ecocardiograma que foi realizado no início e após 12 meses.

Os pacientes realizaram Holter 24 horas e foi avaliada a presença e frequência de extrasístoles ventriculares (ESV). Foram utilizadas as seguintes definições: ESV frequentes (> 10/hora), pareadas (2 ESV consecutivas) e taquicardia ventricular não sustentada ( $\geq 3$  ESV consecutivas com frequência  $\geq 100$  bpm). Episódio de infradesnivelamento do segmento ST foi definido como descenso ou depressão horizontal do segmento ST  $\geq 1$  mm, determinado 60 ms após o ponto J, durante pelo menos um minuto.

Foi realizado um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações em repouso com velocidade de papel de 25 mm/s e amplitude de 1 mV/cm. Foi avaliada a condução atrioventricular e intraventricular.

O intervalo QT foi determinado manualmente, com resolução de 4ms. Foram determinados os intervalos QT consecutivos nas 12 derivações do ECG. Foram necessárias pelo menos 9 derivações legíveis para realizar esta determinação, sendo utilizado o valor médio de todos os intervalos medidos e foi corrigido o intervalo para a frequência cardíaca pela fórmula de Bazet.

Foi coletado sangue para determinação dos níveis de NT-proBNP.

O ecocardiograma foi realizado para avaliar a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, assim como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Foram coletados dados sociodemográficos, de estilo de vida, classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA) e da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) para angina. Os pacientes foram classificados como sintomáticos ou assintomáticos (NYHA 1 vs. NYHA 2-3 e CCS 0 vs. CCS 1-4). Foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) e foram medidas a pressão arterial, os níveis de colesterol total, LDL, HDL, glicemia e creatinina.

O evento cardíaco maior foi definido com a combinação de mortalidade por todas as causas, reinternação por SCA recorrente e revascularização não programada. Esta última incluiu intervenção coronariana percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica.

Em cada visita foram avaliados os eventos adversos gerais, os graves e a tolerância. A análise foi feita pela intenção de tratar e foram considerados significativos valores de  $p < 0.05$ .

Foram randomizados 240 pacientes para receber escitalopram 10 mg/dia ou placebo. Foi excluído um paciente do grupo placebo por violação do protocolo. Não houve dados completos dos seguimentos de 6 e 12 meses por abandono do estudo (abandono ou perda de acompanhamento) em 65 pacientes (27.2%), óbito (n = 4; 1.7%) ou por ter atingido o desfecho primário (depressão) (n = 12; 5%). Não houve diferenças significativas entre as taxas de abandono em ambos os grupos (29.2% no

grupo tratado com escitalopram e 25.2% no grupo que recebeu placebo), assim como não houve associação com idade, sexo, pontuação na escala HAMD-17, tipo de SCA (IAMCSST, IAMSSST ou angina instável) ou sintomas (NYHA ou CCS). Os motivos para o abandono do estudo foram supostos eventos adversos (n = 13; 5.4%), retirada do consentimento informado sem motivo conhecido (n = 39; 16.3%) e perda do acompanhamento (n = 13; 5.4%).

A maioria dos abandonos ocorreu nos primeiros seis meses. No grupo escitalopram, 87 (72.5%) pacientes completaram 6 meses de seguimento, comparados com 84 (70.6%) pacientes no grupo placebo. As taxas de finalização do seguimento de 12 meses foram de 66.7% (n = 80) e 65.5% (n = 78), respectivamente.

A média de tempo entre a internação por SCA e a randomização foi de 24.9 dias (desvio padrão: 21.7), sem diferenças entre os grupos. Também não houve diferença entre os grupos quanto à idade, sexo, fatores de risco cardiovasculares, procedimentos de revascularização ou antecedentes de doença cardiovascular.

O diagnóstico foi IAMCSST em 33.1% dos casos, IAMSSST em 34.3% e angina instável em 32.6%. O número médio de fármacos concomitantes utilizados foi de  $5.6 \pm 1.5$ . Pontuações iniciais da HAMD-17 entre 8 e 12 esteve presente em 21 (17.5%) dos pacientes do grupo escitalopram e em 19 (16%) dos pacientes do grupo placebo.

Não houve diferenças quanto à incidência de arritmias ventriculares ou episódios de infradesnivelamento do segmento ST no Holter 24 horas, nos parâmetros ecocardiográficos de função sistólica e diastólica ou na incidência de sintomas. Os parâmetros do ECG em repouso não mostraram diferenças relacionadas com a intervenção. Também não houve diferenças entre os grupos em termos de perfil lipídico, glicemia ou níveis de sódio e creatinina após um ano do estudo; por outro lado, os níveis de NT-proBNP diminuíram significativamente após um ano ( $p < 0.001$ ).

A incidência de eventos cardíacos maiores não diferiu entre os grupos. No total, 29 pacientes (12.1%) dos 239 indivíduos do DECARD apresentaram um evento. As taxas de eventos em um ano foram de 13.3% no grupo escitalopram e 10.9% no grupo placebo ( $p = 0.59$ ).

Houve quatro óbitos (3 no grupo escitalopram e 1 no grupo placebo) durante o estudo, e cinco óbitos (3 no grupo escitalopram e 2 no grupo placebo) após o término do estudo. Um paciente do grupo placebo faleceu após ter apresentado o desfecho principal (depressão).

De acordo com dados do registro civil dinamarquês, 2 dos 13 pacientes em que o seguimento foi perdido, faleceram dentro de um ano de randomização. Um paciente era do grupo escitalopram e faleceu por câncer de pâncreas; e o outro era do grupo placebo e não foi possível determinar a causa do óbito.

O único sintoma que ocorreu com maior frequência no grupo escitalopram foi maior atividade onírica. Os eventos adversos mais frequentes no estudo foram maior cansaço e fadiga. Não foram registrados eventos adversos graves.

