

MANUAL DE PSICOFARMACOLOGIA CLÍNICA

6ª EDIÇÃO



Alan F. Schatzberg
Jonathan O. Cole
Charles DeBattista



S312m Schatzberg, Alan F.
Manual de psicofarmacologia clínica [recurso eletrônico] /
Alan F. Schatzberg, Jonathan O. Cole, Charles DeBattista ;
tradução Celeste Inthy. – 6. ed. – Dados eletrônicos. – Porto
Alegre : Artmed, 2009.

Editado também como livro impresso em 2009.
ISBN 978-85-363-1979-7

1. Agentes psicofarmacológicos. 2. Farmácia. 3.
Psicofarmacologia clínica. I. Cole, Jonathan O. II. DeBattista,
Charles. IV. Título.

CDU 615.214(035)

Catálogo na publicação: Renata de Souza Borges CRB-10/Prov-021/08

MANUAL DE PSICOFARMACOLOGIA CLÍNICA

6ª EDIÇÃO

Alan F. Schatzberg, M.D.

Kenneth T. Norris, Jr., Professor and Chairman,
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,
Stanford University School of Medicine,
Stanford, California

Jonathan O. Cole, M.D.

Professor of Psychiatry,
Harvard Medical School, Boston;
Senior Consultant, McLean Hospital, Belmont;
Psychiatric Training Consultant, St. Elizabeth's Medical Center,
Brighton, Massachusetts

Charles DeBattista, D.M.H., M.D.

Associate Professor and Chief of Depression Clinic,
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,
Stanford University School of Medicine,
Stanford, California

Tradução:

Celeste Inthy

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Renata Rodrigues de Oliveira
*Médica Psiquiatra pela Associação
Brasileira de Psiquiatria (ABP)*

Versão impressa
desta obra: 2009



2009

Obra originalmente publicada sob o título
Manual of Clinical Psychopharmacology, Sixth Edition
ISBN 9781585623174

First published in the United States by American Psychiatric
Publishing Inc., Washington D.C. and London, UK.
Originalmente publicado nos Estados Unidos pela
American Psychiatric Publishing Inc., Washington D.C. e Londres, RU.
Copyright 2007. All rights reserved. Todos os direitos reservados.

Capa

Henrique Chaves Caravantes

Leitura final

Lisandra Pedruzzi Picon

Supervisão editorial

Cláudia Bittencourt

Projeto gráfico e editoração eletrônica

Armazém Digital Editoração Eletrônica – Roberto Vieira

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED® EDITORA S.A.

Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana

90040-340 Porto Alegre RS

Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou
em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico,
mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros),
sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO

Av. Angélica, 1091 - Higienópolis

01227-100 São Paulo SP

Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL

PRINTED IN BRAZIL

Declaração de conflito de interesses

Jonathan O. Cole, M.D. – Conflito de interesses: inexistente.

Charles DeBattista, D.M.H., M.D. – *Apoio financeiro*: Abbott, Astra-Zeneca, Cephalon, CNS Response, Corcept, Cyberonics, Eli Lilly, Glaxo-SmithKline, NARSAD, National Institute of Mental Health, Neuronetics, Novartis, Pfizer, Pritzker Foundation, Wyeth; *palestrante/consultor*: Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Corcept, Cyberonics, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Wyeth; *ações*: Corcept.

Alan F. Schatzberg, M.D. – *Financiamento de pesquisa*: GlaxoSmithKline; Wyeth; *suporte financeiro*: GlaxoSmithKline; Somerset, Wyeth; *consultor*: Abbott, BrainCells, Bristol-Myers Squibb, Corcept, Eli Lilly, Forest, GlaxoSmithKline, Merck, Neuronetics, Novartis, Pathway Diagnostics, Pfizer, Quintiles, Wyeth; *participação*: BrainCells, Corcept, Forest, Merck, Pfizer, Somaxon; *propriedade intelectual*: propriedade de patentes de uso farmacogenético no prognóstico de resposta a antidepressivo.

Prefácio

Esta é a sexta edição do nosso *Manual de psicofarmacologia clínica*, cuja primeira edição foi publicada em 1986. Assim como na edição original e em todas as subseqüentes, nossa intenção foi preparar um guia atualizado e de fácil leitura sobre psicofarmacologia clínica. De modo geral, a resposta dos leitores tem indicado que o manual alcançou o objetivo original. O número crescente de agentes disponíveis dotados de amplas indicações tem levado a novas e, conseqüentemente, mais extensas edições do manual, mas buscamos manter um estilo de leitura acessível e agradável. Sob esse aspecto, incluímos tabelas resumidas contendo informações-chave sobre as classes dos psicotrópicos para consulta rápida. Também reorganizamos e expandimos todos os capítulos das edições anteriores, de modo a refletir as mudanças nos atuais tratamentos. Devido às rápidas alterações nesse campo, o intervalo entre as novas edições do manual tem diminuído.

Este livro reflete o conhecimento mais recente a respeito dos agentes específicos – eficácia, dosagem, efeitos colaterais e assim por diante. O material é totalmente baseado em evidências e complementado a partir de nossas experiências pessoais. Essas experiências servem de orientação para a própria prática dos leitores, os quais encorajamos a fazer uma verificação cruzada (especialmente em relação às doses) com outras referências e textos-padrão, especialmente com a edição mais recente do *Physicians' Desk Reference*.

Temos de agradecer a muitas pessoas pela produção deste livro. Nossas famílias têm sido pacientes e compreensivas com a nossa necessidade de dedicar grande parte do tempo a este projeto. Evelyn Stone, do McLean Hospital, foi fundamental na preparação das duas primeiras edições. Seremos eternamente gratos a seu bom senso e apoio e sentimos muita falta da sua orientação. Charles DeBattista juntou-se a nós na terceira edição e seu papel tem sido vital e crescente na composição de cada

nova edição. Robert Chew fez inúmeras sugestões editoriais que foram de grande importância. A equipe editorial do American Psychiatric Publishing, Inc. (APPI) – John McDuffie, Greg Kuny, Judy Castagna, Jennifer Molnar e Julia Bozzolo – merece grande parte do mérito por seu suporte, sua leitura crítica e seu conhecimento técnico. Os gerentes da APPI – Bob Hales e Ron McMillen – não hesitaram em confiar em nós como autores, pelo que seremos eternamente gratos. Também agradecemos aos nossos colegas e estagiários do McLean Hospital e da Universidade de Stanford. Nossas experiências têm sido enriquecidas pelos seus *insights*. Por fim, agradecemos aos muitos pacientes que tratamos durante as últimas décadas. Eles nos ensinaram muito sobre a farmacoterapia.

Esperamos que os leitores considerem esta sexta edição do manual mais informativa e proveitosa do que as cinco primeiras e aguardamos ansiosamente seus comentários para o planejamento das futuras edições.

Alan F. Schatzberg, M.D.

Jonathan O. Cole, M.D.

Charles DeBattista, D.M.H., M.D.

Sumário

1. Princípios gerais do tratamento psicofarmacológico	25
Conselhos gerais	27
Orientações práticas	28
Questões legais, éticas e econômicas	28
Referências	37
2. Diagnóstico e classificação	38
Transtornos do humor	40
<i>Transtornos bipolares</i>	40
<i>Transtornos depressivos</i>	42
Esquizofrenia e outros transtornos do espectro esquizofrênico	45
Transtornos de ansiedade	46
Transtornos somatoformes	51
Transtornos da personalidade	51
Transtornos por uso de substâncias	52
Transtornos da infância ou adolescência	53
Aprovação da FDA para estratégias de redução dos sintomas	54
DSM-V e farmacogenética	54
Resumo	55
Referências	55

3. Antidepressivos	58
História	61
Princípios gerais de uso de antidepressivos	63
<i>Escolha do antidepressivo</i>	<i>63</i>
<i>Dosagem e administração</i>	<i>67</i>
<i>Duração do tratamento</i>	<i>68</i>
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	69
<i>Efeitos farmacológicos</i>	<i>72</i>
<i>Indicações</i>	<i>73</i>
<i>Efeitos colaterais</i>	<i>78</i>
Overdose	84
<i>Interações medicamentosas</i>	<i>85</i>
<i>Dosagem e administração</i>	<i>87</i>
<i>Descontinuação</i>	<i>91</i>
Antagonistas do receptor 5-HT ₂ (trazodona e nefazodona)	93
<i>Efeitos farmacológicos</i>	<i>94</i>
<i>Indicações</i>	<i>95</i>
<i>Efeitos colaterais</i>	<i>96</i>
Overdose	99
<i>Interações medicamentosas</i>	<i>100</i>
<i>Dosagem e administração</i>	<i>101</i>
<i>Descontinuação</i>	<i>102</i>
Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (venlafaxina e duloxetina)	102
<i>Efeitos farmacológicos</i>	<i>103</i>
<i>Indicações</i>	<i>104</i>
<i>Efeitos colaterais</i>	<i>106</i>
Overdose	107
<i>Interações medicamentosas</i>	<i>108</i>
<i>Dosagem e administração</i>	<i>108</i>
<i>Descontinuação</i>	<i>109</i>
Antidepressivo combinado noradrenérgico e dopaminérgico (bupropiona)	110
<i>Efeitos farmacológicos</i>	<i>111</i>
<i>Indicações</i>	<i>111</i>
<i>Efeitos colaterais</i>	<i>113</i>
Overdose	114

<i>Interações medicamentosas</i>	114
<i>Dosagem e administração</i>	115
Mirtazapina	115
<i>Efeitos farmacológicos</i>	115
<i>Indicações</i>	116
<i>Efeitos colaterais</i>	118
<i>Overdose</i>	120
<i>Interações medicamentosas</i>	120
<i>Dosagem e administração</i>	120
Inibidores da recaptação da noradrenalina (reboxetina e atomoxetina)	121
<i>Efeitos farmacológicos</i>	121
<i>Indicações</i>	122
<i>Efeitos colaterais</i>	123
<i>Overdose</i>	124
<i>Interações medicamentosas</i>	124
<i>Dosagem e administração</i>	124
<i>Descontinuação</i>	125
Gepirona	125
Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	126
<i>Estruturas</i>	126
<i>Efeitos farmacológicos</i>	126
<i>Indicações</i>	130
<i>Níveis sanguíneos</i>	132
<i>Efeitos colaterais</i>	138
<i>Overdose</i>	141
<i>Dosagem e administração</i>	141
<i>Descontinuação</i>	143
Inibidores da monoaminoxidase	143
<i>Efeitos farmacológicos</i>	143
<i>Indicações</i>	145
<i>Efeitos colaterais</i>	145
<i>Overdose</i>	150
<i>Interações medicamentosas</i>	150
<i>Dosagem e administração</i>	153
<i>Descontinuação</i>	153
Inibidores seletivos e reversíveis da monoaminoxidase	154

Agonista melatoninérgicos/antagonistas 5-HT _{2C}	158
Antidepressivos novos	159
Referências	162
4. Medicamentos antipsicóticos	182
Princípios gerais do uso de antipsicóticos	185
Agentes	185
Eficácia	188
Tratamento agudo com antipsicótico	194
Tratamento inicial de paciente hospitalizado	196
Terapia medicamentosa de manutenção	200
Uso em outros transtornos	205
Antipsicóticos atípicos	212
Clozapina	212
Risperidona	223
Olanzapina	226
Quetiapina	230
Ziprasidona	233
Aripiprazol	235
Antipsicóticos-padrão (típicos)	237
Efeitos colaterais	239
Decanoato de haloperidol	256
Outras opções de tratamento dos sintomas negativos	257
Alternativas para a terapia antipsicótica	259
Medicamentos antipsicóticos em desenvolvimento	261
Referências	264
5. Estabilizadores do humor	279
Lítio	281
História e indicações	281
Efeitos farmacológicos	284
Indicações	285
Efeitos colaterais	292
Formulações	299
Dosagem e administração	300
Uso na gravidez	303
Centro de informação sobre o lítio	303

Anticonvulsivantes	304
Valproato	306
Carbamazepina	318
Lamotrigina	325
Outros anticonvulsivantes	330
Antipsicóticos	342
Benzodiazepínicos	344
Bloqueadores do canal de cálcio	345
Ácidos graxos ômega-3	346
Referências	347
6. Agentes ansiolíticos	361
Benzodiazepínicos	364
Indicações	364
Efeitos farmacológicos	366
Subclasses	367
Dosagem e administração	372
Descontinuação	377
Efeitos colaterais	380
Overdose	380
Antidepressivos	380
Agorafobia e pânico	381
Transtorno de ansiedade generalizada	382
Fobia social	383
Transtorno dismórfico corporal	385
Transtorno de estresse pós-traumático	386
Transtorno obsessivo-compulsivo	389
Anticonvulsivantes	392
Antipsicóticos	393
Agentes noradrenérgicos	394
Indicações	395
Dosagem e administração	396
Efeitos colaterais	397
Anti-histamínicos	398
Buspirona	398
Barbitúricos	401
Amobarbital sódico (Amytal) como solução parenteral	405

<i>Catatonia</i>	408
Meprobamato	410
Referências	412

7. Hipnóticos 420

Insônia	420
<i>Abordagens comportamentais</i>	426
<i>Abordagens farmacológicas</i>	427
Hipnóticos benzodiazepínicos	428
Hipnóticos não-benzodiazepínicos	434
<i>Agonista do receptor de melatonina: ramelteon</i>	436
Anti-histamínicos sedativos e outros medicamentos psicoativos não-benzodiazepínicos com propriedades hipnóticas	437
Barbitúricos	440
Hipnóticos não-barbitúricos	442
Metaqualone	445
Agentes do sono <i>over-the-counter</i>	445
<i>L-triptofano</i>	445
<i>Melatonina</i>	447
<i>Extrato de valeriana</i>	448
Conclusões	448
Referências	450

8. Estimulantes e outros medicamentos de ação rápida 455

Abuso de anfetamina	460
Uso de estimulantes	462
<i>Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade</i>	462
<i>Depressão</i>	465
<i>Síndrome da imunodeficiência adquirida</i>	470
<i>Outras condições médicas</i>	471
Combinações medicamentosas	471
Psicose	472
Uso <i>versus</i> abuso de estimulantes	473
Outros medicamentos de ação rápida	474
Referências	476

9. Estratégias de potencialização para transtornos resistentes ao tratamento	480
Estratégias de potencialização para a depressão	481
<i>Combinações de lítio e antidepressivos</i>	<i>481</i>
<i>Combinações de suplementos tireoidianos e antidepressivos</i>	<i>484</i>
<i>Combinações de estrogênio, DHEA, testosterona e antidepressivos</i>	<i>487</i>
<i>Combinações de agonistas dopaminérgicos e antidepressivos</i>	<i>490</i>
<i>Combinações de precursores da monoamina e antidepressivos</i>	<i>491</i>
<i>Combinações de ISRSs</i>	<i>492</i>
<i>Combinações de antipsicóticos e antidepressivos</i>	<i>496</i>
<i>Outras combinações de ADTs</i>	<i>499</i>
Estratégias de potencialização para o transtorno bipolar	501
<i>Combinações de dois ou mais estabilizadores do humor</i>	<i>501</i>
<i>Combinações de estabilizadores do humor e antipsicóticos</i>	<i>503</i>
<i>Combinações de estabilizadores do humor e antidepressivos</i>	<i>505</i>
<i>Estabilizadores do humor e ácidos graxos ômega-3</i>	<i>506</i>
Estratégias de potencialização para a esquizofrenia	507
<i>Combinações de dois antipsicóticos</i>	<i>507</i>
<i>Combinações de antidepressivos e antipsicóticos</i>	<i>508</i>
<i>Combinações de estabilizadores do humor e antipsicóticos</i>	<i>509</i>
<i>Outras estratégias de potencialização</i>	<i>511</i>
Referências	512
10. Tratamento nas salas de emergência	525
Agitação e violência	526
Depressão e suicídio	530
Reações psicóticas agudas	534
<i>Reações psicóticas mistas</i>	<i>534</i>
<i>Psicoses esquizofrênica, esquizofreniforme e maníaca</i>	<i>535</i>
Delirium	537
Ansiedade grave	538
Estupor e catatonia	540
Encaminhamentos para a sala de emergência	541
Referências	541

11. Farmacoterapia para os transtornos relacionados a substâncias	544
<i>Screening toxicológico</i>	<i>546</i>
Estimulantes	547
Opióides	548
<i>Desintoxicação</i>	<i>548</i>
<i>Terapia de manutenção</i>	<i>551</i>
Sedativos e hipnóticos	555
<i>Desintoxicação</i>	<i>555</i>
<i>Teste de tolerância ao pentobarbital</i>	<i>556</i>
Benzodiazepínicos	557
Álcool	560
<i>Terapia de manutenção</i>	<i>562</i>
<i>Cannabis (maconha)</i>	<i>567</i>
Alucinógenos	568
Fenciclidina	568
Referências	569
 12. Farmacoterapia em situações especiais	 574
Gravidez	574
Psicofarmacologia pediátrica	582
<i>Estimulantes</i>	<i>582</i>
<i>Antipsicóticos</i>	<i>587</i>
<i>Antidepressivos</i>	<i>590</i>
<i>Estabilizadores do humor</i>	<i>594</i>
<i>Ansiolíticos</i>	<i>596</i>
Psicofarmacologia geriátrica	597
<i>Antidepressivos</i>	<i>598</i>
<i>Hipnóticos e ansiolíticos</i>	<i>600</i>
<i>Estabilizadores do humor</i>	<i>602</i>
<i>Antipsicóticos</i>	<i>602</i>
<i>Medicamentos para demência</i>	<i>604</i>
<i>Medicamentos para agitação</i>	<i>608</i>
Retardo mental	611
Condições médicas	614
<i>Transtornos resultantes de doença clínica</i>	<i>614</i>

<i>Transtornos associados a medicamentos não-psiquiátricos</i>	617
<i>Transtornos complicados por distúrbios</i>	618
Conclusão	628
Referências	629
13. Fitoterápicos e suplementos dietéticos	645
<i>Erva-de-são-joão (Hypericum perforatum)</i>	647
<i>Uso</i>	648
<i>Mecanismo de ação</i>	650
<i>Efeitos colaterais e interações medicamentosas</i>	650
<i>Dosagem e administração</i>	651
<i>Ácidos graxos ômega-3</i>	651
<i>Uso e mecanismo de ação</i>	652
<i>Efeitos colaterais e interações medicamentosas</i>	652
<i>Dosagem e administração</i>	653
<i>Kava (Piper methysticum)</i>	653
<i>Uso</i>	653
<i>Mecanismo de ação</i>	654
<i>Efeitos colaterais e interações medicamentosas</i>	654
<i>Dosagem e administração</i>	655
<i>Valeriana (Valeriana officinalis)</i>	655
<i>Uso</i>	655
<i>Mecanismo de ação</i>	655
<i>Efeitos colaterais e interações medicamentosas</i>	656
<i>Dosagem e administração</i>	656
<i>Ginkgo (Ginkgo biloba)</i>	656
<i>Uso</i>	656
<i>Mecanismo de ação</i>	657
<i>Efeitos colaterais e interações medicamentosas</i>	657
<i>Dosagem e administração</i>	657
<i>Folato e vitaminas do complexo B</i>	658
<i>S-adenosilmetionina (SAME)</i>	659
<i>Uso</i>	659
<i>Mecanismo de ação</i>	660
<i>Efeitos colaterais e interações medicamentosas</i>	660
<i>Dosagem e administração</i>	660

Inositol	661
<i>Uso</i>	661
<i>Mecanismo de ação</i>	661
<i>Efeitos colaterais e interações medicamentosas</i>	661
<i>Dosagem e administração</i>	662
Deidroepiandrosterona (DHEA)	662
<i>Uso</i>	662
<i>Mecanismo de ação</i>	662
<i>Efeitos colaterais e interações medicamentosas</i>	663
<i>Dosagem e administração</i>	663
Referências	663
Apêndice A	
Concentrações e custos dos medicamentos	
antidepressivos, antipsicóticos	
e estabilizadores do humor	667
Apêndice B	
Leituras sugeridas	671
Índice	673

Lista de Tabelas

Tabela 2.1	Transtornos do humor segundo o DSM-IV-TR	41
Tabela 2.2	Transtornos do espectro esquizofrênico segundo o DSM-IV-TR	45
Tabela 2.3	Transtornos de ansiedade segundo o DSM-IV-TR	47
Tabela 3.1	Inibição das enzimas do citocromo P450 pelos antidepressivos	74
Tabela 3.2	Farmacocinética dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs)	75
Tabela 3.3	Agentes coadjuvantes do inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) em relação à disfunção sexual induzida	81
Tabela 3.4	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e outros antidepressivos disponíveis: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem	88
Tabela 3.5	Antagonistas da serotonina ₂ (5-HT ₂)	94
Tabela 3.6	Efeitos colaterais comuns ou problemáticos da trazodona e da nefazodona	97
Tabela 3.7	Efeitos do bloqueio da recaptação de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) dos antidepressivos não-IMAOs	130
Tabela 3.8	Efeitos relativos ao bloqueio do receptor de antidepressivos	131
Tabela 3.9	Efeitos colaterais comuns ou problemáticos dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	131
Tabela 3.10	Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem	133

Tabela 3.11	Variações aproximadas do nível sérico terapêutico para os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	136
Tabela 3.12	Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem	147
Tabela 3.13	Efeitos colaterais comuns ou problemáticos dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)	148
Tabela 3.14	Alimentos a serem evitados com os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)	151
Tabela 4.1	Medicamentos antipsicóticos: nomes, forma farmacêutica e concentrações	186
Tabela 4.2	Potência do medicamento antipsicótico	197
Tabela 4.3	Recomendações APA/ADA para triagem dos pacientes que estão usando antipsicóticos atípicos	220
Tabela 4.4	Orientações para o monitoramento da clozapina	221
Tabela 4.5	Medicamentos antiparkinsonianos: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem	249
Tabela 4.6	Critérios operacionais para o diagnóstico da síndrome neuroléptica maligna	255
Tabela 5.1	Estabilizadores do humor: nomes, forma farmacêutica e concentrações	282
Tabela 5.2	Toxicologia dos estabilizadores do humor	293
Tabela 5.3	Dosagem dos anticonvulsivantes no transtorno bipolar	304
Tabela 5.4	Interações medicamentosas dos estabilizadores do humor anticonvulsivantes	316
Tabela 5.5	Anticonvulsivantes novos	331
Tabela 6.1	Benzodiazepínicos: nomes, forma farmacêutica e concentrações e variação de dosagem ansiolítica	369
Tabela 6.2	Benzodiazepínicos: absorção e farmacocinética	370
Tabela 6.3	Outros agentes ansiolíticos/sedativos diurnos	403
Tabela 7.1	Hipnóticos benzodiazepínicos	430
Tabela 7.2	Barbitúricos para a insônia	441
Tabela 7.3	Outros agentes hipnóticos noturnos	444
Tabela 8.1	Estimulantes: nomes, forma farmacêutica e concentrações	456
Tabela 9.1	Agentes para potencialização dos antidepressivos	482

Tabela 9.2	Combinação pré-preparada de antidepressivos: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagens	497
Tabela 10.1	Opções de medicamentos para a tranquilização rápida de pacientes agitados (administrados a cada 30 a 60 minutos)	528
Tabela 10.2	Fatores de risco de suicídio a curto prazo (6 a 12 meses) nos pacientes depressivos	531
Tabela 10.3	Conduta na <i>overdose</i> de antidepressivo	533
Tabela 10.4	Complicações emergenciais do uso de antipsicótico	536
Tabela 11.1	Sinais objetivos de abstinência de opióides	550
Tabela 11.2	Estratégias farmacológicas para a desintoxicação aguda isolada de álcool	561
Tabela 11.3	Efeitos colaterais comuns da terapia com naltrexona	565
Tabela 12.1	Riscos teratogênicos dos medicamentos psicotrópicos	576
Tabela 12.2	Dosagens de antipsicóticos para crianças	588
Tabela 12.3	Dosagens comuns de antidepressivos para crianças	593
Tabela 12.4	Dosagens comuns de estabilizadores do humor para crianças	595
Tabela 12.5	Interações de agentes psicoativos normalmente usados com medicamentos cardiovasculares	624
Tabela 13.1	Fitoterápicos, suplementos dietéticos e um preparado hormonal normalmente usados e seus empregos no tratamento de psicopatologias	649

Lista de Figuras

Figura 3.1	Estrutura química dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs).....	70
Figura 3.2	Estruturas químicas dos antagonistas da serotonina ₂ (5-HT ₂)	93
Figura 3.3	Estruturas químicas dos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (venlafaxina e duloxetina)	102
Figura 3.4	Estrutura química da bupropiona	110
Figura 3.5	Estrutura química da mirtazapina	116
Figura 3.6	Estruturas químicas dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	128
Figura 3.7	Relação sigmóide entre a resposta clínica e os níveis plasmáticos da imipramina mais desipramina	135
Figura 3.8	Relação curvilínea entre a resposta clínica e os níveis plasmáticos da nortriptilina	135
Figura 3.9	Estrutura química dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)	144
Figura 4.1	Estruturas químicas dos medicamentos antipsicóticos	188
Figura 5.1	Estruturas químicas dos anticonvulsivantes timolépticos	305
Figura 6.1	Estruturas químicas dos benzodiazepínicos ansiolíticos	368
Figura 6.2	Estrutura química da buspirona	399
Figura 6.3	Fórmulas químicas gerais dos barbitúricos	405
Figura 6.4	Estrutura química do meprobamato	410

24 Lista de Figuras

Figura 7.1	Estruturas químicas dos hipnóticos benzodiazepínicos	431
Figura 7.2	Estruturas químicas dos hipnóticos não-benzodiazepínicos zolpidem, zaleplon e eszopiclone	435
Figura 7.3	Estruturas químicas dos hipnóticos não-barbitúricos	443

Princípios gerais do tratamento psicofarmacológico

Desde a década de 1970, a psiquiatria vivencia uma rápida metamorfose em seus métodos de tratamento. A mudança de uma orientação amplamente psicanalítica para uma posição radicalmente mais biológica modificou não apenas suas abordagens básicas em relação aos pacientes, mas também as características dos profissionais da área. Para os psiquiatras mais antigos, a transformação ocorrida nas décadas de 1980 e 1990 não foi fácil. Primeiro, manter-se atualizado em relação às informações em constante expansão sobre as teorias biológicas, aos novos testes laboratoriais, à informatização, aos novos medicamentos e aos novos empregos dos antigos agentes foi, por si só, uma ocupação de tempo integral – especialmente para quem com frequência dedicou pouco tempo ou energia a fim de integrar a atual informação à sua prática diária. Além disso, a rápida proliferação da informação biológica e psicofarmacológica tornou a tarefa de integrar as abordagens biológicas e psicoterapêuticas ainda mais difícil. Hoje, as etapas mais complicadas da transição terminaram para a maioria dos médicos, e, após duas ou mais décadas, surgiram grupos de psiquiatras experientes em psicofarmacologia.

Alguns acadêmicos e médicos defendem que a psicofarmacologia tornou-se a essência da psiquiatria; todavia, por muitos anos, outros insistiram que essa abordagem simplesmente mascarava as doenças subjacentes, agia contra a resolução do conflito, interferia na terapia e assim por diante. Nossa impressão é de que a maioria dos médicos de hoje desenvolve abordagens mais harmônicas e práticas, combinando elementos da psicoterapia e da psicofarmacologia. De modo singular, o psiquiatra acadêmico, com seus métodos às vezes hiperatrofiados e polarizados, ficou defasado no que tange a prática clínica. Acreditamos de forma intuitiva que a psiquiatria como subespecialidade médica está incor-

porando aspectos das teorias psicossocial, psicobiológica e psicofarmacológica para formar, de fato, uma nova psiquiatria.

Uma razão importante para isso é que, embora exerçam efeitos profundos e benéficos sobre a cognição, o humor e o comportamento, os medicamentos psicotrópicos geralmente não mudam o processo da doença subjacente, que, com frequência, é muito sensível aos estressores intrapsíquicos, interpessoais e psicossociais. Em regra, os resultados benéficos podem ser obtidos simplesmente pela redução dos sintomas e pela simultânea promoção da capacidade do indivíduo de adaptar-se às exigências da sua vida. Surpreendentemente, alguns clínicos gerais têm adotado os princípios psicossociais para complementar o tratamento de doenças como a hipertensão, a artrite reumatóide e o diabetes juvenil. Da mesma forma, os psiquiatras que adotam a psicofarmacologia como sendo tudo e a finalidade de tudo provavelmente irão se encontrar na mesma posição dos clínicos gerais que acham que a prescrição de tiazidas é uma solução simples para a doença hipertensiva. Os psicanalistas, no entanto, não devem esperar que sua abordagem cure ou reduza de forma significativa os sintomas vegetativos nos pacientes endogenamente depressivos. Mais ainda, precisam compreender os benefícios potenciais dos tratamentos alternativos – especialmente dos medicamentos psicotrópicos.

Para os médicos sem uma vasta experiência, a transição para uma prática mais farmacológica não ocorreu sem dificuldades. Um resultado clínico favorável após a prescrição de um medicamento psicotrópico reforça a confiança nas abordagens psicofarmacológicas. Do ponto de vista prático, uma vez que resultados favoráveis com frequência podem ser produzidos mais rapidamente com uma abordagem psicofarmacológica do que com a psicoterapia, a confiança na psicofarmacologia poderá ser conquistada mais facilmente. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), com sua fácil utilização e seus amplos efeitos terapêuticos, ajudaram os médicos a tornar-se terapeutas farmacológicos efetivos.

Embora este livro seja primariamente um guia para a psicofarmacologia, ele não deve levar o leitor a concluir que saber escolher e prescrever os medicamentos psicotrópicos elimina a necessidade básica de avaliar e conhecer por completo os pacientes psiquiátricos. Nosso objetivo fundamental é fornecer ao leitor/médico informações básicas e práticas em relação às muitas classes de medicamentos psiquiátricos. Este manual foi escrito como um guia clínico prático e de fácil manuseio a fim

de auxiliar na escolha e prescrição das terapias medicamentosas adequadas a cada paciente, considerando nossa própria experiência clínica, bem como as informações contidas na literatura específica. Ele não é uma série de trabalhos documentados e meticulosamente revisados; portanto, as declarações no texto, às vezes, não são individualmente referenciadas. Entretanto, cada capítulo é acompanhado de uma lista de artigos e livros relevantes selecionados para os leitores que desejam ir além do conteúdo aqui apresentado. Iniciamos na quarta edição, em resposta a algumas sugestões dos leitores, o aumento do número de referências, tanto as citadas no texto como as relacionadas em cada capítulo. Também incluímos novas seções e adicionamos tabelas resumidas que servem de fonte de consulta rápida.

CONSELHOS GERAIS

O médico menos experiente em psicofarmacologia pode seguir uma série de etapas práticas para desenvolver habilidades e obter resultados favoráveis. De modo geral, recomendamos que os médicos concentrem-se primeiro em um ou dois fármacos por classe de medicamento e fiquem familiarizados com seu emprego (dosagem, efeitos colaterais, etc.). A quantidade de medicamentos pode ser ampliada com o tempo e à medida que o médico torna-se mais experiente. Os ISRSs têm sido amplamente empregados na prática clínica desde 1990. Todos os médicos devem conhecer essa classe de agentes. Mas há outras classes eficazes que também devem ser dominadas.

O médico deverá ter algum material-chave de pesquisa disponível, como livros-texto sobre psicofarmacologia e o *Physicians' Desk Reference* (PDR). (Alguns títulos de auxílio estão indicados no Apêndice B ao final deste manual.) Esse material pode ser suplementado com boletins farmacológicos que apresentam informações atuais e úteis.

Além disso, os médicos deverão estar familiarizados com alguns livros direcionados ao público leigo, os quais poderão ajudá-los com informações complementares a serem fornecidas aos pacientes (ver Apêndice B).

Também é interessante identificar os consultores locais em psicofarmacologia, que podem fornecer segundas opiniões quando necessário – por exemplo, se os pacientes não responderem ou apresentarem efeitos colaterais graves.

ORIENTAÇÕES PRÁTICAS

Desde o início da década de 1990, diretrizes têm sido desenvolvidas por sociedades compostas de profissionais, bem como por líderes acadêmicos. Essas orientações podem ser úteis, já que, geralmente, são baseadas na evidência e na literatura. Infelizmente, existem limitações impostas pela superconfiança nessas diretrizes. Primeiro, a evidência disponibilizada na literatura publicada pode ser de agentes que não são os mais eficazes no tratamento de pacientes específicos. Segundo, a evidência com frequência sucumbe quando o médico se depara com uma falta de resposta à terapia inicial, o que o deixa desanimado com a experiência ou o julgamento clínico. Terceiro, a evidência comumente está fundamentada nas opiniões consensuais dos especialistas. Essas opiniões são de auxílio, mas não são necessariamente precisas. Por fim, ainda existe uma considerável necessidade de perícia na prática da medicina.

QUESTÕES LEGAIS, ÉTICAS E ECONÔMICAS

Parece prudente discutir rapidamente algumas questões legais, éticas e econômicas em relação à psicofarmacologia. Como uma discussão abrangente de todas essas questões está além do escopo deste manual, o leitor deve recorrer a outras fontes para informações específicas (ver Apêndice B).

Cada vez mais, o termo de consentimento é uma questão importante na medicina. Há muito tempo que a prática médica-padrão é reconhecida por informar os pacientes dos benefícios *versus* os riscos dos vários procedimentos cirúrgicos e médicos. Na década passada, grande atenção foi dada à questão do termo de consentimento; entretanto, quando se fala em termos de consentimento na psiquiatria, rapidamente surgem vários problemas-chave. Primeiro, os psiquiatras deparam-se com o desafio de avaliar a capacidade do paciente em compreender perfeitamente tanto os benefícios quanto os riscos do medicamento prescrito ou de interpretar a informação fornecida de forma reflexiva e benéfica. Com certeza, essa questão é urgente no caso de pacientes psicóticos, e a tutela legal, às vezes, deve fornecer o termo de consentimento adequado. Felizmente, os psicóticos representam uma minoria na média da população de pacientes de um médico.

Pacientes paranóides, mas capazes, apresentam problemas práticos que são mais bem superados por meio do estabelecimento de um trabalho sólido de relacionamento. Tais pacientes são encontrados com menos

freqüência do que os altamente ansiosos, obsessivos ou agitados, que estão propensos a uma abordagem medicamentosa fóbica. À primeira vista, nesses casos, o médico pode considerar o termo de consentimento como um obstáculo insuperável. Entretanto, na prática, tais pacientes ficarão ansiosos mesmo que o médico não os informe sobre os efeitos colaterais. Na realidade, a revelação dos fatos ao paciente geralmente alivia sua ansiedade. Isso também implica o respeito pela gravidade da sua doença e a necessidade de assumir certos riscos mutuamente.

O médico deverá informar o paciente de todos os efeitos colaterais relacionados no *Physicians Desk Reference* (PDR) ou apenas enfatizar os mais comuns? Alguns tribunais asseveram que os médicos podem ser responsabilizados se não informarem ao paciente todos os efeitos colaterais. Na prática, a maioria não procede assim por várias razões, incluindo o tempo envolvido e a preocupação em assustar o paciente indevidamente. Tal preocupação é especialmente relevante quando alguém pondera o fato de que a informação contida na embalagem relaciona quase todos os efeitos colaterais já relatados nos ensaios com o fármaco, mesmo que eles não tenham ocorrido devido ao medicamento em questão, além dos efeitos colaterais observados apenas ou sobretudo com agentes similares. Ficamos impressionados com o fato de os pacientes não apenas terem livre acesso a cópias do PDR e a guias de medicamentos para o consumidor, como também com o fato de eles consumirem normalmente os medicamentos. De certo modo, essas práticas começam a eliminar o aparente problema do médico, mas este precisa, de qualquer forma, dialogar abertamente com todos os pacientes em relação aos benefícios e efeitos colaterais do medicamento, mesmo (ou especialmente) com os “autodidatas”. Os pacientes que lêem o PDR precisam ser informados da relativa probabilidade de ocorrência de um ou outro efeito colateral. Por exemplo, devem ser instruídos para entender que a boca seca, como resultado de um antidepressivo tricíclico (ADT), é esperada, mas que a agranulocitose ou a anafilaxia são extremamente raras. Nossa experiência é de que os pacientes ficam seguros pela crença (e esperança) do médico de que esses efeitos colaterais não ocorrerão. Hoje, as bulas costumam incluir tabelas comparando os efeitos colaterais nos pacientes tratados com um fármaco ativo e naqueles abordados com placebo. Isso coloca as questões em uma perspectiva muito melhor. Alguns médicos oferecem aos pacientes, rotineiramente, material escrito (em geral folhas individuais para cada medicamento), que explica os riscos relativos do fármaco. Isso funciona bem, mas apenas se o médico sentir-se confortável com essa abordagem e essa for de fato uma rotina em sua prática.

Durante muitos anos, até a introdução dos antipsicóticos atípicos, um problema especialmente difícil em relação ao termo de consentimento foi o risco de desenvolvimento da discinesia tardia, um efeito colateral desastroso, em geral devido a um tratamento de longo prazo com medicamentos antipsicóticos mais típicos (ver Capítulo 4). A discinesia tardia representa um risco estatisticamente não-significativo na prática psiquiátrica de hoje. Cerca de 14% dos pacientes sob terapia de manutenção com medicamento neuroléptico-padrão foram afetados há três ou mais anos, e ela pode ser mais comum em indivíduos com transtornos afetivos do que naqueles com esquizofrenia. Sendo assim, os médicos precisam ser especialmente conservadores na administração de neurolépticos em pacientes que não demonstraram episódios psicóticos frequentes ou crônicos. Entretanto, como infelizmente os transtornos psicóticos crônicos existem, mesmo a prática prudente com antipsicóticos de primeira linha não elimina o risco de uma discinesia tardia. Antipsicóticos mais recentes oferecem maior garantia de redução do risco desse problema, embora ele ainda não tenha sido completamente eliminado.

O que e quando o médico deverá contar ao paciente sobre a discinesia tardia? Foram desenvolvidas diversas abordagens sobre esse assunto. Uma delas é informar o paciente e/ou a família sobre o risco da discinesia tardia antes de prescrever neurolépticos típicos. Essa abordagem pode produzir ansiedade e não ser prática, especialmente para os pacientes psicóticos agudos, porque a discinesia tardia, em geral, é um efeito colateral de longo prazo, além disso, nesses casos, há a necessidade urgente de ajudar o paciente. Outra estratégia é abordar o assunto do risco da discinesia tardia depois de aproximadamente 4 a 6 semanas de tratamento com um antipsicótico típico, antes de iniciar a terapia de longo prazo ou de manutenção. Esta nos parece a abordagem mais prudente. Em relação aos antipsicóticos atípicos, o risco é baixo.