O estudo DECARD mostrou que o uso de escitalopram em pacientes com doenças cardiovasculares é seguro e bem tolerado. O tratamento com escitalopram 10 mg/dia iniciado imediatamente após uma SCA e mantido por um ano não se associou com eventos adversos cardiovasculares graves. Não se observou maior risco de arritmias, sintomas de IC, angina ou infradesnivelamento do segmento ST. Também não houve efeito sobre a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Ainda, não foram observados casos de hipotensão arterial, bradicardia, hiponatremia e hipercolesterolemia, como descrito em outros estudos. Não foram identificados casos de suicídios

entre os dez óbitos. O evento adverso mais frequente foi o aumento da atividade onífrica.

O tratamento atual dos pacientes que apresentaram SCA inclui o uso de diversos fármacos, o que implica em risco de interações entre eles e os ISRS; o escitalopram apresenta efeito inibitório mínimo sobre o sistema enzimático do citocromo P450, o que diminui o risco de interações farmacológicas.

Os resultados do DECARD mostraram uma ação profilática significativa contra a depressão após SCA: 5.8% (n = 7) no grupo escitalopram e 14.3% (n = 17) no grupo placebo desenvolveram depressão ou sintomas depressivos significativos no período de 1 ano.

Além do efeito sobre a depressão, este estudo demonstrou que o escitalopram evita a ocorrência de depressão posteriormente a uma SCA. Os resultados suportam os dados já conhecidos sobre a segurança do uso dos ISRS em longo prazo.

Os ISRS constituem o tratamento de primeira linha para a depressão, porém as evidências sobre seu efeito cardioprotetor são inconsistentes.

O tempo médio entre a internação por SCA e o início do tratamento com escitalopram foi de 26.2 dias. Cabe destacar que o estudo DECARD é um estudo de prevenção, motivo pelo qual foram utilizadas doses baixas de escitalopram, o que explica, em parte, as diferenças de resultados em relação a outros estudos. Também se deve mencionar que o estudo não teve o poder estatístico necessário para detectar um efeito sobre a incidência de mortalidade ou eventos cardiovasculares. Os resultados indicam que o escitalopram não diminui a morbidade nem a mortalidade, o que pode estar de acordo com a noção de que a melhora da depressão não significa melhores desfechos cardiovasculares; embora tal vez fosse necessário um período mais prolongado de seguimento para esta avaliação.

A taxa de abandono do estudo foi elevada (27.2%), embora comparável às observadas em outros estudos. Ao excluir os óbitos e a suspensão por atingir o desfecho primário (depressão), 72.8% dos pacientes completaram o seguimento de um ano. As taxas de abandono podem ser explicadas de diversas formas. Os pacientes não apresentavam depressão, assim, a falta de eficácia não é um motivo para o abandono. Os estudos de prevenção geralmente estão associados a baixas taxas de inclusão e altas taxas de abandono. Por outro lado, este estudo teve como intenção evitar um transtorno psiquiátrico, o que pode se relacionar com medo de ficar estigmatizado ou ser marginalizado.

Os resultados indicam que os ISRS não apresentam efeitos significativo sobre o sistema cardiovascular. Estes resultados devem ser interpretados sob três aspectos. Primeiro, o estudo demonstrou que o escitalopram é uma intervenção profilática para tratar os sintomas depressivos e a depressão após uma SCA.

Segundo, muitos pacientes com depressão apresentam sintomas depressivos menores, que podem progredir para depressão. Terceiro, o uso do escitalopram é seguro, do ponto de vista cardiovascular, após uma SCA. Aproximadamente 70%-80% dos pacientes após SCA não apresentam depressão. Este estudo poderia ampliar as indicações do escitalopram para pacientes com SCA e alto risco de depressão.

Os resultados apresentados devem ser corroborados em estudos maiores e de longo prazo, e também se deve avaliar a relação custo-benefício da intervenção. O tratamento com escitalopram por um ano é seguro e bem tolerado pelos pacientes com SCA.

# Insônia e zolpidem

**Profª. Drª. 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).

A insônia se constitui em um dos sintomas mais comuns, presente em diversas doenças, podendo agravar os respectivos quadros clínicos. Faz parte dos critérios diagnósticos da depressão, tendo destaque como sintoma residual que prejudica a remissão do episódio, além de ser fator de risco para suicídio.<sup>1</sup>

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os critérios para diagnóstico de insônia incluem:<sup>2</sup>

Insatisfação com a qualidade ou a quantidade de sono, associada a uma ou mais das seguintes características: dificuldade para iniciar o sono; dificuldade para manter o sono; despertar mais precoce que o desejado.

Essa dificuldade deve acometer pelo menos três noites na semana, por pelo menos três meses e ocorrer apesar de adequadas condições para dormir.<sup>2</sup>

O prejuízo funcional da insônia evidencia-se por pelo menos um dos seguintes desfechos: alteração da atenção, concentração ou memorização; fadiga ou baixa energia; alteração comportamental; comprometimento das relações interpessoais e sociais; sonolência diurna; comprometimento profissional ou acadêmico; prejuízo no relacionamento familiar e com cuidadores.<sup>2</sup>

Os benzodiazepínicos estão entre os hipnóticos mais prescritos.<sup>3</sup> Entretanto, apresentam potencial efeito depressivo sobre a resposta ventilatória de pacientes idosos ou naqueles em que essa resposta já esteja comprometida. Além disso, podem causar adição aos pacientes em geral.<sup>3,4</sup> Por outro lado, zolpidem é um não-benzodiazepínico agonista seletivo dos receptores GABAA, os quais possuem a subunidade alfa-1, que tem sido amplamente prescrito para tratar insônia.<sup>5,6</sup>