Deve-se obter o termo de consentimento por escrito? Também, nesse caso, têm surgido abordagens diferentes. Algumas instituições e médicos adotam o termo de consentimento por escrito. Outros optam pelo procedimento tradicional – o termo de consentimento verbal – e registram por escrito o acordo na ficha do paciente. Há, ainda, aqueles que, de forma rotineira, fornecem ao paciente informações adicionais escritas (além daquela constante no PDR) em relação aos riscos de discinesia tardia ou outros efeitos colaterais, mas não pedem o termo de consentimento por escrito. Cada uma dessas abordagens apresenta vantagens e desvantagens. Atualmente, recomendamos que: 1) os médicos e as instituições adotem alguma publicação documentada formal do risco de discinesia tardia com neurolépticos típicos; 2) que combinem isso com a administração conser-

vadora dos neurolépticos típicos (em termos de duração e dosagem) e 3) que eles e o paciente cooperem no monitoramento em relação ao surgimento dos movimentos discinéticos. Estender-se nesse assunto é pouco relevante hoje em dia, já que iniciar a terapia de longo prazo com antipsicóticos típicos é relativamente raro nos Estados Unidos.

Com a liberação do uso da clozapina, os psiquiatras tiveram de considerar seriamente a adoção de um procedimento de termo de consentimento-padrão para esse medicamento potencialmente letal, mas singular no âmbito terapêutico. Os pacientes incapazes de fornecer o termo de consentimento deverão ter um representante que o faça. Os agentes do tipo clozapina, como a olanzapina, sem os riscos aparentes de agranulocitose, têm eliminado significativamente o problema, mas ainda há pacientes com condições refratárias, os quais necessitam de terapia com clozapina.

Embora os antipsicóticos atípicos sejam mais seguros em algumas situações do que eram os agentes de primeira geração, o peso, a resistência à insulina (síndrome metabólica) e o diabetes são as mais importantes preocupações relacionadas com alguns desses agentes, especialmente a olanzapina e a clozapina. A cetoacidose diabética é rara, mas configura um efeito colateral grave que requer grande atenção. Mais comum, entretanto, é o ganho de peso observado com vários dos mais recentes compostos, com a possível perda de sensibilidade à insulina. Os pacientes que consomem esses agentes deverão ser monitorados de forma atenta tanto para o ganho de peso quanto para a resistência à insulina, bem como deverão ser alertados sobre tais efeitos colaterais, no caso de agentes com suspeita de maior risco (p. ex., clozapina, olanzapina). Conforme apresentado no Capítulo 4, o agente ofensor deverá ser descontinuado.

Desde o início da década de 1990, os médicos enfrentam cada vez mais o dilema de prescrever medicamentos-padrão para indicações não-aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) ou doses mais altas do que aquelas recomendadas no PDR. Em alguns casos, quando esta última prática é adotada, os medicamentos podem ser prescritos de forma errada, o que, obviamente, é perigoso. Em muitos outros casos, a imensa quantidade de dados clínicos ou de pesquisa, que demonstra os grandes benefícios potenciais para muitos pacientes, não é divulgada, porque as informações da bula da embalagem não foram alteradas em virtude de fatores econômicos ou reguladores. Por exemplo, a imipramina é normalmente prescrita há muitos anos para pacientes ambulatoriais e hospitalizados na dosagem de 300 mg/dia. Até hoje, a bula da embalagem declara que os pacientes ambulatoriais não deverão receber mais do que 225 mg/dia. Em parte, isso reflete o fato de os regimes de dosagem

aprovados terem sido determinados com base em dados gerados há vários anos, quando uma proporção muito maior de pacientes gravemente depressivos era hospitalizada para tratamento e antes de os níveis plasmáticos serem aplicados (ver Capítulo 3). É improvável que a bula da embalagem seja atualizada. Estudos adicionais destinados a documentar ainda mais a eficácia e a segurança das dosagens mais elevadas são muito dispendiosos para os fabricantes dos medicamentos, que não podem esperar mais pela recuperação dos custos envolvidos em tais estudos, porque as patentes para o medicamento já expiraram há muito tempo. Há vários anos, um fabricante farmacêutico solicitou e ganhou a aprovação da FDA para elevar a dose máxima diária do seu composto de nortriptilina (Pamelor) de 100 para 150 mg/dia. Todavia, outro fabricante de um composto idêntico de nortriptilina, o Aventyl, não a solicitou, e esse produto continua sendo recomendado para apenas uma dose máxima diária de 100 mg. Por essa razão, temos, no mercado norte-americano, duas nortriptilinas idênticas com doses máximas diárias diferentes.

Exemplos do chamado uso não-aprovado citados nas edições anteriores deste manual incluíram o emprego da imipramina e da fenelzina no tratamento da agorafobia ou do transtorno de pânico e o uso da carbamazepina na intervenção terapêutica da doença maniaco-depressiva. Muitas outras utilizações como essas já surgiram, incluindo o uso do ácido valpróico para a terapia de manutenção no transtorno bipolar; de ISRSs no tratamento do transtorno dismórfico corporal e condições relacionadas; e da bupropiona na abordagem do transtorno de déficit de atenção. Uma quantidade crescente de dados suporta a eficácia desses medicamentos para tais indicações, mas as condições de mercado e as orientações reguladoras podem fazer com que alguns medicamentos, ou até mesmo todos, não sejam aprovados oficialmente para novas indicações.

Uma indicação geralmente não-aprovada de ISRSs é para a depressão na adolescência. A FDA tem advertido que os dados de eficácia para essa classe e para a venlafaxina são limitados e que tais agentes podem aumentar o comportamento suicida. Parece que a fluoxetina é uma exceção. Por isso, recomendamos o uso inicial da fluoxetina nos adolescentes depressivos. Se os pacientes não responderem, agentes alternativos podem ser considerados, mas o médico deverá fornecer documentação clara. Os riscos e benefícios desses fármacos precisam ser discutidos com os pacientes jovens e seus pais sempre que possível. Desde que a FDA instituiu uma tarja preta de advertência sobre o potencial risco do uso de antidepressivos em adolescentes e crianças, as taxas de prescrição por parte dos pediatras caíram em aproximadamente 20% (Nemeroff et al., 2007). As taxas de suicídio entre os jovens podem estar aumentando. Um recente trabalho de Gibbons e colaboradores (2006) demonstra uma elevação sig-

nificativa nas taxas de suicídio entre adolescentes mais jovens do sexo masculino (idade em torno dos 15 anos) nos Países Baixos após a instituição da advertência. Esses dados indicam que a discussão dos efeitos colaterais sem o debate dos potenciais benefícios pode ter resultados desastrosos.

O médico corre risco legal ao prescrever medicamentos sem indicações aprovadas? Geralmente, a American Medical Association e a FDA defendem que o emprego de qualquer medicamento comercializado para indicações não-aprovadas ou em dosagens mais elevadas em determinados pacientes é da competência do médico. O PDR não é um livro oficial da prática médica, mas um compêndio de informações sobre medicamentos com objetivo comercial. Ele estabelece limitações sobre o que as companhias farmacêuticas podem afirmar sobre seus produtos. O tratamento inadequado de um paciente implica prática em desacordo com as normas da comunidade. Todavia, muitos médicos não aceitarão o risco de serem processados – mesmo que o processo tenha pouco valor – por um paciente que apresenta uma reação adversa a um medicamento-padrão usado para uma indicação não-aprovada ou em uma dosagem mais elevada do que a dose máxima recomendada.

Quais são as soluções? Até que várias forças (tanto de pacientes quanto de médicos) reúnam-se para realizar uma mudança no sistema para indicações abrangentes ou para redefinição da dosagem máxima, cada médico deverá decidir assumir ou não o risco. Entretanto, mesmo que os médicos tentem uma abordagem conservadora, em algum momento irão encontrar pacientes que necessitarão de tratamentos alternativos. Uma ajuda possível é solicitar uma consultoria externa de farmacologistas mais experientes ou de outros médicos da comunidade. Outra é explicar o escopo do problema ao paciente, entregando-lhe relatos publicados disponíveis sobre os benefícios positivos, e documentar essa atitude em seu prontuário. Alguns médicos pedem uma declaração por escrito de que o paciente foi informado. No final, não há soluções simples, e o médico, em algum momento, se defrontará com esse problema.

Outra questão envolve pacientes com quadros clínicos resistentes ao tratamento. Muitos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos estão disponíveis no Canadá ou nos países da Europa. Antes de a clomipramina receber aprovação da FDA, em 1989, as farmácias canadenses enviavam regularmente por correio os medicamentos para os EUA, recebendo depois a prescrição e o cheque do paciente. Devido à urgência dos portadores de SIDA, a FDA e o U.S. Customs Service estão encarando de forma favorável (ou pelo menos passivamente) a importação de medicamentos, equivalente a suprimento para três meses, não disponíveis nos EUA para o tratamento de paciente específico. Os medicamentos instituídos adequadamente, como a mianserina, os inibidores da monoaminoxidase mais

antigos (iproniazida, nialamida) e os agentes mais recentes, como a moclobemida e a tianeptina, estão disponíveis no Canadá e na Europa, e psiquiatras ou pacientes podem obtê-los por meio de farmácias, colegas, amigos ou parentes domiciliados no Canadá.

Muitos pacientes receberam a clomipramina canadense durante anos sem que tivéssemos sequer ouvido falar sobre qualquer processo judicial por tratamento inadequado. Entretanto, a possibilidade existe. Em 1987, o doutor Robert Dupont escreveu para as companhias seguradoras da American Psychiatric Association perguntando se seu seguro cobriria o caso de tratamento inadequado de um paciente se ele fosse processado em virtude de um efeito adverso oriundo da clomipramina importada do Canadá. Foi-lhe dito que não teria a cobertura. Outros planos asseguram tais situações. As leis estaduais variam caso o uso seja ou tenha sido apropriado. Os psiquiatras que desejam tratar os pacientes com medicamentos importados não-aprovados nos EUA deverão considerar os próprios riscos, bem como os dos seus pacientes. Recomendamos a obtenção da assinatura do paciente no termo de consentimento no caso do uso de medicamento estrangeiro.

Informações sobre esse assunto poderão ser obtidas, em inglês, do site da FDA (www.fda.gov). King (1998) aborda esses tópicos e sugere alguns procedimentos para a obtenção da aprovação da FDA para a utilização de novos fármacos em pesquisas, principalmente de agentes sob estudo.

Um aspecto importante da prática psicofarmacológica é documentar as várias etapas do tratamento: diagnóstico, regime de dosagem, outros medicamentos, termo de consentimento, etc. As “dicas” estão enunciadas em um trabalho de Lamb (2001).

O *Managed care* tem sofrido um grande impacto na prática psiquiátrica. Estruturado com base no sucesso inicial da psicofarmacologia, de certo modo ele reformula a prática psiquiátrica – primariamente ao longo das linhas farmacológicas. Pelo fornecimento de benefícios limitados, ele força os psiquiatras a enfatizar o tratamento medicamentoso. Essa abordagem de pouca visão resulta em muitos pacientes recebendo cuidados limitados. Além disso, as sessões restritas e a evitação da hospitalização levam, às vezes, a expectativas irreais por parte de pacientes e seus familiares e a uma excessiva pressão sobre os cuidadores. Embora as abordagens psicofarmacológicas impliquem a facilidade do cuidado, em defesa da grande carga física dos pacientes, os cuidadores devem ter em mente que, quanto mais graduais, melhores serão as respostas ao tratamento, e que quaisquer sucessos a curto prazo devem ser seguidos das fases de continuação e manutenção.

A restrição do custo leva muitos planos de saúde a preferir compostos genéricos aos medicamentos de referência. Com frequência questiona-se a conveniência de prescrever compostos genéricos. Há anos a FDA exige apenas que o fabricante demonstre que certa dose de um composto produzirá níveis sanguíneos entre 20 e 30% daqueles produzidos pelo medicamento de referência. É óbvio que, para alguns medicamentos (p. ex., os ADTs), esse padrão poderá ser problemático. Níveis sanguíneos mais baixos de um ADT podem indicar que o paciente não está obtendo os mesmos níveis terapêuticos de quando tratado com as doses tradicionais. Além disso, a troca para uma dose equivalente de um composto genérico nos pacientes que responderam à determinada dosagem de um antidepressivo-padrão pode resultar na perda do efeito terapêutico. Diferenças entre as formas genéricas e as de referência podem ocasionar ambas as situações. O uso de uma forma genérica poderá produzir níveis sanguíneos elevados e potencialmente tóxicos. Em agosto de 2001, a fluoxetina foi disponibilizada em uma fórmula genérica. Esse fármaco produz concentrações relativamente altas no sangue e no cérebro, e as formas genéricas não apresentaram esse problema. De maneira similar, não foram relatadas complicações com a paroxetina genérica. Há alguns anos, essa questão veio à tona novamente com a preocupação de que alguns medicamentos cardíacos genéricos pudessem não oferecer eficácia igual àquela observada nos produtos de referência. É admissível que, no futuro, a eficácia precise ser demonstrada para as fórmulas genéricas.

Quando a segunda edição deste manual estava sendo formulada, a FDA ordenou que alguns compostos genéricos de benzodiazepínicos fossem retirados do mercado, porque estavam abaixo dos padrões mínimos. O controle de qualidade do fabricante dos compostos genéricos pode não satisfazer os padrões aceitáveis. Entretanto, também pode haver significativa variação entre diferentes lotes do mesmo medicamento de referência, e grandes companhias farmacêuticas têm, ainda, outros problemas com a fabricação de compostos de referência. Nos últimos anos, os compostos genéricos apresentam-se extremamente equivalentes às suas contrapartes de referência.

Nas edições anteriores, recomendamos que os médicos iniciassem seus pacientes com compostos de referência (especialmente no caso dos ADTs) e ajustassem a dosagem até que o benefício terapêutico fosse obtido e os efeitos colaterais fossem limitados. A partir desse ponto, os compostos genéricos poderiam ser usados para a terapia de manutenção. Os níveis sanguíneos para o medicamento específico, se disponível, poderiam ser obtidos enquanto o tratamento ainda estivesse sendo feito com o composto de referência – antes da troca para o genérico – e reavaliados

enquanto o paciente estivesse recebendo a dose equivalente do genérico, caso ele perdesse o benefício terapêutico ou experimentasse efeitos colaterais. Agora, já não estamos tão firmes quanto a isso, em parte porque atualmente há um grande uso de medicamentos genéricos. E os ADTs são usados com menos frequência.

Outra consequência da restrição do custo é a insistência dos planos de saúde para que os pacientes obtenham suprimentos para três meses, em geral durante a terapia de manutenção. Obviamente, para os pacientes com história de abuso de medicamentos, inclusive daqueles com estreita margem de segurança, ou de comportamento suicida, essa exigência pode ser problemática. Recomendamos o bom senso clínico para decidir quantos comprimidos ou cápsulas devem ser prescritos. É um hábito as farmácias locais trabalharem com os médicos e com os pacientes para alcançar um compromisso clínica e economicamente sólido (p. ex., concordando em guardar suprimentos no nome do paciente e liberando-os em quantidades para 1 a 2 semanas). Entretanto, essa prática é complicada no caso de medicamentos enviados pelo correio, que são disponibilizados por programas de seguro-saúde. Novamente, os medicamentos mais recentes tendem a ter amplas margens de segurança, o que faz com que o problema venha sendo evitado.

Há uma controvérsia recente sobre a retidão dos governos estaduais e municipais ao não agirem a respeito da importação em grande escala, tanto do Canadá como de outros países, de fármacos aprovados nos EUA. A FDA opôs-se a essa tentativa de reduzir os custos, em parte por causa da origem, segurança e eficácia dos medicamentos importados do Canadá, pois estes não são ficalizados (para mais informações, ver o *site* da FDA: www.fda.gov/importeddrugs). Até o momento em que escrevemos sobre esse assunto, a questão ainda não estava resolvida.

Neste livro, fornecemos, ainda, informações práticas em relação a inúmeros medicamentos psicotrópicos diferentes. As informações relativas às dosagens dizem respeito a pacientes adultos (idades entre 18 e 60 anos), exceto no caso de haver alguma observação. Incluímos dados oriundos da nossa leitura da literatura psiquiátrica, bem como da nossa prática clínica. Tentamos indicar, sempre que possível, a utilização que não foi aprovada oficialmente pela FDA para objetivos comerciais, mas também buscamos dotar os leitores com dados suficientes para ajudá-los na decisão de prescrever ou de como prescrever medicamentos específicos. Ao fazer isso, não estamos endossando o uso desses medicamentos, mas tentando realisticamente colocar o fármaco em sua perspectiva apropriada.

Acreditamos que a verdadeira prática psiquiátrica mundial determina que informemos o médico com base tanto na literatura científica quanto no uso clínico comum, apesar de as indicações do medicamento

não terem sido mudadas ainda ou – talvez por causa de razões econômicas – nunca virem a ser modificadas. As informações sobre agentes específicos deverão ser verificadas no PDR e nas bulas das embalagens para assegurar sua precisão antes da prescrição para pacientes específicos.

REFERÊNCIAS

Applebaum PS: Legal and ethical aspects of psychopharmacologic practice, in *Clinical Psychopharmacology*, 2nd Edition. Edited by Bernstein JC. Boston, MA, Wright PSG, 1984

Erickson SH, Bergman JJ, Schneeweiss R, et al: The use of drugs for unlabeled indications. *JAMA* 243:1543-1546, 1980

FDA does not approve uses of drugs (editorial). *JAMA* 252:1054-1055, 1984

Gibbons RD: Efficacy and safety of antidepressants for depression and suicide risk in youth and adults: results of new analyses. *Neuropsychopharmacology* 31 (suppl 1): S50, 2006

Gutheil TG: Liability issues and malpractice prevention, in *Handbook of Clinical Psychopharmacology*. Edited by Tupin JP, Shader RI, Harnett DS. Northvale, NJ, Jason Aronson, 1988, pp 439-453

King SM: Legal and risk management concerns relating to the use of non-FDA approved drugs in the practice of psychiatry. *Rx for Risk* 6(2):1-7, 1998

Lamb K: Risk management and medication prescribing/administering. *Rx for Risk* 9(1):1-3, 2001

Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB, et al: Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 64:466-472, 2007

Nonapproved uses of FDA-approved drugs. *JAMA* 211:1705, 1970

Slovenko R: Update on legal issues associated with tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 61 (suppl 4):45-57, 2000

Use of approved drugs for unlabeled indications. *FDA Drug Bulletin*, April 1982 [entire issue]

Use of drugs for unapproved indications: your legal responsibility. *FDA Drug Bulletin*, October 1972 [entire issue]

Diagnóstico e classificação

Desde os últimos anos da década de 1970, a psiquiatria confere grande importância ao diagnóstico e à classificação rigorosos, conforme evidenciado pela publicação, em 1980, do então avançado DSM-III (American Psychiatric Association, 1980). Diferentemente das edições anteriores, o DSM-III apresentou diagnósticos descritivos e critérios detalhados. As edições subseqüentes, incluindo o DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) e o DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) (a revisão do conteúdo originou o DSM-IV-TR, publicado em 2000; American Psychiatric Association, 2000), aperfeiçoaram esses critérios diagnósticos e trouxeram alterações, essencialmente com base nos novos dados empíricos e nos resultados dos ensaios de campo. Grande parte da atenção a uma nosologia mais rigorosa deve-se aos avanços na biologia e no tratamento de várias psicopatologias. Tais avanços possibilitam diagnósticos precisos, que sempre são muito importantes. Por exemplo, a resposta de muitos pacientes diagnosticados como portadores de doença bipolar (maníaco-depressiva) ao carbonato de lítio promoveu esforços diligentes para diferenciar a doença maníaco-depressiva da esquizofrenia, o que resultou em mudança do diagnóstico e em alterações nos tratamentos.

Geralmente, as abordagens para a intervenção psicofarmacológica são baseadas na tentativa de combinar determinado tratamento ou mais de uma abordagem terapêutica com um diagnóstico específico. Embora tal ação seja ideal, ela é eficaz em apenas 60% dos pacientes, porque:

- Muitos indivíduos apresentam um transtorno difícil de ser classificado dentro de determinada síndrome.
- Alguns pacientes com um transtorno aparentemente clássico podem não responder ao medicamento tradicional.
- Vários agentes (p. ex., anticonvulsivantes) parecem exercer efeitos mais abrangentes do que sugere sua epônima classe de me-

dicamentos. (Na época do primeiro uso de anticonvulsivantes no transtorno bipolar, eles não estavam aprovados para a síndrome. Finalmente, os ensaios clínicos controlados levaram à aprovação pela Food and Drug Administration [FDA] do valproato e da lamotrigina para o tratamento desse transtorno.) Hoje, com exceção da clozapina, os antipsicóticos atípicos estão aprovados para o tratamento agudo da mania, e apenas a olanzapina está liberada para a terapia de manutenção do transtorno bipolar.

Por isso, durante muitos anos, os médicos precisaram combinar o paradigma “ideal” com uma abordagem mais flexível – aquela em que buscavam muito mais combinar determinado tratamento com vários grupos de sintomas do que com uma síndrome geral. O perigo dessa abordagem, no entanto, é que, se levada muito a sério, pode resultar em um tratamento excessivamente inovador ou mesmo em uma polifarmacoterapia não-saudável. É óbvio que o médico deve tentar desenvolver uma estratégia geral para combinar uma faixa de tratamentos específicos para pacientes com diagnósticos ou sintomas particulares. O melhor a fazer é o seguinte:

1. Averiguar se os pacientes satisfazem o critério para o sintoma de determinado transtorno (p. ex., depressão maior com melancolia).
2. Determinar a classe de medicamentos (p. ex., antidepressivos tricíclicos [ADTs]) ou a terapia normalmente considerada eficaz no tratamento do transtorno em questão.
3. Prescrever os representantes clássicos de determinada classe de medicamentos (p. ex., imipramina); isso poderá ser acompanhado da mudança para um menor número de medicamentos tradicionais ou para combinações de agentes, caso as tentativas iniciais não tenham sido eficazes.

Essa abordagem é muito genérica; entretanto, os médicos devem estar cientes de que as classificações do diagnóstico apresentam limitações inerentes que podem levar a uma impressão errada. Por exemplo, muitos pacientes que foram diagnosticados com depressão maior, de acordo com o DSM-III, não respondem aos medicamentos antidepressivos e, geralmente, requerem alguma forma de psicoterapia (p. ex., psicoterapia interpessoal ou terapia cognitiva). Em parte, isso se deve ao número e ao tipo limitados de sintomas exigidos para um transtorno ser diagnosticado como depressão maior. Além disso, apesar de a depressão maior ser equivocadamente considerada, às vezes, como a representação de um tipo

endógeno de doença depressiva, na verdade (sob uma perspectiva histórica e prática) é a depressão endógena, que classicamente se acredita responder aos ADTs, que se configura como um subtipo da depressão maior. Os critérios do DSM-III-R, do DSM-IV e do DSM-IV-TR para a depressão maior estão um pouco mais completos do que os do DSM-III, o que sugere alguma forma de reparação desse problema.

Embora uma discussão abrangente da classificação psiquiátrica esteja além do escopo deste manual, é proveitoso rever o sistema DSM-IV e as taxas de prevalência para as principais categorias dos transtornos psiquiátricos em adultos e confirmar os tipos de agentes psicofarmacológicos que geralmente demonstram proporcionar os maiores benefícios em cada categoria. As taxas de prevalência mencionadas neste capítulo são baseadas principalmente nos relatos do estudo Epidemiologic Catchment Area (ECA) e no National Comorbidity Survey (NCS).

TRANSTORNOS DO HUMOR

Os transtornos do humor são estados afetivos patológicos. No DSM-III-R, essas psicopatologias foram divididas em transtornos bipolar e depressivo, que, por sua vez, foram subdivididos em entidades distintas. Além disso, foram especificados a gravidade do transtorno, o grau de precipitantes psicossociais e o padrão sazonal. No DSM-IV e no DSM-IV-TR, essa classificação foi conservada ao máximo (Tabela 2.1). As revisões implicaram a exclusão do transtorno do humor orgânico e a inclusão do transtorno bipolar II, um qualificador da depressão atípica, do transtorno do humor induzido por substância e do transtorno do humor devido a uma condição médica.

Transtornos bipolares

Os transtornos bipolares estão subdivididos em: transtorno bipolar I (misto, maníaco ou depressivo), transtorno bipolar II, transtorno ciclotímico e transtorno bipolar sem outra especificação. Atualmente, para que o diagnóstico de transtorno bipolar (doença maníaco-depressiva) seja estabelecido, o paciente deve satisfazer os critérios para hipomania ou para mania ou ter tido um episódio anterior que satisfaça o critério de uma dessas síndromes. O episódio anterior é mais bem categorizado se o paciente é maníaco, depressivo ou vivencia um estado afetivo misto.

Os critérios do DSM-IV para mania compreendem um período distinto de humor persistentemente elevado ou irritável suficiente para cau-

Tabela 2.1**Transtornos do humor segundo o DSM-IV-TR**

Transtornos depressivos

Transtorno depressivo maior

Único, recorrente

Melancólico, psicótico, atípico, sazonal

Transtorno distímico

Início precoce, tardio

Transtorno depressivo sem outra especificação (SOE)

Transtornos bipolares

Bipolar I

Maníaco, misto, depressivo

Bipolar II

Hipomaníaco, depressivo

Transtorno ciclotímico

Transtorno bipolar sem outra especificação (SOE)

Outros transtornos do humor

Transtorno do humor devido a uma condição médica geral

Transtorno do humor induzido por substância

Transtorno do humor sem outra especificação (SOE)

sar prejuízo funcional ou resultar em hospitalização. No mínimo três dos sete sintomas precisam estar aparentes (quatro, se apenas a irritabilidade estiver presente): aumento da atividade objetivo-direcionada, verborrêia, fuga de idéias, inflação da auto-estima, diminuição da necessidade de dormir, distração e superenvolvimento nas atividades de alto risco (p. ex., gastar dinheiro em excesso com bebidas e dirigir perigosamente). Assim como no DSM-III, os atuais critérios estabelecem que os sintomas devem persistir por pelo menos sete dias ou por qualquer tempo no caso de hospitalização. Entretanto, se os sintomas durarem menos de sete e mais de quatro dias e não afetarem de forma grave o funcionamento ou exigirem hospitalização, o episódio será classificado como hipomania, e o diagnóstico será de transtorno bipolar II. Qualquer episódio anterior que tenha correspondido aos critérios de mania levará ao diagnóstico de transtorno bipolar I, independentemente de o episódio atual ser hipomaníaco. Na população em geral, as taxas de prevalência da mania em seis meses e ao longo da vida foram em torno de 0,5 e 0,8%, respectivamente, segundo os dados do estudo ECA e do NCS.

A abordagem psicofarmacológica clássica para a estabilização do humor nesses transtornos envolveu o carbonato de lítio ou o citrato de lítio. A carbamazepina, a oxcarbamazepina, o ácido valpróico, alguns

benzodiazepínicos e os antipsicóticos atípicos também apresentaram efeitos estabilizadores do humor mais proeminentes na mania aguda (ver Capítulo 5). O tratamento da hipomania aguda ou da mania compreende os medicamentos estabilizadores do humor citados anteriormente, bem como os antipsicóticos e os sedativo-hipnóticos para dormir. Geralmente, o tratamento da depressão bipolar exige a combinação de lítio ou valproato com tratamentos usados para a depressão maior (ver subseção “Transtornos depressivos”, neste capítulo). A combinação de olanzapina e fluoxetina foi aprovada para a depressão bipolar. A lamotrigina está liberada para a prevenção de episódios depressivos. Em alguns estudos, os estados mistos foram mais responsivos aos anticonvulsivantes do que ao lítio, o que ainda não está totalmente compreendido.

Os grandes progressos realizados na redefinição mais ampla dos estados maníacos bipolares, sem dúvida alguma, resultaram em um maior número de pacientes recebendo estabilizadores do humor. O potencial benefício para muitos pacientes nessa ampla gama de diagnósticos deve ser considerado em contrapartida à tendência procrustiana de superdiagnosticar o transtorno para justificar o lítio ou outro tratamento timoléptico. É comum os médicos encontrarem pacientes que apresentam um transtorno crônico considerado esquizofrenia e que são rediagnosticados tanto com uma doença bipolar maníaco-depressiva quanto com uma patologia esquizoafetiva. Da mesma forma, a instabilidade afetiva e a impulsividade do transtorno da personalidade *borderline* são, às vezes, confundidas com sintomas do transtorno bipolar II. Infelizmente, muitos desses pacientes não respondem aos estabilizadores do humor; o que indica certas limitações inerentes da superampliação dessa categoria.

O transtorno ciclotímico é uma doença mais crônica e menos grave do que o transtorno bipolar. Para que o critério desse transtorno seja satisfeito, é necessário um período de dois anos com repetidos episódios moderados de ciclos de humor. Os pacientes com transtorno ciclotímico podem desenvolver transtorno bipolar I ou II em sobreposição. Muitos pesquisadores alegam que o carbonato de lítio é benéfico para alguns indivíduos com transtorno ciclotímico.

Transtornos depressivos

Por definição, o episódio de depressão maior é um transtorno unipolar se o paciente não apresentar história de hipomania ou de mania (i.e., um transtorno bipolar). No estudo ECA, as taxas de prevalência de episódio de depressão maior em seis meses e ao longo da vida foram de 3 e 6%,

respectivamente, e, em geral, as mulheres foram afetadas em dobro em relação aos homens. No estudo NCS, as taxas de prevalência da depressão maior em 12 meses e ao longo da vida foram muito mais elevadas: 10,3 e 17,1%, respectivamente.

Os critérios para episódio de depressão maior consistem em uma série de sinais e sintomas, incluindo distúrbio do apetite e do sono, retardado ou agitação psicomotores, tendência suicida, redução do interesse pela vida e culpa. Obviamente, alguns desses sintomas são os mesmos que os pesquisadores europeus e norte-americanos utilizam para descrever a depressão endógena. Entretanto, um paciente pode satisfazer os critérios para um episódio de depressão maior sem apresentar muitos dos sintomas da depressão endógena. No DSM-III-R, apenas quatro sintomas foram exigidos para satisfazer o diagnóstico de episódio de depressão maior; o DSM-IV (e o DSM-IV-TR) requer cinco sintomas. Todavia, em ambos os sistemas são necessárias apenas duas semanas de duração dos sintomas para que os critérios sejam satisfeitos. A depressão maior tem respondido a muitos tipos diferentes de antidepressivos, incluindo ADTs, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e outros agentes disponíveis.

Um subtipo de depressão maior (com características melancólicas) assemelha-se bastante à depressão endógena. No DSM-IV e no DSM-IV-TR, os critérios para esse subtipo foram modificados a partir dos critérios do DSM-III e do DSM-III-R. O diagnóstico atual exige anedonia ou perda do prazer a partir de um estímulo agradável. Além disso, três dos seguintes seis sintomas devem estar presentes: variação diurna, retardo ou agitação psicomotores acentuados, despertar muito cedo pela manhã, anorexia ou perda de peso significativa, culpa excessiva ou inadequada e condição evidente de humor depressivo. As anormalidades biológicas, como a não-supressão da dexametasona e o hiperadrenocorticismismo, são consideradas mais comuns na depressão maior com melancolia do que em formas menos graves de depressão, mas não estão incluídas nos critérios atuais. Ainda não está esclarecido se a depressão maior com características totalmente melancólicas assemelha-se à depressão endógena. Os critérios incluem curtos períodos similares àqueles da depressão maior, mas, no momento, não englobam os critérios mais recentes para uma resposta final satisfatória a terapias biológicas. O transtorno responde a todos os antidepressivos, embora, recentemente, tenham ocorrido consideráveis debates sobre se os ISRSs são menos eficazes do que os ADTs no tratamento da melancolia. Espera-se que outras pesquisas conduzam a uma melhor definição fenomenológica desse transtorno.

O DSM-IV e o DSM-IV-TR incluem um especificador para indicação de um subtipo de depressão maior, descrito há muitos anos na literatura psiquiátrica: a *depressão atípica*. Esse transtorno, diferentemente da melancolia, é caracterizado pela reatividade significativa do humor ao estímulo agradável, além de, pelo menos, dois dos quatro seguintes sintomas: ganho de peso ou aumento do apetite significativos, excesso de sono, sensibilidade à rejeição interpessoal e sensação de peso nos membros. Esse subtipo parece ser menos responsivo aos ADTs, mas mais responsivo aos IMAOs e provavelmente aos ISRSs.

Outro especificador incluído no DSM-IV e no DSM-IV-TR destina-se ao *início pós-parto*. As mulheres são mais vulneráveis a uma série de transtornos do humor, incluindo a depressão e a mania, no período pós-parto. O novo especificador poderá ser empregado quando os sintomas do humor desenvolverem-se dentro de quatro semanas a partir da data do parto.

O DSM-IV e o DSM-IV-TR também incluem o *transtorno misto de ansiedade e depressão*, no Apêndice B, como uma psicopatologia que precisa de mais estudos. Os critérios para esse transtorno incluem humor disfórico persistente ou recorrente por, pelo menos, um mês, com sintomas de angústia, irritabilidade, fadiga, distúrbio do sono e dificuldade de concentração. Alguns dados sugerem que os ISRSs e outros antidepressivos podem ser benéficos para essa condição. Dados recentes sugerem que esse transtorno é relativamente raro.

Por fim, há um subtipo muito importante de episódio de depressão maior – o *episódio de depressão maior com características psicóticas* – que por definição, envolve pensamento delirante, evidenciado por culpa ou delírios niilistas, alucinações e, até mesmo, incapacidade de comunicação. Esse subtipo representa 15 a 19% de todos os tipos de depressão maior. De modo geral, os pacientes que apresentam depressão com características psicóticas são menos responsivos à monoterapia com antidepressivos. Tipicamente, eles requerem a adição de antipsicótico ou eletroconvulsoterapia. Dados recentes sugerem que os antagonistas glucocorticóides podem ser eficazes no tratamento desse transtorno (Belanoff et al., 2001).

O transtorno distímico é uma condição mais crônica por definição, seus sintomas não são graves o suficiente para satisfazer os critérios de depressão maior. No DSM-III, os critérios para o transtorno distímico eram abrangentes, e vários quesitos sintomáticos (p. ex., ansiedade, irritabilidade e obsessão) não eram especificamente os mesmos da depressão. A atual nomenclatura exige dois dos seguintes seis sintomas depressivos: distúrbio do apetite, distúrbio do sono, fadiga, diminuição da auto-estima, redução do poder de concentração ou indecisão e desesperança. O DSM-IV eliminou a distinção entre transtorno distímico primário e se-

cundário em virtude da falta de evidências da validade dessa diferenciação. As taxas de prevalência do transtorno distímico ao longo da vida foram de aproximadamente 3% no estudo ECA e de 6,4% no estudo NCS. Os ISRSs são úteis no tratamento desse transtorno. Evidências mais antigas sugeriram que o transtorno distímico respondia preferencialmente aos IMAOs em comparação aos ADTs. Historicamente, os dados sobre o benefício dos antidepressivos no transtorno distímico eram incompletos, mas estudos recentes com os ISRSs esclareceram essa questão.

ESQUIZOFRENIA E OUTROS TRANSTORNOS DO ESPECTRO ESQUIZOFRÊNICO

A esquizofrenia e outros transtornos do espectro esquizofrênico, em contraste com os transtornos do humor, são psicopatologias primárias de cognição e pensamento. Essas síndromes são heterogêneas, apresentando múltiplos subtipos (conforme descrito no DSM-IV-TR, p. 303 a 343) (Tabela 2.2). Nessas condições, são de especial importância (em geral de natureza opressora ou bizarra) as alucinações notórias e persistentes (inicialmente auditivas), a fala desorganizada, o comportamento desorganizado ou catatônico e os sintomas negativos, como afeto apático e diminuição da vontade.

O curso da doença é crônico, por pelo menos seis meses, e geralmente deteriorante, o paciente costuma mostrar isolamento social e retraimento. As taxas de prevalência dos transtornos esquizofrênicos em seis meses e ao longo da vida foram de 0,8 e 1,3%, respectivamente, no estudo ECA.

Os tratamentos primários são os antipsicóticos atípicos (p. ex., olanzapina, risperidona e quetiapina), bem como os de primeira geração, antipsicóticos neurolépticos, incluindo fenotiazinas, butirofenonas e

Tabela 2.2

Transtornos do espectro esquizofrênico segundo o DSM-IV-TR

Esquizofrenia
Paranóide
Desorganizada
Indiferenciada
Catatônica
Residual
Transtorno esquizofreniforme
Transtorno esquizoafetivo

tioxantinas. O controle agudo poderá contar com a adição de valproato ao agente antipsicótico atípico. Alguns pesquisadores também relataram benefícios limitados com o lítio. A eficácia dos ADTs e dos ISRSs para alguns pacientes depressivos, anérgicos, com esquizofrenia, também tem sido demonstrada – é interessante notar a incidência relativamente baixa de piora da psicose.

Os transtornos esquizofreniformes e esquizoafetivos também estão agrupados na categoria dos transtornos do espectro esquizofrênico. O transtorno esquizofreniforme difere da esquizofrenia apenas em relação à duração da doença – de quatro semanas a seis meses. Esse transtorno é raro, com taxas de prevalência em seis meses e ao longo da vida de 0,1%. Geralmente, o tratamento agudo dessa condição envolve agentes antipsicóticos. O termo *transtorno esquizoafetivo* é usado para descrever pacientes com sintomas crônicos de esquizofrenia, os quais também satisfazem os critérios para mania, hipomania ou depressão durante o curso da doença. No transtorno esquizoafetivo, os sintomas psicóticos não estão limitados aos episódios afetivos concomitantes. Por exemplo, alguns indivíduos com um transtorno episódico do humor e uma psicopatologia considerada significativa, como a esquizofrenia, receberiam esse diagnóstico. Além disso, os pacientes com evidência residual de psicose durante a fase em que seu transtorno do humor está em remissão também podem receber esse diagnóstico. Em geral, tais indivíduos seguem um regime medicamentoso mais complexo no esforço heróico de controlar uma mistura de sintomas afetivos, esquizofrênicos e, até mesmo, de ansiedade.

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

A classificação dos transtornos de ansiedade no DSM-III foi radicalmente diferente daquela apresentada em seu predecessor, o DSM-II (American Psychiatric Association, 1968), e as mais recentes edições e revisões têm aperfeiçoado ainda mais essa classificação. A ansiedade, no DSM-III, foi dividida em duas categorias principais: estados fóbicos e de ansiedade. Desde então, a distinção ampla entre estados de ansiedade e fóbicos tem sido suprimida. No DSM-IV (e no DSM-IV-TR), os transtornos de ansiedade estão divididos em 12 subtipos (Tabela 2.3). Eles incluem transtorno de pânico (com e sem agorafobia), fobia específica (antigamente chamada de fobia simples, como a fobia de altura ou de serpentes), agorafobia (medo de estar em lugares onde as opções de fuga são limitadas), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral ou induzido por substância. Além desses, o DSM-IV e o DSM-IV-TR inclu-

Tabela 2.3**Transtornos de ansiedade segundo o DSM-IV-TR**

Transtorno de pânico sem agorafobia
Transtorno de pânico com agorafobia
Agorafobia sem histórico de transtorno de pânico
Fobia específica
Fobia social
Transtorno obsessivo-compulsivo
Transtorno de estresse pós-traumático
Transtorno de estresse agudo
Transtorno de ansiedade generalizada
Transtorno de ansiedade devido a uma condição médica geral
Transtorno de ansiedade induzido por substância
Transtorno de ansiedade sem outra especificação (SOE)

em o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e incorporam um novo diagnóstico relacionado: o transtorno de estresse agudo. Esse diagnóstico foi adicionado para descrever uma reação a um estressor traumático ocorrida dentro de um mês do evento estressor, com duração de dois dias a quatro semanas.

Levando em conta que o considerado progresso na classificação da ansiedade está refletido nas edições e revisões recentes do DSM, ainda existe muita confusão e ocorrem inúmeros debates. Isso é particularmente evidente nas longas discussões sobre como subdividir o grupo de transtornos incluídos na agorafobia, na agorafobia com ataques de pânico, no transtorno de pânico, na fobia social e no TAG.

As fobias específicas incluem medos ocultos e evitação de estímulo específico (p. ex., alturas, animais, lugares fechados, etc.). As fobias de animais são quase exclusivamente observadas nas mulheres e, em geral, iniciam na infância. As taxas de prevalência das fobias simples em seis meses e ao longo da vida são extremamente altas: em torno de 8 e 13%, respectivamente, nos estudos ECA e NCS. Em geral, essas condições são tratadas com terapia comportamental.

As fobias sociais envolvem medos intensos e impróprios e evitação de interações interpessoais, urinar em banheiros públicos e outros eventos. Elas ocorrem em ambos os sexos e começam no final da adolescência e início da idade adulta. A fobia social na adolescência pode ser um sintoma precursor da depressão maior na fase adulta. Os IMAOs, ISRSs e IRSNs são eficazes no tratamento dos portadores desse tipo de transtorno.

A agorafobia, o medo de estar em lugares onde a fuga pode ser difícil ou desconfortável (p. ex., supermercados ou *shoppings*), atraiu considerável atenção na década de 1980, refletida especialmente nos

numerosos estudos psicofarmacológicos e psicoterapêuticos sobre a agorafobia, conforme definida no DSM-III, com ataques de pânico. Como aludido, o transtorno de pânico pode ocorrer com ou sem agorafobia. Quando os ataques de pânico evidentes não estão presentes, é feito um diagnóstico de agorafobia sem pânico. Os pacientes com essa apresentação podem experimentar ataques parciais de pânico (*ataques com sintoma limitado*). Alguns pesquisadores defendem que a agorafobia não ocorre sem um sintoma limitado significativo ou sem ataques de pânico; entretanto, os dados da análise do estudo ECA indicam que a agorafobia sem ataques de pânico é mais comum do que se pensava. A agorafobia é muito mais comum nas mulheres do que nos homens, e seu início ocorre principalmente no final dos 20 anos de idade. Sua taxa de prevalência ao longo da vida é de aproximadamente 4%. O transtorno pode ser incapacitante, porque os pacientes podem restringir significativamente suas atividades diárias. Os aspectos fóbicos podem ser tratados por meio de terapia comportamental ou psicoterapia. Os benzodiazepínicos podem aliviar melhor os sintomas agudos.

Os critérios para o transtorno de pânico no DSM-IV e no DSM-IV-TR são um pouco mais abrangentes do que eram no DSM-III-R. Ele é caracterizado pelo pânico recorrente, inesperado – agudo, quase ansiedade incapacitante –, seguido do medo persistente (com duração de pelo menos um mês) de ter outro ataque. (Esse critério contrasta com o do DSM-III-R, que requer quatro ataques em quatro semanas.) Os ataques são caracterizados por pelo menos quatro dos 13 sintomas, incluindo dispnéia, desconforto no peito, palpitações, insensatez, sensação de medo, picos de calor e frio, transpiração e fraqueza. Se os sintomas estiverem associados à agorafobia, será feito o diagnóstico de transtorno de pânico com agorafobia. As taxas de prevalência do transtorno de pânico em seis meses e ao longo da vida foram cerca de 0,8 e 1,1%, respectivamente, no estudo ECA, considerando que a prevalência ao longo da vida no estudo NCS foi de 3,5%. As mulheres apresentam duas vezes mais transtorno de pânico do que os homens.

O transtorno de pânico com e sem agorafobia pode ser responsivo a uma série de agentes, incluindo ADTs, IMAOs, IRSRs, IRSNs, reboxetina (não disponível nos EUA), alprazolam e clonazepam. Existe indicação de que a agorafobia também pode ser responsiva a esses agentes mesmo que os sintomas de pânico não sejam evidentes.

No DSM-III, o TAG é caracterizado pela ansiedade persistente com, pelo menos, um mês de duração. As mais recentes edições e revisões do DSM consideram que o TAG é crônico, com duração de pelo menos seis meses. O DSM-IV simplificou a relação dos 18 sintomas apresentada no DSM-III-R, agrupando-os em seis áreas: fadiga, tensão motora (instabi-

lidade, tensão, tremor), irritabilidade, dificuldade de concentração, distúrbio do sono (normalmente insônia inicial) e agitação. O DSM-IV, nos seus critérios para o pânico, limitou bastante o uso desse diagnóstico, designando os pacientes com um ataque de pânico seguido de sintomas do TAG como portadores do transtorno de pânico. Estudos recentes apresentam taxas de prevalência variando entre 2 e 6%. Nos estudos NCS e ECA, a prevalência do TAG em um ano, conforme definido pelos critérios do DSM-III-R, foi estimada em 3% e, ao longo da vida, em torno de 5%.

Várias classes de medicamentos podem ser eficazes no tratamento do TAG, incluindo os benzodiazepínicos, a buspirona, os barbitúricos, os anti-histamínicos, as fenotiazinas e o meprobamato. Entretanto, desses medicamentos, os benzodiazepínicos são os mais comumente prescritos. Os ADTs, como a trazodona, também demonstram eficácia no tratamento desse transtorno. Outros antidepressivos, incluindo os ISRSs e a venlafaxina, também oferecem eficácia no tratamento do TAG e suas indicações já estão aprovadas pela FDA.

O TOC é caracterizado pelas obsessões e compulsões, produzindo angústia significativa. O DSM-IV e o DSM-IV-TR tentam esclarecer a distinção entre obsessões e compulsões. Pelos critérios do DSM-III-R, rituais de contagem tanto podem ser uma obsessão quanto uma compulsão; entretanto, no DSM-IV, a obsessão é uma idéia, um pensamento ou um impulso vivenciado como sendo intrusivo ou inapropriado e que produz ansiedade. A compulsão, entretanto, é um comportamento repetitivo ou uma imagem mental, cuja função é evitar ou aliviar a ansiedade. Então, no DSM-IV e no DSM-IV-TR, os rituais de contagem são, em sua maioria, compulsões, ainda que sejam pensamentos repetitivos. Na Europa, o TOC em geral é considerado mais como um transtorno do humor do que de ansiedade. Esse transtorno é mais comum nas mulheres do que nos homens, e as taxas de prevalência em seis meses e ao longo da vida foram de 1,5 e 2,5%, respectivamente, no estudo ECA. Normalmente, durante um exame cuidadoso, os pacientes com sintomas obsessivo-compulsivos pronunciados são reconhecidos como satisfazendo os critérios para depressão maior. Muitos estudos descobriram que a clomipramina, um ADT com pronunciadas propriedades de bloqueio da recaptação da serotonina, é eficaz para o transtorno. Ela já está aprovada pela FDA para uso nessa condição. Os ISRSs também demonstram ser eficazes, e a fluoxetina, a fluvoxamina, a sertralina e a paroxetina receberam aprovação da FDA para o tratamento do TOC. Em estudos limitados, outros ADTs e IMAOs foram considerados muito menos eficazes.

Psicopatologias como a tricotilomania, a cleptomania e o transtorno dismórfico corporal parecem estar estritamente relacionadas ao TOC.

A tricotilomania é caracterizada pela retirada recorrente do próprio cabelo. A retirada do cabelo tem uma propriedade compulsiva que é egodistônica, mas alivia a tensão. Do mesmo modo, a cleptomania é caracterizada pelo furto compulsivo sem a intenção de ganho monetário. Entretanto, tanto a tricotilomania como a cleptomania estão listadas como transtornos do controle dos impulsos no DSM-IV e no DSM-IV-TR, e não como transtornos de ansiedade ou variantes do TOC. O transtorno dismórfico corporal está classificado como transtorno somatoforme. É interessante observar que os ISRSs têm sido muito úteis no tratamento da maioria dos pacientes com tricotilomania e em alguns indivíduos com cleptomania ou transtorno dismórfico corporal.

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) tem recebido maior atenção desde a Guerra do Vietnã. Esse transtorno é caracterizado pela existência de um estressor reconhecido, que provavelmente desperta angústia na maioria dos indivíduos. O trauma anterior é revivenciado por meio de lembranças, sonhos recorrentes com o evento ou um sentimento súbito de que ele está se repetindo. Geralmente, os pacientes com esse transtorno apresentam redução da responsividade ou do envolvimento com o mundo exterior. Os sintomas comuns incluem sobressaltos, problemas de memória ou de concentração, distúrbio do sono, culpa por estar vivo, evitação dos estímulos que imitam ou estimulam o evento e recrudescimento dos sintomas sob exposição a tais estímulos. Embora o transtorno tenha despertado grande interesse popular por causa dos aspectos políticos da Guerra do Vietnã, condições similares, como a neurose traumática de guerra nos pilotos da Segunda Guerra Mundial, são citados na literatura há muito tempo. A prevalência do transtorno tem sido relatada como 1%. Estupros e acidentes de carro são estressores comuns nos portadores do TEPT civis.

Por muitos anos, o tratamento psicofarmacológico do TEPT não foi bem estudado. Alguns estudos recentes sugeriram que a fenelzina (um IMAO) e a imipramina poderiam reduzir sintomas específicos, mas tinham eficácia geral limitada. Do mesmo modo, a carbamazepina demonstrou ser de alguma utilidade no tratamento da reexperiência de eventos traumáticos que caracterizam o transtorno. Os agentes receptores adrenérgicos, como o propranolol e a clonidina, têm sido usados para reduzir o hiperestímulo autonômico do TEPT. Os ISRSs paroxetina e sertralina são eficazes no tratamento do TEPT e já receberam aprovação da FDA. É provável que outros ISRSs e IRSNs também sejam eficazes.

O DSM-IV e o DSM-IV-TR incluem o novo diagnóstico de *transtorno de estresse agudo*. Esse termo descreve a reação aguda a um estressor traumático no período imediatamente após o evento estressante. O transtorno é caracterizado pelo mesmo trauma que pode precipitar o TEPT,

mas o diagnóstico está focado nos sintomas de ansiedade que ocorrem dentro de um mês após a exposição a um estressor traumático extremo. O diagnóstico requer três dos seguintes cinco sintomas: distanciamento ou ausência de resposta emocional, desrealização, despersonalização, amnésia e sentimento subjetivo de anestesia. Presume-se que o desenvolvimento de um transtorno de estresse agudo possa prognosticar uma psicopatologia tipicamente mais crônica, como o TEPT. No momento, não há estudos sobre o tratamento farmacológico do transtorno do estresse agudo. Entretanto, supõe-se que os agentes ansiolíticos, como os benzodiazepínicos, possam vir a desempenhar um papel-chave na abordagem terapêutica dessa condição.

TRANSTORNOS SOMATOFORMES

Os transtornos somatoformes representam uma classe de psicopatologias que envolve queixas de sintomas físicos sem uma base médica constatável. As cinco principais doenças nesse grupo são: transtorno de somatização, transtorno conversivo, transtorno doloroso, hipocondria e transtorno dismórfico corporal. A taxa de prevalência desse grupo de transtornos foi cerca de 0,1% no estudo ECA, e os transtornos foram predominantemente observados em mulheres. O transtorno somatoforme doloroso tem sido relatado como responsivo à terapia antidepressiva. Os demais transtornos não se mostram particularmente responsivos às terapias psicofarmacológicas mais conhecidas, mas alguns casos de hipocondria e de transtorno dismórfico corporal têm sido tratados de forma eficaz com IRSRs. É importante observar que os IRSNs venlafaxina e duloxetine são eficazes na dor neuropática diabética. A duloxetine recebeu recentemente aprovação da FDA para uso nesse transtorno, como a pregabalina, um análogo da gabapentina. A duloxetine também parece reduzir a dor nos pacientes com depressão maior. Estudos recentes mencionam que a dor crônica é comumente co-mórbida com a depressão maior (Ohayon e Schatzberg, 2003).

TRANSTORNOS DA PERSONALIDADE

No DSM-IV e no DSM-IV-TR, os diagnósticos de transtorno da personalidade são feitos no eixo II. Geralmente, esses transtornos não respondem de forma satisfatória ao tratamento psicofarmacológico; entretanto, o medicamento pode reduzir certos sintomas. Três transtornos da personalidade são abordados em particular neste manual: o transtorno da persona-

lidade *borderline*, o transtorno da personalidade paranóide e o transtorno da personalidade anti-social. O transtorno da personalidade *borderline*, que despertou grande interesse e estudo nos últimos anos, é caracterizado por impulsividade, relações interpessoais instáveis e intensas, raiva inapropriada e intensa, transtornos da identidade, instabilidade afetiva, atos físicos de autodestruição e sentimento crônico de vazio. O DSM-IV também incluiu a ideiação paranóide induzida por estresse ou sintomas dissociativos. Os pacientes com esse transtorno (ou suas variantes) podem responder a agentes estabilizadores do humor (a princípio para personalidade emocionalmente instável), fenelzina (para disforia histeróide) e doses baixas de antipsicóticos. Mais recentemente, os ISRSs provaram ter utilidade significativa no tratamento da disforia, da agressão e da impulsividade comuns no transtorno da personalidade *borderline*, e o valproato mostra-se eficaz na redução dos acessos de agressividade.

O transtorno da personalidade paranóide é caracterizado por ser pervasivo, injustificado, envolver suspeita, hipersensibilidade e afetividade reservada. Por definição, a paranóia não é causada pela esquizofrenia ou pelo transtorno paranóide. Embora o tratamento somático da personalidade paranóide ainda não tenha sido bem estudado, ensaios com antipsicóticos atípicos ou carbonato de lítio podem comprovar sua utilidade nesse transtorno.

O transtorno da personalidade anti-social é caracterizado pelo comportamento anti-social crônico, com início antes dos 15 anos de idade. Esse tipo de transtorno é qualificado por atos ilegais e mentiras repetidos, impulsividade, irresponsabilidade, negligência com a segurança dos outros e ausência de remorso dos delitos. O DSM-IV também exige como critério diagnóstico a presença de transtorno da conduta antes dos 15 anos de idade. Esse transtorno é três vezes mais comum nos homens do que nas mulheres. No estudo ECA, suas taxas de prevalência em seis meses e ao longo da vida foram em torno de 0,8 e 2,5%, respectivamente. A farmacoterapia não apresentou especial ajuda no tratamento desse transtorno, embora os agentes estabilizadores do humor sejam discretamente úteis no tratamento da impulsividade e dos acessos repetidos de violência em alguns pacientes.

TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS

Duas classes principais de uso ou dependência de substância (álcool e drogas) foram enfatizadas no DSM-III. No DSM-III-R e no DSM-IV, os critérios foram fornecidos para o abuso e dependência de substâncias psicoativas em geral. O *abuso* reflete o uso patológico de uma substância

ou uma incapacitação social e funcional secundária ao uso demasiado da substância. A *dependência* significa uma necessidade psicológica da continuação do uso de uma substância, bem como o abuso, a tolerância ou os sintomas característicos da abstinência da mesma.

Infelizmente, a prevalência dos transtornos por uso de substância é alta nos Estados Unidos. As taxas de prevalência do abuso/dependência do álcool em seis meses e ao longo da vida foram em torno de 5 e 13%, respectivamente, no estudo ECA, sendo similares àquelas do estudo NCS. O abuso/a dependência de álcool é cinco vezes mais comum nos homens do que nas mulheres. O abuso/dependência das demais drogas é um pouco menor: as taxas de prevalência em seis meses e ao longo da vida são de 2 e 6%, respectivamente. O abuso/dependência de drogas é apenas discretamente mais comum nos homens do que nas mulheres.

Nos transtornos que envolvem o uso ou o abuso de substância, geralmente a farmacoterapia ajuda na melhora dos sintomas de abstinência ou na sua promoção, tanto por produzir desconforto físico em virtude da intoxicação (p. ex., dissulfiram para o abuso de álcool) ou do bloqueio da euforia induzida pela substância (p. ex., metadona ou naltrexona). Recentemente, o acamprosato foi aprovado para promover a abstinência nos alcoolistas após a retirada. Quando o abuso da substância ocorre no contexto de outro transtorno (como a depressão maior), o tratamento da psicopatologia subjacente (p. ex., com ISRS) é justificado.

TRANSTORNOS DA INFÂNCIA OU ADOLESCÊNCIA

Duas condições que no DSM-IV e no DSM-IV-TR estão categorizadas como transtornos geralmente diagnosticados pela primeira vez na infância ou na adolescência merecem menção. A bulimia, caracterizada pela ingestão exagerada e intensa de alimentos, ocorre em adolescentes e adultos e tem sido relacionada por alguns pesquisadores à depressão ou à doença afetiva. Embora haja algumas discussões sobre a natureza da possível relação, está claro que muitos pacientes com bulimia respondem ao tratamento com antidepressivos, incluindo ADTs e ISRSs. Alguns bulímicos também respondem à terapia comportamental. A outra síndrome – transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) – é caracterizada por hiperatividade e desatenção. Classicamente, o TDAH tem seu início na infância, mas é quase certa a existência da forma adulta (normalmente nos pacientes que eram hiperativos na infância). Os indivíduos com esse transtorno respondem bem aos estimulantes e também podem responder aos ADTs, talvez à bupropiona e à venlafaxina. A atomoxetina está aprovada para uso em crianças e adultos com TDAH (Michelson et al., 2001),

pois é um potente bloqueador da recaptação da noradrenalina com pouco efeito sobre a serotonina e a dopamina.

APROVAÇÃO DA FDA PARA ESTRATÉGIAS DE REDUÇÃO DOS SINTOMAS

Por muitos anos, a posição da FDA foi aprovar determinados medicamentos para transtornos específicos (p. ex., fluoxetina para depressão maior ou TOC). Recentemente, ela passou a aprovar indicações para redução dos sintomas nos transtornos múltiplos. Por exemplo, a olanzapina intramuscular foi aprovada para o alívio agudo da agitação, e vários antipsicóticos atípicos estão sendo estudados para a melhora da psicose ou da desinibição comportamental no mal de Alzheimer. É provável que haja inúmeros medicamentos auxiliares liberados para os componentes dos transtornos múltiplos.

DSM-V E FARMACOGENÉTICA

É provável que o DSM-V seja consideravelmente diferente dos seus predecessores. Existe a intenção de começar a estabelecer o diagnóstico com base nas características biológicas e genéticas. O Human Genome Project forneceu uma grande quantidade de dados sobre os blocos de estrutura genética dos humanos. Espera-se que essa informação estabeleça as variações alélicas dos genes relacionados a síndromes ou sintomas específicos. Finalmente, tais dados ajudarão a esclarecer a relação de muitos transtornos, que em geral ocorrem em co-morbidade, como o TDAH e o transtorno bipolar na infância; o TAG e a depressão maior; e a esquizofrenia e o transtorno bipolar. É provável que a informação genética, especialmente aquela relativa aos sintomas, possa levar a um novo sistema de classificação, com a redefinição das síndromes com base na combinação dos dados biológicos, genéticos e clínicos.

Finalmente, a farmacogenética poderá desempenhar um papel não apenas na reclassificação das psicopatologias, mas também na definição dos algoritmos de tratamento ideal. Se uma variação alélica específica prognosticar uma resposta a determinado tratamento, nosso próximo manual poderá ter uma série de recomendações em relação ao uso de um fármaco específico para um paciente com um transtorno (p. ex., depressão maior), que também apresenta uma variação alélica particular. Recentemente, alguns grupos relataram que a forma longa do alelo do trans-

portador de serotonina prognostica respostas mais consistentes aos ISRSs. Nosso grupo apresentou que, nos pacientes depressivos geriátricos, o alelo *APOE4* prognosticou resposta à mirtazapina (Murphy et al., 2003a), e o 102TC SNP para o receptor da serotonina 5-HT_{2A} preditou intolerância à paroxetina (Murphy et al., 2003b). Então, é possível que, em um futuro próximo, a escolha do medicamento seja determinada, em parte, pelos testes laboratoriais.

RESUMO

O diagnóstico e a classificação precisos fornecem dados para o desenvolvimento de estratégias psicofarmacológicas. No entanto, o médico não deve esperar encontrar correlações perfeitas entre os tipos de pacientes observados na prática e os protótipos clássicos da literatura. Essa advertência é importante especialmente quando o médico acompanha um paciente por muitos anos. Nesse caso, uma abordagem flexível precisa ser desenvolvida – uma que inclua rotina e reavaliação regular da condição do paciente, bem como consideração da necessidade de mudanças no medicamento. Essas questões são discutidas detalhadamente nos capítulos subseqüentes deste manual.

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1968
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1980
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition, Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
- Bauer MS, Dunner DL: Validity of seasonal pattern as a modifier for recurrent mood disorders for *DSM-IV*. *Compr Psychiatry* 34:159-170, 1993
- Belanoff JK, Flores BH, Kalahzan M, et al: Rapid reversal of psychotic major depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol* 21:516-521, 2001
- Bourdon KH, Boyd JH, Rae DS, et al: Gender differences in phobias: results of the ECA community survey. *J Anxiety Disord* 2:227-241, 1988

- Boyd JH, Burke JD, Gruenberg E: Exclusion criteria of DSM-III: a study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 41:983-989, 1984
- Fink M: Catatonia in DSM-IV (editorial). *Biol Psychiatry* 36:431-433, 1994
- Frances A, Mack AH, First MB, et al: DSM-IV meets philosophy. *Journal of Medical Philosophy* 19:207-218, 1994
- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al: Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 283:3082-3088, 2000
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51:8-19, 1994
- Liebowitz MR: Mixed anxiety and depression: should it be included in DSM-IV? *J Clin Psychiatry* 54:4-7 [discussion 17-20], 1993
- Marks I, Lader M: Anxiety states (anxiety neurosis): a review. *J Nerv Ment Dis* 156:3-18, 1973
- Michelson D, Wernicke J, Heiligenstein J, et al: LY 139603 (tomoxetine) a new, non-dopaminergic intervention for ADHD. Poster presented at the 41st annual meeting of the National Institute of Mental Health New Drug Clinical Drug Evaluation Unit, Phoenix, AZ, May 2001, Poster Session II-55
- Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, et al: The apolipoprotein E epsilon 4 allele and antidepressant efficacy in cognitively intact elderly depressed patients. *Biol Psychiatry* 54:665-673, 2003a
- Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, et al: Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 160:1830-1835, 2003b
- Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, et al: Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities. *Arch Gen Psychiatry* 41:959-967, 1984
- Nathan PE: DSM-IV: empirical, accessible, not yet ideal (editorial). *J Clin Psychol* 50: 103-110, 1994
- Ohayon M, Schatzberg AF: Using chronic pain to predict depressed morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 60:39-47, 2003
- Pope HG Jr, Lipinski JF: Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of "schizophrenic" symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 35:811-828, 1978
- Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, et al: One-month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 45:977-986, 1988
- Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 41:949-958, 1984
- Rush AJ, Weissenburger JE: Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry* 151:489-498, 1994
- Sadler JZ, Hulgus YF, Agich GJ: On values in recent American psychiatric classification. *Journal of Medical Philosophy* 19:261-277, 1994
- Schatzberg AF: Classification of affective disorders, in *The Brain, Biochemistry, and Behavior* (Proceedings of the Sixth Arnold O. Beckman Conference in Clinical

Chemistry). Edited by Habig RL. Washington, DC, American Association for Clinical Chemistry, 1984, pp 29-46

Schatzberg AF, Rothschild AJ: Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *Am J Psychiatry* 149:733-745, 1992 [also see comments]

Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues H, et al: Mirtazapine vs paroxetine in elderly depressed patients. Poster presented at the 41st annual meeting of the National Institute of Mental Health New Drug Clinical Drug Evaluation Unit, 2001, Poster Session I-62

Sheehan DV, Sheehan KH: The classification of anxiety and hysterical states, I: historical review and empirical delineation. *J Clin Psychopharmacol* 2:235-244, 1982a

Sheehan DV, Sheehan KH: The classification of anxiety and hysterical states, II: towards a more heuristic classification. *J Clin Psychopharmacol* 2:386-393, 1982b

Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al: Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 3:508-511, 1998

Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, et al: Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 156:756-760, 1999

Woody G, Schuckit M, Weinrieb R, et al: A review of the substance use disorders section of the DSM-IV. *Psychiatr Clin North Am* 16:21-32, 1993

Antidepressivos

Os antidepressivos ainda estão entre os agentes mais comumente usados na medicina. Apesar da diminuição ocorrida na prescrição de antidepressivos de 2003 a 2005, de forma geral atribuída à tarja preta nas caixas com a advertência sobre o risco de suicídio em crianças, procedimento imposto pela Food and Drug Administration (FDA), o número de prescrições de antidepressivos parece estar aumentando. É provável que uma maior disponibilidade de antidepressivos genéricos e relativamente baratos incremente o número de prescrições nos próximos anos. Na verdade, 9 dos 10 antidepressivos mais prescritos já estão disponíveis ou estarão genericamente em 2012.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ainda são a classe dominante de antidepressivos. O uso fácil, a versatilidade e a segurança favorecem seu emprego tanto na prática psiquiátrica quanto na medicina em geral. A fluoxetina, o citalopram, a paroxetina e a sertralina já estão disponíveis na forma genérica. Apenas o escitalopram ainda tem sua patente em vigor até 2012. Embora nem todos os ISRSs estejam aprovados para todos os tipos de transtorno, eles surgem como tratamento de primeira linha para o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), o transtorno de pânico e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Recentemente, o escitalopram recebeu, da FDA, aprovação de indicação para uso no TAG, mas o fabricante não obteve aprovação para uso no pânico e na fobia social. Apesar da não-aprovação, os dados que justificam o uso do escitalopram no tratamento da ansiedade, além do TAG, parecem substanciais.

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) venlafaxina e duloxetina também tornaram-se agentes comuns de primeira ou de segunda linha e parecem ser mais úteis do que os ISRSs no tratamento da dor neuropática. A sugestão é de que os IRSNs possam ser

mais eficazes do que os ISRSs no tratamento de pacientes até a remissão, mas os dados são polêmicos e inconclusivos em relação a isso.

A bupropiona, que parece ter tanto propriedades noradrenérgicas quanto dopaminérgicas, foi disponibilizada na fórmula de liberação sustentada (Wellbutrin SR), em 1998, e em um composto XL (liberação prolongada) uma vez ao dia, em 2004. Além disso, sob o nome comercial de Zyban, recebeu da FDA a indicação para cessar o tabagismo. Ela permanece o agente mais comumente associado ao aumento da eficácia dos antidepressivos serotoninérgicos nos pacientes parcialmente responsivos. Achados de estudos como o STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives for Resistant Depression; Trivedi et al., 2006) parecem justificar a eficácia da adição da bupropiona a um ISRS, mas esse estudo também sugeriu que a bupiriona, menos usada, pode ter quase a mesma eficácia.

O uso de outros agentes, como a mirtazapina, tem diminuído. A mirtazapina foi bastante empregada em combinação com outros antidepressivos no tratamento da depressão resistente e da depressão em idosos. Atualmente, ela está sem patente. A nefazodona também é raramente empregada, já que apresenta a tarja preta com advertência de risco de hepatotoxicidade, além de estar disponível de forma mais limitada (apenas na fórmula genérica). Junto com a bupropiona, a nefazodona e a mirtazapina, praticamente diferentes de todos os outros antidepressivos, compartilham uma baixa propensão para efeitos colaterais sexuais.

A FDA, seguindo a líder das agências reguladoras européias, recomendou alterações no rótulo dos ISRSs venlafaxina, bupropiona, nefazodona e mirtazapina. Atualmente, os rótulos desses antidepressivos advertem para o monitoramento intensivo dos pacientes pediátricos para a piora da depressão e o aumento da tendência suicida, sendo provável que em breve também observará o uso em jovens adultos (idade entre 18 e 25 anos). Essa recomendação tem sido polêmica. Ao mesmo tempo em que há relatos de aumento da tendência suicida associada aos ISRSs no início da década de 1990, é difícil discernir um efeito induzido pelo antidepressivo nos pensamentos suicidas *versus* uma progressão da doença subjacente. Em geral, a tendência suicida é vagamente definida nos ensaios clínicos, e os riscos de tal tendência nesses estudos são difíceis de interpretar. Nos estudos com crianças, não há qualquer observação de suicídio de fato. Ao mesmo tempo em que a eficácia da terapia com antidepressivos está associada à redução da ideação suicida na maioria dos pacientes, alguns poucos correm o risco de piora da tendência suicida. Isso inclui os indivíduos parcialmente responsivos, que se tornam energizados o suficiente com a terapia antidepressiva para agir sob im-

pulsos suicidas. Os pacientes com transtorno bipolar latente também podem piorar durante o uso de antidepressivo isolado, ou seja, sem um estabilizador do humor. Finalmente, discute-se o fato de que alguns pacientes podem desenvolver acatisia durante o uso de antidepressivos serotonérgicos, o que pode promover ideação suicida e piora no curso da doença. É sempre bom monitorar intensivamente os pacientes durante o uso de antidepressivos. Entretanto, a recomendação da FDA tem dissuadido alguns pacientes ou familiares a buscar uma terapia adequada.

Uma análise recente dos bancos de dados dos fabricantes em relação a adultos revelou aumento na atividade do tipo suicida nos pacientes entre 18 e 25 anos de idade durante o uso de medicamento ativo comparado ao placebo. Outros grupos etários de adultos não apresentaram aumento similar de risco durante o uso do medicamento. Na verdade, os idosos (acima de 65 anos de idade) demonstram redução significativa na atividade suicida.

Os antidepressivos mais antigos, como os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), continuam a desempenhar um papel importante, porém mais limitado, na prática clínica moderna. Há pacientes que respondem melhor aos antidepressivos mais antigos do que aos ISRSs ou aos agentes mais recentes. O debate continua sobre se os ADTs ou outros agentes com farmacologias complexas, como a venlafaxina, são mais eficazes do que os ISRSs para as formas mais graves da depressão ou para a depressão em idosos. Além disso, os ADTs e os IMAOs agora são considerados agentes de segunda linha, ou mais comumente de terceira linha, por causa das suas potenciais interações medicamentosas, toxicidade e dificuldade de titulação. Embora o custo dos medicamentos ADTs e IMAOs seja, geralmente, muito menor do que o dos medicamentos mais novos, esses fármacos ainda tendem a apresentar um menor custo-benefício geral devido à necessidade de visitas mais frequentes e testes laboratoriais adicionais, à morbidade em *overdoses* e à descontinuação mais freqüente secundária aos efeitos adversos.

Alguns antidepressivos foram estudados recentemente. Esses incluem o primeiro antidepressivo transdérmico, a selegilina transdérmica (Emsam), que foi aprovada para o tratamento da depressão maior em fevereiro de 2006. A selegilina transdérmica é um IMAO aplicado por meio de um adesivo. A absorção do fármaco através da pele evita, em algum grau, uma série de problemas associados aos tradicionais IMAOs orais, incluindo a hipertensão induzida pela tiramina e a redução da biodisponibilidade pelo efeito de primeira passagem. Nos estudos-piloto, a selegilina transdérmica também apresentou taxas mais baixas de efeitos colaterais sexuais, ganho de peso e hipotensão ortostática do que as comumente observadas com IMAOs orais. Um IRSN atualmente em estudo

nos EUA para o tratamento da fibromialgia é o milnaciprano. O milnaciprano mostrou-se eficaz como antidepressivo em uma série de ensaios e está sendo comercializado na França e no Japão. Se o milnaciprano for aprovado para o tratamento da fibromialgia, ele representará uma opção *off-label* para a abordagem terapêutica da depressão. A gepirona é um agonista parcial da serotonina 5-HT_{1A} de relativa eficácia no tratamento da depressão. Ela não apresenta efeitos colaterais sexuais significativos e, por isso, pode ser uma alternativa útil para muitos pacientes que não toleram os efeitos colaterais dos ISRSs. Entretanto, a FDA decidiu não aprovar a gepirona para a depressão maior. A desmetilvenlafaxina, o metabólito principal da venlafaxina, ainda está em fase de desenvolvimento e poderá ser liberada em breve. Permanece obscuro quais benefícios na eficácia ou no perfil de efeitos colaterais ela poderá ter além daqueles da venlafaxina. Talvez a agomelatina seja o antidepressivo mais novo em desenvolvimento. Ela é um agonista da serotonina 5-HT_{2C}, e a melatonina é um agonista MT₁ e MT₂. Estudos realizados na Europa sugerem benefícios antidepressivos e ansiolíticos com um perfil de efeitos colaterais favorável. Ensaios de fase III ainda estão em andamento nos EUA.

HISTÓRIA

Os antidepressivos modernos foram descobertos acidentalmente. No final da década de 1950, os pesquisadores observaram que os portadores de tuberculose apresentavam elevação prolongada de humor quando tratados com iproniazida (Marsilid), um IMAO considerado agente antituberculoso. A iproniazida não demonstrou eficácia na tuberculose, mas seu impacto no humor levou a alguns dos primeiros estudos duplos-cegos na psicofarmacologia, demonstrando que os IMAOs eram agentes antidepressivos eficazes. As observações biológicas e farmacológicas de que os IMAOs eram antidepressivos e de que a monoaminoxidase degradava a noradrenalina e a serotonina (5-HT) tornaram-se os fundamentos das conhecidas aminas biogênicas das teorias da depressão.

A iproniazida foi retirada do mercado norte-americano há algum tempo por causa do receio de ela causar necrose hepática. Durante muitos anos, o emprego de outros IMAOs foi reduzido, tanto por causa da introdução dos ADTs quanto em virtude da ocorrência de significativas crises de hipertensão nos pacientes.

Os ADTs também foram descobertos acidentalmente. Os primeiros relatos sobre sua eficácia na depressão foram feitos pelo professor Kuhn (1958), na Suíça, que sabiamente observou que um composto de três anéis, a imipramina, que estava sendo investigado para o tratamento da

esquizofrenia elevava o humor mesmo sem aliviar a psicose. O fármaco era estruturalmente similar às fenotiazinas, mas uma simples substituição de nitrogênio por enxofre no anel central conferiu-lhe propriedades antidepressivas singulares.

Dois antidepressivos com uma estrutura de quatro anéis, a maprotilina e a amoxapina, têm efeitos farmacológicos similares àqueles dos ADTs mais tradicionais. Esses efeitos não eram esperados para os ADTs protótipos, uma vez que o desenvolvimento de muitos dos mais antigos compostos antidepressivos estava fundamentado na similaridade de suas atividades em certos modelos animais – uma semelhança que levou alguns pesquisadores a chamá-los de fármacos “*me-too*”. Entretanto, há diferenças sutis e acentuadas entre muitos dos fármacos “*me-too*”. Por exemplo, a amoxapina é um potente antagonista 5-HT₂.

O sucesso dos antidepressivos tradicionais no tratamento da depressão levou a indústria farmacêutica a pesquisar compostos que tinham a eficácia dos ADTs sem muitos de seus efeitos adversos, como cardiotoxicidade. Em 1972, uma equipe de pesquisadores composta por Bryan Malloy, Dave Wong e Ray Fuller, da Eli Lilly, sintetizou um agente codificado como LY86032, que possuía tais características. Esse composto foi ligeiramente alterado para produzir o hidrocloreto de fluoxetina (Prozac). Depois da liberação inicial para uso na Bélgica e na África do Sul, a fluoxetina foi liberada para o mercado norte-americano em 1988. O primeiro agente serotônico, a trazodona, foi liberado em 1981, mas não teve o mesmo impacto da fluoxetina. Na história da psiquiatria, somente um fármaco foi recebido com tanta expectativa (positiva ou negativa): a fluoxetina. De qualquer forma, a fluoxetina ofereceu uma alternativa para os antidepressivos tradicionais, porque mantém a eficácia desses agentes sem apresentar muitos de seus efeitos colaterais. Além disso, demonstrou segurança na *overdose*. Como resultado, a fluoxetina e os antidepressivos relacionados têm suplantado os ADTs como agentes de primeira linha no tratamento da depressão maior. Apenas as vendas da fluoxetina alcançaram US\$ 2 bilhões em 2000 nos EUA. (A patente da fluoxetina expirou em meados de 2001.) Esse sucesso incentivou outras companhias farmacêuticas a investigar agentes que seletivamente aumentassem a função 5-HT, e vários outros novos agentes foram liberados.

A pesquisa de medicamentos seletivos também levou à introdução de novas classes de antidepressivos. A venlafaxina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN), parece possuir muito da eficácia dos ADTs sem o risco de *overdose* e os inúmeros efeitos colaterais destes medicamentos. A mirtazapina parece aumentar a libe-

ração da noradrenalina pelo bloqueio dos receptores pré-sinápticos α_2 . Essa liberação também sugere, por sua vez, estimular a liberação da serotonina. Em dosagens orais baixas, a selegilina, um agente seletivo da monoaminoxidase B (MAO B), apresenta vantagem sobre alguns dos problemas dos IMAOs tradicionais administrados, por exemplo, por via transdérmica ou sublingual. O inibidores seletivos ou reversíveis da monoaminoxidase A (RIMAs) representam outra tentativa de lidar mais facilmente com a dificuldade de tolerar os IMAOs.

Independentemente do enorme sucesso das mais novas classes de antidepressivos na melhoria da segurança e da tolerabilidade, não há êxito expressivo em relação ao aumento da eficácia e à latência de início dos antidepressivos. Assim como os agentes tradicionais, apenas 50 a 65% dos pacientes com depressão maior respondem a qualquer ensaio com um antidepressivo mais recente, e nenhum agente é capaz de reduzir com segurança as três semanas, ou mais, necessárias para que os medicamentos façam efeito. A redução da latência dos efeitos do antidepressivo e o aumento da eficácia devem ser focos importantes nas pesquisas futuras.

PRINCÍPIOS GERAIS DE USO DE ANTIDEPRESSIVOS

Embora variem consideravelmente em relação aos seus mecanismos de ação, à sua toxicidade e às suas potenciais interações medicamentosas, existem algumas decisões clínicas que se aplicam ao uso de todos os antidepressivos. Dentre elas, estão os critérios para escolha do antidepressivo, a decisão sobre a dose adequada e a determinação do tempo ideal de duração do tratamento.

Escolha do antidepressivo

A regularidade do aumento do número de antidepressivos disponíveis torna a escolha de um agente um pouco mais difícil. Embora, geralmente, o perfil de efeitos colaterais seja considerado o fator primário na escolha de um antidepressivo, a equiparação ideal de um antidepressivo com determinado paciente é tanto uma arte como uma ciência. Os parâmetros do paciente, incluindo subtipo da depressão, idade, sexo e estado médico, são equiparados com os parâmetros do fármaco, como efeitos colaterais, segurança e custo.

O senso geral é de que todos os antidepressivos disponibilizados no mercado são igualmente eficazes no tratamento da depressão; o que é inverossímil. A depressão é muito heterogênea para sugerir que agentes com ações diferentes funcionem igualmente bem para todos os possíveis tipos dessa doença.