O zolpidem abrevia o tempo de indução ao sono, reduz o número de despertares noturnos e amplia a duração total do sono, o que resulta em melhor qualidade.<sup>6</sup>

Um estudo randomizado, controlado por placebo, cruzado e duplo-cego, no qual os pacientes foram avaliados por polissonografia, demonstrou aumento do tempo total de sono e da fase N3 (sono de ondas lentas), sem efeito sobre a apneia do sono obstrutiva ou central.<sup>3</sup>

Pesquisas clínicas, envolvendo mais de 3000 pacientes que fizeram uso de zolpidem, quando necessário, demonstraram que aqueles com insônia crônica são capazes de limitar o uso desse medicamento, indicando assim, não haver tendência de aumento de utilização do mesmo, ao longo do tempo.<sup>7,9</sup>

Nas insônias secundárias, a falta de sono representa um sintoma. Nesse caso, além do uso de zolpidem, a doença de origem deve ser identificada e tratada com medicamentos específicos.<sup>8</sup>

## 10 Pontos chave: Zolpidem

**Dra. Salma R.I.Ribeiz**

Instituto de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

1

### 1. Mecanismo de ação

O zolpidem é um fármaco hipnótico do grupo das imidazopiridinas com ação agonista sobre o componente de receptor benzodiazepínico do complexo do receptor gama-aminobutíricoA (GABAA), aumentando os efeitos inibidores do GABA sobre a excitação neuronal.<sup>1,2</sup>

2

### 2. Melhora de parâmetro do sono em avaliação polissonográfica

Um estudo polissonográfico e controlado por placebo mostrou que o zolpidem está associado a uma menor latência do sono (6.5 vs. 20.5 minutos;  $p \leq 0.001$ ), maior tempo total de sono (415 vs. 378 minutos;  $p \leq 0.05$ ) e maior eficiência do sono (92% vs. 84%;  $p \leq 0.05$ ).<sup>3</sup> Sobretudo o zolpidem não está associado à alteração da arquitetura do sono.<sup>4</sup>

3

### 3. Eficácia em longo prazo no tratamento da insônia crônica\*

Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado mostrou que, após oito meses de tratamento da insônia crônica primária com zolpidem ou placebo, zolpidem foi associado a uma menor latência do sono ( $14.2 \pm 12.2$  vs.  $29.76 \pm 26.9$  minutos;  $p = 0.001$ ), maior tempo total de sono ( $411 \pm 32.7$  vs.  $371.36 \pm 65.1$  minutos;  $p = 0.0001$ ), melhor eficiência do sono ( $85.71 \pm 6,5\%$  vs.  $78.88 \pm 10.4\%$ ;  $p = 0.001$ ) e menor tempo acordado após o início do sono ( $58.25 \pm 32.7$  vs.  $84.30 \pm 45.2$  minutos;  $p = 0.002$ ), em comparação ao placebo na avaliação por polissonografia.<sup>5</sup>

4

### 4. Melhora na insônia aguda

Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado, pacientes com insônia aguda (3-9 noites) des-



encadeada por alguma situação emocional que receberam zolpidem apresentaram, em comparação ao placebo, maior tempo total de sono ( $422.2 \pm 11.0$  vs.  $389 \pm 10.1$ ;  $p = 0.054$ ) e menor latência do sono ( $43.2 \pm 6.9$  vs.  $64.0 \pm 7.7$  minutos;  $p = 0.001$ ) nas noites 3 a 10 do estudo. Ainda se observou melhor qualidade do sono e menor número de despertares com o zolpidem.<sup>6</sup>

5

#### 5. Menor número de despertares

O uso do zolpidem foi associado a um menor número de despertares ( $4.1 \pm 0.22$ ), em avaliação por polissonografia, do que o placebo ( $5.2 \pm 0.37$ ;  $p < 0.01$ ) e do que um benzodiazepínico ( $4.7 \pm 0.18$ ;  $p < 0.01$ ) em um estudo com 630 indivíduos. O mesmo resultado foi observado na avaliação subjetiva pelos pacientes ( $1.3 \pm 0,08$  despertares com o zolpidem e  $3.0 \pm 0.29$  com o placebo [ $p < 0.01$ ] e  $2.0 \pm 0.11$  com um benzodiazepínico [ $p < 0.01$ ]).<sup>7</sup>

6

#### 6. Melhora do sono em pacientes idosos

Um estudo controlado por placebo incluiu 335 indivíduos entre 60 e 85 anos de idade que apresentavam insônia. Com uma semana de tratamento, observou-se maior redução do tempo de latência do sono com o zolpidem do que com o placebo ( $-32.7 \pm 3.9$  vs.  $-14.3 \pm 3.9$  minutos;  $p < 0.05$ ), além de maior aumento do tempo total de sono com o zolpidem ( $+58.9 \pm 5.6$  vs.  $+38.1 \pm 8.5$  minutos;  $p < 0.05$ ).<sup>8</sup>

7

#### 7. Melhora da insônia associada a transtorno depressivo maior

Um estudo controlado incluiu 190 pacientes com transtorno depressivo maior que apresentavam insônia apesar do tratamento com fluoxetina, paroxetina ou sertralina. Em comparação ao placebo, o zolpidem foi associado a um

aumento do tempo de sono ( $p < 0.05$ ), melhora da qualidade do sono ( $p < 0.01$ ) e menor número de despertares ( $p < 0.05$ ). Os pacientes em tratamento com o zolpidem ainda relataram sentir menos sonolência diurna e maior capacidade de se concentrar.<sup>9</sup>