A teoria de que os antidepressivos são igualmente eficazes está baseada no fato de que não é possível demonstrar em um ensaio clínico específico que algum antidepressivo seja mais eficaz do que 50 a 70%. Em contrapartida, os placebos tendem a apresentar cerca de 30% de eficácia em ensaios com pacientes ambulatoriais. Geralmente, a eficácia é definida como uma melhora de 50% na escala-padrão de graduação da depressão, como a Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HDRS). Quando a remissão, mais do que a melhora em geral, é o critério para a eficácia, começam a surgir as diferenças entre os antidepressivos. Existe uma teoria em estudo de que os antidepressivos com efeitos neurotransmissores mais complexos, como os ADTs, a venlafaxina, a duloxetine, a mirtazapina e os IMAOs, podem produzir remissões mais completas do que os ISRSs. Alguns estudos, como a metanálise de Thase e colaboradores (2001), indicaram que a venlafaxina foi significativamente mais capaz de efetivar a remissão do que os ISRSs com os quais foi comparada. Mas essa área é polêmica. A FDA tem censurado a Wyeth por utilizar o estudo de Thase no seu *marketing*, sugerindo que a superioridade da venlafaxina só pode ser aludida contra a fluoxetina. Na verdade, uma metanálise mais recente, realizada por Nemeroff e colaboradores (2003), que examinou 20 estudos, não demonstrou a superioridade da venlafaxina sobre a paroxetina. Uma questão importante é que os estudos originais da venlafaxina não foram projetados para comparar doses máximas ao longo do tempo ou para tratar a remissão.

Quando subtipos da depressão, como a depressão atípica, a melancólica e a psicótica, são avaliados, surgem diferenças entre as classes de antidepressivos. As depressões atípicas, que são caracterizadas pela reatividade do humor, além dos sintomas vegetativos reversos, como o aumento do sono e do apetite, demonstram há muito tempo responder melhor aos IMAOs do que aos ADTs. Uma vez que a depressão atípica também pode responder satisfatoriamente aos ISRSs e à bupropiona, esses agentes ainda são os de primeira linha para o tratamento de tal subtipo. No entanto, é bem aceitável considerar um IMAO para um paciente com depressão resistente ao tratamento com características atípicas. Com a disponibilidade de uma forma transdérmica, a selegilina, com seu perfil de efeito colateral favorável e a ausência de restrições dietéticas, provavelmente se torne, a partir de agora, o primeiro IMAO a ser considerado

para a abordagem terapêutica tanto da depressão atípica quanto da depressão resistente ao tratamento.

Ainda há debates sobre qual tipo de depressão, a melancólica ou a psicótica, responde melhor aos ADTs ou aos IRSNs do que aos ISRSs. Embora a maioria dos estudos de eficácia de antidepressivo nesses subtipos tenha envolvido ADTs, comparações prospectivas, cabeça a cabeça, nunca foram realizadas, e a literatura permanece inconclusiva. Parece claro que a depressão melancólica responde aos ADTs, sendo mais aceitável iniciar com a venlafaxina ou a mirtazapina, que são do tipo ADTs em relação às suas ações duais, do que com um ISRS. Da mesma forma, a depressão psicótica responde à eletroconvulsoterapia (ECT); à amoxapina, um agente tetracíclico; ou à combinação de um ADT com um antipsicótico. Existem alguns dados de estudos controlados que demonstram que a combinação de fluoxetina com olanzapina também é eficaz, e essa seria a estratégia de primeira linha recomendada devido à segurança e à fácil utilização.

A idade do paciente é um fator importante ao escolher o antidepressivo. Nos pacientes geriátricos, há mais probabilidade de toxicidade devido ao número de medicamentos concomitantes de que fazem uso, ao aumento da proporção gordura/músculo e à redução da função hepática e da depuração renal. Dentre os ISRSs, o escitalopram, o citalopram e a sertralina demonstram estar entre os de melhor tolerabilidade e de menor probabilidade de apresentar sérias interações farmacocinéticas. Da mesma forma, a venlafaxina e a mirtazapina apresentam baixo risco de interações nos idosos. Entretanto, existe uma preocupação em relação à segurança da venlafaxina nos pacientes frágeis internados em casas de repouso (Oslin et al., 2003). Os ADTs e os IMAOs tendem a ser menos tolerados pelos idosos, constituindo, portanto, os agentes de segunda linha para essa população, embora alguns geriatras ainda enfatizem o uso da nortriptilina nos idosos melancólicos; a isocarboxazida foi bem tolerada nos estudos geriátricos realizados há alguns anos.

O sexo também é um aspecto importante para a tolerabilidade e a eficácia de determinada classe de antidepressivo. Evidência substancial sugere que os homens podem responder e tolerar os ADTs melhor do que as mulheres. De forma oposta, as mulheres, na fase pré-menopausa, parecem responder melhor com os agentes serotoninérgicos do que os homens. Sendo assim, os homens podem ser tratados de forma mais adequada com venlafaxina, duloxetina ou ADT, e as mulheres podem ser mais bem tratadas com um ISRS ou um antagonista 5-HT₂. Embora, de modo geral, os médicos estejam orientados para não indicarem primeiramente um ADT por causa das preocupações com a segurança, pode ser melhor iniciar os pacientes homens com um agente mais noradrenérgico

do que com um ISRS. Novamente, estudos de comparação cabeça a cabeça são necessários antes que recomendações mais claras possam ser feitas, pois esse assunto ainda é polêmico.

O estado clínico do paciente é uma consideração importante durante a escolha do antidepressivo. Indivíduos com condições dolorosas podem ser mais bem tratados com duloxetina, venlafaxina ou ADT do que com outros agentes. Há evidências de que a duloxetina, a venlafaxina e os ADTs podem ser eficazes no tratamento da depressão e de alguns tipos de condições dolorosas. Pacientes com história de convulsões, AVC ou trauma craniano são tratados com mais segurança com ISRS ou venlafaxina do que com ADT ou bupropiona. Da mesma forma, os indivíduos com história de arritmia ou doença arterial coronariana são tratados com mais segurança com agentes serotoninérgicos do que com ADTs ou IMAOs. A prescrição de nefazodona para pacientes com SIDA, que estão recebendo inibidores da protease, deve ser cuidadosa, já que pode ocorrer aumento da toxicidade desses inibidores devido às interações farmacocinéticas.

Os parâmetros primários na escolha de um antidepressivo são os efeitos colaterais e a segurança. Existem razões que fazem dos ISRSs a escolha mais popular de antidepressivo para a maioria dos médicos. Os ISRSs são relativamente seguros na *overdose* e mais bem tolerados pelos pacientes do que os ADTs e os IMAOs. Apenas do ponto de vista da segurança, é difícil justificar o uso de um ADT ou um IMAO como primeira opção de tratamento. A maioria dos ISRSs é administrada uma vez ao dia, e a dose inicial é, às vezes, a dose terapêutica; por isso, os ISRSs também estão entre os agentes mais fáceis de serem utilizados. Recentemente, a entidade britânica equivalente à FDA advertiu que as *overdoses* com fluoxetina eram provavelmente mais letais do que as com outros ISRSs. Ela se posicionou contra o uso em primeira linha desse fármaco. Entretanto, a FDA não concordou com essa posição.

Os efeitos colaterais diferem consideravelmente de classe para classe. Entre os efeitos colaterais de longo prazo mais importantes, que influenciam a adesão, estão o ganho de peso e a disfunção sexual. É provável que os ADTs, os IMAOs e a mirtazapina sejam os agentes mais problemáticos em relação ao ganho de peso, considerando que a fluoxetina e a bupropiona são os menos problemáticos. A disfunção sexual é comum com a maioria dos antidepressivos, especialmente com os IMAOs, a clomipramina e os ISRSs. Certos fármacos apresentam menor probabilidade de causar efeitos colaterais sexuais, dentre eles a nefazodona, a bupropiona e a mirtazapina. Além disso, os antidepressivos novos, como a agomelatina e a selegilina transdérmica, também demonstram baixo risco de efeitos colaterais sexuais.

Outra abordagem comum para a escolha de um antidepressivo é objetivar sintomas específicos de um episódio depressivo. Por exemplo, um paciente com depressão caracterizada pela insônia pode se beneficiar de um agente sedativo, como a mirtazapina, ou de um fármaco tricíclico do grupo amina-terciária. Os pacientes com ansiedade significativa costumam ser tratados com um ISRS ou um IRSN. Os indivíduos com insônia ou ansiedade também podem ser tratados com a combinação de ISRS ou IRSN com hipnótico ou benzodiazepínico. Alternativamente, muitos médicos escolhem um antidepressivo estimulante, como a bupropiona ou a selegilina transdérmica, na abordagem terapêutica de pacientes que estão vivenciando hipersonia e fadiga. Os indivíduos com déficits cognitivos ou problemas de funcionamento executivo significativos podem ser tratados com um agente noradrenérgico, como a bupropiona ou a atomoxetina. Essa abordagem objetivada para o tratamento da depressão é intuitivamente confiável, mas não necessariamente sustentada por dados empíricos.

Por isso, embora existam muitas considerações na otimização da escolha dos antidepressivos, é evidente que os ISRSs e os antidepressivos mais novos permanecem como agentes de primeira linha para a maioria dos pacientes. Entretanto, os ADTs e IMAOs ainda desempenham um papel em determinados indivíduos deprimidos e continuam a representar uma opção importante.

Dosagem e administração

A dose ideal de um antidepressivo é a menor dose eficaz que produza o mínimo de efeitos colaterais. A decisão acerca do quanto elevar a dose de um antidepressivo sempre recai no balanço entre a eficácia e os efeitos colaterais. Se, com determinada dose do antidepressivo, não houver sinais de melhora dos sintomas depois de quatro semanas, as chances de que tal dose seja eficaz são muito pequenas (Quitkin et al., 1996). Todavia, a resposta parcial nas primeiras quatro semanas prognostica uma resposta mais completa a partir das próximas oito semanas, mesmo que a dose seja mantida constante. Se determinada dose for tolerada e não produzir benefícios parciais em quatro semanas, ela deverá ser aumentada em vez de haver troca do medicamento. Geralmente, o aumento da dosagem a cada duas semanas oferece ao médico a oportunidade de avaliar os benefícios e os efeitos colaterais da dose. Se o aumento for tolerado e menos do que a remissão completa for observado, a dose deverá ser gradualmente aumentada até o máximo recomendado.

Duração do tratamento

Embora, nas décadas de 1960 e 1970, os ensaios-padrão com antidepressivos fossem geralmente de quatro semanas, o modelo atual são os ensaios de 6 a 12 semanas. É difícil avaliar a eficácia de um antidepressivo em menos de quatro semanas. Além disso, é improvável que quatro semanas sejam suficientes para avaliar doses mais elevadas em um paciente tolerante. Quitkin e colaboradores (1984), revisando um grande número de pacientes depressivos tratados com os ADTs tradicionais, concluíram que poucos deles demonstraram melhora significativa relativa depois de apenas duas semanas de terapia e que muitos precisaram de seis semanas para responder. Há alguns anos, nosso grupo (Schatzberg et al., 1981) relatou que tanto os pacientes com resposta lenta quanto os com resposta rápida à maprotilina poderiam ser identificados biologicamente no pré-tratamento pelos níveis urinários do 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), os quais são indicativos da função da noradrenalina. Os pacientes com baixos níveis de MHPG demonstraram respostas rápidas (em menos de 14 dias), e aqueles com níveis muito altos precisaram de 4 a 6 semanas de tratamento. Revisões mais recentes, realizadas por Nierenberg e colaboradores (1995, 2000), também sugeriram que a ausência de melhora durante a administração de certa dose de fluoxetina por quatro semanas prognostica resposta insatisfatória em 8 a 12 semanas.

Todos os pacientes que respondem à determinada dosagem de um antidepressivo devem ser mantidos com essa dose por pelo menos 6 a 12 semanas. A continuação de todos os antidepressivos estudados até agora demonstra a redução substancial do risco de recaída. Em um importante estudo cooperativo do National Institute of Mental Health (Prien et al., 1984), a imipramina, de modo geral, foi mais eficaz do que o placebo ou o lítio na prevenção de recaída da depressão maior em um período superior a dois anos de manutenção. Em contrapartida, dois importantes estudos recentes, um nos EUA e outro no Reino Unido, concluíram que o lítio é tão eficaz quanto os ADTs na prevenção de recaídas nos portadores de depressão unipolar. No estudo norte-americano, realizado por Prien e colaboradores (1984), a taxa geral de recaída no grupo unipolar foi relativamente alta (64%; 49% no grupo imipramina), e os autores defenderam a necessidade de desenvolver estratégias alternativas mais novas, talvez com fármacos que não sejam ADTs (para mais informações sobre a terapia de manutenção nos transtornos afetivos, ver o Capítulo 4, “Medicamentos antipsicóticos”). Na primeira edição deste manual, afirmamos que, depois de 3 a 4 meses da terapia de manutenção com a dosagem de resposta, muitos pacientes poderiam ser mantidos com doses mais baixas

($\frac{1}{2}$ a $\frac{3}{4}$ da dose original) durante os meses remanescentes. Entretanto, os resultados de Frank e colaboradores (1990) sugerem que doses totais são necessárias para o sucesso da terapia de manutenção. Esses pesquisadores observaram que 80% dos pacientes com depressão recorrente não apresentaram recaída ou recorrência por três anos quando as doses totais de imipramina (média de 200 mg/dia) foram mantidas. Apoiamos as recomendações de Frank e colaboradores de que os pacientes devem ser mantidos nos seus respectivos níveis de dosagem terapêutica, exceto se efeitos colaterais significativos aparecerem. No entanto, dosagens baixas *versus* altas de ISRSs durante a terapia de manutenção não foram comparadas, de forma que não sabemos se doses mais baixas desses agentes são eficazes na manutenção. Uma vez que a depressão é uma doença recorrente, a terapia de manutenção de longo prazo deve ser considerada para o paciente que apresentou três ou mais episódios depressivos graves ou dois episódios nos últimos cinco anos.

O tratamento de longo prazo com antidepressivos pode dificultar a adesão do paciente ao regime prescrito. Várias intervenções, no entanto, podem aumentá-la. É de grande valia orientar o paciente e seus familiares em relação ao curso da doença depressiva, ao tempo necessário para que os antidepressivos façam efeito e à necessidade de continuar o tratamento mesmo quando o paciente estiver se sentindo melhor. Também é importante a revisão dos potenciais efeitos colaterais. Solicitar *feedback* e responder a quaisquer perguntas do paciente possibilita ao médico a verificação do entendimento do doente sobre o tratamento prescrito. Instruir o paciente a não alterar a dosagem ou descontinuar o medicamento sem consultar o médico também é de grande ajuda.

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

Embora os ADTs tenham sido a classe dominante de antidepressivos em todo o mundo por mais de 30 anos, os ISRSs os ultrapassaram em popularidade há exatamente uma década. Hoje, essa classe inclui a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina, a fluvoxamina, o citalopram e o escitalopram (Figura 3.1). A fluvoxamina não recebeu aprovação da FDA para uso no tratamento da depressão; no entanto, é comercializada em muitos países como antidepressivo. Diferentemente dos ADTs ou qualquer outro grupo de agentes psicotrópicos prescritos, os ISRSs, especialmente a fluoxetina, têm enorme exposição na literatura científica.

Esses fármacos tanto são depreciados como elogiados pela imprensa leiga, mas a popularidade dos ISRSs entre os pacientes e médicos per-

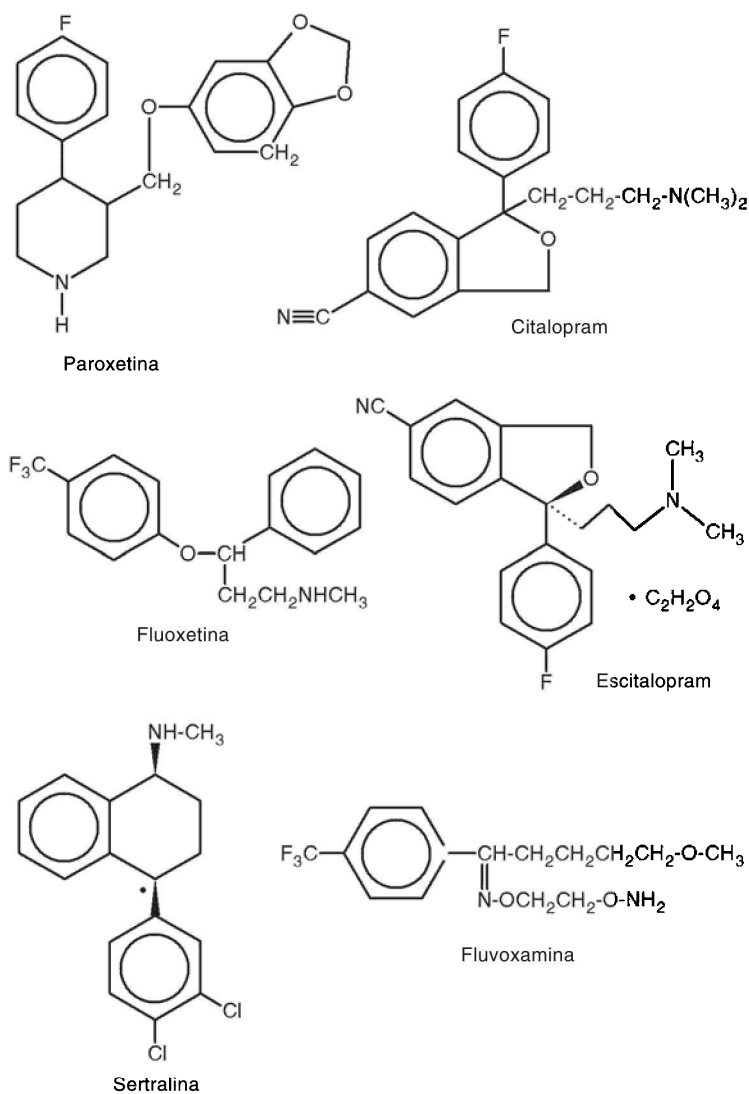


Figura 3.1 Estrutura química dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs).

Eficácia	Tratamento de primeira linha na: DM (aprovação da FDA para todos, exceto para a fluvoxamina), distímia. TP (aprovação da FDA para fluoxetina, paroxetina e sertralina). TOC (aprovação da FDA para todos, exceto para citalopram e escitalopram). Fobia social (aprovação da FDA para sertralina e paroxetina). TEPT (aprovação da FDA para sertralina e paroxetina). Bulimia (aprovação da FDA para fluoxetina). TAG (aprovação da FDA para paroxetina e escitalopram). TDPM (aprovação da FDA para fluoxetina [apenas Sarafem], paroxetina [apenas a fórmula de liberação controlada] e sertralina).
Efeitos colaterais	Efeitos colaterais GI (náuseas, diarreia, azia). Disfunção sexual (↓ libido, orgasmo retardado). Cefaléia. Insônia/sonolência.
Segurança na <i>overdose</i>	De modo geral, seguros na <i>overdose</i> até 30 a 90 dias de suprimento; controlada pelo suporte aos sinais vitais, lavagem gástrica. Convulsões/estados epiléticos (raro).
Dosagem e administração	Citalopram, paroxetina, fluoxetina: dosagem uma vez ao dia, iniciando com 10 a 20 mg, aumentando até o máximo de 40 mg (citalopram), 50 mg (paroxetina) e 80 mg (fluoxetina). Escitalopram: dosagem uma vez ao dia, iniciando com 10 mg, aumentando até 20 mg após, no mínimo, uma semana. Sertralina: iniciar com 25 a 50 mg e aumentar, de acordo com a necessidade, até o máximo de 200 mg.
Benefícios totais em 4 a 8 semanas	
Descontinuação	Paroxetina, fluvoxamina, sertralina: descontinuação associada a parestesia, náuseas, cefaléia, sintomas do tipo gripe de 1 a 7 dias após a descontinuação súbita.
Interações medicamentosas	IMAO (contra-indicado): síndrome serotoninérgica. ↑ níveis do ADT (paroxetina, fluoxetina). ↑ níveis da carbamazepina, do fenobarbital, da fenitoína. ↑ níveis do haloperidol, da clozapina (fluvoxamina). ↑ níveis da teofilina (fluvoxamina). ↑ níveis da encainida, flecainida (evitar).
<i>Nota:</i> FDA = Food and Drug Administration; TAG = transtorno de ansiedade generalizada; GI = trato gastrointestinal; IMAO = inibidor da monoaminoxidase; DM = depressão maior; TOC = transtorno obsessivo-compulsivo; TP = transtorno de pânico; TDPM = transtorno disfórico pré-menstrual; TEPT = transtorno de estresse pós-traumático; ADT = antidepressivo tricíclico.	

manece totalmente consistente. A popularidade desses agentes deve-se, em grande parte, a sua segurança e seu perfil de efeitos colaterais favoráveis em relação aos IMAOs e aos ADTs. Os ISRSs também provaram ter atividade de amplo espectro em uma variedade de psicopatologias e apresentam a vantagem adicional de facilmente atingirem a dosagem terapêutica ideal. No entanto, nem todos os pacientes toleram ou respondem aos ISRSs, e, conforme sugestão anterior (ver subseção “Escolha do antidepressivo”, neste capítulo), eles podem não ser tão eficazes quanto os antidepressivos mais tradicionais em alguns transtornos.

Efeitos farmacológicos

Como o próprio nome dessa classe de antidepressivos indica, os ISRSs bloqueiam seletivamente a recaptação da serotonina pelos seus efeitos inibitórios no transportador dependente da Na^+/K^+ adenosina trifosfatase (ATPase) nos neurônios pré-sinápticos. Comparada com um ADT-padrão como a amitriptilina, que possui uma tendência semelhante de bloqueio da recaptação neuronal da serotonina e da noradrenalina, a fluoxetina é 200 vezes mais seletiva no bloqueio da recaptação da serotonina do que no da noradrenalina. A fluoxetina é quase quatro vezes mais potente como inibidor da recaptação da serotonina, *in vitro*, assim como a amitriptilina, e a paroxetina é quase 80 vezes mais potente como um inibidor assim como a amitriptilina. Dentre os cinco ISRSs atualmente disponíveis, a paroxetina e o citalopram demonstram ser os mais potentes bloqueadores da recaptação da serotonina.

No entanto, a seletividade é um termo relativo. Embora os ISRSs sejam mais seletivos do que, digamos, os ADTs, todos os ISRSs causam impacto em outros sistemas neurotransmissores, pelo menos moderadamente. Por exemplo, existem evidências *in vitro* de que a paroxetina em altas doses (>40 mg/dia) pode ser tanto, se não mais, um bloqueador da recaptação da noradrenalina como a venlafaxina. A sertralina também demonstra bloquear a recaptação da dopamina e pode ser mais potente neste sentido do que a bupropiona. Do mesmo modo, a paroxetina pode apresentar um efeito anticolinérgico tão forte como a desipramina.

As propriedades de bloqueio da recaptação dos ISRSs aumentam o tônus serotoninérgico geral em pelo menos duas etapas distintas. Inicialmente, os ISRSs contribuem para um aumento significativo da disponibilidade da serotonina na fenda sináptica. Entretanto, é improvável que esse efeito tenha qualquer ação sobre a eficácia do antidepressivo, porque os ISRSs compartilham o início de ação retardado típico de todos os antidepressivos. Com a administração recorrente dos fármacos, ocorre a

redução da sensibilidade dos auto-receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos e terminais, sendo que o tempo do processo desse efeito está associado mais estritamente à resposta do antidepressivo.

Diferentemente dos ADTs, os ISRSs possuem uma afinidade relativamente pequena pelos receptores histamínicos (H₁, H₂), muscarínicos ou α_1 -adrenérgicos. Embora a sertralina possa apresentar, *in vitro*, 25% de afinidade pelos receptores α_1 -adrenérgicos, como a imipramina, essa descoberta é de pouca relevância clínica. Entretanto, a paroxetina apresenta uma fraca atividade antimuscarínica, mas clinicamente significativa. A afinidade anticolinérgica pela paroxetina é aproximadamente equivalente àquela pela desipramina. De modo geral, todavia, a natureza seletiva dos ISRSs resulta em um perfil de efeitos colaterais muito favorável e na grande janela terapêutica demonstrada por esses fármacos.

Os ISRSs são extensivamente metabolizados pelas enzimas hepáticas, sobretudo pela 2D6 do citocromo P450 (Tabela 3.1). A sertralina também é metabolizada via enzima 3A3/4 do citocromo P450. Apenas a fluoxetina e a setralina possuem metabólitos farmacologicamente ativos (Tabela 3.2). A fluoxetina é demetilada em norfluoxetina, e a sertralina é metabolizada em *N*-desmetilsertralina e uma hidroxiketona. Como resultado, as meias-vidas funcionais da fluoxetina e da sertralina são consideravelmente mais longas do que aquelas da paroxetina e da fluvoxamina. A meia-vida da fluoxetina é cerca de 34 horas; a da norfluoxetina é de, pelo menos, uma semana. A meia-vida da sertralina varia em torno de 26 horas, e as meias-vidas dos seus metabólitos, de 48 a 72 horas. Tanto a paroxetina quanto a fluvoxamina têm meias-vidas médias abaixo de 20 horas, e a meia-vida do citalopram é em torno de 35 horas. Com a administração repetida dos medicamentos, as meias-vidas de todos os ISRSs, em especial da paroxetina e da fluoxetina, aumentam substancialmente, porque os fármacos parecem inibir seus próprios metabolismos. Por isso, as meias-vidas funcionais da fluoxetina e da norfluoxetina, com o uso continuado, são de 2 a 3 semanas. O monitoramento do nível plasmático dos ISRSs não demonstrou ser clinicamente útil. A variabilidade dos níveis plasmáticos do ISRS entre os indivíduos é tão grande que é praticamente impossível correlacionar eficácia ou toxicidade com esses níveis.

Indicações

Os ISRSs são primariamente indicados para o tratamento da depressão maior, e essa utilização é sustentada por vários estudos. Um grande número de ensaios duplos-cegos, controlados por placebo, estabeleceu que

Tabela 3.1

Inibição das enzimas do citocromo P450 pelos antidepressivos

Enzima	Fármacos metabolizados	Inibidores antidepressivos
2D6	ADTs (hidroxilação) Bupropiona Venlafaxina Tioridazina Antiarrítmicos 1C β -bloqueadores Paroxetina Risperidona Codeína Haloperidol Clozapina Benzotropina Perfenazina	Fluoxetina (norfluoxetina) Sertralina (desmetilsertralina) Paroxetina Fluvoxamina e citalopram (mais fracos)
1A2	Cafeína Teofilina Fenacetina ADTs (demetilação) Clozapina Diazepam	Fluvoxamina
3A3/4	Alprazolam Triazolam ADTs (demetilação) Terfenadina Astemizol Carbamazepina Eritromicina Dexametasona Citalopram Escitalopram	Fluoxetina Sertralina Fluvoxamina Nefazodona
2C19	ADTs (demetilação) Warfarina Tolbutamida Fenitoína Diazepam	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

Nota: ADT = antidepressivo tricíclico.

os ISRSs são úteis no tratamento da depressão maior de leve a moderada em pacientes ambulatoriais (Rickels e Schweizer, 1990). Os ISRSs são

Tabela 3.2

Farmacocinética dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs)

ISRS	Meia-vida (horas)	Metabólito e sua meia-vida	Nível plasmático máximo (horas)	Ligação protéica %
Fluoxetina	24-72	Norfluoxetina, 7-14 dias	6-8	94
Sertralina	25	N-desmetilsertralina, 2-3 dias	6-8	95
Paroxetina	<20	NA	2-8	99
Fluvoxamina	15	NA	2-8	77
Citalopram	35	NA	4-6	91
Escitalopram	32	S-demetilcitalopram	5	56

Nota: NA = não-aplicável.

eficazes na depressão atípica; combinados com antipsicóticos-padrão, no tratamento da depressão psicótica; e na terapia de manutenção da depressão recorrente em ensaios com duração de um ano. Eles também são benéficos no tratamento da depressão maior crônica com distímia. Alguns médicos chegam a considerar tais agentes como a abordagem terapêutica de escolha para esses transtornos.

No entanto, existe um debate sobre o papel dos ISRSs em formas mais graves de depressão, incluindo a melancólica. Metanálises e revisões extensas não demonstraram uma diferença significativa na eficácia entre ISRSs e ADTs no tratamento da depressão grave (Hirschfeld, 1999; Nierenberg, 1994). Todavia, poucos estudos dos ISRSs envolveram indivíduos hospitalizados com depressão grave, e alguns dos estudos que incluíram tais pacientes não compararam de forma direta os ISRSs com agentes mais antigos, como os ADTs. Alguns trabalhos que fizeram essas comparações diretas sugeriram que a paroxetina era inferior à clomipramina na indução da remissão nos pacientes melancólicos hospitalizados (Danish University Antidepressant Group, 1990), e que a fluoxetina era muito menos eficaz do que a nortriptilina no tratamento de idosos melancólicos cardíacos hospitalizados em virtude da depressão (Roose et al., 1994). Esses estudos definiram a resposta não como uma redução na gravidade em geral, mas como uma quase remissão. Outras pesquisas

não encontraram qualquer diferença na eficácia entre os ADTs e os ISRSs em pacientes hospitalizados com depressão grave. É provável que esse debate sobre a eficácia dos ISRSs nessa forma grave de depressão continue. Os dados disponíveis sugerem que os ISRSs, apesar de não serem tão eficazes no tratamento de alguns idosos hospitalizados com depressão grave, possuem um perfil de efeito colateral mais favorável do que o dos ADTs.

A segunda indicação para os ISRSs é no tratamento do TOC. O benefício da clomipramina (um ADT serotoninérgico) na abordagem do TOC foi primeiramente observado em 1968. Desde essa época, ficou claro que outros agentes serotoninérgicos também são eficazes na intervenção terapêutica desse transtorno historicamente difícil de ser tratado (Chouinard et al., 1990; Tollefson et al., 1994). A fluvoxamina, a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina têm aprovação da FDA para indicação no tratamento do TOC, mas todos os ISRSs demonstram eficácia na abordagem do transtorno. As doses do ISRS para o tratamento do TOC normalmente são mais altas do que aquelas necessárias para a intervenção terapêutica na depressão, e em geral a latência de resposta é longa.

A terceira indicação para os ISRSs totalmente comprovada é no tratamento dos transtornos da alimentação, sobretudo a bulimia nervosa. A fluoxetina demonstra ter um efeito positivo no ciclo *binge-purge* (compulsão alimentar-purgação) em alguns pacientes bulímicos (Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group, 1992). Os ISRSs também podem melhorar o desejo por carboidratos e a alteração do humor associados à bulimia nervosa e à obesidade. A fluoxetina e a sertralina demonstram um modesto efeito no peso e na ingestão de alimentos em pacientes obesos. Infelizmente, a maioria dos pacientes que perde peso ao longo da terapia com um ISRS ganha-o de volta com o tempo. Há poucos dados sobre o uso dos ISRSs no tratamento da anorexia nervosa clássica, mas um relato sugeriu que a fluoxetina pode ser eficaz nessa condição (Kaye et al., 1991). O mais abrangente e controlado estudo da fluoxetina na prevenção de recaída em pacientes anoréxicos não demonstrou qualquer benefício nesse tipo de prevenção em comparação com o placebo (Walsh et al., 2006). Apesar de esse estudo ter envolvido adultos portadores de uma forma mais crônica da doença, pode haver subconjuntos de pacientes anoréxicos que se sintam melhor sob o uso de um ISRS.

Enfim, parece haver um papel para os ISRSs no tratamento da maioria dos outros transtornos de ansiedade, incluindo o transtorno de pânico, a fobia social, o TAG e o TEPT. Embora os portadores de transtorno de pânico possam ser sensíveis aos efeitos ativadores de alguns ISRSs, a maioria deles é capaz de tolerar uma titulação lenta ascendente. Por exem-

plo, relatos indicam que, embora alguns pacientes não tolerem uma dose inicial de 20 mg/dia de fluoxetina, muitos deles são capazes de beneficiar-se com 5 mg/dia no começo do tratamento (Schneier et al., 1990).

Todos os ISRSs, incluindo o citalopram e a fluvoxamina, parecem, com base nos dados publicados, ser eficazes no tratamento do transtorno de pânico. A paroxetina, a sertralina e a fluoxetina foram aprovadas pela FDA para indicação na abordagem de tal psicopatologia.

Em 1999, a paroxetina foi aprovada pela FDA para indicação no tratamento da fobia social, e os dados preliminares sustentam o uso de outros ISRSs na intervenção desse transtorno. Uma série de estudos duplos-cegos indica que a paroxetina, em dosagens de 20 a 50 mg/dia, é mais eficaz do que o placebo para o alívio dos sintomas, incluindo a inadequação e a evitação de interação interpessoal. Além disso, a paroxetina parece reduzir a significativa incapacidade associada a formas mais graves dessa fobia (Stein et al., 1998).

O TEPT está associado a uma série de condições co-mórbidas, especialmente a depressão e o abuso de substâncias. Desde o final da década de 1980 os ISRSs são usados para tratar alguns sintomas do TEPT, incluindo depressão, insônia, superexcitação e agitação. Há evidência substancial de que a fluoxetina, a paroxetina e a sertralina auxiliam no alívio desses sintomas e podem até mesmo causar impacto no abuso co-mórbido de substâncias. Em 1999, a sertralina tornou-se o primeiro fármaco a ser aprovado pela FDA para o tratamento do TEPT. Muitos portadores desse transtorno tratados com sertralina precisam de doses acima de 100 mg/dia para o resultado máximo. Com a paroxetina, a dosagem de 20 mg/dia parece ser tão eficaz quanto 40 mg/dia na abordagem terapêutica do TEPT.

Os ISRSs devem ser úteis na intervenção do TAG, e a paroxetina e o escitalopram receberam aprovação da FDA para essa indicação. A paroxetina, em dosagens de 20 a 50 mg/dia, foi eficaz na redução da ansiedade em 60% de acordo com a Escala Hamilton de Ansiedade. Estudos de grande porte do escitalopram também demonstraram benefícios no tratamento da ansiedade generalizada. O transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) é uma ocorrência mensal de muitos rompantes de humor em cerca de 3% da população feminina. Em 1995, o primeiro estudo abrangente da fluoxetina no tratamento do TDPM (Steiner et al., 1995), doses de 20 e 60 mg foram mais eficazes do que o placebo no tratamento dos sintomas por mais de seis ciclos menstruais consecutivos. O efeito foi observado logo no começo do primeiro ciclo após o início do medicamento. Desde então, uma série de estudos sustenta o uso dos ISRSs, especialmente a fluoxetina e a sertralina, para o tratamento desse transtorno. Esses dois fármacos também são usados como tratamento intermediário

na fase lútea do ciclo, demonstrando eficácia (Jermain et al., 1999). Em 1999, a fluoxetina (Sarafem) foi o primeiro medicamento aprovado para a abordagem terapêutica do TDPM.

A lista dos transtornos em que o sistema serotoninérgico tem certa participação é longa, e o papel potencial dos ISRSs está em contínua expansão. Os ISRSs são eficazes no tratamento da raiva e da agressão impulsiva associadas a alguns transtornos da personalidade (Kavoussi et al., 1994; Salzman et al., 1995) e talvez de certos transtornos dolorosos, como a neuropatia diabética e a fibromialgia (Wolfe et al., 1994), embora, nesse caso, os bloqueadores mistos da recaptação de serotonina e noradrenalina demonstrem maior eficácia.

Efeitos colaterais

Conforme observado anteriormente, os ISRSs tendem a ser mais seguros e mais bem tolerados do que seus predecessores. A *overdose* com ISRSs é relativamente comum na prática clínica, mas raras vezes apresenta resultados significativos. Na verdade, uma revisão de 234 tentativas de *overdose* com fluoxetina, com doses até 1.500 mg, não revelou óbito, e mais da metade dos pacientes permaneceu completamente assintomática (Borys et al., 1992). Todos os pacientes precisaram apenas da assistência clínica usual. *Overdoses* moderadas (5 a 30 vezes mais do total da dose diária) raramente são graves. A *overdose* fatal com qualquer um dos ISRSs é teoricamente possível, mas rara. A causa comum do óbito parecem ser as complicações das convulsões ou o estado epilético, e caracteristicamente envolve a ingestão de milhares de miligramas (Barbey e Roose, 1998). Não há dúvidas de que os ISRSs oferecem a vantagem de uma segurança significativa sobre os ADTs e IMAOs.

Em estudos recentes, muitos pacientes abandonaram o tratamento medicamentoso em cerca de duas vezes, provavelmente por causa dos efeitos adversos dos ADTs e dos ISRSs. Estes estão basicamente isentos dos efeitos colaterais anticolinérgicos característicos dos ADTs. Além disso, a hipotensão ortostática geralmente não ocorre com o uso do ISRS. Não é possível afirmar que todas as pessoas toleram melhor os ISRSs do que os ADTs. Estão sendo divulgados dados que sugerem que os homens podem tolerar e responder aos ADTs melhor do que as mulheres. Essa descoberta não está clara. No entanto, mesmo a maior tolerabilidade, se substanciada, não tornaria os ADTs mais seguros, portanto eles ainda são considerados agentes de segunda linha.

As razões mais comuns para a descontinuação precoce dos ISRSs durante o tratamento são os efeitos colaterais gastrointestinais (GI), que

incluem náuseas, diarreia, cólicas, azia e outros sintomas de desconforto GI. O intestino é rico em receptores 5-HT₃, incluindo o 5-HT₃, que parece ser o responsável pelo desconforto GI induzido pelo ISRS. Considerando que os relatos mais antigos sugeriram que aproximadamente 20 a 30% dos pacientes tratados com fluoxetina desenvolveram efeitos colaterais GI, a incidência na prática clínica tem sido bem menor. Nos estudos recentes, de modo geral, a dosagem inicial foi de 20 mg/dia, mas atingiu 60 mg/dia no final da primeira semana. Na prática clínica, a dosagem inicial é de 20 mg/dia, sendo mantida por três semanas, com isso as náuseas são menos comuns e menos graves. Outrossim, os efeitos colaterais GI tendem a diminuir ao longo das primeiras 2 a 4 semanas de tratamento.

Vários métodos podem ser úteis para a redução do desconforto GI induzido pelo ISRS. A primeira estratégia para que ocorra a adaptação é a titulação do medicamento, iniciando com a metade, ou menos, da dose inicial usual e aumentando lentamente nos pacientes sensíveis. Outra estratégia é orientar os pacientes para que tomem os medicamentos durante as refeições. O estômago cheio parece mitigar alguns dos desconfortos GI. Existe, também, um relato de caso sobre o uso da cisaprida, um antagonista 5-HT₃, 5 mg duas vezes ao dia, a fim de reduzir o desconforto GI induzido pelo ISRS (Bergeron e Blier, 1994). Infelizmente, a cisaprida foi retirada do mercado em 1999 por causa do risco de arritmia. Outros antagonistas 5-HT₃, como o dolasetron (Anzemet) e ondansetron (Zofran), também são bons coadjuvantes, mas são muito dispendiosos para o uso de rotina. A mirtazapina (Remeron) é um antagonista 5-HT₃ de potência moderada, podendo ser utilizada em combinação com os ISRSs.

Outro grupo de efeitos colaterais normalmente encontrado com os ISRSs está relacionado à ativação do sistema nervoso central (SNC). Pelo menos 10 a 20% dos pacientes que consomem ISRSs queixam-se de insônia, nervosismo e agitação durante o tratamento. Esses efeitos colaterais não são exatamente uma surpresa, em virtude do seletivo, mas não-específico, efeito dos ISRSs na transmissão serotoninérgica do SNC. Em outras palavras, os ISRSs afetam as vias serotoninérgicas difusas, e algumas dessas vias contribuem para a excitação do SNC. Por tal razão, a fluoxetina, que tem a reputação de possuir propriedades ativadoras, deve ser ingerida pela manhã, quando é menos provável que interfira no sono. Da mesma forma, quando os pacientes desenvolvem insônia com outros ISRSs, normalmente é eficaz que tomem a dose do medicamento de manhã bem cedo. Ocasionalmente, há necessidade da prescrição de doses moderadas de um benzodiazepínico (p. ex., clonazepam, 0,5 mg duas vezes ao dia; lorazepam, 0,5 mg duas vezes ao dia; alprazolam, 0,25 mg duas vezes ao dia) no início do curso da terapia para controlar a agitação e o sono. A

trazodona é outro agente normalmente empregado para o caso de insônia induzida por ISRS que demonstra eficácia em doses de 50 a 100 mg ao deitar. Uma série de relatos de casos também sugere que a trazodona pode intensificar a resposta ao ISRS.

De forma oposta, alguns pacientes podem ficar sedados com o uso de ISRSs. Na maioria das vezes, esse efeito é observado com a paroxetina. Quando ocorre sedação, é aconselhável ingerir a dose em torno das 20h para combinar o pico do nível sanguíneo com o momento ideal da sedação (aproximadamente às 2h). Alguns pacientes que usam outros ISRSs experimentam a sensação de dormência ou inatividade no contexto do humor eutímico. Donald Klein recomendou doses baixas de bromocriptina (2,5 mg 1 ou 2 vezes ao dia) ou estimulantes para reagirem a esse efeito. O modafinil (Provigil) tem sido empregado para reagir à hipersonia induzida pelo antidepressivo. O modafinil é um estimulante com baixo potencial para abuso e foi aprovado pela FDA para o tratamento de narcolepsia e hipersonia idiopática. Observamos que doses de 100 a 200 mg pela manhã são eficazes no alívio da sonolência durante o tratamento (DeBattista et al., 2003).

Há poucos anos, ficou claro que a disfunção sexual surgida com o tratamento é um problema muito maior com ISRSs do que se pensava anteriormente. Estudos de *pré-marketing* sugeriram que a incidência da disfunção sexual – incluindo a ejaculação retardada, a anorgasmia, a impotência e a diminuição da libido – foi menor que 4%. Entretanto, relatos mais recentes indicaram que a incidência pode ser praticamente de 30 a 40% para todos os ISRSs. Embora a adaptação aos efeitos colaterais sexuais ocorra em alguns pacientes, ela pode levar meses ou mesmo anos. Alguns relatos anedóticos sugerem que manter a dose de ação dos ISRSs no nível mais baixo possível, por exemplo, para paroxetina e sertralina, por 24 horas antes da atividade sexual é uma medida eficaz em 50% dos pacientes. A meia-vida da fluoxetina torna essa abordagem ineficaz.

Há relatos de várias intervenções para neutralizar a disfunção sexual surgida durante o tratamento (Tabela 3.3), mas a maioria delas não foi bem estudada. Praticamente todos os benefícios descritos dos agentes coadjuvantes, em relação aos efeitos colaterais sexuais advindos do tratamento, estão fundamentados em relatos de casos ou em estudos abertos. Poucos ensaios controlados foram concluídos, mas seus achados não são conclusivos. Em um dos poucos estudos duplos-cegos dos antídotos para a disfunção sexual a ser publicado, a bupiriona, um agonista parcial do receptor 5-HT_{1A}, mostrou-se eficaz no tratamento da disfunção sexual induzida por ISRS em alguns pacientes, nas dosagens de 20 a 60 mg/dia (Landen et al., 1999). Entretanto, outro estudo duplo-cego do uso da

Tabela 3.3

Agentes coadjuvantes do inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) em relação à disfunção sexual induzida

Agente coadjuvante	Dosagem	Estudos
Buspirona	20-60 mg/dia	Landen et al., 1999; Norden, 1994
Bupropiona	75-150 mg/dia	Ashton e Rosen, 1998; Labbate e Pollack, 1994
Sildenafil	50-100 mg conforme a necessidade	Ashton e Bennett, 1999; Gupta et al., 1999; Nurnberg et al., 1999a, 1999b; Fava et al., 2006a
Vardenafil	10-209 mg	Rosen et al., 2006
<i>Ginkgo biloba</i>	60-240 mg/dia	Wheatley, 2004
Amantadina	100-300 mg/dia	Balon, 1996; Shrivastava et al., 1995
Cipropeptadina	4-12 mg conforme a necessidade	Aizenberg et al., 1995; Keller Ashton et al., 1997
Oimbina	5,4 mg três vezes ao dia	Jacobsen, 1992; Price e Grunhaus, 1990

buspirona no tratamento dos efeitos colaterais sexuais induzidos por ISRS não demonstrou qualquer benefício dessa abordagem (Michelson et al., 2000). A mirtazapina também foi ineficaz em um ensaio controlado, mas a olanzapina, um antagonista $5HT_2/D_2$, foi significativamente mais eficaz do que o placebo (Michelson et al., 2002). A troca para bupropiona (Walker et al., 1993) ou a sua adição, em dosagens de 75 a 150 mg/dia, ao regime do ISRS (Ashton e Rosen, 1998; Hirschfeld, 1999; Labbate e Pollack, 1994) provaram ser eficazes em alguns casos. Concluímos um estudo duplo-cego da bupropiona como terapia coadjuvante (DeBattista, 2001) e demonstramos sua eficácia no humor, mas não no desempenho sexual, na dosagem fixa de 150 mg/dia (DeBattista et al., 2004). A bupropiona mostrou-se apenas marginalmente eficaz no aumento da excitação sexual; entretanto, a dose de 300 mg ou mais pode ser necessária para melhorar a função sexual. Clayton e colaboradores (2004) relataram que a bupropiona na dosagem de 150 mg duas vezes ao dia aumentou o desejo e o interesse pela atividade sexual em algum grau depois de quatro semanas.

Consta em relatos que o uso do sildenafil (Viagra) é significativamente mais eficaz do que o do placebo em homens com disfunção sexual induzida por ISRS (Nurnberg et al., 2001; Fava et al., 2006a). A utiliza-

ção relatada do sildenafil na contagem dos efeitos colaterais sexuais induzidos por ISRS é racional, já que os efeitos mais comuns desses ISRSs são a diminuição da libido e o retardo no orgasmo do que os problemas de ereção. Entretanto, o sildenafil tem sido relatado como possuindo a propriedade de aumentar de modo geral a satisfação sexual, tanto em homens quanto em mulheres. Observamos que o sildenafil, em dosagens de 50 a 100 mg/dia, é mais eficaz nos homens do que nas mulheres. Agentes similares, como o vardenafil, também parecem ser eficazes no tratamento da disfunção sexual associada ao antidepressivo, pelo menos nos homens (Roosen et al., 2006). A ciproptadina em dosagens de 4 a 12 mg/dia pode reverter um pouco a disfunção. Infelizmente, ela também pode reverter o efeito antidepressivo ou antiobsessivo dos ISRSs, além de ser sedativa. O agonista α -adrenérgico ioimbina é efetivo em alguns pacientes (Jacobsen, 1992), mas foi ineficaz em ensaio controlado (Michelson et al., 2002). Infelizmente, a ioimbina pode ser ansiogênica em alguns pacientes, e esse efeito tende a ser contraprodutivo. De forma similar, alguns relatos de casos sugeriram que os agentes dopaminérgicos, como a amantadina, a anfetamina e a bromocriptina, podem ser eficazes em alguns pacientes. O antigo herbáceo *Ginkgo biloba* é relatado anedoticamente como de grande ajuda para alguns portadores de disfunção sexual induzida por ISRS. Entretanto, para a obtenção dos efeitos benéficos, podem ser necessárias dosagens mais elevadas (p. ex., 240 mg/dia) por semanas, e essas dosagens, às vezes, estão associadas a efeitos colaterais GI e aumento do sangramento e da confusão nos idosos. Como é freqüente nesses casos, estudos rigorosamente controlados não demonstraram o benefício do *Ginkgo biloba* no tratamento da disfunção sexual induzida por ISRS (Wheatley, 2004). Em virtude da falta de evidências de sustentação do *ginkgo* e do potencial para alguns efeitos colaterais, aconselhamos os pacientes a não tentar essa abordagem.

Outros efeitos adversos estão associados aos ISRSs, mas eles ocorrem mais raramente. Cefaléias também podem estar presentes no início da terapia em alguns pacientes. Contudo, os ISRSs apresentam alguns benefícios na profilaxia da enxaqueca quando utilizados por um longo período. Sintomas autonômicos, como a transpiração excessiva e a boca seca, são relatados com freqüência. A transpiração excessiva é bastante problemática para alguns pacientes. As abordagens anedóticas para o tratamento da transpiração induzida por ISRS, como o uso de β -bloqueadores e agentes anticolinérgicos, não estão totalmente comprovadas. Os agentes α -adrenérgicos podem ser eficazes nesse caso. Tremores podem se desenvolver em um padrão dose-dependente, sendo freqüentemente responsivos ao propranolol em dosagens moderadas (10 mg três vezes ao dia). A boca seca é observada em 20% dos pacientes tratados com

paroxetina, refletindo os efeitos anticolinérgicos brandos desse medicamento.

A questão de o ganho de peso estar ou não associado ao uso crônico dos ISRSs tornou-se um foco de interesse. Em geral, é difícil correlacionar exatamente o ganho significativo de peso no tratamento com ISRS. Depois de um ano de terapia, a maioria dos ISRSs está associada tanto a nenhum ganho de peso quanto a aumentos moderados. Entre os ISRSs, a paroxetina pode estar um pouco mais associada ao ganho de peso e a fluoxetina, um pouco menos.

Teicher e colaboradores (1990) relataram preocupação intensa com suicídio em seis pacientes sob uso recente de fluoxetina. Esse fenômeno também pode ocorrer com outros antidepressivos. Estudos subsequentes e análise de conjuntos de dados não demonstraram qualquer propensão maior para o suicídio com a fluoxetina do que com outros antidepressivos (Beasley et al., 1991). Além disso, não existe associação da fluoxetina com suicídio na bulimia (Wheadon et al., 1992) ou no TOC (Beasley et al., 1992). Isso sugere que os pensamentos suicidas surgidos durante o tratamento podem ser muito mais artifícios da depressão subjacente do paciente do que efeito do medicamento. Entretanto, a fluoxetina está associada à agitação ou talvez aos efeitos colaterais do tipo acatisia, e é concebível que alguns pacientes depressivos possam se tornar mais suicidas na ocorrência de tais efeitos (Rothschild e Locke, 1991). Rothschild e Locke (1991) reintroduziram a fluoxetina em três pacientes que haviam tentado o suicídio durante uma terapia anterior com o fármaco. Eles relataram que todos os três pacientes desenvolveram acatisia grave após a reintrodução. Em dois deles, a angústia suicida foi aliviada com o propranolol. Por isso, a troca para um antidepressivo menos ativador ou o uso de um benzodiazepínico, como clonazepam ou lorazepam, ou um β -bloqueador simultaneamente com o ISRS é oportuno nos casos de ideação suicida. Alguns indivíduos que experimentam esse fenômeno durante o uso de um ADT talvez não o vivenciem com a fluoxetina.

O segundo autor (J.O.C.) participou do relato de Teicher e colaboradores (1990) sobre pensamentos suicidas obsessivos associados à fluoxetina e, até hoje, encontrou apenas raros casos de pacientes que experimentam esse fenômeno. Fisher e colaboradores (1992), em uma avaliação baseada na prescrição, observaram que 0,5% dos pacientes recentemente prescritos com fluoxetina nos Estados Unidos ligaram para o número 800 relatando um impulso suicida; nenhum indivíduo prescrito com trazodona apresentou esse tipo de efeito adverso. A rara incidência de pensamentos suicidas surgidos durante o tratamento não justifica o descarte do uso de ISRSs. A revisão polêmica da FDA dos antidepressivos

e da tendência suicida em crianças constatou aumento do risco em torno de 3% com os antidepressivos e de 1,5% com placebo. Esse evento resultou na advertência com tarja preta nas embalagens sobre os riscos de todos os antidepressivos usados em adolescentes e crianças. Entretanto, essa elevação do risco deve ser contrabalanceada com o aumento da ideação suicida que ocorre na maioria dos pacientes durante o uso de antidepressivos.

Estudos subseqüentes dos medicamentos com tarja preta examinaram o risco do comportamento suicida com o uso de antidepressivo e, de modo geral, não encontraram qualquer associação (Hammad et al., 2006a, 2006b; Kaizar et al., 2006; Simon et al., 2006; Sondergard et al., 2006a, 2006b). De especial importância é o estudo de Simon e colaboradores (2006), em que o risco das tentativas suicidas foi bem maior no mês anterior ao início da terapia. O estudo recente, originado pela FDA, de 100.000 pacientes revelou o risco de 2% de ocorrência de comportamento do tipo suicida em indivíduos entre 18 e 25 anos de idade *versus* 1% naqueles que receberam placebo. Os idosos não apresentaram esse aumento de risco, mas sim uma redução significativa. No entanto, assim como em adultos, pode haver pequenos subconjuntos de pacientes com maior risco para o comportamento suicida (p. ex., jovens adultos) durante o uso de antidepressivos. Esses subconjuntos podem incluir pacientes com transtorno bipolar latente, indivíduos que vivenciam agitação durante o uso de um antidepressivo e aqueles que ficaram ativos o suficiente durante o uso de um antidepressivo para agir sob impulsos suicidas antes da melhora substancial do seu humor.

Recomendamos o uso desses fármacos tanto em crianças e adolescentes quanto em adultos, mas com o devido cuidado e monitoramento. Em virtude da quantidade de relatos adversos do uso da paroxetina em crianças, é sensato o emprego de outro agente antes de tentar a paroxetina nessa população.

Overdose

A popularidade dos ISRSs deve-se, em parte, à sua segurança na *overdose* (Barbey e Roose, 1998). Milhares de *overdoses* ocorreram nos últimos 15 anos, mas houve pouquíssimos casos fatais devido à *overdose* de um ISRS isolado. A fluoxetina, o primeiro ISRS nos EUA e o mais comumente utilizado, detém a maioria dos casos fatais associados à sua *overdose*. *Overdoses* moderadas (até 30 vezes a dose diária usual) tendem a estar associadas a sintomas menores. Os sintomas mais comuns de *overdoses* significativas incluem vômitos, náuseas, tremores e sedação. Em doses

muito elevadas (mais do que 75 vezes a dose diária usual), são relatados eventos adversos mais graves, eventos cardiovasculares, convulsões e nível de consciência alterado ou reduzido.

As causas mais comuns de óbitos na *overdose* de um ISRS são tradicionalmente as complicações do estado epiléptico e eventos cardiovasculares, como arritmias.

A maioria dos casos fatais envolve a co-ingestão de outras substâncias, especialmente álcool ou fármacos dependentes do citocromo P450 2D6, como os ADTs (Dalfen e Stewart, 2001).

Geralmente, a lavagem gástrica e o atendimento-padrão na unidade de emergência são procedimentos suficientes para a maioria dos casos de *overdoses* de ISRS. Em *overdoses* graves ou naquelas envolvendo outras substâncias, o monitoramento cardíaco ou as intervenções para o controle das convulsões podem ser necessários.

Interações medicamentosas

O risco de interações medicamentosas significativas é totalmente limitado com os ISRSs. No entanto, diversos tipos de interações medicamentosas podem ocorrer. A mais grave delas é com os IMAOs. Vários casos fatais de síndrome serotoninérgica foram relatados quando ISRSs foram administrados concomitantemente com IMAOs, mesmo nas vezes em que os fármacos não foram empregados de forma simultânea. Em dois desses casos, a fluoxetina havia sido interrompida, mas um IMAO havia sido iniciado logo após. Por isso, é preciso haver um período adequado de intervalo depois da descontinuação dos ISRSs e antes do início da administração de um IMAO (ver a subseção “Descontinuação”). A síndrome serotoninérgica é difícil de tratar. As intervenções mais importantes no tratamento dessa síndrome são: interromper os agentes agressores e iniciar o suporte médico, incluindo a redução da temperatura corporal, se necessário. Além disso, a ciproheptadina na dosagem de 16 mg/dia pode ser eficaz nos casos menos graves com presença de espasmo mioclônico. O dantrolene também pode ser eficaz (ver Capítulo 10).

Outro tipo de interação medicamentosa potencial ocorre como resultado da tendência dos ISRSs de inibir competitivamente as enzimas do citocromo P450 (Tabela 3.1). A inibição da enzima 2D6 pelos ISRSs talvez seja a mais bem compreendida. Muitos fármacos são metabolizados por essa enzima, incluindo os ADTs, os agentes antiarrítmicos do tipo 1C, alguns β -bloqueadores, a benzotropina e muitos medicamentos antipsicóticos. A maioria dos ISRSs é capaz de inibir a enzima 2D6, produzindo o aumento dos níveis plasmáticos de outros agentes. Por exemplo, a

fluoxetina pode estar associada ao aumento de até oito vezes dos níveis plasmáticos do ADT quando os dois fármacos são empregados concomitantemente. Em bases molares, a fluoxetina, a paroxetina e a sertralina são iguais na sua propensão de inibir de forma competitiva a enzima 2D6, considerando que o citalopram (e escitalopram) e a fluvoxamina não inibem significativamente essa enzima. Sheldon Preskorn, da Universidade de Kansas, relatou que 20 mg de fluoxetina aumentam os níveis da desipramina várias vezes mais do que uma dose de 50 mg de sertralina. No entanto, outros estudos indicam que dosagens mais elevadas de sertralina (p. ex., 150 mg/dia) podem produzir aumentos significativos nos níveis da desipramina. A fluvoxamina é um inibidor competitivo da enzima 2D6, cerca de 10 vezes menos potente do que outros ISRSs, mesmo associada ao aumento de duas vezes nos níveis da amitriptilina em dois indivíduos, e ao aumento de sete vezes nos níveis da clomipramina em um terceiro (Bertschy et al., 1991). A fluoxetina também está associada anedoticamente ao aumento significativo dos níveis da clozapina, provavelmente por causa da sua característica de inibir a enzima 2D6 do citocromo P450. Por isso, é preciso bastante cuidado na combinação de quaisquer ISRSs com fármacos predominantemente dependentes da enzima 2D6, porque ocorre o aumento do risco de toxicidade do fármaco concomitante. Por exemplo, é sensato monitorar os níveis séricos do ADT e os eletrocardiogramas (ECGs) quando quaisquer ADTs forem empregados em combinação com um ISRS. Entretanto, em um estudo geriátrico, Murphy e colaboradores (2004) não comprovaram a relação entre os alelos específicos do citocromo P450 2D6 e o risco de descontinuação devido a eventos adversos, mesmo em pacientes sob o uso de uma série de medicamentos que eram conhecidos substratos da enzima 2D6.

Embora a enzima 2D6 seja a mais bem caracterizada dentre as enzimas do citocromo P450, há pelo menos outras cinco, e os ISRSs podem estar associados à inibição competitiva de qualquer uma delas conforme observado anteriormente. A fluvoxamina é conhecida por inibir a enzima 1A2, que é responsável pelo metabolismo da teofilaína, da cafeína, de certos benzodiazepínicos e do haloperidol. Seria prudente usar doses mais baixas de teofilaína no tratamento de pacientes asmáticos com fluvoxamina. Além disso, a fluoxetina e a fluvoxamina são capazes de inibir a enzima 3A3/4, que degrada fármacos comuns, como os compostos triazol, incluindo alprazolam, triazolam e trazodona. Aumento da inércia tem sido relatado em pacientes tratados concomitantemente com ISRSs e alprazolam, mas nenhuma reação grave foi observada. No entanto, doses mais baixas de fármacos associados podem ser necessárias. Houve um tempo em que se julgava os bloqueadores H₂ especialmente proble-

máticos em face das interações desfavoráveis, mas isso já não é mais defendido.

Atualmente, entre os ISRSs, o citalopram e o escitalopram são os que apresentam o menor potencial para interações farmacocinéticas. Eles são inibidores fracos não apenas do citocromo P450 2D6, mas também das enzimas 3A3/4, 1A2 e 2C19. Com a venlafaxina, o citalopram compartilha um baixo risco de interações medicamentosas, fato que o tornou popular no tratamento de pacientes geriátricos.

Dosagem e administração

Entre os fatores que contribuem para a enorme popularidade dos ISRSs está o fato de sua dose inicial frequentemente também ser a dose terapêutica (Tabela 3.4). Em virtude da latência do início de ação do antidepressivo já prolongada, os ISRSs caracteristicamente não precisam de um extenso período de titulação para a obtenção da dose terapêutica, como é comum com os ADTs e os IMAOs.

Normalmente, a fluoxetina é iniciada com 20 mg/dia, e a dosagem máxima recomendada é de 80 mg/dia. Uma revisão dos dados de eficácia de estudos duplos-cegos do uso da fluoxetina no tratamento da depressão maior revelou que a fluoxetina produziu benefícios máximos com 20 a 40 mg/dia e menos benefícios com a dosagem de 60 mg/dia. Na verdade, 60 mg/dia demonstram ser menos eficazes e ter mais efeitos colaterais do que 20 a 40 mg/dia. Em virtude de frequentemente 20 mg serem eficazes e o fármaco ter uma meia-vida longa, o fabricante acertou a dosagem inicial recomendada nessa mesma quantidade por três semanas, com aumentos subsequentes até 40 a 80 mg/dia, conforme a indicação. Observou-se que pacientes com retardo psicomotor significativo geralmente precisam de pelo menos 40 mg/dia. Em outros indivíduos, 10 mg/dia podem ser eficazes. O fármaco está atualmente disponível em cápsulas de 10, 20 e 40 mg, bem como em comprimidos de 10 e 20 mg e na fórmula de suspensão. Dosagens baixas, como 2 mg/dia, podem ser obtidas com a suspensão, o que é muito útil para os pacientes que inicialmente não podem tolerar dosagens mais altas. Os indivíduos que não responderem a uma dosagem mais baixa (20 mg) podem melhorar subsequentemente se a dose for aumentada até 40 a 60 mg/dia (Fava et al., 1994).

Há poucos anos foi introduzida uma dosagem de fluoxetina de 90 mg, uma vez por semana. Essa forma constituía uma alternativa para o tratamento diário de 20 mg/dia com esse fármaco e destinava-se apenas ao

Tabela 3.4

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e outros antidepressivos disponíveis: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica ^a e concentrações	Dosagem terapêutica usual (mg/dia) ^b
ISRSs			
Citalopram	Celexa	Comprimidos: 10, 20, 40 mg Solução oral: 10 mg/5 mL (frasco de 240 mL)	20-40
Escitalopram	Lexapro	Comprimidos: 5, 10, 20 mg Solução oral: 5 mg/5 mL (frasco de 240 mL)	
Fluoxetina	Prozac	Cápsulas: 10, 20, 40 mg Cápsula (semanal): 90 mg Solução oral: 20 mg/5 mL (frasco de 120 mL) Comprimidos: 10, 20 mg	20-60
Fluvoxamina	Luvox	Comprimidos: 25, 50, 100 mg	100-200
Paroxetina	Paxil	Comprimidos: 10, 20, 30, 40 mg Suspensão oral: 10 mg/5 mL (frasco de 250 mL)	20-50
	Paxil CR (liberação controlada)	Comprimidos: 12,5, 25, 37,5 mg	
Sertralina	Zoloft	Comprimidos: 25, 50, 100 mg Concentrado oral: 20 mg/mL (frasco de 60 mL)	50-200
Antagonistas de 5-HT₂			
Nefazodona	Apenas genérico	Comprimidos: 50, 100, 150, 200, 250 mg	300-500
Trazodona	Desyrel e genérico	Comprimidos: 50, 100, 150 ^c , 300 ^c mg	150-300

(Continua)

Tabela 3.4

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e outros antidepressivos disponíveis: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem (*continuação*)

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica ^a e concentrações	Dosagem terapêutica usual (mg/dia) ^b
Outros			
Bupropiona	Wellbutrin e genérico	Comprimidos: 75, 100 mg	200-450
	Wellbutrin SR (liberação sustentada)	Comprimidos: 100, 150, 200 mg	
	Wellbutrin XL (liberação prolongada)	Comprimidos: 150, 300 mg	
Mirtazapina	Remeron	Comprimidos: 7,5, 15, 30, 45 mg <i>Soltabs</i> :* 15, 30, 45 mg	15-45
Venlafaxina	Effexor	Comprimidos: 25, 37,5, 50, 75, 100 mg	75-375
	Effexor XR (liberação sustentada)	Cápsulas: 37,5, 75, 150 mg	
Duloxetina	Cymbalta	Cápsulas: 20, 30, 60 mg	60-120

Nota: 5-HT₂ = receptor de serotonina₂.

^aNão disponível na forma injetável.

^bVariações das dosagens são aproximadas. Muitos pacientes respondem sob dosagens relativamente baixas (até mesmo dosagens abaixo daquelas variações apresentadas nesta tabela); outros podem precisar de doses mais elevadas.

^cTrazodona também disponível em fórmulas de 150 e 300 mg para dosagem dividida.

*N. de T.: *soltab* – comprimidos orodispersíveis, que se dissolvem rapidamente.

uso na fase de manutenção do tratamento. Alguns pacientes preferem ingerir uma cápsula por semana do que diariamente. A ingestão de uma

cápsula a cada três dias parece praticamente equivalente a 40 mg/dia. (Não está claro se duas cápsulas de 90 mg igualam-se a 40 mg/dia.) No entanto, escalonar a dose a cada três dias diminui os efeitos colaterais. A forma semanal de dosagem de fluoxetina a cada três dias parece ser bem tolerada.

A dosagem da paroxetina é muito parecida com a da fluoxetina, com a dose inicial de 20 mg/dia. Sua fórmula de liberação rápida está atualmente disponível em comprimidos de 10, 20, 30 e 40 mg. Os comprimidos têm um entalhe para corte, e os pacientes que não toleram a dose total podem reduzi-la para meio comprimido por 2 a 3 semanas. Se nenhuma resposta for observada, a dose poderá ser aumentada semanalmente em 10 a 20 mg/dia até atingir a dosagem máxima de 50 mg/dia. Os dados sugerem que os pacientes com depressões mais graves precisam de doses mais altas (30 a 50 mg/dia). A paroxetina, na fórmula de liberação controlada (CR), está atualmente disponível em comprimidos de 12,5, 25 e 37,5 mg, que são equivalentes a 10, 20 e 30 mg dos comprimidos de liberação rápida, respectivamente. (Durante um certo tempo, antes da última edição, a fórmula de CR foi retirada do mercado devido a problemas de controle de qualidade na fabricação.)

O citalopram é dosado em 20 a 60 mg/dia. A nova versão do citalopram, escitalopram (Lexapro), é mais potente e geralmente dosada em 10 a 20 mg/dia. Os efeitos colaterais do escitalopram em doses de 20 mg/dia são praticamente iguais àqueles observados com a dosagem de 40 mg/dia do citalopram.

A variação da dosagem da sertralina é um pouco maior do que a da fluoxetina, da paroxetina e do citalopram. Além disso, uma curva dose-resposta linear separa a sertralina dos outros ISRSs, que possuem uma curva dose-resposta relativamente horizontal. Em geral, a terapia inicia com 50 mg/dia, embora, como com os outros ISRSs, uma dosagem inicial mais baixa seja, às vezes, necessária. A dose de 50 mg pode ser continuada por duas semanas, e se não for observada qualquer resposta, ela pode ser aumentada semanalmente em 50 mg/dia até atingir a dosagem máxima de 200 mg/dia. A sertralina está disponível em comprimidos de 25, 50 e 100 mg, bem como em concentrado. Os comprimidos de concentrações diferentes têm preços similares. Por isso, é mais econômico preservar os comprimidos entalhados de 100 mg e orientar o paciente a cortá-los ao meio para a obtenção da dose de 50 mg/dia.

A fluvoxamina tem uma grande variação de dosagem. Normalmente, ela é iniciada com doses de 50 a 100 mg/dia. Por causa da sua meia-vida curta, as doses acima de 100 mg/dia precisam ser divididas para otimizar a disponibilidade do fármaco. Nos estudos *pré-marketing*, a maioria dos indivíduos com depressão maior precisou de doses que va-

riaram de 100 a 200 mg/dia. Entretanto, alguns pacientes necessitaram de uma dose mais alta, 300 mg/dia.

Descontinuação

Os sintomas de descontinuação podem ser mais raros com os ISRSs do que com os ADTs. No entanto, uma série de relatos de casos e de estudos duplos-cegos indica que a síndrome de abstinência pode ocorrer com a retirada súbita de alguns ISRSs, especialmente os agentes de ação curta paroxetina, sertralina e fluvoxamina.

A apresentação mais comum da síndrome de abstinência de um ISRS é a condição do tipo gripe com mal-estar, náuseas e cefaléias, ocorrendo dentro de 2 a 7 dias a partir da retirada do fármaco. Parestesias, agitação e depressão rebote também são relatadas quando os medicamentos são descontinuados subitamente. O mecanismo subjacente desses sintomas é obscuro. Em virtude do maior efeito da paroxetina no transportador de serotonina, da sua meia-vida curta e de suas propriedades anticolinérgicas, os sintomas da descontinuação podem ser mais comuns com esse agente do que com outros ISRSs. A meia-vida bastante longa da fluoxetina e a meia-vida média do citalopram podem diminuir o risco de sintomas resultantes da descontinuação desses medicamentos. Dentre os ISRSs, a fluoxetina pode ser retirada abruptamente sem muito risco de complicações. No entanto, para os ISRSs de ação mais curta, é prudente reduzir os medicamentos por várias semanas, especialmente se o paciente precisou de um período longo de titulação ascendente por causa de efeitos adversos. A redução em 25% da dose administrada semanalmente para dosagens acima de 30 mg de paroxetina, 100 mg de sertralina e 150 mg de fluvoxamina é bem justificada. Nos ensaios de quatro semanas ou menos, as escalas de redução rápida podem ser tentadas, e a maioria dos pacientes não precisa de diminuição.

Se os sintomas de descontinuação ocorrerem, o primeiro passo pode ser aumentar a dose, para a dose anterior, e diminuir mais gradualmente. Em geral, a recuperação da dose anterior resolve os sintomas da descontinuação em 48 horas. Ocasionalmente, os médicos substituem um agente de ação prolongada, como a fluoxetina, por um de ação curta, como a paroxetina, nos pacientes com sintomas substanciais de descontinuação. Porém, existem dados desfavoráveis em relação à segurança ou à eficácia dessa abordagem.

Ao iniciar um IMAO depois da descontinuação de um ISRS, o período seguro de intervalo depende da meia-vida do medicamento e de seus metabólitos. Para a fluoxetina, o fabricante recomenda esperar cinco se-

manas na substituição do fármaco para um IMAO. Esse período é o quántuplo da meia-vida do metabólito ativo da fluoxetina, a norfluoxetina. É aceitável que um período mais curto (p. ex., três semanas) seja suficiente, mas não há qualquer dado disponível sobre isso. Os outros ISRSs são de ação mais curta do que a fluoxetina, e um intervalo de duas semanas parece adequado. Ao sair de um IMAO para um ISRS, sugere-se um período de duas semanas sem administração do IMAO antes de iniciar o ISRS.

Uma pergunta comum na prática clínica é: “Faz sentido mudar de um ISRS que não foi eficaz para outro?”. Embora a prática de substituição de um ISRS por outro seja comum, poucos dados de estudos controlados prospectivos estão disponíveis justificando essa prática. Entretanto, está claro que os pacientes que desenvolvem intolerância a um ISRS podem se beneficiar com a troca para outro. Brown e Harrison (1995) relataram que pacientes podem responder à sertralina e depois não responder à fluoxetina. Até o momento, o estudo de grande porte sobre a substituição de um ISRS por outro, depois do insucesso do primeiro, é o STAR*D (Rush et al., 2006). Nesse estudo, 727 pacientes que não conseguiram a remissão durante a terapia com citalopram foram encaminhados para o uso de sertralina, venlafaxina ou bupropiona. A remissão e as taxas de resposta na troca para sertralina foram quase iguais àquelas na substituição para venlafaxina ou bupropiona. Embora esse projeto de estudo aberto possa contribuir para a comparação com outras pesquisas, os agentes tendem a ser consistentemente similares nos resultados, e o estudo sustenta que a troca dentro da classe dos ISRSs pode ser tão eficaz quanto a substituição por outra classe. Thase e colaboradores (1997) perceberam que pacientes que apresentavam resposta insatisfatória a um ensaio inicial com sertralina em geral obtinham boa resposta na troca para fluoxetina. Praticamente 50% dos pacientes que não respondem a um ISRS podem responder a outro. Entretanto, indivíduos melancólicos hospitalizados, que não respondem a um ensaio adequado com um ISRS, parecem ter uma chance muito pequena de responder a outro ISRS. Na mesma linha de pesquisa, Sacchetti e colaboradores (1994) observaram que pacientes com depressão maior recorrente apresentavam uma probabilidade maior de responder ao mesmo ISRS ao qual responderam em um episódio anterior do que de responder a um ISRS diferente. Por exemplo, se um paciente respondeu à fluoxetina em um episódio depressivo índice, ele tem uma chance de 90% de responder à fluoxetina em um episódio subsequente, mas apenas 50% de chance de responder à fluvoxamina. Não está claro no relato se os pacientes eram cegos para o estudo. É evidente que, na prática clínica, muitos indivíduos que iniciam com um ISRS terminam com um outro agente. Em uma revisão pros-

pectiva, pelo menos 25% dos pacientes tratados com um ISRS subsequentemente terminaram usando um outro ISRS (Nurnberg et al., 1999c). Os autores concluíram que os ISRSs não são intercambiáveis, já que pacientes que descontinuem um ISRS, tanto por ausência de eficácia quanto por falta de tolerância, podem apresentar resposta com outro agente. De forma semelhante, em outro estudo, 91% dos pacientes que eram intolerantes à fluoxetina toleraram a sertralina (Brown e Harrison, 1995).

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR 5-HT₂ (TRAZODONA E NEFAZODONA)

Outra classe de antidepressivos age como antagonistas à 5-HT₂ (Figura 3.2 e Tabela 3.5). Além disso, tais agentes exercem outros efeitos diretos sobre os receptores da serotonina, efeitos esses que os distinguem dos ISRSs. Atualmente, a classe inclui a fenilpiperazina, a nefazodona, a triazopiridina e a trazodona. Esta última foi sintetizada na Itália em meados

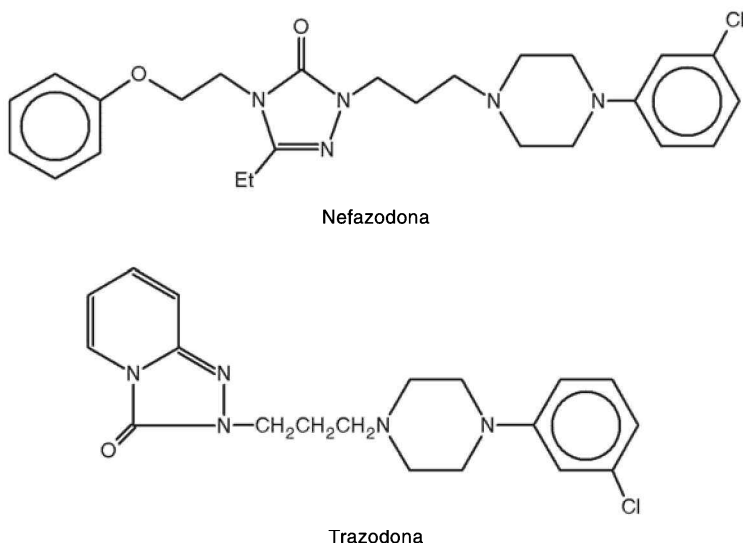


Figura 3.2 Estruturas químicas dos antagonistas da serotonina₂ (5-HT₂).

Tabela 3.5Antagonistas da serotonina₂ (5-HT₂)

Medicamento	Dosagem inicial (mg/dia)	Dosagem máxima (mg/dia)
Trazodona (Desyrel)	50-100	600
Nefazodona (Serzone)	50-100	600

da década de 1960 e finalmente liberada no mercado norte-americano em 1981. Ela representa o primeiro agente específico de serotonina nos EUA. A nefazodona foi sintetizada na década de 1980 pelo laboratório Bristol-Myers Squibb (BMS) com o objetivo específico de melhorar o perfil de efeito colateral da trazodona. A nefazodona foi disponibilizada nos EUA em 1995. Em dezembro de 2001, a FDA estipulou a advertência de nível “faixa preta” sobre o risco de hepatotoxicidade associado à nefazodona. No final de 2003, o BMS retirou o Serzone dos mercados norte-americano e canadense, mas a nefazodona ainda está disponível na forma genérica.

Efeitos farmacológicos

A farmacologia dos antagonistas da 5-HT₂ é um pouco mais complexa do que o nome sugere, e diversas questões a seu respeito ainda permanecem sem respostas. O principal efeito da trazodona e da nefazodona parece ser o antagonismo dos receptores pós-sinápticos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. A nefazodona é o antagonista mais potente. Esse antagonismo causa uma regulação descendente paradoxica dos sítios 5-HT₂, que pode explicar os seus efeitos antidepressivos. O receptor 5-HT₂ também está ligado a outros receptores, incluindo o receptor 5-HT_{1A}, julgado importante na depressão, na ansiedade e no comportamento violento. É crescente a evidência de que tanto a nefazodona quanto a trazodona estimulam o sítio 5-HT_{1A}, possivelmente por meio do receptor antagonista 5-HT₂. Além desses efeitos como antagonistas da 5-HT₂, a trazodona e a nefazodona bloqueiam a recaptação da serotonina em algum grau. Embora a inibição do transportador da serotonina por esses dois fármacos seja fraca em comparação com aquela dos ISRSs, ela pode ser clinicamente significativa.

Finalmente, o *m*-clorofenilpiperazina (m-CPP), importante metabólito ativo da nefazodona e da trazodona, é um potente agonista direto da serotonina, sobretudo do receptor 5-HT_{2C}, o que pode contribuir para a eficácia dos medicamentos e dos seus efeitos colaterais.