8

#### 8. Recomendado pelas principais diretrizes de insônia

As diretrizes de 2017 da Academia Norte-Americana de Medicina do Sono (AASM) recomenda o zolpidem como uma das medicações de escolha no tratamento da insônia primária (psicofisiológica, idiopática ou paradoxal).<sup>10</sup> Segundo as diretrizes brasileiras de insônia, o zolpidem é considerado o fármaco hipnótico padrão.<sup>11</sup>

9

#### 9. Manutenção da eficácia sem necessidade de aumento da dose\*

O uso de zolpidem por 12 meses não foi associado à necessidade de aumento da dose, conforme demonstrado em um estudo randomizado e controlado em que, nos meses 1, 4 e 12, os pacientes podiam escolher o seu tratamento e o número de cápsulas utilizadas durante algumas noites. Embora o zolpidem tenha sido preferido pelos pacientes em relação ao placebo, o número total de cápsulas utilizadas não foi maior.<sup>12</sup>

10

#### 10. Sem comprometimento da memória no dia seguinte

Estudos controlados não demonstraram alteração da memória no dia seguinte em comparação ao placebo.<sup>2</sup> Um estudo que avaliou efeitos residuais mostrou que o zolpidem não está associado a alterações em testes psicométricos no dia seguinte, diferente de um benzodiazepínico.<sup>13</sup>

\*Conforme bula, hemitartrato de zolpidem é destinado ao tratamento de curta duração da insônia ocasional, transitória ou crônica.

#### Referências do comentário

- McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R Jr, Kimball J, Boggs N, Lasater B, Rosenquist PB. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep*. 2010;11(9):822-7.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- Gatti RC, Burke PR, Otuyama LJ, Almeida DR, Tu, k S, Poyares D. E\_ cts of Zolpidem CR on sleep and nocturnal ventilation in patients with heart failure. *Sleep*. 2016;39(8):1501-5.
- Critical issues in the management of insomnia: investigators report on estazolam. Proceedings of a symposium. June 3, 1989, Dallas, Texas. *Am J Med*. 1990;88(3A):15-48S.
- Bertisch SM, Herzig SJ, Winkelman JW, Buettner C. National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999-2010. *Sleep*. 2014;37(2):343-9.
- Hemitartato de zolpidem. Bula do produto. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/\\_la\\_bula/frm/visualizarBula.asp?pNuTransação=1081432018&pidAnexo=10454892](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/_la_bula/frm/visualizarBula.asp?pNuTransação=1081432018&pidAnexo=10454892). Acesso em 16 de maio de 2018.
- Bhat A, Sha\_ F, El Solh AA. Pharmacotherapy of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):351-62.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
- Hajak G, Geisler P. Experience with zolpidem 'as needed' in primary care settings. *CNS Drugs*. 2004;18 Suppl 1:35-40.

#### Referências bibliográficas

- Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: An Update. *Drugs* 2000;59(4):865-889.
- Monti, Jaime M., Spence, David Warren, Buttoo, Kenneth, Pandi-Perumal, Seithikurippu R., Zolpidem's use for insomnia. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017;25:79-90.
- Saletu-Zyhlarz G, Anderer P, Brandstätter N, Dantendorfer K, Gruber G, Mandl M, Ritter K, Zoghalmi A, Saletu B. Placebocontrolled sleep laboratory studies on the acute e\_ cts on zolpidem on objective and subjective sleep and awakening quality in nonorganic insomnia related to neurotic and stress-

- related disorder. *Neuropsychobiology*. 2000;41(3):139-48.
- Dujardin K, Guieu JD, Leconte-Lambert C, Leconte P, Borderies P, de La Gicla B. Comparison of the e\_ cts of zolpidem and \_ unitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions. A study of untreated unsomniacs. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(1):14-8.
- Randall S, Roehrs TA, Roth T. E\_ cacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 2012;35(11):1551-7.
- Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the treatment of shortterm insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 1996;19(4):333-40.
- Erman MK, Erwin CW, Gengo FM, Jamieson AO, Lemmi H, Mahowald MW, Regestein QR, Roth T, Roth-Schechter B, Scharf MB, Vogel GW, Walsh JK, Ware JC. Comparative e\_ cacy of zolpidem and temazepam in transient insomnia. *Hum Psychopharmacol*. 2001;16(2):169-176.
- Leppik IE, Roth-Schechter GB, Gray GW, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res* 1997;40:230-8.
- Asnis GM, Chakraborty A, DuBo\_ EA, et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60:668-676.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349.
- Pinto LR Jr, Alves RC, Caixeta E, Fontenelle JA, Bacellar A, Poyares D, Aloy F, Rizzo G, Minhoto G, Bittencourt LR, Ataide L Jr, Assis M, Pradella-Hallinan M, Pinto MC, Rodrigues RN, Hasan R, Fonseca R, Tavares S. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(4):666-75.
- Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to dose escalation: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 2011;34(2):207-12.
- Vermeeren A, O'Hanlon JF, Declerck AC, Kho L. Acute e\_ cts of zolpidem and \_ unitrazepam on sleep, memory and driving performance, compared to those of partial sleep deprivation and placebo. *Acta Ther*. 1995;21:47-64.

# 10 Pontos chave: Venlafaxina

## Dr. Everton Botelho Sougey

Docente do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Professor Titular do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE; Coordenador do Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa dos Transtornos Afetivos do Hospital das Clínicas da UFPE.