Indicações

A indicação primária da trazodona e da nefazodona é para a depressão maior. Há mais de duas dúzias de estudos duplos-cegos, controlados por placebo, sobre a trazodona e, pelo menos, oito estudos duplos-cegos sobre a nefazodona que estabelecem a eficácia desses fármacos no tratamento da depressão maior. A maioria desses estudos sugere que a trazodona e a nefazodona são comparativamente tão eficazes quanto os fundamentais ADTs na abordagem terapêutica desse transtorno. Entretanto, muitos estudos controlados envolveram pacientes ambulatoriais com depressão maior de leve a moderada, e ainda há dúvidas sobre a eficácia da trazodona no tratamento de indivíduos mais gravemente depressivos. Alguns pesquisadores sugeriram que a trazodona não é especialmente eficaz nas depressões tardias. Entretanto, uma revisão de estudos da eficácia (Schatzberg, 1987) revelou que parece não haver diferença entre os ADTs e a trazodona no tratamento de pacientes depressivos hospitalizados e aqueles com características endógenas mais clássicas. É importante notar que estudos relataram resultados insatisfatórios com a trazodona empregada em dosagens agressivas, que atingiram um total de 300 a 450 mg na primeira semana de tratamento. Por isso, a trazodona pode ser mais eficaz e mais bem tolerada em doses mais baixas do que em mais altas, especialmente na primeira semana de tratamento. Finalmente, um estudo também concluiu que a nefazodona é efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com depressão grave (Ansseau et al., 1994).

Tanto a trazodona quanto a nefazodona parecem ser agentes ansiolíticos eficazes. Os efeitos ansiolíticos dos fármacos geralmente são mais evidentes logo no início do que os efeitos antidepressivos. Uma comparação da trazodona em baixa dose com o clordiazepóxido para a ansiedade generalizada sugeriu que os dois agentes apresentam eficácia igual (Schwartz e Blendl, 1974). Da mesma forma, um estudo indicou que a trazodona foi favoravelmente comparada à imipramina e ao diazepam no tratamento do TAG (Rickels et al., 1993). Nos pacientes depressivos, os efeitos ansiolíticos da nefazodona foram observados com dosagens abaixo de 250 mg/dia (Fontaine et al., 1994), já a trazodona, um antidepressivo, apresentou eficácia significativa como hipnótico em doses de 25 a 100 mg à noite. Em virtude da trazodona ser totalmente sedativa e não ter potencial para adicção, ela oferece uma alternativa segura para os benzodiazepínicos. Da mesma forma, esse fármaco é usado com sucesso para tratar a insônia induzida pelos ISRSs e IMAOs.

Assim como a depressão, o transtorno mais bem compreendido e tratado com nefazodona é o TEPT. Atualmente, a nefazodona está entre os agentes mais prescritos no tratamento desse transtorno, devido ao

distúrbio do sono, à agitação e aos problemas co-mórbidos resultantes do abuso de substâncias e da depressão. Pelo menos seis estudos abertos sobre a nefazodona no tratamento do TEPT sugeriram que ela pode ajudar a melhorar os pesadelos e a hiperexcitação e a diminuir a raiva (Hidalgo et al., 1999). Dosagens que variam de 300 a 600 mg/dia parecem mais efetivas, e ensaios altamente controlados estão em andamento para determinar sua eficácia.

A nefazodona não compartilha a vantagem da trazodona como hipnótico, porque esta geralmente é menos sedativa. Entretanto, os dados preliminares (Armitage et al., 1994) sugeriram que a nefazodona, diferentemente de muitos psicotrópicos, pode melhorar a fase de movimento rápido dos olhos (REM) do sono, e por isso aumentar o sono profundo em alguns pacientes.

Relatos de casos sugerem uma série de outros papéis potenciais para a nefazodona. Ela tem sido relatada como benéfica no tratamento da fobia social, do transtorno de pânico e do transtorno afetivo bipolar (TAB), bem como agente auxiliar no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia.

Efeitos colaterais

Embora os antagonistas da 5-HT₂ sejam agentes específicos da 5-HT, eles diferem dos ISRSs no mecanismo de ação e, conseqüentemente, no perfil de efeitos colaterais (Tabela 3.6). Um efeito colateral comum de todos os antidepressivos serotoninérgicos atualmente disponíveis é o desconforto GI. A incidência de náuseas com trazodona e nefazodona é menor do que aquela observada com os ISRSs. No entanto, ela ainda é a causa-mor para a descontinuação da nefazodona nos ensaios de pré-liberação. Doses mais altas de trazodona, especialmente quando ingeridas com o estômago vazio, também podem estar correlacionadas às náuseas. Assim como com os ISRSs, os efeitos colaterais GI da nefazodona e trazodona ficam reduzidos quando os medicamentos são ingeridos com alimentos.

Conforme relatado, nem a trazodona nem a nefazodona possuem efeitos anticolinérgicos especialmente fortes. Entretanto, elas podem produzir boca seca por causa do seu bloqueio ao receptor α_1 -adrenérgico. (A salivação é controlada pelos sistemas colinérgico e noradrenérgico.) O bloqueio α_1 -adrenérgico também pode resultar em hipotensão ortostática significativa com trazodona, especialmente em pessoas de idade avançada. Tontura e até mesmo síncope evidente podem ocorrer em pacientes que ingerem altas doses de trazodona com o estômago vazio, assim como em alguns pacientes geriátricos usando nefazodona. Por essas razões é

Tabela 3.6

Efeitos colaterais comuns ou problemáticos da trazodona e da nefazodona

Gastrintestinal

Náuseas

Dispepsia

Falência hepática (nefazodona – raro)

Bloqueio adrenérgico

Hipotensão ortostática (trazodona >> nefazodona)

Tontura

Neurológico

Cefaléias

Visão borrada (nefazodona > trazodona)

Depressão do SNC

Sedação (trazodona >> nefazodona)

Ativação do SNC

Agitação (nefazodona > trazodona)

Sexual

Priapismo (trazodona)

Nota: >> = bem maior do que; SNC = sistema nervoso central.

importante monitorar a pressão arterial em relação à hipotensão ortostática nos pacientes vulneráveis e incentivar a hidratação apropriada. O uso de dispositivos de apoio também pode ajudar. Acredita-se que a incidência de hipotensão ortostática com nefazodona seja menor do que com trazodona. Entretanto, tal complicação tem sido relatada com doses mais altas de nefazodona e em pacientes vulneráveis. A trazodona também difere da nefazodona no nível de sedação produzido. Conforme descrito, a trazodona é muito sedativa, sendo eficaz como hipnótico em doses moderadas. Já a nefazodona pode produzir sonolência diurna, mas isso costuma ocorrer com doses mais altas. Alterar a maior parte da dose para a hora de dormir mitigará esse problema.

Geralmente, a ativação do SNC é relatada como não sendo um problema com ambos os medicamentos. No entanto, pacientes com deficiência da enzima 2D6 do citocromo P450 ou que estão usando ISRSs podem vivenciar ativação secundária aos efeitos do metabólito m-CPP, que é depurado por essa enzima. Também é observada em alguns pacientes ativação disfórica com nefazodona, mesmo sem exposição recente aos ISRSs. Por isso, é prudente iniciar esse fármaco com doses mais baixas.

São relatados mais de 200 casos de priapismo em homens tratados com trazodona. Embora raro, o priapismo – com a incidência de um para

6.000 pacientes – é uma condição bastante séria. O risco de priapismo associado à trazodona é considerado mais alto em homens jovens com ereções prolongadas pela manhã, ao acordar, ou naqueles que têm frequentes ereções ao longo de um período relativamente curto (várias horas). Alguns pacientes podem precisar de intervenção cirúrgica. O tratamento agudo envolve injeções de um agonista do receptor α -adrenérgico (p. ex., adrenalina) no pênis. Se não tratado imediatamente, o priapismo pode resultar em impotência permanente. Os homens devem ser avisados para interromper imediatamente o uso do medicamento se vivenciarem quaisquer sintomas sugestivos de priapismo (ereções ocasionais não são problemáticas). Também devem procurar o atendimento emergencial se a ereção persistir por mais de uma hora. Um caso de priapismo clitoriano também foi relatado (Pescatori et al., 1993).

Uma vez que o priapismo é mediado pelas vias adrenérgicas, considera-se que a nefazodona representa um problema menor do que a trazodona em relação a essa condição. Não há relatos de priapismo induzido pela nefazodona, mas há casos isolados de ereções prolongadas em homens e aumento da tumescência peniana à noite. Também foi encontrado um caso de obstrução clitoriana, mas não de priapismo, com nefazodona.

Efeitos colaterais sexuais costumam ser raros com a nefazodona. Na verdade, é difícil demonstrar que a taxa de disfunção sexual no tratamento com nefazodona é mais alta do que na abordagem com placebo. Feiger e colaboradores (1996) observaram que a sertralina e a nefazodona eram comparáveis na eficácia antidepressiva. Entretanto, a sertralina apresentou efeitos negativos na função sexual, mas a nefazodona não.

Efeitos colaterais visuais também podem ocorrer em até 12% dos pacientes que usam a nefazodona. Geralmente, esses efeitos tomam a forma de uma pós-imagem durante a fixação de objetos em movimento. É importante notar que a pós-imagem durante a fixação pode ser um efeito aumentado pela serotonina, porque outros agonistas, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), também produzem esse efeito. Os pacientes devem saber que os efeitos colaterais visuais geralmente melhoram com o tempo.

No ano de 1999, em um centro de pesquisa, foi feito um relato isolado de três mulheres, entre 16 e 57 anos, portadoras de insuficiência hepática, que estavam sendo tratadas com 200 a 400 mg de nefazodona por vários meses (Aranda-Michel et al., 1999). Todas elas apresentavam lesões hepatocelulares significativas, e duas foram submetidas a um transplante de fígado. A terceira recuperou-se sem transplante. Em pelo menos uma das pacientes, um medicamento concomitante pode ter contribuído para a hepatotoxicidade. Desde o primeiro relato, uma série de outros casos

surgiram, levando a FDA a sugerir ao BMS que incluísse uma tarja preta na embalagem e uma advertência na bula, alertando o público para o risco de toxicidade hepática grave. O risco foi estimado em 1/250.000 para cada ano-paciente de tratamento com nefazodona. Em outras palavras, se 250 mil pacientes ingerirem nefazodona por um ano, será esperado que um deles desenvolva lesões hepáticas graves. Apesar de essa probabilidade ser muito pequena, isto é, cerca de 3 a 4 vezes a taxa reconhecida para lesão grave no fígado, o uso de nefazodona diminuiu de forma drástica com a advertência nas embalagens com tarja preta. Voluntariamente, o BMS retirou o Serzone do mercado, mas a nefazodona ainda está disponível na forma genérica. Muitos antidepressivos, incluindo os ADTs, de forma rara e idiossincrática, têm estado associados à falência hepática fulminante. As variáveis demográficas, que prognosticam a toxicidade hepática de determinado antidepressivo, não são claras. Entretanto, em alguns pacientes com história de complicações hepáticas, é sensato obter as enzimas hepáticas basais e monitorá-las periodicamente. A nefazodona não deve ser prescrita para indivíduos com história de doença hepática. Frequentemente somos questionados se o paciente que passou bem durante o uso da nefazodona deve continuar com o medicamento. Se existe uma alternativa racional para a nefazodona, ela deverá ser considerada. Se algumas alternativas não são eficazes ou são toleradas de forma insatisfatória, é particularmente razoável continuar com a nefazodona ao mesmo tempo em que o paciente é informado sobre o risco conhecido. Os pacientes também devem ser orientados a respeito dos sintomas da doença hepática, incluindo icterícia, anorexia, distúrbios GI e mal-estar, e o medicamento deve ser descontinuado se houver quaisquer indícios de toxicidade.

Overdose

A trazodona e a nefazodona demonstram uma margem de segurança larga nos casos de *overdose*. As doses altas, como 10 g de trazodona, são consumidas sem maiores incidentes. A dose letal média em animais é cerca de 500 mg/kg.

Embora o risco de *overdoses* fatais com nefazodona ou trazodona seja muito pequeno, uma série de relatos sugere que a combinação de trazodona e outros depressores do SNC, como o álcool, pode ser letal quando as substâncias são consumidas em *overdose*. A causa comum dos óbitos é a depressão respiratória. Apesar de a *overdose* de trazodona poder, sozinha, resultar em convulsões ou depressão respiratória, a dose

letal em animais é aproximadamente a metade do peso corporal, ou cerca de 500 mg/kg. A nefazodona tem sido consumida em *overdoses* de até 12 g ou 20 vezes a dose diária máxima, sem efeitos significativos.

Interações medicamentosas

Os antagonistas da 5-HT₂ são totalmente seguros em termos de interações medicamentosas. A trazodona pode potencializar os efeitos de outros depressores do SNC e ocasionar sedação excessiva. Similarmente, a hipotensão postural, associada à trazodona, é exacerbada pelos agentes anti-hipertensivos concomitantes, e essas combinações devem ser monitoradas com freqüentes verificações da pressão sanguínea ortostática. Em virtude de os medicamentos antagonistas da 5-HT₂ apresentarem efeitos pró-serotonérgicos, existe o risco teórico de precipitação da síndrome serotoninérgica com os IMAOs, especialmente em doses mais elevadas. Entretanto, nem a trazodona nem a nefazodona são inibidores potentes da recaptação de catecolamina (embora a nefazodona produza alguma inibição da recaptação); por isso, o risco de crises hipertensivas com o uso simultâneo de antagonistas da 5-HT₂ e IMAOs é baixo.

A nefazodona é um inibidor potente da enzima 3A3/4 do citocromo P450. Conforme dito anteriormente, essa enzima é responsável pelo metabolismo de fármacos comuns, como os triazolobenzodiazepínicos, o alprazolam e o triazolam, o cetoconazol, a eritromicina e a carbamazepina. A combinação de nefazodona e antiarrítmicos, pimizida ou ziprasidona pode aumentar a toxicidade cardíaca. O uso concomitante de nefazodona com esses agentes pode elevar os níveis séricos, e os médicos devem ter cautela ao combinar esses medicamentos.

Ocasionalmente, a troca de ISRSs por medicamentos antagonistas da 5-HT₂, sobretudo a nefazodona, pode ser problemática. Um dos metabólitos da nefazodona é o m-CPP, que é metabolizado via enzima 2D6 do citocromo P450. A elevação dos níveis séricos do m-CPP tem estado associada à agitação disfórica. Por isso, o uso simultâneo de um ISRS e da nefazodona, atual ou recente (antes de o período de intervalo terminar), pode ser mal tolerado por alguns pacientes. A fluoxetina pode contribuir para elevar os níveis do m-CPP por 4 a 5 semanas depois de ser descontinuada, e os outros ISRSs podem ter esse efeito por 1 a 2 semanas após descontinuados. Por essa razão, ela pode ser eficaz, e o ideal é estabelecer um intervalo entre a descontinuação do ISRS e o início da nefazodona. Uma estratégia alternativa é eliminar o período de intervalo, iniciando a nefazodona com dosagens bem baixas (50 a 100 mg/dia)

e realizar a titulação ascendente mais gradualmente depois da descontinuação do ISRS.

Dosagem e administração

O fabricante recomenda que a trazodona seja iniciada com 150 mg/dia e depois tenha sua dosagem aumentada até 600 mg/dia (Tabela 3.5). Nossa experiência é de que o medicamento é totalmente sedativo, e iniciamos os pacientes com 50 mg/dia, aumentando a dosagem até 150 mg/dia por sete dias. Então, a cada semana, aumentamos a dosagem diária em 50 a 75 mg até 300 mg/dia. Em nossa prática, os pacientes respondem a uma dosagem média de 150 a 300 mg/dia.

Por causa da meia-vida curta da trazodona, a dosagem terapêutica no tratamento da depressão é dividida em 2 ou 3 doses ao dia. A maior parte da dose pode ser ingerida na hora de dormir a fim de mitigar a sonolência diurna.

Alguns pesquisadores propuseram que a trazodona possui uma janela terapêutica; como a nortriptilina, os níveis plasmáticos muito altos estão associados a respostas insatisfatórias. Nossa experiência vai ao encontro dessa teoria, e vários estudos sustentam uma correlação entre os níveis plasmáticos e a eficácia (Monteleone e Gnocchi, 1990; Spar, 1987). Níveis plasmáticos do nível sérico da trazodona acima de 650 ng/mL podem ser ideais para a resposta ao antidepressivo. No entanto, outros estudos são necessários para determinar se é válido obter os níveis plasmáticos da trazodona de forma rotineira.

A recomendação do fabricante é iniciar a nefazodona com 100 mg duas vezes ao dia. No entanto, indicamos iniciar com 50 mg, ou menos, duas vezes ao dia e aumentar a dose em 50 mg a cada quatro dias até atingir 200 mg/dia. Dessa forma, a cada semana a dose diária pode ser aumentada em 100 mg até atingir a dose terapêutica. A dosagem mínima terapêutica é de 300 mg/dia, e a maioria dos pacientes precisa de pelo menos 400 mg/dia. Por isso, é aceitável titular a dosagem para 400 mg/dia e manter essa dose por 3 a 4 semanas. Se não for observada resposta, a dosagem pode ser aumentada um pouco mais até o máximo de 600 mg/dia. A dose inicial nos idosos deve ser de 50 mg/dia. Alguns pacientes podem se sentir sedados ou ativados com 100 mg duas vezes ao dia, mas geralmente toleram bem uma dose inicial de 50 mg duas vezes ao dia. Por isso, recentemente passamos a iniciar todos os pacientes com 50 a 100 mg/dia. O fabricante recomenda a dosagem duas vezes ao dia, mas alguns médicos prescrevem o medicamento para administração noturna,

o que é viável desde que os pacientes estejam com nível sérico terapêutico por algumas semanas. A fórmula de liberação prolongada está sendo desenvolvida e permitirá uma dose uma vez ao dia. Entretanto, na época deste trabalho, essa fórmula ainda não estava disponível.

Descontinuação

As síndromes de abstinência parecem raras tanto para a trazodona quanto para a nefazodona, mas há relatos de sua ocorrência. Alguns casos sugeriram que a descontinuação rápida da trazodona pode, ocasionalmente, levar aos sintomas de abstinência, especialmente insônia de rebote (Otani et al., 1994). Assim como os ISRSs, há relatos de parestesia e tontura associadas à descontinuação súbita da nefazodona (Benazzi, 1998; Kotlyar et al., 1999; Lauber, 1999). Por essa razão, de forma geral é prudente reduzir esses medicamentos mais do que retirá-los subitamente. A dose diária total de nefazodona e trazodona pode ser reduzida em 50 a 100 mg a cada semana.

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA (VENLAFAXINA E DULOXETINA)

A venlafaxina (Effexor) (Figura 3.3) é uma feniletilamina liberada para o mercado norte-americano em 1994. Em 1998, ela foi disponibilizada na

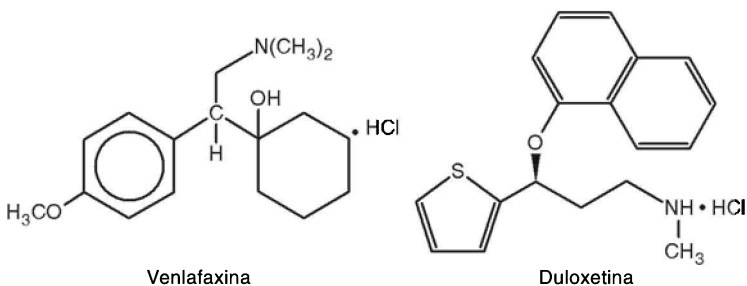


Figura 3.3 Estruturas químicas dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (venlafaxina e duloxetina).

fórmula de liberação prolongada (Effexor XR), para administração uma vez ao dia. Com a indicação da FDA para o tratamento da depressão, a venlafaxina de liberação prolongada tornou-se o primeiro antidepressivo aprovado para a abordagem terapêutica do TAG e também foi liberada para a fobia social. Nos últimos anos, a venlafaxina cresceu em popularidade como um fármaco com eficácia e mecanismo de ação similares àqueles dos ADTs, sem o ônus da segurança ou dos efeitos colaterais destes.

A duloxetina (Cymbalta) é um IRSN e foi liberada em 2004 depois de uma longa espera. Assim como a venlafaxina, ela possui pouca afinidade por outros receptores neurotransmissores, como os muscarínicos ou histamínicos. Entretanto, é um inibidor da recaptação da noradrenalina (IRN) relativamente mais potente do que a venlafaxina. Se essa maior potência significa maior eficácia ainda é um fato desconhecido. Inicialmente, vemos a duloxetina como um antidepressivo de primeira linha para os pacientes depressivos que apresentam co-morbidades, como dor ou incontinência urinária por estresse. Também faz sentido a duloxetina ser agente de primeira linha para os pacientes com depressões graves, incluindo aquelas dos subtipos melancólico e psicótico. Acreditamos que ela desempenhará um papel importante no tratamento da depressão resistente. Com o passar do tempo, a venlafaxina e a duloxetina também podem se tornar os agentes de primeira linha para a depressão menos grave.

Um terceiro ISRS, o milnacipram, ainda está em processo de estudo nos EUA para o tratamento da fibromialgia. Estudos estrangeiros documentaram a eficácia do milnacipram na depressão. Embora outros medicamentos estejam em estudo para o tratamento da fibromialgia, o milnacipram é o último entre os que estão em desenvolvimento e o mais provável de garantir a primeira aprovação da FDA para essa condição.

Efeitos farmacológicos

De forma distinta dos ISRSs, os efeitos potentes do bloqueio da serotonina da venlafaxina são complementados pelos efeitos leves a moderados da recaptação da noradrenalina. Em oposição, a duloxetina é um inibidor potente da recaptação de serotonina e adrenalina. Várias outras propriedades farmacológicas distinguem os IRSNs. Por exemplo, eles promovem uma rápida regulação descendente da cAMP (adenosina monofosfato cíclico) acoplada ao receptor β -adrenérgico. Esse efeito pode estar correlacionado com o início antecipado de ação dos IRSNs, como alguns es-

tudos *pré-marketing* sugeriram. A venlafaxina também se liga mais fracamente à proteína (27%) do que outros antidepressivos; essa ligação fraca pode diminuir a probabilidade de deslocamento de fármacos ligados firmemente, como a warfarina e a fenitoína. A venlafaxina compartilha com o citalopram e o escitalopram um potencial muito baixo para interações farmacocinéticas, porque ela não é um inibidor potente de quaisquer das enzimas hepáticas do sistema citocromo P450.

Indicações

Os IRSNs provaram ser eficazes no tratamento de pacientes ambulatoriais com depressão maior e hospitalizados com melancolia. Em virtude dos contínuos debates sobre a eficácia dos ISRSs nos pacientes hospitalizados com depressão grave, os IRSNs parecem ser uma alternativa segura e eficaz para os ADTs no tratamento dos indivíduos melancólicos. Em um estudo, a venlafaxina demonstrou ser acentuadamente mais eficaz do que a fluoxetina no tratamento de pacientes hospitalizados melancólicos (Clerc et al., 1994). Além disso, mostrou-se eficaz em 35% do pacientes com depressão refratária ao tratamento (Nierenber et al., 1994).

Embora, de forma geral, seja difícil demonstrar seguramente as diferenças entre os ISRSs e a venlafaxina, observam-se, nas taxas gerais de resposta dos estudos individuais, algumas diferenças nas taxas gerais de remissão. Por isso, uma redução de 50% na pontuação de uma escala de aferição-padrão, como a HDRS (uma medida-padrão de eficácia nos estudos de antidepressivos), pode não refletir diferenças nas taxas de remissão em determinado ensaio com antidepressivo de 6 a 8 semanas. Uma metanálise indicou que a venlafaxina apresentava maior probabilidade de produzir a remissão dos sintomas do que os ADTs e os ISRSs (Einarson et al., 1999). Em uma metanálise realizada por Thase e colaboradores (2001), foi concluído que a venlafaxina era significativamente mais eficaz do que os ISRSs na promoção da remissão. Conforme dito anteriormente, uma metanálise mais recente indicou que a venlafaxina pode ser mais efetiva do que a fluoxetina, mas não do que outros ISRSs (Nemeroff et al., 2003).

Assim como a venlafaxina, a duloxetina demonstra ser um antidepressivo eficaz e pode ser mais efetiva em algumas aferições do que os ISRSs. Vários estudos duplos-cegos demonstram a eficácia da duloxetina, especialmente na obtenção da remissão dos sintomas depressivos em relação ao placebo. Em um ensaio de nove semanas, a duloxetina de 60 mg foi administrada uma vez ao dia e comparada ao placebo no tratamento

de pacientes com depressão maior. Ao final das nove semanas, 44% dos 123 pacientes tratados com duloxetina obtiveram a remissão, contra apenas 16% dos 122 pacientes que receberam placebo (Derke et al., 2002). Em um segundo ensaio de oito semanas, 173 pacientes foram randomizados para tratamento com duloxetina até 120 mg/dia, com fluoxetina 20 mg/dia ou com placebo. A duloxetina demonstrou maior probabilidade de produzir resposta e remissão do que a fluoxetina e o placebo (Goldstein et al., 2002).

Uma segunda indicação da FDA em relação ao Effexor XR é para o tratamento do TAG. Todos os cinco ensaios controlados de Effexor XR no tratamento do TAG, até o momento, relataram que esse medicamento foi superior ao placebo e, às vezes, a fármacos como a bupiriona (Davidson et al., 1999; Diaz-Martinez et al., 1998). Alguns estudos indicaram que doses relativamente baixas de Effexor XR (75 a 150 mg/dia) são eficazes no tratamento do TAG, e a maioria dos pacientes obtém algum benefício dentro de duas semanas, com melhora adicional geralmente observada nas próximas seis semanas de farmacoterapia. Estudos abertos de seis meses relataram maior eficácia significativa do Effexor XR sobre o placebo, com melhora contínua de muitos pacientes após as respostas agudas (Gelenberg et al., 2000). A venlafaxina está aprovada para o tratamento da fobia social (Altamura et al., 1999; Lenderking et al., 1999). Ela também demonstra alguma eficácia no tratamento do TEPT, incluindo aquele que não respondeu a um ISRS (Hamner e Frueh, 1998). A eficácia da duloxetina no tratamento dos transtornos de ansiedade não está totalmente estabelecida, mas espera-se que ela seja eficaz na abordagem terapêutica dos mesmos tipos de transtorno de ansiedade que a venlafaxina. Entretanto, os efeitos noradrenérgicos da duloxetina podem ser difíceis de ser tolerados por alguns pacientes ansiosos.

A venlafaxina foi aprovada para o tratamento da fobia social em 2003. Assim como acontece com os ISRSs, seus efeitos na fobia social podem ser, pelo menos, tão extensos quanto seus efeitos na depressão e no TAG.

Uma vez que o mecanismo de ação dos IRSNs é similar ao dos ADTs, aqueles também são eficazes no tratamento de algumas condições dolorosas. A venlafaxina foi estudada no tratamento da dor neuropática, da fibromialgia e de outras condições dolorosas crônicas (Davis e Smith, 1999; Kiayias et al., 2000; Pernia et al., 2000), demonstrando ser tão eficaz quanto os ADTs e superior aos ISRSs para a dor crônica. Normalmente, são necessárias doses acima de 150 mg/dia. A duloxetina também demonstra eficácia no tratamento de alguns sintomas somáticos e dolorosos. Em um estudo realizado por Detke e colaboradores (2002), os pacientes tratados com duloxetina não apresentaram melhora na sua depressão,

mas demonstraram redução significativa na dor do ombro e das costas e na dor que interferia com suas atividades diárias. É provável que, como os ADTs, a melhora da dor seja independente da melhora da depressão. Na verdade, estudos da duloxetina no tratamento da neuropatia diabética mostram benefícios claros, e ela foi aprovada para tal condição logo após ter sido liberada para a intervenção terapêutica da depressão. Também é relatado que a duloxetina é efetiva no tratamento da fibromialgia.

Os IRSNs estão sendo estudados para uso em outros transtornos. Por exemplo, uma série de estudos sugere que a venlafaxina pode ser eficaz no tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) tanto na infância quanto na vida adulta, em doses de 150 a 300 mg/dia. Assim como outros antidepressivos que são eficazes no TDAH, incluindo a desipramina e a bupropiona, a venlafaxina não tem as desvantagens de medicamentos como o metilfenidato, que apresentam algum potencial para abuso e requerem fórmulas triplicadas da Drug Enforcement Administration.

A duloxetina também pode ser valiosa no tratamento da incontinência urinária de estresse. Na verdade, está aprovada fora dos EUA para a abordagem desse tipo de incontinência. Em um ensaio de grande porte, envolvendo 533 mulheres, a duloxetina nas dosagens de 20 a 80 mg/dia foi superior ao placebo na redução da frequência dos episódios de incontinência. Os pacientes tratados com duloxetina apresentaram uma redução de até 64% nos episódios de incontinência, enquanto os indivíduos tratados com placebo obtiveram a redução de 41% (Norton et al., 2002). As diferenças do placebo foram igualmente maiores nos pacientes que tinham alta frequência basal de episódios de incontinência.

Efeitos colaterais

Os IRSNs compartilham muitos dos efeitos colaterais dos ISRSs. Por exemplo, os efeitos colaterais GI são comuns com os IRSNs. Na verdade, a duloxetina e a venlafaxina podem apresentar uma propensão um pouco maior para causar náuseas do que alguns dos ISRSs. Assim como acontece com os ISRSs, a adaptação a esses efeitos colaterais ocorre rapidamente, nas primeiras 2 a 3 semanas de terapia. Embora alguns estudos antigos tenham sugerido uma taxa mais baixa de efeitos colaterais sexuais com a duloxetina do que com os ISRSs, consideramos esses dados duvidosos. Qualquer inibidor potente da recaptação da serotonina pode causar efeitos colaterais sexuais, e ambos os IRSNs são potencialmente serotoninérgicos. Não é provável que os efeitos noradrenérgicos do fármaco mitiguem os efeitos colaterais sexuais dependentes da serotonina.

Um efeito colateral da venlafaxina que difere daqueles dos ISRSs é a hipertensão surgida durante o tratamento. Esse efeito colateral noradrenergicamente mediado ocorre em cerca de 5% dos pacientes, com dosagens de venlafaxina (de liberação rápida) abaixo de 200 mg/dia, e em 13% dos indivíduos com dosagens de venlafaxina acima de 300 mg/dia. Normalmente, o aumento na pressão arterial é modesto; o aumento médio na pressão sanguínea diastólica é de 5 a 7 mmHg com venlafaxina em doses altas e cerca de 2 mmHg com duloxetine. Entretanto, é importante monitorar a pressão arterial, especialmente nos dois primeiros meses de tratamento com doses mais altas, sobretudo com a venlafaxina de liberação rápida. Observamos pacientes com um aumento na pressão arterial de 20 a 30 mmHg. Em geral, existe uma pequena evidência de que a hipertensão preexistente predispõe um paciente a elevações maiores na pressão arterial com a adição da venlafaxina (Thase, 1998). Normalmente, a redução da dose é de grande auxílio. Se isso não for possível, os médicos devem considerar a adição de um β -bloqueador ou de um α -bloqueador. A impressão é de que a hipertensão é menos problemática com a fórmula de liberação prolongada, talvez refletindo doses diárias totais mais baixas ou ausência de efeitos do pico.

Um efeito colateral menos comum relatado com a venlafaxina é a síncope. Ela pode refletir um efeito do canal de Na em indivíduos geneticamente suscetíveis. Se a síncope ocorrer, o medicamento deve ser trocado para um outro de classe diferente dos IRSNs.

Os efeitos noradrenérgicos mais potentes da duloxetine também resultam em uma variedade de efeitos colaterais do tipo anticolinérgicos, incluindo boca seca, constipação e retenção urinária. Pacientes idosos do sexo masculino podem ser particularmente suscetíveis à retenção urinária e, portanto, devem ser monitorados.

Overdose

Overdoses fatais com venlafaxina, assim como com os ISRSs, são muito raras, mas ocasionalmente relatadas. Como acontece com os ISRSs, overdoses moderadas, abaixo de 30 vezes a dose diária, tendem a estar mais associadas ao desconforto GI do que a outros sintomas. Normalmente, a lavagem gástrica é eficaz nesses casos moderados de overdose. Overdoses mais substanciais, envolvendo 10 g ou mais resultam, às vezes, em convulsões (Bhattacharjee et al., 2001; Gittelman e Kirby, 1993; Mainie et al., 2001) e síndrome serotoninérgica (Spiller et al., 1994). No Reino Unido, existe uma preocupação considerável em relação à margem de segurança da venlafaxina nas overdoses (Buckley e McManus, 2002). Re-

centemente, um aviso sobre o risco de letalidade na *overdose* foi incluído na bula da embalagem do fármaco; o mecanismo não está claro. Até hoje, não há relatos de *overdoses* fatais com duloxetina. Doses até 1.200 mg são tratadas com lavagem e cuidados médicos-padrão.

Interações medicamentosas

Os IRSNs podem precipitar uma síndrome serotoninérgica quando usados com IMAOs, portanto essa combinação é contra-indicada. Similarmente, deve haver o intervalo de duas semanas sem medicamento depois da descontinuação do IMAO, antes de iniciar um IRSN. Em virtude de a venlafaxina ter uma meia-vida curta (5 horas para venlafaxina e 11 horas para seu metabólito mais importante, o *O*-desmetilvenlafaxina), uma semana de intervalo é suficiente antes de iniciar um IMAO.

A venlafaxina e a duloxetina são inibidores fracos do citocromo P450 2D6. Assim como o citalopram e o escitalopram, os IRSNs não demonstram ser inibidores potentes de outras enzimas hepáticas. Entretanto, tanto a duloxetina quanto a venlafaxina são metabolizadas pela enzima 2D6 e, em algum grau, também pela enzima 1A2. Por essa razão, a cimetidina, a paroxetina ou outros medicamentos que inibem o metabolismo da enzima 2D6 causam uma elevação mais acentuada na pressão arterial ou outros efeitos colaterais. A venlafaxina pode elevar os níveis sanguíneos do haloperidol, mas isso não é mediado por um efeito nas enzimas 1A2 e 2D6. É provável que seja um efeito na excreção.

Dosagem e administração

O fabricante recomenda que a fórmula de liberação prolongada da venlafaxina (Effexor XR) seja iniciada com 37,5 mg. Dessa maneira, as doses podem ser aumentadas em 37,5 mg a cada três dias ou em 75 mg semanalmente até atingir a dosagem de 150 mg/dia. Além disso, os aumentos devem ser de no máximo 75 mg por semana. Embora o fabricante sugira que idosos não precisam iniciar com uma dose mais baixa, muitos psiquiatras geriátricos observaram que a dosagem inicial de 37,5 mg/dia é mais bem tolerada. O aumento da dose deve ser gradual. Para a venlafaxina na fórmula de liberação prolongada, a dosagem máxima recomendada é de 225 mg/dia; para a fórmula de liberação rápida, de 375 mg/dia. Orientamos usar a fórmula de liberação prolongada. A maioria dos pacientes

ambulatoriais depressivos demonstra responder a dosagens na faixa de 75 a 225 mg/dia. Portanto, se nenhuma resposta for observada com a dose inicial por duas semanas, a dosagem pode ser titulada ascendentemente em incrementos de 37,5 mg a cada três dias ou conforme a tolerância. Nos estudos de *pré-marketing*, algumas vezes, a dosagem foi aumentada rapidamente até a dose máxima, na primeira semana de tratamento. Essa rápida titulação esteve associada, em alguns casos, a um início de ação mais rápido, mas também foi insatisfatoriamente tolerada em muitos casos. A venlafaxina não apresenta uma curva dose-resposta linear, e dosagens mais altas estão associadas a respostas melhores (bem como a efeitos colaterais mais acentuados). Pacientes hospitalizados com depressão melancólica e aqueles com depressão refratária a outros tratamentos geralmente precisam de doses aproximadas da dosagem máxima de 375 mg/dia (para a fórmula de liberação rápida) administradas de forma dividida. De vez em quando, empregamos dosagens bem altas (450 a 600 mg/dia) sem problemas.

Tentamos uma série de doses de duloxetina nos ensaios clínicos. De modo geral, a abordagem de iniciar a duloxetina com 30 mg pela manhã junto com alimentos foi bastante razoável. Depois de 3 a 7 dias, aumentamos a dose para 60 mg/dia. Alguns pacientes apresentaram náuseas com 30 mg duas vezes ao dia, mas a maioria tolerou 60 mg uma vez ao dia. É sensato manter a dosagem em 60 mg/dia por quatro semanas antes de elevá-la para 90 mg/dia e depois para 120 mg/dia em doses divididas; entretanto, doses acima de 60 mg/dia não são necessariamente mais eficazes.

Um estudo recente comparou a venlafaxina (de liberação rápida) com a duloxetina em um tratamento da depressão maior. As doses iniciais foram de 75 mg/dia para a venlafaxina e de 60 mg/dia para a duloxetina. Em relação aos abandonos devido aos efeitos colaterais, a taxa da duloxetina foi o dobro da taxa da venlafaxina. Esses dados sugerem que 30 mg/dia de duloxetina equivalem a 75 mg/dia de venlafaxina. Dados não publicados do laboratório Lilly indicam que os efeitos colaterais da duloxetina são reduzidos consideravelmente quando ela é administrada com alimentos.

Descontinuação

A meia-vida relativamente curta da venlafaxina pode predispor os pacientes ao aumento do risco de sintomas de abstinência quando o fármaco

é descontinuado subitamente (Boyd, 1998; Dallal e Chouinard, 1998; Macbeth e Rajagopalan, 1998). Tontura significativa foi relatada com a descontinuação rápida, assim como parestesia e os típicos sintomas de abstinência de ISRS. Por isso, o fabricante recomenda a diminuição da dose de qualquer paciente que esteja recebendo o medicamento por mais de sete dias. Para os indivíduos que usam a venlafaxina há mais de duas semanas, uma redução gradual por, pelo menos, duas semanas é aconselhável; para determinados pacientes pode ser necessário um período de quatro semanas ou mais. Reduzir a dosagem em 37,5 mg a cada três dias ou em 75 mg semanalmente evita os sintomas de abstinência em muitos pacientes. Também é eficaz a troca para sertralina (Luckhaus e Jacob, 2001) ou o suplemento do antiemético ondansetron (Raby, 1998). Em estudos duplos-cegos de duloxetina, a descontinuação rápida esteve associada aos sintomas esperados. Por isso, uma escala de redução gradual para esse agente deve ser adotada rotineiramente.

ANTIDEPRESSIVO COMBINADO NORADRENÉRGICO E DOPAMINÉRGICO (BUPROPIONA)

A bupropiona (Wellbutrin) é um antidepressivo unicíclico (Figura 3.4), cuja liberação ficou pendente, em 1986, devido à avaliação do risco de induzir convulsões. Ela não foi liberada até meados de 1989, quando ficou claro que o aumento no risco de convulsão estava relacionado à dosagem e que tendia a ocorrer em populações específicas. Em 1998, a bupropiona foi disponibilizada na fórmula de liberação sustentada (Wellbutrin SR), que possibilita a administração duas vezes ao dia e também demonstra reduzir o risco de convulsões associado aos ISRSs. Em

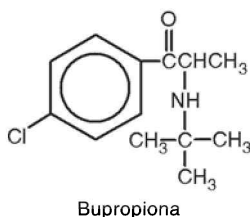


Figura 3.4 Estrutura química da bupropiona.

2003, foi disponibilizada na fórmula de liberação prolongada (Wellbutrin XL) para administração uma vez ao dia.

Efeitos farmacológicos

A bupropiona não é um bloqueador da recaptação da serotonina e não inibe a monoaminoxidase. Seu modo bioquímico de ação não está completamente compreendido. Havia a hipótese de que ela agisse via bloqueio da recaptação da dopamina; entretanto, seus efeitos de potencialização da dopamina em animais parecem ocorrer em doses e níveis sanguíneos altos, muito acima daqueles normalmente usados em humanos. As propriedades de bloqueio da recaptação da dopamina da bupropiona são, em ordem de grandeza, menores do que aquelas da sertralina. Em um estudo, quando os efeitos da dopamina foram demonstrados em humanos, eles pareceram estar muito mais relacionados a possíveis reações psicóticas ao fármaco do que às suas respostas ao antidepressivo. Entretanto, os efeitos dopaminérgicos podem ser importantes, porque os níveis plasmáticos do ácido homovanílico, o metabólito primário da dopamina, diminuem nos pacientes responsivos à bupropiona, mas não naqueles que não respondem a ela (Golden et al., 1988).

Há alguns anos, os efeitos noradrenérgicos da bupropiona tornaram-se bastante evidentes. O principal metabólito ativo da bupropiona, o hidroxibupropiona, não demonstra bloquear a recaptação da noradrenalina em ratos. Estudos mais antigos, envolvendo camundongos, não demonstraram qualquer efeito na noradrenalina, mas essa espécie metaboliza o medicamento de forma diferente. Evidências indiretas de efeito na atividade noradrenérgica também constam nos dados que demonstram que o fármaco reduz a excreção dos metabólitos da noradrenalina por 24 horas.

Indicações

A bupropiona demonstra eficácia em muitos tipos de depressão, tanto nos pacientes ambulatoriais com depressão de leve a moderada quanto nos hospitalizados com depressão mais grave. O fármaco parece seguro para pacientes cardíacos depressivos. Há relatos de que o medicamento apresenta uma menor probabilidade de produzir mania ou ciclagem rápida, mesmo assim podem ocorrer episódios de mania. De forma oposta, a bupropiona é relatada como um não-indutor de ciclagem rápida nos pa-

cientes com transtorno bipolar. Uma vez que não foram realizadas comparações cabeça a cabeça da bupropiona com outros antidepressivos no tratamento da depressão bipolar, é difícil avaliar totalmente a propensão desse medicamento em induzir a mania em relação àquela de outros agentes. Portanto, para o tratamento da depressão bipolar, a bupropiona é um agente de primeira linha aceitável para adição aos estabilizadores do humor.

A segunda indicação da FDA para a bupropiona é para a cessação do tabagismo. Dois ensaios clínicos controlados indicaram que a fórmula de liberação sustentada da bupropiona (que também é comercializada com o nome de Zyban), administrada em uma dose de 300 mg/dia, ajuda na eliminação do tabagismo (Goldstein, 1998). Mais de 3.000 pacientes foram estudados em um ensaio clínico da fórmula de liberação sustentada da bupropiona no tratamento da cessação do tabagismo. Assim como na abordagem terapêutica da depressão, os benefícios da bupropiona de liberação sustentada não são imediatos e levam várias semanas, ou mais, para tornarem-se evidentes. Depois de sete semanas de tratamento, o dobro dos pacientes usando bupropiona na dosagem de 300 mg/dia (36%) ficou abstinente da nicotina em relação aos indivíduos que receberam placebo (17%). Em 26 semanas de acompanhamento, apenas 19% dos pacientes tratados com bupropiona e 11% daqueles tratados com placebo permaneceram abstinentes do tabagismo. Esses resultados espelham aqueles normalmente observados nos estudos de eliminação do tabagismo com compostos de nicotina. Em um recente estudo, relatamos que a bupropiona não foi melhor do que o placebo para a obtenção da abstinência do tabagismo em adolescentes. Entretanto, a bupropiona pareceu reduzir significativamente o uso da nicotina (Killen et al., 2004). O fármaco está sendo estudado para a supressão do apetite.

A mais recente indicação para a bupropiona é no tratamento do transtorno afetivo sazonal (TAS). Esse tipo de transtorno tem sido historicamente tratado com fototerapia, antidepressivos e estabilizadores do humor. Entretanto, não houve qualquer terapia aprovada pela FDA para o TAS até a aprovação da bupropiona XL. Estudos sugerem iniciar o tratamento com bupropiona enquanto os pacientes estão bem; o medicamento parece prevenir a recaída e o tempo de início dos sintomas do novo episódio depressivo, quando comparado ao placebo (Modell et al., 2005). Uma vez que alguns pacientes com TAS podem apresentar uma doença do espectro bipolar, notamos que um estabilizador do humor, como a lamotrigina ou o lítio, também pode ser eficaz, embora existam poucos dados empíricos sobre o uso dessa classe de medicamentos.

Outro uso bastante comum da bupropiona é no tratamento do TDAH. A bupropiona demonstra eficácia na abordagem do TDAH tanto em adul-

tos quanto em crianças (Cantwell, 1998). Em virtude de ser metabolizada em uma série de produtos do tipo anfetamina, ela parece ser uma alternativa segura para os estimulantes no tratamento desse transtorno. Nos adolescentes que apresentam problemas co-mórbidos de abuso de substâncias, a bupropiona pode ser o tratamento de primeira linha (Riggs et al., 1998).

Dois importantes empregos da bupropiona são como auxiliar no tratamento com ISRS para intensificar o efeito do antidepressivo e como agente para contrabalançar os efeitos colaterais sexuais dos ISRSs. A bupropiona aparenta intensificar os efeitos antidepressivos do ISRS e, geralmente, é menos complicada de usar do que o lítio e os suplementos tireoidianos. O estudo STAR*D revelou que a bupropiona adicionada a um ISRS foi eficaz, mas não foi mais efetiva do que um ensaio não-randomizado paralelo em que a bupropiona foi acrescida (Trivedi et al., 2006). (O aumento da bupropiona é discutido com mais detalhes no Capítulo 9.)

De todos os antidepressivos, a bupropiona é a única que, provavelmente, não seja eficaz no tratamento dos transtornos de ansiedade. Um estudo-piloto de bupropiona no tratamento do transtorno de pânico revelou achados negativos (Sheehan et al., 1983). Segundo nosso conhecimento, nenhum estudo recente examinou a eficácia da bupropiona no tratamento do transtorno de pânico. Muitos pacientes ansiosos acham a bupropiona muito ativadora e preferem outros agentes.

É provável que o metabolismo da bupropiona dependa de uma série de enzimas hepáticas; entretanto, as interações com os ISRSs podem ser menos problemáticas do que pensávamos. Mesmo assim, existe pelo menos um relato de caso de convulsão associada à combinação da fluoxetina com a bupropiona.

Efeitos colaterais

A bupropiona apresenta um perfil de efeito colateral favorável, em parte por causa da sua baixa afinidade pelos receptores muscarínicos, α -adrenérgicos e histamínicos. Os únicos efeitos colaterais da bupropiona de liberação sustentada que ocorreram com maior frequência do que com o placebo, nos ensaios clínicos de 100 a 300 mg/dia, certamente foram a insônia, a boca seca e os tremores. A insônia é mais bem controlada mudando a dose noturna para o final da tarde. Aconselha-se um intervalo de pelo menos oito horas entre a dose da manhã e a da noite.

A bupropiona não induz hipotensão ortostática nem estimula o apetite. Alguns pesquisadores afirmam que ela pode ser especialmente efi-

caz nos pacientes que ganham peso durante o uso de outros agentes. Existem relatos de pacientes com disfunção sexual usando outros antidepressivos que obtêm melhora de tal condição ao serem tratados com a bupropiona. Novamente, o fármaco foi relatado como neutralizador da disfunção sexual induzida pelo ISRS.

As convulsões com a fórmula de liberação rápida do medicamento são relatadas na proporção de 4 para 1.000 em dosagens abaixo de 450 mg/dia; acima dessa dosagem esse risco aumenta para a proporção de 4 para 100. A fórmula de liberação sustentada, que suplantou vantajosamente a de liberação rápida, parece causar risco de convulsão na proporção de 1 para 1.000 pacientes, em dosagens abaixo de 400 mg/dia. Esse risco é similar àquele associado à maioria dos antidepressivos. O risco de convulsão parece aumentar nos pacientes com história anterior de transtornos convulsivos, lesões cerebrais, bulimia e anorexia. O uso concomitante de álcool, estimulantes ou cocaína aumenta o risco de convulsões para tais pacientes. O fabricante também adverte que doses únicas do medicamento nunca devem exceder 150 mg para a fórmula de liberação rápida, e 200 mg para a de liberação sustentada. A fórmula de liberação prolongada (XL) pode ser consumida em uma dose única de até 450 mg.

Overdose

A bupropiona é relativamente segura na *overdose*. Entretanto, há casos de suicídio consumado com bupropiona isolada (Rohrig e Ray, 1992). Em alguns casos, os pacientes com *overdose* de bupropiona apresentaram complicações neurológicas significativas, incluindo convulsões e estado de mal epilético (Spiller et al., 1994; Storrow, 1994). Por isso, deve haver cautela na prescrição de grandes suprimentos de bupropiona para indivíduos suicidas.

Interações medicamentosas

Interações medicamentosas graves são raras com a bupropiona. Ela é metabolizada pela enzima 2B6 do citocromo P450, responsável pela metabolização de poucos fármacos (orfenadrina e ciclosfosfamida). Por isso, potenciais interações farmacocinéticas com outros antidepressivos ou medicamentos em geral são improváveis.

Qualquer agente que reduza o limiar convulsivo deve ser usado criteriosamente com a bupropiona. Medicamentos como clozapina, teo-

filina e clomipramina devem ser empregados com cuidado ou evitados com a bupropiona. Da mesma forma que é prudente evitar o uso de bupropiona nos pacientes que são dependentes de álcool ou benzodiazepínicos, já que a descontinuação súbita dessas substâncias, no contexto do uso concomitante da bupropiona, pode aumentar o risco de convulsão.

O uso de um IMAO e bupropiona é contra-indicado. Parece haver um aumento do risco de toxicidade geral com fenelzina e bupropiona e um risco maior de crises hipertensivas.

Dosagem e administração

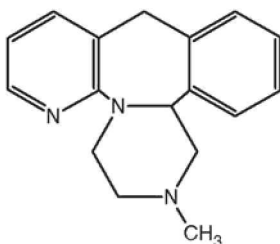
A bupropiona tem uma faixa de dosagem usual relativamente ampla (de 200 a 450 mg/dia). A faixa da dosagem média ideal, segundo nossas experiências, tem sido de 300 a 400 mg/dia. A bupropiona está disponível em fórmulas de liberação rápida (comprimidos de 75 e 100 mg); de liberação sustentada (Wellbutrin SR) (comprimidos de 100, 150 e 200 mg) administrada duas vezes ao dia; e em uma fórmula de liberação prolongada para administração uma vez ao dia (comprimidos de 150 e 300 mg).

MIRTAZAPINA

A mirtazapina (Remeron), liberada nos EUA em 1996, está quimicamente relacionada à mianserina, um agente utilizado há vários anos na Europa. A mirtazapina foi aprovada pela FDA para o tratamento da depressão, mas parece ser eficaz em outros transtornos. Embora não tenha estado entre os antidepressivos mais populares durante os últimos anos de 1990, ela estabeleceu nichos importantes na prática clínica.

Efeitos farmacológicos

A mirtazapina apresenta uma estrutura química tetracíclica (Figura 3.5), mas não está relacionada aos ADTs. Seu mecanismo de ação é totalmente singular entre os antidepressivos disponíveis. Ela parece ser um antagonista dos receptores centrais pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos. Como bloqueador do receptor α_2 -adrenérgico, a mirtazapina age aumentando a liberação da noradrenalina. O aumento do tônus noradrenérgico resulta em rápida elevação dos níveis sinápticos da serotonina, por meio da mobilização da sua liberação secundária à estimulação dos receptores α_1 -adre-



Mirtazapina

Figura 3.5 Estrutura química da mirtazapina.

nérgicos nos corpos celulares. A mirtazapina também bloqueia os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃. Ela não é um receptor específico da recaptação de qualquer neurotransmissor monoamina. Entretanto, parece ser um potente antagonista dos receptores H₁ – uma característica que confere alguns dos efeitos colaterais mais problemáticos do medicamento. A mirtazapina não possui efeitos anticolinérgicos significativos e não bloqueia de forma considerável os receptores α -adrenérgicos pós-sinápticos. Assim, de modo geral, a hipotensão postural não está associada ao uso da mirtazapina.

Esse medicamento está disponível em comprimidos de 7,5, 15, 30 e 45 mg. A fórmula orodispersível, que se desfaz rapidamente (Remeron SolTabs), está liberada.

A mirtazapina é bem absorvida no trato GI e extensivamente metabolizada em, pelo menos, quatro produtos ativos. Cada um desses metabólitos, incluindo o mais comum, o desmetilmirtazapina, é menos ativo do que o medicamento original. A mirtazapina é metabolizada pelas enzimas 2D6, 3A3/4 e 1A2 do citocromo P450, mas não é um indutor nem um inibidor dessas enzimas hepáticas (Fawcett e Barkin, 1998). Por isso, pode ser administrada seguramente com outros agentes psicotrópicos.

Indicações

Em ensaios *pré-marketing* de mirtazapina, que envolveram milhares de pacientes, o medicamento demonstrou ser tão eficaz quanto os ADTs amitriptilina e clomipramina. Tanto os pacientes ambulatoriais com depressão mais leve quanto os hospitalizados com depressão mais grave

responderam a esse medicamento. Comparada com a trazodona, a mirtazapina demonstrou ser superior no tratamento de pacientes hospitalizados com depressão (van Moffaert et al., 1995). Também foi estudada no tratamento da depressão breve recorrente, que satisfaz todos os critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) para depressão maior, exceto para o critério tempo. A depressão breve dura menos de duas semanas, mas tende a recorrer muitas vezes durante o curso de um ano. A mirtazapina em doses baixas demonstra, com base em relatos de casos, tratar efetivamente esses episódios depressivos (Stamenkovic et al., 1998). Outros subtipos de depressão, incluindo a atípica e a sazonal, também podem ser responsivos à mirtazapina (Falkai, 1999).

Estudos mais recentes compararam a mirtazapina diretamente com ISRSs no tratamento da depressão (Fava et al., 2001; Leiononen et al., 1999; Quitkin et al., 2001; Wheatley et al., 1998). A mirtazapina foi relatada como sendo comparável em eficácia à fluoxetina, à paroxetina e ao citalopram, e em cada estudo foi levemente mais eficaz, mas tal eficácia, no entanto, foi considerada insignificante. Comparada com ISRSs, a mirtazapina pode produzir efeitos ansiolíticos e antidepressivos mais rápidos (Thompson, 1999). Os efeitos antidepressivos e ansiolíticos da mirtazapina, em contraste ao citalopram e à paroxetina, são, às vezes, observados na segunda semana. Uma metanálise realizada por Thase (2003) revelou que a mirtazapina foi significativamente mais eficaz do que os ISRSs.

Uma vez que a mirtazapina, com sua maior propensão para sedação e ganho de peso, é geralmente usada depois de ISRSs, o estudo STAR*D avaliou a sua utilidade para a obtenção da remissão depois da falta de sucesso em dois ensaios (Fava et al., 2006b). Esse medicamento foi tão eficaz (ou ineficaz) quanto a nortriptilina na obtenção da remissão depois de duas tentativas de tratamento sem sucesso com antidepressivo. A taxa de remissão para a mirtazapina na escala HDRS nessa última fase do estudo foi de apenas 8%.

Além disso, a taxa de abandono devido aos efeitos adversos com mirtazapina demonstrou ser habitualmente similar àquela com ISRSs.

Relatamos um estudo que compara paroxetina e mirtazapina em pacientes geriátricos depressivos (Schatzberg et al., 2002). A mirtazapina esteve associada a resposta significativamente precoce e a bem menos abandonos devido a efeitos adversos do que a paroxetina.

Dados preliminares de estudos abertos sugerem que a mirtazapina pode ser eficaz na maioria dos transtornos de ansiedade responsivos aos ISRSs ou à venlafaxina. Por exemplo, a mirtazapina pode ser efetiva no tratamento do transtorno de pânico, com ou sem depressão concomitante (Carpenter et al., 1999b). Pacientes com depressão e TAG co-mórbido

aparentam melhorar com mirtazapina em dosagens de 15 a 45 mg/dia (Goodnick et al., 1999). Estudos-piloto de mirtazapina para TEPT também parecem promissores (Connor et al., 1999).

Outro uso em potencial para a mirtazapina é na potencialização dos efeitos antidepressivos. Por causa do seu baixo risco para interações farmacocinéticas, a mirtazapina deve proporcionar relativa facilidade de combinação com muitos antidepressivos. O medicamento, com sua farmacologia complexa, pode complementar os antidepressivos que agem mais especificamente. Dados preliminares mostram que a mirtazapina potencializa efetivamente os ISRSs (Carpenter et al., 1999a). No estudo STAR*D, a combinação de mirtazapina (dosagem média = 36 mg/dia) com venlafaxina (dosagem média = 21 mg/dia) resultou em respostas no nível de remissão em exatamente 13% dos pacientes que falharam em três ensaios consecutivos (McGrath et al., 2006). Esse resultado foi similar à taxa de remissão para a tranilcipromina nos pacientes que falharam em três ensaios. Entretanto, a combinação de venlafaxina e mirtazapina foi mais bem tolerada do que a tranilcipromina.

A mirtazapina foi relatada como auxiliar na reversão dos efeitos colaterais sexuais induzidos por ISRS, mas um dos últimos ensaios duplos-cegos não demonstrou benefícios da mirtazapina no tratamento desses efeitos (Michelson et al., 2000). Além disso, o medicamento foi relatado como benéfico na melhora dos sintomas negativos na esquizofrenia (Berk et al., 2001) e na melhora dos sintomas extrapiramidais induzidos por antipsicótico.

Efeitos colaterais

De modo geral, a mirtazapina demonstra boa tolerância nos estudos clínicos. Os efeitos colaterais mais comuns são: boca seca, sedação, sonolência e ganho de peso. Mais da metade de todos os pacientes tratados com mirtazapina *versus* menos de 20% dos pacientes tratados com placebo experimentou sonolência. A sonolência é mais evidente em doses mais baixas do que em mais altas, porque os efeitos anti-histamínicos predominam em relação aos efeitos noradrenérgicos ou serotoninérgicos nas dosagens abaixo de 15 mg/dia. Por isso, em oposição à sedação, uma dosagem inicial de 30 mg/dia em geral é melhor e normalmente não é mais mal tolerada do que a dosagem de 7,5 mg/dia. Um ensaio europeu comparou a mirtazapina em dosagens de 15 mg/dia e de 30 mg/dia e não encontrou diferenças na sedação entre os dois grupos.

O ganho de peso e o aumento do apetite são problemas evidentes para alguns pacientes sob uso de mirtazapina. Em ensaios de curto pra-

zo, de 6 a 12 semanas, cerca de 20% dos pacientes tratados com mirtazapina relataram aumento do apetite e 7,5% apresentaram aumento no peso de, pelo menos, 7%. Em nossa experiência clínica, pelo menos 20% dos pacientes ganham peso com o uso prolongado de mirtazapina. A estratégia mais segura para a manutenção do peso, quando em uso de mirtazapina, é controlar o apetite e fazer exercícios físicos. A idéia de que doses mais altas de mirtazapina podem ser menos problemáticas para o ganho de peso é menos evidente do que os efeitos na sonolência. Alguns médicos anedoticamente relatam que o uso de antagonistas de H_2 , como a ranitidina 150 mg duas vezes ao dia, mitiga o ganho de peso associado à mirtazapina, mas essa abordagem não foi testada. Da mesma forma, alguns médicos usam estimulantes ou sibutramina (Orlistat) para ajudar no controle de peso. No entanto, a sibutramina é um fármaco serotoninérgico e pode aumentar o risco de efeitos colaterais serotoninérgicos, enquanto estimulantes, de modo geral, requerem prescrições de fórmulas triplicadas e possuem um potencial estabelecido para abuso. O ganho de peso nos idosos aparenta ser raro.

Os efeitos da mirtazapina no colesterol e nos triglicerídeos tornaram-se mais bem reconhecidos há poucos anos. Cerca de 15% dos pacientes apresentam um aumento significativo (>20%) no colesterol e 6% experimentam um aumento significativo nos triglicerídeos. Sendo assim, é vantajoso obter níveis de triglicerídeos e colesterol de jejum na fase do tratamento basal e periodicamente, sobretudo no caso de pacientes com reconhecida hipercolesterolemia ou que apresentam história de altos níveis de triglicerídeos. O uso concomitante de um inibidor da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A), como a atorvastatina (Lipitor), tem sido relatado anedoticamente como redutor do colesterol e dos efeitos lipídicos da mirtazapina, nas dosagens de 10 a 80 mg/dia. A menos que os benefícios da mirtazapina sejam substanciais, poderá ser mais adequado trocá-la por outro agente, caso haja aumentos clinicamente significativos nos níveis de colesterol e triglicerídeos.

Junto com a bupropiona e a nefazodona, a mirtazapina é um dos poucos antidepressivos que têm efeitos colaterais sexuais limitados. A troca de um ISRS para mirtazapina aparenta resolver a disfunção sexual associada ao uso de ISRS (Koutouvidis et al., 1999). Há também relatos de casos que indicam que a adição de mirtazapina, nas dosagens de 15 a 30 mg/dia, a um ISRS pode aliviar os efeitos colaterais sexuais induzidos por este (Koutouvidis et al., 1999). Entretanto, um estudo duplo-cego mais recente sobre o uso da mirtazapina no tratamento dos efeitos colaterais sexuais induzidos por ISRS não demonstrou benefícios sobre o placebo (Michelson et al., 2002).

A hipotensão ortostática ou, de modo inverso, a hipertensão são ocasionalmente observadas nos indivíduos tratados com mirtazapina. Cerca de 70% dos pacientes vivenciam tonturas significativas, e algumas delas podem ser oriundas da alteração postural. É aconselhável monitorar eventualmente a pressão arterial nos indivíduos tratados com mirtazapina, sobretudo os idosos. Outro efeito colateral raro, mas significativo, associado à mirtazapina inclui a elevação na transaminase hepática em cerca de 2% dos pacientes – uma taxa similar a essa foi observada para os ISRSs. Não houve preocupações em relação à agranulocitose na época da liberação do medicamento para o mercado.

Overdose

Parece que a mirtazapina é totalmente segura na *overdose*. Desconhecemos *overdoses* fatais com essa substância em doses de até 2 g. O mais comum dos efeitos da *overdose* com esse medicamento é a sedação. Lavagem gástrica e controle por meio de cuidados clínicos-padrão são suficientes no tratamento da *overdose*.

Interações medicamentosas

Conforme dito anteriormente, a mirtazapina apresenta um baixo risco de interações farmacocinéticas. A interação mais comum é o sinergismo com outros depressores do SNC. O uso concomitante de benzodiazepínicos, barbitúricos ou álcool aumenta o risco de sonolência e sedação significativas. A combinação entre mirtazapina e um depressor do SNC também tem um efeito aditivo na deficiência motora.

Os efeitos pró-serotonérgicos da mirtazapina favorecem um potencial risco para a síndrome serotoninérgica, embora esse risco seja basicamente evitado pelo seu bloqueio aos receptores pós-sinápticos 5-HT₂ e 5-HT₃. Os efeitos α_2 -noradrenérgicos representam um risco para crises de hipertensão quando o medicamento é usado em combinação com um IMAO. Conseqüentemente, a mirtazapina deve ser descontinuada por, pelo menos, duas semanas antes do início de um IMAO e vice-versa.

Dosagem e administração

Embora a dosagem inicial recomendada seja de 15 mg/dia, sugerimos iniciar a maioria dos pacientes com 30 mg/dia. Os idosos e indivíduos

com insônia grave devem ser iniciados com 15 mg/dia. A mirtazapina é administrada uma vez ao dia, cerca de uma hora antes de dormir. A dose pode ser aumentada em 15 mg a cada duas semanas, até atingir a dosagem máxima recomendada de 45 mg/dia. Na Europa, a dosagem máxima desse medicamento é de 60 mg/dia, e, às vezes, é necessário elevá-la até esse nível no caso de pacientes em condições de resistência ao tratamento.

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA NORADRENALINA (REBOXETINA E ATOMOXETINA)

A reboxetina, um antidepressivo seletivo IRN, é usado há muitos anos na Europa e na América do Sul. Da mesma forma, a atomoxetina (Strattera) é um IRN aprovado para o tratamento do TDAH. Nenhum desses agentes está liberado para o tratamento da depressão nos EUA, mas ambos estão sendo estudados aqui como potenciais antidepressivos. A experiência norte-americana com a atomoxetina e com a reboxetina como antidepressivos ou tratamento auxiliar para antidepressivos serotoninérgicos é irregular. Estudos monoterápicos realizados nos EUA não são consistentes em demonstrar os benefícios de ambos os IRNs no tratamento da depressão. Para a reboxetina, um ensaio norte-americano com resultados estatisticamente significativos foi relatado, mas a dimensão do efeito foi pequena. De modo geral, os ensaios monoterápicos com atomoxetina não foram bem-sucedidos. Da mesma forma, apesar de pequenos estudos abertos terem demonstrado benefícios da atomoxetina ou da reboxetina adicionadas a um ISRS no tratamento da depressão resistente (Carpenter et al., 2005; Lucca et al., 2000; Papakostas et al., 2006), um estudo recente realizado por Michelson e colaboradores (2006) não apresentou eficácia no acréscimo da atomoxetina em pacientes que não responderam à sertralina.

Embora os sistemas neurotransmissores estejam interconectados de forma clara, é igualmente evidente que nem todos os pacientes que respondem a um antidepressivo responderão a outro. O papel dos IRNs no tratamento da depressão ainda é obscuro.

Efeitos farmacológicos

A reboxetina e a atomoxetina melhoram a neurotransmissão central da noradrenalina pelo bloqueio seletivo da recaptação desta. Portanto, são IRNs seletivos. Há evidências de que a reboxetina modula diretamente

a atividade do *locus ceruleus*, rico em noradrenalina, localizado no cérebro.

Alterações no sistema noradrenérgico têm sido notadas há bastante tempo nos pacientes depressivos. Por exemplo, os níveis de MHPG, o principal metabólito da noradrenalina, normalmente ficam elevados na urina, no plasma e no líquido cefalorraquidiano dos pacientes depressivos se comparados aos sujeitos-controle. Nos pacientes depressivos, anormalidades têm sido observadas em vários receptores da noradrenalina, incluindo os receptores pré-sinápticos- α_2 e pós-sinápticos- α_1 e os β . A maioria dos antidepressivos, mesmo os ISRSs, é conhecida por causar efeitos específicos nos receptores da noradrenalina. Por exemplo, é sabido que a maioria dos antidepressivos regula de forma descendente os receptores pós-sinápticos- β pela administração crônica. Na verdade, essa redução nos receptores β leva várias semanas e está correlacionada a uma defasagem típica de 3 a 6 semanas necessárias para que os antidepressivos façam efeito.

Muitos sintomas da depressão podem estar mais estritamente relacionados à função da noradrenalina do que à da serotonina. Por exemplo, existe a hipótese de que sintomas como fadiga, hipersonia, retardo motor e anedonia estejam mais relacionados às alterações na noradrenalina do que na serotonina, embora ambas sejam obviamente importantes (Montgomery, 1998). Existe uma forte inter-relação entre os sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos.

Ainda não se sabe se um IRN seletivo é mais eficaz no tratamento de alguns tipos de depressão do que outras classes de agentes. No entanto, a seletividade da reboxetina na recaptação de noradrenalina torna-a única entre os antidepressivos nos EUA e na Europa.

Indicações

A única indicação bem estudada da reboxetina é para o tratamento da depressão maior. Estudos europeus compararam a reboxetina com vários antidepressivos e placebo. Para o tratamento da depressão em geral, a reboxetina pareceu ser tão eficaz quanto a desipramina e a fluoxetina (Massana, 1998; Massana et al., 1999). Entretanto, a reboxetina pareceu ser superior à fluoxetina quanto à melhora do funcionamento social. Além disso, foi significativamente melhor do que a fluoxetina na redução dos sintomas da depressão grave e da melancólica. Conforme esperado, dados de um ano demonstraram que a reboxetina é significativamente mais efetiva do que o placebo na prevenção da recaída e recorrência.

Embora não fosse necessariamente esperado que um agente noradrenérgico constituísse um tratamento efetivo para o transtorno de pânico, está claro que esses agentes, como a nortriptilina e a desipramina, são medicamentos antipânicos eficazes. Em estudos duplos-cegos comparando reboxetina com placebo no tratamento do transtorno de pânico, a reboxetina demonstrou ser mais eficaz. Entretanto, os efeitos não foram observados depois de cinco semanas de farmacoterapia contínua, e doses relativamente mais altas do medicamento podem ser necessárias.

Dois estudos norte-americanos de grande porte produziram resultados mistos. Em um deles, a reboxetina foi muito pouco eficaz, mas estatisticamente significativa, em relação ao placebo. A paroxetina pareceu produzir maior eficácia. No outro estudo, não foram observadas diferenças entre a reboxetina e o placebo. Esses estudos justificaram a aprovação da FDA para a reboxetina.

A atomoxetina está liberada apenas para o tratamento do TDAH tanto em crianças quanto em adultos. O fabricante, Eli Lilly, pesquisou a atomoxetina para potencial antidepressivo sem demonstrar eficácia consistente. Esse fármaco também foi estudado no tratamento da enurese pediátrica (Shatkin, 2004), do transtorno de Tourette (Niederhofer, 2006) e da obesidade (Gadde et al., 2006).

Efeitos colaterais

De um bloqueador específico da recaptação da noradrenalina seria esperado que apresentasse um perfil de efeitos colaterais distinto daquele de outras classes de antidepressivos. Comparadas com os ISRSs, a reboxetina e a atomoxetina têm menos probabilidade de produzir náuseas, vômitos, sonolência e efeitos colaterais sexuais (Mucci, 1997). Diferentemente dos ADTs, a reboxetina não apresenta efeitos anticolinérgicos fortes. Por isso, em relação aos ADTs, a reboxetina e a atomoxetina estão menos associadas aos efeitos antimuscarínicos típicos. No entanto, alguns efeitos colaterais do tipo anticolinérgicos, como boca seca, também são mediados pelo sistema noradrenérgico. Entre os efeitos colaterais, os relatados mais assiduamente com a reboxetina do que com os ISRSs são: boca seca, constipação, incontinência urinária e hipotensão. A incontinência urinária é muito mais comum nos homens tratados com IRNs do que naqueles tratados com fluoxetina, portanto é necessária cautela no tratamento de homens idosos. Anedoticamente, antagonistas α_1 , como o prazosin e a tansulosina, podem reverter a incontinência urinária associada aos IRNs (Kasper e Wolf, 2002). Em raros casos, a reboxetina esteve associada ao

encolhimento escrotal, refletindo a contração muscular, que não foi considerada um aspecto sério relacionado ao medicamento.

Os efeitos cardiovasculares dos IRNs parecem ser limitados, com apenas 3% dos pacientes relatando hipertensão *versus* 1% recebendo placebo. O aumento da frequência cardíaca foi tão comum quanto com placebo, mas a hipotensão, embora leve, foi mais comum nos pacientes tratados com reboxetina do que naqueles tratados com fluoxetina ou placebo.

Overdose

Como acontece com os antidepressivos mais novos, a reboxetina e a atomoxetina parecem ser relativamente seguras na *overdose*. Não há *overdoses* fatais atribuídas a um IRN isolado até a data deste trabalho. No entanto, as *overdoses* com IRN estão associadas a êmese, confusão e taquicardia.

Interações medicamentosas

Em virtude da ausência de efeitos significativos das enzimas do citocromo P450, a reboxetina produz pouquíssimas interações medicamentosas com outros medicamentos. Pode haver um efeito sinérgico da combinação de IRNs com outros agentes estimulantes, como a anfetamina e a bupropiona. Além disso, pode haver efeitos sinérgicos dos IRNs com um agente pressor ou albuterol. A combinação de IRNs com outros antidepressivos não foi corroborada, mas faz sentido no tratamento da depressão resistente. Pelo menos um estudo da combinação da sertralina com a reboxetina em ratos indicou alterações mais rápidas nos receptores da serotonina e da noradrenalina do que poderiam ser produzidas por ambos os medicamentos isoladamente (Harkin et al., 1999).

Em geral, o uso de um IRN junto a um IMAO é contra-indicado. Embora uma síndrome serotoninérgica seja improvável, ainda é possível que um IRN venha a interagir com um IMAO de forma problemática. Especula-se que a reboxetina possa aliviar os efeitos hipertensivos da tiramina dietética nos pacientes sob uso de IMAOs (Dostert et al., 1997).

Dosagem e administração

Normalmente, a dose inicial para adultos é de 4 mg duas vezes ao dia. Para a maioria dos pacientes, a dose inicial será a dose terapêutica. Se

não houver resposta em 3 a 4 semanas, a dosagem poderá ser aumentada para o máximo de 10 mg/dia. A meia-vida do medicamento sugere uma dosagem duas vezes ao dia, mas uma única dose ao dia pode ser tentada. Em idosos, a dose inicial tradicional é de 2 mg duas vezes ao dia, e a dosagem máxima é de 6 mg/dia.

A dose inicial usual da atomoxetina em adultos é de 40 mg/dia, sendo aumentada para 80 mg/dia depois de pelo menos três dias com a dosagem mais baixa. A dose máxima usual é de 100 mg/dia.

Descontinuação

Em virtude de sua meia-vida curta, a reboxetina pode apresentar um risco maior de causar sintomas de abstinência. Até o momento, nenhuma síndrome específica foi associada à descontinuação súbita de um IRN. Entretanto, dado o seu perfil farmacocinético, é prudente que a descontinuação seja realizada gradualmente. Uma escala de redução sugerida é a de diminuir a dose diária total em até 2 a 4 mg por semana.

GEPIRONA

A gepirona é um agente bem antigo estudado no tratamento dos transtornos de ansiedade e mais recentemente da depressão. A gepirona pertence à mesma classe química da bupirona, porém é um agonista mais potente do 5-HT_{1A}. Uma fórmula de liberação prolongada da gepirona recebeu uma carta de desaprovação em 2004, mas poderá ser aprovada futuramente com estudos adicionais. A bupirona, agora disponível de forma genérica, nunca foi totalmente aceita pelos psiquiatras como um ansiolítico eficaz. Todavia, foi efetiva em alguns pacientes e especialmente popular nas instituições de cuidados primários. Contudo, seu exato lugar na prática psiquiatria ainda permanece sem definição.

Há mais de 20 anos que a gepirona vem sendo estudada, e sua eficácia foi estabelecida para a ansiedade generalizada. Estudos mais recentes sugeriram que, comparada com placebo, a gepirona é eficaz no tratamento da depressão maior (Wilcox et al., 1996). Ela pode ser tão efetiva quanto a imipramina nos pacientes depressivos (Feiger, 1996). Algumas das comparações com placebo são significativas, mas não garantidas. Entretanto, a gepirona apresenta uma grande distância do placebo no tratamento da depressão atípica. Em um estudo antigo, a taxa

de resposta foi de 62% nos pacientes com depressão atípica tratados por oito semanas com até 120 mg/dia de gepirona *versus* a taxa de resposta de apenas 20% nos indivíduos tratados com placebo (McGrath et al., 1994). Um trabalho concluído mais recentemente também sustenta a idéia de que a gepirona pode ser mais eficaz de forma seletiva nos pacientes com depressão atípica (Quitkin e Gibertine, 2001).

De modo geral, a gepirona é bem tolerada nos ensaios clínicos. O efeito colateral mais comum foi a tontura, mas são descritas também náuseas, cefaléia e confusão. É provável que a gepirona seja neutra em relação ao peso. A dose mais eficaz, na fórmula de liberação prolongada, para o tratamento da depressão, varia de 40 a 80 mg/dia.

Consideramos a gepirona como uma alternativa para a bupropiona ou para a mirtazapina nos pacientes preocupados com os efeitos colaterais sexuais. Além disso, pode constituir uma alternativa de primeira linha para os ISRSs nos pacientes com depressão atípica. O papel da gepirona como agente intensificador dos ISRSs não foi avaliado, mas é persistente.

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS E TETRACÍCLICOS

Estruturas

As estruturas químicas dos ADTs e compostos relacionados são extremamente similares (Figura 3.6). A desipramina e a nortriptilina são metabólitos demetilados da imipramina e da amitriptilina, respectivamente. A amoxapina é um derivado do antipsicótico loxapina e possui um quarto anel extra anexo à cadeia principal. A maprotilina é um composto de quatro anéis, com o quarto anel perpendicular aos três anéis tradicionais da cadeia principal. Sua cadeia lateral é idêntica àquela da desipramina.

Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos são altamente similares. Inicialmente, foi dada ênfase especial aos seus relativos efeitos no bloqueio da recaptação de noradrenalina ou serotonina. Essas diferenças vieram à luz com as teorias subjacentes sobre a biologia da depressão, especialmente a hipótese da baixa da noradrenalina *versus* a da baixa da serotonina. Há poucos anos, as teorias tornaram-se mais complexas, como a de que os efeitos farmacológicos desses medicamentos

Antidepressivos tricíclicos (ADTs): visão geral

Eficácia	Agentes de segunda ou terceira linha para DM (aprovação da FDA para todos) Transtorno de pânico TOC (aprovação da FDA para clomipramina) Síndromes dolorosas Profilaxia da enxaqueca Enurese (aprovação da FDA para imipramina)
Efeitos colaterais	Boca seca, constipação, retenção urinária, visão borrada, confusão Ganho de peso Sedação Disfunção sexual Ortostase Taquicardia Anormalidades na condução cardíaca
Dosagem e administração	Individualizar com dosagem/hora baixa (25-50 mg) para imipramina e amitriptilina. Aumentar em 25-50 mg a cada 3-7 dias para alcançar a dosagem-alvo de 150-300 mg/dia. (A nortriptilina deve ser iniciada com 10-25 mg e aumentada conforme a necessidade até a dose máxima de 150 mg/dia.) Monitorar níveis séricos e ECGs depois da estabilização da dose.
Segurança na <i>overdose</i>	Letal na <i>overdose</i> (induz arritmias). Lavagem gástrica e monitoramento cardíaco para alargamento do intervalo QRS.
Descontinuação	Sintomas do tipo gripe e GI por rebote colinérgico. Reduzir para 25-50 mg a cada 3 dias.
Interações medicamentosas	Depressores SNC: ↑ sedação, ataxia. Anticoagulantes: ↑ níveis da warfarina. Antipsicóticos: ↑ níveis de ADT e antipsicótico. Cimetidina: ↑ níveis do ADT. Clonidina: crise hipertensiva (evitar). L-dopa: ADTs ↓ absorção. IMAOs: síndrome serotoninérgica (evitar clomipramina; imipramina e amitriptilina podem ser usadas com monitoramento intensivo). Estimulantes: ↑ níveis do ADT. Anticoncepcionais orais: ↑ níveis do ADT. Quinidina: ↑ arritmias (evitar). ISRSs: ↑ níveis do ADT. Simpatomiméticos: ↑ arritmias, hipertensão, taquicardia.
<i>Nota:</i> SNC = sistema nervoso central; ECG = eletrocardiograma; FDA = Food and Drug Administration; GI = do trato gastrointestinal; IMAO = inibidor da monoaminoxidase; DM = depressão maior; TOC = transtorno obsessivo-compulsivo; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina.	