## A importância da venlafaxina no tratamento das depressões

Associando-se os dados epidemiológicos da depressão ao conhecimento clínico acumulado nos últimos anos, a expectativa de um mundo menos deprimido e menos suicida, dependerá de ações efetivas de políticas públicas consequentes. Nesse cenário realista, considera-se o tratamento clínico/ medicamentoso das depressões, uma das mais consensuais diretrizes de intervenção terapêutica em todos os níveis de prevenção.<sup>1,2</sup>

A evolução nas características de perfil farmacodinâmico dos antidepressivos (AD) nos disponibilizou os AD de dupla ação seletiva nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico e ainda com alcance no dopaminérgico.<sup>3</sup> Os desafios de um tratamento impõem aos agentes terapêuticos a reconhecida efetividade e segurança. O cloridrato de venlafaxina não é só mais uma boa promessa, é um dos mais eficazes agentes no tratamento e remissão do episódio depressivo.<sup>4</sup>

1

### 1. Inibição da recaptção de noradrenalina e serotonina

A venlafaxina inibe a recaptção pré-sináptica de noradrenalina, serotonina e, em menor grau, de dopamina, prolongando a interação destes neurotransmissores com o receptor pós-sináptico e facilitando a neurotransmissão.<sup>1</sup>

2

### 2. Eficácia superior à dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) no transtorno depressivo maior (TDM)

Uma meta-análise de estudos randomizados e duplo-cegos incluiu 26 estudos e um total de 5858 pacientes com TDM. A venlafaxina foi superior aos ISRS para atingir remissão (*odds ratio* [OR]: 1.13; intervalo de confiança [IC] 95%: 1.0-1.28;  $p = 0.05$ ) e resposta (OR: 1.17; IC 95%: 1.03-1.34;  $p = 0.02$ ).<sup>2</sup>

3

### 3. Meta-análise confirmando a eficácia no TDM

Uma meta-análise publicada em 2017 incluiu 1087 pacientes com TDM (53% com depressão moderada e 45% com depressão grave de acordo com a escala de depressão de Hamilton - HAM-D17). Remissão (40.97% *versus* 22.98%;  $p < 0.0001$ ) e resposta (60.11% *versus* 40.93%;  $p < 0.0001$ ) foram mais frequentes com a venlafaxina de liberação prolongada do que com o placebo, conforme avaliado pela HAM-D17. Resultados semelhantes foram observados com a avaliação pela escala de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). Os efeitos da venlafaxina foram observados a partir da segunda semana de tratamento.

4

### 4. Eficácia no tratamento do TDM em idosos

Diversos estudos demonstraram a eficácia da venlafaxina em idosos com TDM. Em um estudo com pacientes de idades entre 64 e 87 anos, a venlafaxina foi associada a uma taxa de remissão aproximada de 60% de acordo com as escalas de depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D) após 6 semanas de tratamento. Em outro estudo, com duração de 6 semanas, a venlafaxina foi mais eficaz que a trazodona de acordo com a escala de Impressão Clínica Global (CGI). Em um terceiro estudo de

8 semanas, com pacientes de idade superior a 65 anos, a venlafaxina promoveu uma melhora mais rápida do quadro depressivo do que a fluoxetina e o placebo.<sup>4</sup>

5

### 5. Eficácia no tratamento do TDM com sintomas físicos

Um estudo incluiu 102 pacientes com TDM e sintomas físicos concomitantes significativos, sendo que 86 (84.3%) o completaram. Em 8 semanas de tratamento com venlafaxina de liberação prolongada, houve redução significativa da pontuação total na escala HAM-D17 ( $23.17 \pm 3.71$  para  $8.55 \pm 3.24$ ;  $p < 0.0001$ ), com remissão em 40.2% dos pacientes e redução de 50% ou mais da pontuação HAM-D17 total em quase 70% dos pacientes. A pontuação da escala visual analógica de dor diminuiu de  $41.90 \pm 5.79$  para  $18.90 \pm 7.90$ ;  $p < 0.0001$ ). Também houve redução significativa ( $p < 0.0001$ ) em todos os tipos de dor isoladamente (cefaleia, dor lombar, dor nos ombros) e do tempo sentindo dor durante o período de vigília ( $p < 0.0001$ ).<sup>5</sup>

6

### 6. Melhora no TDM refratário

Diferentes estudos clínicos de curto prazo demonstraram taxas de resposta variando entre 40% a 55% em pacientes com TDM refratário a um ou mais tratamentos com ISRS, antidepressivos tricíclicos e/ou inibidores da monoamina oxidase. Destes, 50-80% atingiram remissão do quadro.<sup>6</sup> Um estudo espanhol de longa duração (6 meses) mostrou que 81% dos pacientes que não responderam a um ISRS apresentaram resposta à venlafaxina.<sup>7</sup>

7

### 7. Eficácia na depressão bipolar

Em um estudo randomizado e duplo-cego, a venlafaxina foi comparada ao lítio no tratamento de episódios de depressão bipolar; foi associada a maiores taxas de resposta (67.7% *versus* 34.4%;  $p < 0.001$ ) e remissão (58.5% *versus* 28.1%;  $p < 0.001$ ) do que o lítio. Além disso, a venlafaxina foi associada também a uma maior redução das pontuações de depressão ao longo do tempo ( $p < 0.001$ ) e a uma melhora global mais acentuada ( $p < 0.001$ ). Não houve diferenças entre os grupos quanto aos sintomas de hipomania.<sup>8</sup>

8

**8. Melhora do transtorno de ansiedade generalizada (TAG)**

Em um estudo randomizado e controlado por placebo de 8 semanas, uma maior proporção de pacientes atingiu remissão do TAG com venlafaxina de liberação prolongada do que com o placebo (62.5% *versus* 9.1%;  $p = 0.0006$ ). A venlafaxina de liberação prolongada foi ainda associada a uma maior redução da pontuação na escala de ansiedade de Hamilton (HAM-A) do que o placebo (19.2 *versus* 10.8 pontos;  $p < 0.001$ ).<sup>9</sup>

9

**9. Meta-análise confirmando a eficácia no transtorno de ansiedade generalizada**

Uma meta-análise com 1155 pacientes com TAG e sem depressão indica que venlafaxina de liberação prolongada promoveu maior redução significativa da pontuação na escala de ansiedade de Hamilton (HAM-A) do que o placebo (diferença média: 3.31; IC 95%: 1.44-5.18;  $p = 0.0005$ . A

venlafaxina foi associada a uma probabilidade 83% maior de resposta ( $p < 0.00001$ ) e 155% maior de remissão com o tratamento do que o placebo ( $p = 0.003$ ).<sup>10</sup>

10

**10. Segurança**

Estudos clínicos demonstraram que a venlafaxina é geralmente bem tolerada. A maioria dos eventos adversos relatados foi de intensidade leve/moderada e tenderam a ocorrer no início do tratamento, com muitos deles desaparecendo ao longo do tratamento. A venlafaxina foi considerada mais bem tolerada do que a clopramina e a imipramina, e tem um perfil de tolerabilidade semelhante ao da fluoxetina.<sup>1</sup> A venlafaxina também foi considerada segura em idosos em diferentes estudos, tendo sido raras as quedas e alterações do ritmo cardíaco associadas ao tratamento. A hipertensão arterial com o tratamento ocorreu em poucos pacientes e geralmente com doses acima de 150 mg/dia.<sup>4</sup>

**Referência do comentário**

1. Katz MM, Bowden CL, Frazer A. Rethinking depression and the actions of antidepressants: uncovering the links between the neural and behavioral elements. *J Affect Disord.* 2010 Jan;120(1-3):16-23. doi: 10.1016/j.jad.2009.08.011.
2. WHO. Depression: fact sheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [atualizado 22 mar 2018; citado 18 jun 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en>. Acesso em: Julho de 2018.
3. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(5):409-18.
4. Golden RN, Nicholas L. Antidepressant efficacy of venlafaxine. *Depress Anxiety.* 2000;12 Suppl 1:45-9.

**Referências bibliográficas**

1. Holliday SM, Benfield P. Venlafaxina: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Depression. *Drugs* 1995;49(2):28CJ.294.
2. de Silva VA, Hanwella R. Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(1):8-16.
3. Thase M, Asami Y, Wajsbrot D, Dorries K, Boucher M, Pappadopulos E. A meta-analysis of the efficacy of venlafaxine extended release 75-225 mg/day for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.*

2017;33(2):317-326.

4. Staab JP, Evans DL. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. *Depress Anxiety.* 2000;12 Suppl 1:63-8.
5. Huang X, Li C, Luo YL, Wang B, Ji JL. Efficacy of venlafaxine extended-release monotherapy for first-episode depression with painful physical symptoms. *Neuroreport.* 2013;24(7):364-9.
6. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Venlafaxine and treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2000;12 Suppl 1:55-62.
7. Saiz-Ruiz J, Ibanez A, Diaz-Marsa M, et al. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26: 1129-1134.
8. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate. *Br J Psychiatry.* 2016;208(4):359-65.
9. Nimatoudis I, Zissis NP, Kogeorgos J, Theodoropoulou S, Vidalis A, Kaprinis G. Remission rates with venlafaxine extended release in Greek outpatients with generalized anxiety disorder. A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004;19(6):331-6.
10. Li X, Zhu L, Su Y, Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0185865.

# Escalas diagnósticas no Transtorno de Ansiedade Generalizada

## INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) tem uma prevalência ao longo da vida ao redor de 3.7%<sup>1</sup>. De acordo com um recente estudo sobre a epidemiologia do TAG e segundo critérios do DSM-V, o TAG geralmente começa na idade adulta e persiste ao longo do tempo<sup>1</sup>. A associação com comorbidades psiquiátricas ao longo da vida é alta, particularmente com transtornos de humor

e outros de ansiedade.<sup>1</sup> O comprometimento funcional grave é comum.<sup>1</sup>

O conceito atual da etiologia dos transtornos de ansiedade inclui uma interação de fatores psicossociais, como adversidades na infância ou eventos estressantes, assim como vulnerabilidade genética,<sup>2</sup> conforme ilustrado na Figura 1.



Figura 1. Fatores envolvidos na etiologia do TAG. (Adaptadas de: Russio AM, et al; 2017).<sup>2</sup>



Figura 2. Características sócio-demográficas associadas ao TAG. (Adaptadas de: Russio AM, et al; 2017).<sup>2</sup>

Em todo o mundo, ser do sexo feminino, ter menos de 60 anos e ser solteira (anteriormente casada ou nunca casada) foram características associadas ao TAG (Figura 2). Além disso, o TAG foi encontrado desproporcionalmente em respondentes com menor nível educacional, menor rendimento familiar e com outro estado de emprego (principalmente desempregado ou desabilitado).<sup>1</sup>

**Características clínicas:** De acordo com a CID10, o transtorno de ansiedade generalizada é caracterizado por ansiedade generalizada e persistente que não ocorre exclusivamente, nem mesmo de modo preferencial, numa situação determinada (a ansiedade é “flutuante”). Os sin-

tomias essenciais são variáveis, mas compreendem aqueles relacionados à ansiedade somática e aos aspectos psíquicos (incluindo prejuízo em concentração, nervosismo, irritabilidade, insônia e preocupação antecipatória e desproporcional) (Figuras 3 e 4).



Figura 3. Composição do quadro clínico do TAG.



Figura 4. Principais características somáticas associadas ao TAG.

O tratamento é procurado por aproximadamente metade dos indivíduos afetados, especialmente por aqueles com grave comprometimento ou transtornos comórbidos, além dos que vivem em países de alta renda.<sup>1</sup> Devido ao subdiagnóstico e ao subtratamento frequentes,

torna-se de suma importância a realização do diagnóstico adequado para que o tratamento seja apropriado e eficaz.

Na Tabela 1, apresentamos os critérios diagnósticos de acordo com o DSM-V.<sup>3</sup>

**Tabela 1. Critérios Diagnósticos do Transtorno de Ansiedade Generalizada  
(de acordo com o DSM-V – APA; 2013).<sup>3</sup>**

**A.** Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias (por, pelo menos, seis meses), sobre uma série de eventos ou atividades (como desempenhos no trabalho ou escola).

**B.** O indivíduo acha difícil controlar a preocupação.

**C.** A ansiedade e a preocupação estão associadas a três (ou mais) dos seis sintomas seguintes (com, pelo menos, alguns deles presentes por mais dias do que os estados assintomáticos, nos últimos seis meses):

**Nota:** Apenas um item é necessário em crianças.

**1.** Inquietação ou sensação de estar excitado ou em estado de alerta.

**2.** Ser facilmente fatigado.

**3.** Dificuldade de concentração ou mente em branco.

**4.** Irritabilidade.

**5.** Tensão muscular.

**6.** Distúrbios do sono (dificuldades de iniciar ou manter o sono e sensação de sono não satisfatório).

**D.** Ansiedade, preocupação ou sintomas físicos causam sofrimento ou prejuízo clinicamente significativos em áreas sociais, ocupacionais ou outros importantes setores de funcionamento.

**E.** A perturbação não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, droga de abuso ou um medicamento) ou outra condição médica (por exemplo, hipertireoidismo).

**F.** A perturbação não é mais bem explicada por outro transtorno mental (por exemplo, ansiedade ou preocupação quanto a ter ataques de pânico no transtorno de pânico; avaliação negativa no transtorno de ansiedade social [fobia social]; contaminação ou outras obsessões no transtorno obsessivo-compulsivo; separação das figuras de apego no transtorno de ansiedade de separação; lembranças de eventos traumáticos no transtorno de estresse pós-traumático; ganho de peso na anorexia nervosa; queixas físicas no transtorno de sintomas somáticos; percepção de problemas na aparência no transtorno dismórfico corporal; ter uma doença séria no transtorno de ansiedade de doença ou o conteúdo de crenças delirantes na esquizofrenia ou transtorno delirante).

O uso de escalas pode facilitar o diagnóstico e, consequentemente, o tratamento adequado. O inventário de ansiedade de Beck<sup>4</sup> é um instrumento amplamente utilizado tanto em pesquisas como na prática clínica. Trata-se de uma escala auto-aplicável, com 21 itens relacionados a sintomas ansiosos,

cada um composto por quatro afirmações que evoluem em graus de intensidade de 0 a 3. Mais de uma afirmação pode ser escolhida, porém o escore computado é sempre o de maior intensidade. A soma dos escores obtidos em cada item resulta em um escore total, que varia de 0 a 63 (Tabela 2).

Tabela 2. Inventário de Ansiedade de Beck (Beck AT, et al; 1988).<sup>4</sup>

	0	1	2	3
SINTOMAS	Absolutamente não	Levemente (não me incomodou muito)	Moderadamente (foi muito desagradável mas pude suportar)	Gravemente (dificilmente pude suportar)
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio / inseguro (a)				
9. Aterrorizado (a)				
10. Nervoso (a)				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo (a)				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado (a)				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado (rubor facial)				
21. Suor (não devido ao calor)				

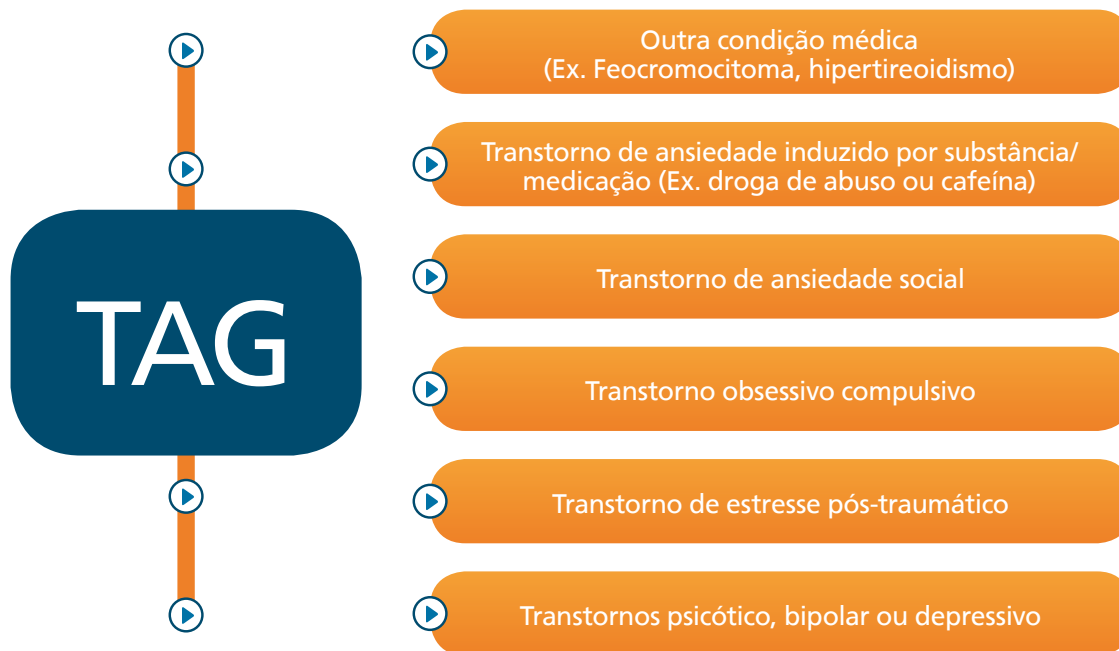


Figura 5. Principais diagnósticos diferenciais do TAG (APA; 2013).<sup>3</sup>

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) são recomendados como tratamento farmacológico de primeira linha<sup>2,5,6</sup> (Tabela 3).

Tabela 3. Principais recomendações para o tratamento farmacológico do TAG, de acordo com o Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group 2014<sup>6</sup> (Katzman MA, et al; 2014)

<b>Primeira linha</b>	Agomelatina, duloxetine, escitalopram, paroxetina, paroxetina de liberação controlada, pregabalina, sertralina, venlafaxina de liberação prolongada
<b>Segunda linha</b>	Alprazolam*, bromazepam*, bupropiona de liberação prolongada*, buspirona, diazepam*, hydroxyzina, imipramina, lorazepam*, quetiapina de liberação prolongada*, vortioxetina
<b>Terceira linha</b>	Citalopram, divalproex chrono, fluoxetina, mirtazapina, trazodona

\* Nota: Esses têm mecanismos distintos, eficácia e perfis de segurança. Dentro desses agentes de segunda linha, os benzodiazepínicos seriam considerados em primeiro lugar na maioria dos casos, exceto onde houvesse risco de abuso de substâncias, enquanto a bupropiona XL provavelmente seria reservada para mais tarde. A quetiapina XR continua a ser uma boa escolha em termos de eficácia, mas, dadas as preocupações metabólicas associadas ao antipsicótico atípico, deve ser reservada a pacientes que não podem receber antidepressivos ou benzodiazepínicos.

Transtornos de ansiedade são frequentemente crônicos, e a abordagem sistemática do tratamento deve incluir psicoeducação dos pacientes, avaliação de comorbidades, intervenções farmacológicas e psicológicas com acompanhamento e duração adequados.<sup>7</sup>

Uma recente revisão da literatura conclui que o tratamento em longo prazo com IRSNs (terapia de primeira linha) em pacientes com TAG reduziu significativamente as taxas de recaída entre seis e 18 meses em comparação com placebo (10–19% *versus* 39–56%). Os autores concluíram que os estudos revisados sustentaram a utilização da terapia de longo prazo com venlafaxina de liberação prolongada para prevenção de recaída.<sup>7</sup>



Figura 6. Principais aspectos do uso da venlafaxina no TAG.



## CONCLUSÕES

- Ao longo da vida de um indivíduo, o TAG tem prevalência por volta de 3.7%.<sup>1</sup>
- Está associado a comorbidades psiquiátricas e a comprometimento funcional.<sup>1</sup>
- Apesar disso, permanece subdiagnosticado e, conseqüentemente, subtratado.
- O uso de escalas de rastreio, como o Inventário de Ansiedade de Beck, pode auxiliar no diagnóstico.
- A venlafaxina é recomendada como tratamento de primeira linha.<sup>6</sup>
- Além disso, a venlafaxina é útil para prevenir recaídas quando utilizada em longo prazo.<sup>7</sup>

Material desenvolvido pelo comitê médico do Grupo SBN com supervisão da Dra. Salma R. I. Ribeiz - CRM 107840.  
Material destinado à classe médica.

Indexado na SIIC Data Bases – [https://www.siic.salud.com/pdf/up\\_sb113\\_81518.pdf](https://www.siic.salud.com/pdf/up_sb113_81518.pdf)

### Referências Bibliográficas

1. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of DSM-5 generalized anxiety disorder across the globe. *JAMA Psychiatry*. 2017 May 1;74(5):465-75.
2. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):87-8.
3. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association (APA); 2013. p. 222-6.
4. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-7.
5. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):93-107.
6. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M; Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14 Suppl 1:S1.
7. Perna G, Alciati A, Riva A, Micieli W, Caldirola D. Long-term pharmacological treatments of anxiety disorders: an updated systematic review. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Mar;18(3):23.

## Eventos recomendados

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

- **XXI Congreso Nacional de Psiquiatría**  
Granada, España  
18 al 20 de octubre de 2018  
[www.sepb.es/congreso-nacional](http://www.sepb.es/congreso-nacional)
- **47° Congreso Argentino de Patología 2018**  
Buenos Aires, Argentina  
15 al 17 de noviembre de 2018  
[www.patologia.org.ar](http://www.patologia.org.ar)
- **XXXVI CBP - Congresso Brasileiro de Psiquiatria**  
Brasilia, Brasil  
18 al 20 de octubre de 2018  
[www.cbpabp.org.br](http://www.cbpabp.org.br)
- **XIII Congreso Argentino e Internacional de Climaterio**  
Córdoba, Argentina  
21 al 23 de noviembre de 2018
- **European Society for Medical Oncology - ESMO 2018**  
Munich, Alemania  
19 al 23 de octubre de 2018  
[www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- **Congreso Brasileiro de Arritmias Cardíacas 2018**  
Goiânia, Brasil  
22 al 24 de noviembre 2018
- **9ª Jornadas de Patología Neurovascular**  
Salamanca, España  
8 y 9 de noviembre de 2018
- **Medicina de Precisión en los Trastornos del Movimiento**  
Barcelona, España  
30 de noviembre y 1 de diciembre de 2018
- **XXXVIII Congreso Latinoamericano de Neurocirugía**  
Santa Cruz, Bolivia  
9 al 14 de noviembre de 2018
- **European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS 2019**  
Barcelona, España  
6 al 8 de marzo de 2019
- **American Heart Association – AHA 2018**  
Chicago, Estados Unidos  
10 al 12 de noviembre de 2018
- **Expo MED 2019**  
Ciudad de México, México  
5 al 7 de junio de 2019



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**SIIC, Consejo superior**

Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4702 1011.

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

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

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