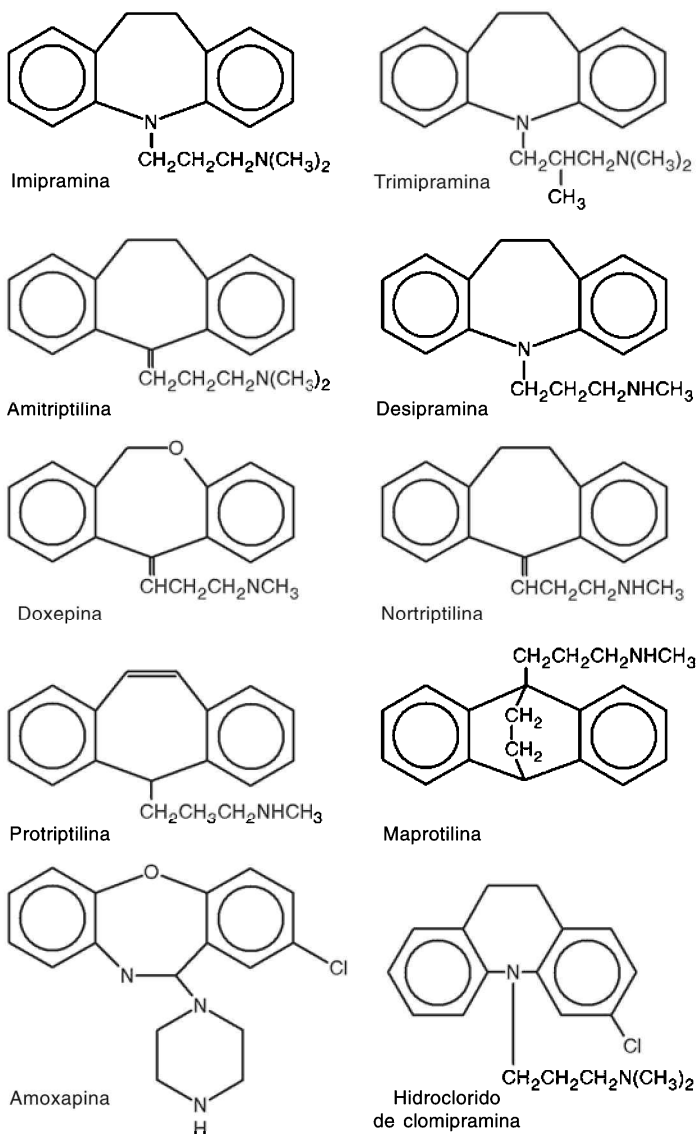


Figura 3.6 Estruturas químicas dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos.

vão além dos seus meros efeitos de bloqueio imediato da recaptação, incluindo os efeitos secundários tardios nos receptores pré e pós-sinápticos, nos sistemas de segundo mensageiro e em outros sistemas neurotransmissores. Tais efeitos podem ser responsáveis pelas diferenças entre os vários medicamentos, na variação tanto da eficácia quanto dos efeitos colaterais. Antigamente, os efeitos relativos ao bloqueio da recaptação da noradrenalina *versus* aqueles relativos ao bloqueio da recaptação da serotonina eram usados para explicar as propriedades sedativas relativas (serotonina) *versus* as propriedades ativadoras (noradrenalina) desses medicamentos. A sedação, que no início foi atribuída aos efeitos serotoninérgicos e anticolinérgicos, tem sido imputada, em parte, às ações anti-histamínicas (receptor H_1) dos ADTs. Alguns pesquisadores defendem que o ganho de peso também pode ser devido aos efeitos do bloqueio do receptor H_1 . Os efeitos anticolinérgicos incluem boca seca, constipação, incontinência urinária, visão borrada e confusão. Os efeitos de bloqueio do receptor H_2 desses medicamentos podem desempenhar um papel na promoção da cura das úlceras pépticas.

Os efeitos relativos ao bloqueio da recaptação da noradrenalina, comparados com os efeitos do bloqueio da recaptação da serotonina, dos antidepressivos não-IMAOs estão resumidos na Tabela 3.7. Os efeitos relativos a esses agentes nos receptores da acetilcolina, α_1 , H_1 , 5-HT $_1$ e 5-HT $_2$, estão resumidos na Tabela 3.8. As intensidades representam as melhores estimativas baseadas na ligação ao receptor e em estudos clínicos. Os ADTs, atualmente disponíveis nos EUA, são bloqueadores da recaptação da serotonina relativamente fracos. A clomipramina é uma exceção a essa regra. Na verdade, em alguns modelos *in vivo*, os ADTs – exceto a clomipramina – são isentos dos efeitos de bloqueio da serotonina, como a trazodona. Ademais, pesquisa recente revela que certos antidepressivos possuem efeitos de bloqueio do receptor da serotonina, sugerindo que alguns são seus antagonistas. Administrados juntos, os dados laboratoriais indicam que os tricíclicos – exceto a clomipramina (ver Capítulo 6) – são agentes serotoninérgicos fracos. Em contraste, os ISRSs são bloqueadores da recaptação da serotonina relativamente absolutos, com poucos efeitos antagonistas. Por isso, esses medicamentos oferecem uma alternativa para o médico. Os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos são praticamente destituídos dos efeitos de bloqueio da recaptação da dopamina. Dos antidepressivos disponíveis, apenas a sertralina e a bupropiona possuem tais efeitos, os quais são fracos. As variações nos efeitos biológicos ajudam na seleção do medicamento em termos de eficácia clínica e de efeitos colaterais. Os tipos de efeitos colaterais observados com os compostos tricíclicos e tetracíclicos estão resumidos na Tabela 3.9.

Tabela 3.7

Efeitos do bloqueio da recaptação de noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) dos antidepressivos não-IMAOs

Antidepressivo	NA	5-HT
Amitriptilina	+	++
Amoxapina	++	+
Bupropiona	+/-	0
Citalopram/escitalopram	0	+++
Clomipramina	++	+++
Desipramina	+++	+
Doxepina	+	+
Fluoxetina	0	+++
Fluvoxamina	0	+++
Imipramina	+	++
Maprotilina	++	0
Mirtazapina	+	-
Nefazodona	0/+	+
Nortriptilina	++	+
Paroxetina	+ ^a	+++
Protriptilina	+++	+
Sertralina	0	+++
Trazodona	0	+
Trimipramina	0	0
Venlafaxina	+	++

Nota: Os dados são aproximações da atividade relativa *in vivo*, *in vitro* e em estudos clínicos. Os dados sobre a clomipramina incluem resultados da desmetilclomipramina em ambos os metabólitos ativos com pronunciados efeitos nos sistemas noradrenérgicos. Em certos modelos *in vivo*, os antidepressivos tricíclicos (exceto a clomipramina) e a trazodona são relatados como não-bloqueadores da recaptação da serotonina. IMAO = inibidor da monoaminoxidase. Intensidade do efeito representada em uma escala de 0 (sem efeito) até +++ (efeito acentuado); +/- indica efeito marginal.

^aEfeito em altas doses.

Indicações

A principal indicação dos ADTs e compostos relacionados, aprovada pela FDA, é para a depressão maior. Outras indicações aprovadas pela FDA incluem ansiedade (doxepina) e enurese infantil (imipramina como tratamento auxiliar). Indicações não-aprovadas, mas de uso comum, incluem insônia (especialmente para amitriptilina e doxepina), cefaléia (muito comum para amitriptilina, imipramina e doxepina), agorafobia com ataques de pânico (especialmente para imipramina e clomipramina), síndromes dolorosas crônicas (muito freqüente para doxepina e maprotilina) e bulimia (para imipramina e desipramina). A imipramina tam-

Tabela 3.8

Efeitos relativos ao bloqueio do receptor de antidepressivos

Antidepressivo	ACh	α_1	H ₁	5-HT ₁	5-HT ₂
Amitriptilina	+++	+++	++	+/-	+/-
Amoxapina	+	++	+	+/-	+++
Bupropiona	0	0	0	0	0
Citalopram/ escitalopram	0	0	0	0	
Clomipramina	+	++	+	0	+
Desipramina	+	+	+	0	+/-
Doxepina	++	+++	+++	+/-	+/-
Fluoxetina	0	0	0	0	+/-
Fluvoxamina	0	0	0	0	0
Imipramina	++	+	+	0	+/-
Maprotilina	+	+	++	0	+/-
Mirtazapina	0	0	+++	+	+
Nefazodona	0	+	0	+	++
Nortriptilina	+	+	+	+/-	+
Paroxetina	+	0	0	0	0
Protriptilina	+++	+	+	0	+
Sertralina	0	0	0	0	0
Trazodona	0	++	+/-	+	++
Trimipramina	++	++	+++	0	+/-
Venlafaxina	0	0	0	0	0

Nota: Os dados são aproximações da atividade relativa *in vivo*, *in vitro* e em estudos clínicos. ACh = receptor muscarínico da acetilcolina; α_1 = receptor α_1 -adrenérgico; H₁ = receptor da histamina₁; 5-HT₁ = receptor da serotonina₁; 5-HT₂ = receptor da serotonina₂. Intensidade do efeito representada em uma escala de 0 (sem efeito) até +++ (efeito acentuado); +/- indica efeito marginal.

Tabela 3.9

Efeitos colaterais comuns ou problemáticos dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos

Anticolinérgicos	Sistema nervoso central
Boca seca	Tremores
Constipação	Sedação
Visão borrada	Estimulação
Incontinência urinária	Contrações mioclônicas
Refluxo esofágico	Convulsões (maprotilina)
Cardiovascular	Sintomas extrapiramidais (amoxapina)
Hipotensão ortostática	Outros
Palpitações	Transpiração
Condução cardíaca lenta	Ganho de peso
Hipertensão	Disfunção sexual
	Impotência

bém é relatada como sendo eficaz no tratamento do TAG, e, no passado, a trimipramina e a doxepina foram consideradas efetivas no tratamento de úlceras pépticas. O mais recente ADT liberado, a clomipramina, possui efeitos antiobsessivo-compulsivos potentes, como os ISRSs, e foi aprovada pela FDA para essa utilização. É óbvio que esses fármacos exercem efeitos farmacológicos mais abrangentes, responsáveis por suas ações de amplo espectro. (Para uma discussão a respeito do uso dos ADTs no tratamento dos transtornos de ansiedade, ver a seção “Antidepressivos”, no Capítulo 6).

Atualmente, oito antidepressivos tricíclicos e dois tetracíclicos estão disponíveis nos EUA. Um dos tricíclicos, a clomipramina, está aprovada para o tratamento do TOC, mas não para a depressão. Ela é utilizada em todo o mundo como um antidepressivo importante, especialmente nos casos de depressão refratária. Os nomes genérico e comercial, fórmulas e concentração e as variações da dosagem terapêutica dos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos estão relacionados na Tabela 3.10.

As patentes originais expiraram para todos esses medicamentos, e as fórmulas genéricas estão disponíveis (exceto para a protriptilina). Nos EUA, o uso dos compostos genéricos é polêmico. Embora os medicamentos genéricos ofereçam garantias para o consumidor, alguns médicos questionam sua equivalência farmacológica. Uma dificuldade originada da definição da FDA de bioequivalência, que recai fortemente na demonstração de que uma dosagem idêntica de um fármaco genérico produz níveis sanguíneos dentro da faixa especificada (20 a 30%) acima e abaixo daqueles produzidos pelos compostos originais. Mesmo com os compostos genéricos aprovados, alguns estudos sugeriram que eles não são realmente equivalentes aos medicamentos comerciais-padrão. Entretanto, as companhias farmacêuticas não exigiram a prova de que os compostos genéricos têm equivalência na potência clínica ou biológica. No momento, esse assunto não é considerado um problema, já que os fabricantes de medicamentos genéricos aperfeiçoaram seus métodos de produção.

Níveis sanguíneos

Há algumas décadas, muita atenção era dada aos níveis sanguíneos dos medicamentos em uso para monitorar o tratamento com vários agentes psicotrópicos. Hoje, os níveis sanguíneos são comumente empregados nos pacientes tratados com ADTs, neurolépticos, clozapina, carbonato de lítio e anticonvulsivantes. Os níveis sanguíneos não são eficazes com os ISRSs e a maioria dos antidepressivos mais novos. Da mesma forma, não

Tabela 3.10

Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem

Nome genérico	Nome comercial ^a	Forma farmacêutica e concentrações	Variação da dosagem terapêutica (mg/dia) ^b
Tricíclicos			
Amitriptilina	Elavil	Comprimidos: 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg	150-300
Clomipramina	Anafranil	Cápsulas: 25, 50, 75 mg	100-250
Desipramina	Norpramin	Comprimidos: 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg	150-300
Doxepina	Sinequan	Cápsulas: 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg Solução oral: 10 mg/mL (frasco de 120 mL)	150-300
Imipramina	Tofranil	Comprimidos: 10, 25, 50 mg	150-300
Pamoato de imipramina	Tofranil-PM ^c	Cápsulas: 75, 100, 125, 150 mg	150-300
Nortriptilina	Aventyl, Pamelor	Cápsulas: 10, 25, 50, 75 mg Solução oral: 10 mg/5 mL (frasco de 480 mL)	50-150
Protriptilina	Vivactil	Comprimidos: 5, 10 mg	15-60
Maleato de trimipramina	Surmontil	Cápsulas: 25, 50, 100 mg	150-300
Tetracíclicos			
Amoxapina	Asendin	Comprimidos: 25, 50, 100, 150 mg	150-400
Maprotilina	Ludiomil	Comprimidos: 25, 50, 75 mg	150-225

^aCom exceção do pamoato de imipramina e da protriptilina, todos os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos apresentados estão disponíveis na forma genérica.

^bAs variações das dosagens são aproximadas. Muitos pacientes respondem sob dosagens relativamente baixas (até mesmo abaixo daquelas variações apresentadas na tabela); outros podem precisar de doses mais elevadas.

^cLiberação sustentada.

estão amplamente disponíveis nem são usados de forma habitual para os benzodiazepínicos. As concentrações dos medicamentos são determinadas fundamentalmente no soro (p. ex., para o carbonato de lítio e anticonvulsivantes) ou no plasma (p. ex., para os ADTs). Além disso,

para mensurar a concentração de neurolépticos no sangue, alguns laboratórios comparam a ligação relativa aos receptores da dopamina (conhecida como análise radiorreceptor). Entretanto, essa prática não é amplamente adotada.

Geralmente, os níveis séricos do ADT são determinados no sangue retirado 8 a 12 horas depois de o paciente ter ingerido a última dose do medicamento, para evitar picos falsos nos níveis sangüíneos que ocorreriam se o sangue fosse retirado imediatamente após a ingestão da última dose. Os níveis plasmáticos também são bastante precisos quando o sangue é retirado após o paciente ter alcançado o nível sérico – o ponto em que uma dose específica do medicamento administrada durante um período de vários dias produz um nível sangüíneo constante. Para a maioria dos ADTs, esse período é de aproximadamente 5 a 7 dias.

Os níveis plasmáticos podem servir como barômetros eficazes do metabolismo do medicamento. Existe uma diferença de aproximadamente 30 vezes entre os humanos nos níveis sangüíneos dos ADTs produzidos por um único agente com dose fixada em miligrama por quilograma, refletindo o grau no qual os metabolizadores mais lentos e mais rápidos diferem na absorção do medicamento e no metabolismo. Os ADTs são metabolizados em parte via enzima 2D6 do citocromo P450. Aproximadamente 5 a 7% da população branca apresenta deficiência dessa enzima. Além disso, o metabolismo dos ADTs é afetado pela idade e pela inibição ou ativação produzida por outros medicamentos. É óbvio que os metabolizadores lentos (como os idosos) correm um risco maior de atingir os níveis tóxicos dos medicamentos; já os metabolizadores mais rápidos podem apresentar dificuldade de alcançar os níveis terapêuticos do fármaco. Entretanto, a maioria dos pacientes está na faixa média da curva normal de distribuição, em forma de sino.

A utilização mais evidente dos ADTs é para os pacientes com depressão maior grave. Existe uma pequena, ou até nenhuma, relação entre o nível do ADT e a resposta clínica nos pacientes com depressão não-endógena ou naqueles com distímia. Dois tipos de relações “positivas” entre o nível do ADT e a resposta clínica nos pacientes depressivos endogenamente são descritos na literatura. Glassman e colaboradores (1977) relataram uma relação sigmóide entre a resposta e os níveis da imipramina mais desipramina; a resposta clínica aumenta com o nível plasmático de até aproximadamente 250 ng/mL e depois os níveis desaparecem (Figura 3.7). Glassman e colaboradores demonstraram taxas de resposta de 30, 67 e 93% para os pacientes com níveis plasmáticos nas faixas abaixo de 150 ng/mL, 150 a 225 ng/mL e acima de 225 ng/mL, respectivamente. Para a nortriptilina, foi descrita uma relação curvilínea, conforme mostrado na Figura 3.8. A resposta aumenta com o nível plas-

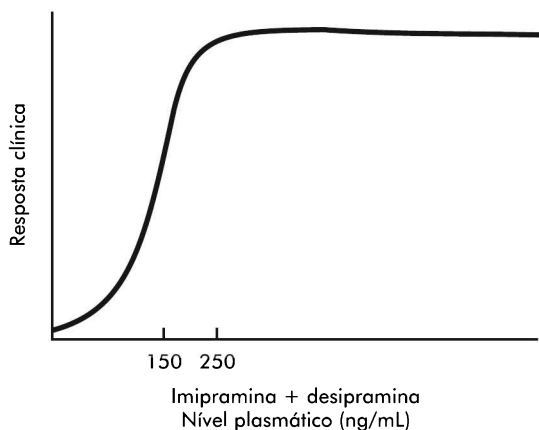


Figura 3.7 Relação sigmóide entre a resposta clínica e os níveis plasmáticos da imipramina mais desipramina.

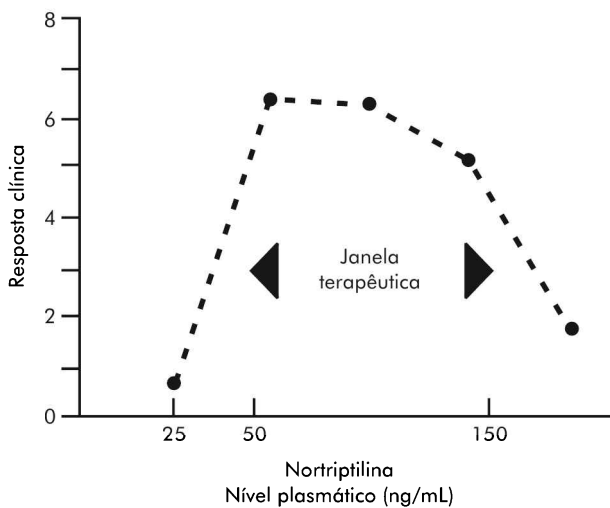


Figura 3.8 Relação curvilínea entre a resposta clínica e os níveis plasmáticos da nortriptilina.

mático e depois estabiliza na faixa de aproximadamente 50 a 150 ng/mL, com uma redução na resposta nos níveis plasmáticos acima de 150 ng/mL. A faixa crítica de 50 a 150 ng/mL é chamada de “janela terapêutica”. Os pacientes não-responsivos com níveis plasmáticos de aproximadamente 150 ng/mL podem responder à redução da dosagem e ao nível plasmático dentro da janela. A diminuição da responsividade nos níveis acima da janela não se deve aos efeitos colaterais. As janelas terapêuticas têm sido descritas para outros medicamentos, mas não são tão evidentes como aquela observada com a nortriptilina. As variações aproximadas dos níveis plasmáticos terapêuticos para os medicamentos tricíclicos e tetracíclicos estão resumidas na Tabela 3.11.

Uma série de medicamentos pode aumentar ou diminuir os níveis plasmáticos – geralmente pela interferência com ou aumento da atividade enzimática microsomal do fígado. Por exemplo, a nicotina, os barbitúricos (incluindo o butalbital [Fiorinal]), o hidrato de cloral, a fenitoína e a carbamazepina induzem a quebra dos ADTs, e os médicos devem lembrar disso quando prescreverem ADTs para pacientes que estão usando esses compostos. Em comparação, os antipsicóticos (especialmente as fenotiazinas), os ISRSs, o metilfenidato, o dissulfiram e a fenfluramina aumentam os níveis plasmáticos pela redução do metabolismo do medicamento no fígado. (A fenfluramina [Pondimin] foi retirada do mercado em 1997, quando descobriu-se que a “*fen-phen*” estava associada a cardio-

Tabela 3.11

Variações aproximadas do nível sérico terapêutico para os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos

Antidepressivo	Nível sérico (ng/mL)
Amitriptilina	100-250 ^a
Amoxapina	Desconhecido
Desipramina	150-300
Doxepina	120-250 ^a
Imipramina	150-300 ^a
Maprotilina	150-250
Nortriptilina ^b	50-150
Protriptilina	75-250
Trimipramina	Desconhecido

^aConcentração total do medicamento e metabólito demetilado.

^bApresenta uma clara janela terapêutica.

^cN. de T.: “*fen-phen*” = associação de fenfluramina mais fentermina.

patia valvar.) Os ISRSs tornaram-se os agentes de maior preocupação, porque são inibidores competitivos potentes da enzima 2D6 do citocromo P450 e, por isso, podem elevar substancialmente os níveis plasmáticos do ADT. De forma oposta, os ADTs elevam os níveis plasmáticos da fenotiazina. Os benzodiazepínicos e os medicamentos antiparkinsonianos causam pouco ou nenhum efeito nos níveis do ADT.

Uma série de questões surge quando são considerados os dados do nível plasmático. Em geral, os estudos usam a dosagem fixada em miligrama por quilograma e conseqüentemente é possível que um paciente com determinado nível plasmático do ADT (p. ex., 250 ng/mL), usando um medicamento em certa dosagem (p. ex., 300 mg/dia de imipramina), responda bem a uma dose mais baixa e a um nível plasmático mais baixo. É consenso que os níveis plasmáticos podem ser considerados como barômetros da adequação do tratamento. Os pacientes que não respondem a um ensaio de 4 a 6 semanas de imipramina, mas atingem um nível plasmático de 150 ng/mL ou menor, podem responder a um aumento na dosagem e a um nível plasmático acima de 200 ng/mL. Todavia, outros pacientes que respondem a mesma dosagem e nível plasmático não precisam que o nível plasmático ou a dosagem sejam aumentados, mesmo que o nível plasmático esteja abaixo da faixa terapêutica. Alguns pesquisadores defendem a determinação do nível plasmático para qualquer paciente que esteja respondendo a um ADT, para registrar esse nível plasmático terapêutico enquanto o paciente está usando o medicamento. Isso pode ser importante em caso de recorrência e necessidade de novo tratamento.

Às vezes, uma verificação de rotina do nível sanguíneo do ADT em um paciente que está clinicamente muito melhor e apresenta apenas efeitos colaterais mínimos revela um nível plasmático acima de 400 ng/mL, e o paciente recai quando a dose é reduzida para diminuir o nível plasmático. Esse resultado sugere que, para determinados pacientes, um nível plasmático muito alto é necessário para a melhora. Na verdade, houve um relato prospectivo de que alguns indivíduos necessitaram de dosagens e níveis sanguíneos muito altos para uma resposta adequada, embora exista um risco inerente com essa abordagem.

Por enquanto, apenas a amitriptilina demonstra claramente toxicidade relacionada a níveis plasmáticos em torno de 500 ng/mL. É óbvio que o julgamento clínico é necessário. O ECG é de grande ajuda no caso de pacientes que só passam bem com níveis plasmáticos do medicamento muito altos, a fim de garantir que a condução cardíaca não está seriamente afetada – isto é, para assegurar que nenhum retardo da condução cardíaca esteja ocorrendo.

Inicialmente, a variação nas análises do ADT entre os laboratórios era preocupante, porque os médicos eram incapazes de interpretar determinado valor em seus próprios laboratórios. A realização de esforços nacionais significativos para validar de forma cruzada os resultados dos laboratórios parece ter resolvido esse problema.

Em resumo, os níveis plasmáticos podem fornecer informações clínicas muito úteis se o médico mantiver essas questões em mente.

Efeitos colaterais

Uma revisão no *Physicians' Desk Reference* (PDR) sobre as informações contidas nas embalagens de cada ADT e agentes relacionados revela seus inúmeros efeitos colaterais. Esses efeitos podem ser agrupados de forma abrangente por categorias: anticolinérgicos, cardiovasculares e assim por diante (Tabela 3.9). Essa organização é um pouco artificial, porque um único efeito colateral (p. ex., sedação) pode, na verdade, dever-se a qualquer um dos vários efeitos neuroquímicos distintos (p. ex., bloqueio da histamina, aumento da disponibilidade da serotonina, antagonismo ao 5-HT₂) ou a combinações deles. Além do mais, alguns efeitos colaterais podem refletir a ação do medicamento tanto no cérebro quanto na periferia, ou em ambos (p. ex., hipotensão ortostática).

Como os médicos podem ajudar no controle dos efeitos colaterais? Em alguns pacientes, especialmente naqueles com doença clínica complicada, as reações colaterais não podem ser totalmente controladas ou administradas. No entanto, existem algumas ações que podem ser feitas, sobretudo para reações menos graves nos pacientes clinicamente saudáveis.

Uma questão muito importante é a *atitude*. Antigamente, era comum alguns psiquiatras terem uma visão muito negativa em relação aos medicamentos, a qual era transmitida de forma indireta ou excessiva para o paciente, sobretudo se o impulso de tentar o medicamento tivesse partido do paciente e não do médico. Segundo nossa experiência, essas atitudes podem ser um problema para o paciente, que deve confiar na crença do médico em relação à importância das tentativas de medicação e em ser capaz de lidar com os efeitos colaterais. O fato de ter sido imperativo para os médicos desenvolver visões bem racionais e equilibradas em relação à prescrição de medicamentos diminuiu esse problema nos últimos anos.

Um princípio geral da prescrição de medicamentos é que alguns dos efeitos colaterais podem ser controlados pela redução ou pelo au-

mento gradual da dosagem. Pela nossa experiência, esse princípio é especialmente verdadeiro para o surgimento precoce de “lapsos de memória”, despersonalização, confusão, hipotensão ortostática ou sedação acentuada. Se essas reações persistirem na presença de um escalonamento de dosagem mais moderado, a troca para outro ADT ou para outra classe de medicamento poderá ser necessária. A substituição por desipramina é justificada para lidar com os efeitos colaterais anticolinérgicos ou de sedação. Para os pacientes que desenvolvem hipotensão ortostática, a nortriptilina costuma ser uma alternativa eficaz, porque tende a produzir alterações ortostáticas com níveis sanguíneos acima das chamadas janelas terapêuticas. Por isso, ela é mais facilmente tolerada do que a imipramina, cujos efeitos ortostáticos em geral são produzidos com níveis plasmáticos baixos (ver subseção anterior sobre níveis sanguíneos do ADT). A nortriptilina tem sido empregada com sucesso em vários estudos a respeito do pós-AVC e da depressão em idosos.

Os efeitos colaterais anticolinérgicos periféricos também são relatados como obtendo melhora pela administração de betanecol, um medicamento pró-colinérgico, na dosagem de 25 a 50 mg, 3 a 4 vezes ao dia, e geralmente continuado por todo o tempo em que o paciente esteve usando os ADTs. Esse medicamento pode ser particularmente benéfico nos indivíduos com incontinência urinária. Nos casos de delírios anticolinérgicos, a fisostigmina (um agente pró-colinérgico de ação central) pode ser administrada tanto de forma intravenosa quanto intramuscular para esclarecer o diagnóstico.

A visão borrada como resultado dos ADTs pode ser tratada com gotas de pilocarpina a 4% ou betanecol oral. Os pacientes que estão passando bem com o tratamento de manutenção com ADT, e provavelmente por isso continuarão a usar o medicamento por mais algum tempo, podem precisar de uma alteração na prescrição de óculos, a fim de corrigir a visão borrada.

Para boca seca grave, pode-se preparar uma solução de pilocarpina a 1%, a partir de mistura da solução de 4% disponível para colírio com três partes de água. Essa solução é aplicada ao redor da boca por alguns minutos, 30 a 60 minutos antes que um aumento da salivação seja necessário. Por exemplo, os pacientes podem usar essa solução antes de fazer uma palestra. O betanecol em comprimidos de 5 ou 10 mg pode ser administrado sublingualmente para um efeito similar. Embora não existam quaisquer estudos a respeito, os efeitos anticolinérgicos podem ser aliviados com os inibidores da colinesterase.

Um efeito colateral importante, possivelmente anti-histamínico, dos ADTs é o ganho de peso – sobretudo observado com a amitriptilina e a doxepina – que pode ser difícil de controlar de forma farmacológica. Normalmente, os pacientes que demonstram esse efeito colateral durante o uso de um ADT continuam a ganhar peso quando este é substituído por outro medicamento relacionado. Para alguns indivíduos, a substituição por um outro antidepressivo mais recente pode ser a única maneira de manter um efeito antidepressivo e promover a redução do peso, porque os IMAOs também causam ganho de peso. Infelizmente, alguns pacientes ainda continuam a ganhar peso durante o uso do medicamento para o qual estão demonstrando resposta antidepressiva. Nesses casos, o apoio e os conselhos em relação a dietas podem ser os únicos recursos. A associação de topiramato pode facilitar a perda de peso.

Os dois agentes tetracíclicos, maprotilina e amoxapina, são mencionados como causadores de efeitos colaterais problemáticos – convulsões e sintomas extrapiramidais – que são menos frequentemente relacionados com os ADTs-padrão. Convulsões induzidas são mencionadas em uma série de relatos de casos isolados de pacientes usando a maprotilina. Nosso grupo apresentou uma série de 11 pacientes com convulsões relacionadas ao uso da maprotilina em um hospital e um estudo norte-americano de todas as convulsões relacionadas à maprotilina (Dessain et al., 1986). Em nossa série, o tratamento prolongado (mais de seis semanas) com altas doses (225 a 400 mg/dia) pareceu ser um fator importante. Isso foi confirmado na avaliação norte-americana. Além disso, o escalonamento rápido da dose – com a dose atingindo 150 mg/dia em sete dias – foi um aspecto importante na avaliação geral. Quando esses dois fatores foram eliminados, o risco de convulsões pareceu se aproximar àquele associado aos antidepressivos clássicos (cerca de 0,2%). O fabricante da maprotilina alterou suas orientações de dosagem, recomendando iniciar o tratamento com 75 mg/dia por duas semanas, com uma dosagem máxima de 225 mg/dia por até seis semanas, e a manutenção com 175 mg/dia ou menos. A escala de dosagem anterior foi similar àquela da imipramina.

A amoxapina é relatada como causadora de uma série de efeitos colaterais associados ao bloqueio do receptor da dopamina. Esses efeitos colaterais são similares àqueles mais frequentemente observados com o neuroléptico loxapina – por exemplo, galactorréia, acatisia e outros sintomas extrapiramidais, e até mesmo alguns poucos casos de discinesia. A amoxapina é metabolizada para um metabólito 7-OH. Em alguns indivíduos, a hidroxilação alternada na posição 8 resulta no acúmulo de um metabólito neuroléptico. De modo geral, recomendamos a redução ou a interrupção dos medicamentos se esses sintomas ocorrerem (ver subseção anterior sobre níveis sanguíneos).

Overdose

As *overdoses* podem resultar em óbito. Os tricíclicos possuem margens de segurança estreitas, e o retardo de condução cardíaco e as arritmias podem ocasionar morte, em caso de *overdose*. Além disso, os pacientes com *overdose* podem apresentar confusão, delírios e perda da consciência.

Dosagem e administração

Na avaliação de um paciente depressivo, o médico deve determinar se os ADTs são um tratamento adequado. Na primeira edição deste manual, aprovamos a abordagem do uso inicial de um ADT no tratamento da depressão endógena ou maior. Em função da segurança e da tolerabilidade superiores dos agentes mais novos, especialmente os ISRSs, os ADTs foram relegados à segunda linha de tratamento na segunda edição. Entretanto, alguns pesquisadores continuam a achar que eles são superiores aos agentes mais novos no tratamento de episódios depressivos melancólicos mais graves. Embora seja difícil demonstrar sua maior eficácia (ver subseção “Indicações”, em “Inibidores seletivos da recaptação da serotonina”, neste capítulo), ainda não existe um consenso. Em virtude de a maioria dos estudos ter empregado ADTs no tratamento de pacientes hospitalizados e daqueles com depressão melancólica, esses agentes ainda precisam ser considerados no início do tratamento de depressão grave.

A escolha do ADT a ser empregado no tratamento é uma preferência pessoal. Na realidade, existe uma considerável sobreposição entre esses diversos medicamentos, embora alguns sejam um pouco mais estimulantes (desipramina e protriptilina); e outros, mais sedativos (amitriptilina e doxepina). Entre as aminas secundárias, a desipramina e a nortriptilina tornaram-se os dois ADTs de maior popularidade para iniciar o tratamento. Esses dois novos agentes possuem os perfis de efeitos colaterais mais favoráveis do grupo ADT. Além disso, apresentam dados confiáveis sobre os níveis sanguíneos em relação à resposta clínica. Entretanto, a amitriptilina possui um perfil de efeitos colaterais mais insatisfatório, secundário aos seus efeitos colaterais anticolinérgicos e anti-histamínicos, e pode não ser o melhor medicamento de primeira escolha para muitos pacientes, especialmente os mais idosos. Com qualquer um desses fármacos, o médico está orientado a iniciar com uma dose relativamente baixa, que possa ser aumentada de forma gradual.

As doses e os regimes iniciais variam para a imipramina. Um regime comum para esse fármaco é prescrever 75 mg/dia durante uma sema-

na e aumentar a dosagem semanalmente, conforme a necessidade, para 150 mg/dia durante a segunda semana, para 225 mg/dia durante a terceira semana e para 300 mg/dia durante a quarta semana. Outra abordagem é iniciar com 50 mg/dia, aumentando a dosagem em 25 mg a cada poucos dias, conforme a tolerância, até 150 mg/dia; depois de cerca de duas semanas, aumentar a dosagem de 150 mg/dia, na proporção de 50 mg a cada três dias, para 300 mg/dia. (Regimes de dosagem similares são recomendados para outras indicações do medicamento, como para o pânico e os quadros dolorosos.)

Na prescrição de imipramina para certos pacientes, principalmente aqueles mais idosos (que podem ser intolerantes ou estar usando outros medicamentos), é prudente iniciar com 25 mg no primeiro dia e aumentar para 50 mg no segundo dia, permitindo que o paciente se acostume com uma pequena dose única. Também aconselhamos uma escala mais conservadora de aumentos para os idosos, mantendo a dose em 50 mg/dia por uma semana e depois aumentando na proporção de 25 mg a cada dois dias até 150 mg/dia. Após sete dias com 150 mg/dia, a dose pode ser incrementada conforme a tolerância. Os pacientes geriátricos apresentam alguns problemas distintos relacionados às interações medicamentosas (ver Capítulo 12). O problema clínico comum pode ser um barômetro eficaz da capacidade de tolerar determinada dose, e os níveis plasmáticos podem ajudar na prescrição das dosagens ideais (ver subseções sobre os níveis sanguíneos do ADT e efeitos colaterais prematuros).

Para a doxepina, a amitriptilina e a trimipramina, a dosagem varia de forma similar àquela da imipramina tanto para pacientes mais jovens como para os mais idosos.

A trimipramina possui um perfil de efeito colateral relativamente baixo nos idosos e produz um efeito rápido na promoção do sono.

A protriptilina e a nortriptilina são prescritas das mais diferentes maneiras. Para pacientes mais jovens, a protriptilina é geralmente iniciada com 15 mg/dia (5 mg três vezes ao dia) durante uma semana, com um aumento de 5 a 10 mg na dose diária a cada semana, até a dosagem máxima de 60 mg/dia. Para os idosos, a protriptilina é geralmente iniciada com 10 mg/dia, objetivando a dosagem máxima de 30 a 40 mg/dia. A nortriptilina, que é o único ADT que realmente possui a chamada janela terapêutica, poderá ser ineficaz se os níveis plasmáticos estiverem muito baixos ou muito altos. A dosagem terapêutica para a nortriptilina varia em adultos de 50 a 150 mg/dia. Recomendamos iniciar com 50 mg/dia e aumentar semanalmente a dose diária em 50 mg até 100 mg/dia. (Nos pacientes geriátricos, iniciar com 25 mg/dia e aumentar a dose para 50 mg/dia depois de 3 a 4 dias.) Depois de três semanas, uma redução na

dosagem pode ser realmente eficaz – uma situação bem diferente daquela de outros ADTs (ver subseção anterior sobre níveis sanguíneos do ADT).

A dose inicial da amoxepina em adultos saudáveis é de 150 mg/dia, com uma dosagem máxima de 400 mg/dia. Poucos pacientes são tratados com até 600 mg/dia, pois essa dosagem apresenta o risco de convulsões. Esse medicamento pode ser particularmente eficaz no tratamento da depressão psicótica (Anton e Sexauer, 1983).

As dosagens inicial e máxima da maprotilina são de 75 e 225 mg/dia, respectivamente. Para evitar as convulsões, a dose inicial da maprotilina deve ser mantida por duas semanas e, depois de seis semanas de tratamento, deve ser reduzida para o máximo de 175 mg/dia (Dessain et al., 1986).

Descontinuação

Na descontinuação ou redução dos ADTs, é sensato chegar até a proporção máxima de 25 a 50 mg a cada 2 a 3 dias. Muitos pacientes demonstraram sintomas de rebote colinérgico quando o ADT foi descontinuado muito subitamente. Esses sintomas incluem náuseas, desconforto estomacal, cólicas, transpiração, cefaléia, dores no pescoço e vômitos. Observamos vários pacientes que vivenciaram sintomas GI intensos durante e depois da retirada do ADT. Para esses indivíduos, o brometo de propanteлина (15 mg três vezes ao dia, conforme a necessidade) foi extremamente eficaz. No entanto, Nelson e colaboradores (1983) relataram que alguns pacientes demonstraram hipomania ou mania de rebote com a retirada súbita dos ADTs, uma observação confirmada por outros pesquisadores.

Quando a questão de sintomas rebote *versus* doença clínica ou recorrência de sintomas psiquiátricos é uma dúvida, normalmente uma dose única do medicamento descontinuado alivia os sintomas de forma rápida, confirmando o diagnóstico de uma síndrome de abstinência. Há um relato em que a mania resultante de retirada respondeu à reinstituição da terapia com desipramina (Nelson et al., 1983).

INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Efeitos farmacológicos

Os IMAOs de primeira geração – isocarboxazida, fenelzina e tranilcipromina – causam poucos efeitos diretos no bloqueio da recaptação ou do

receptor. Eles inibem a MAO em vários órgãos, exercendo mais efeitos na monoaminoxidase A (MAO-A) – para a qual a noradrenalina e a serotonina são substratos primários – do que na MAO B, que age primariamente em outras aminas (p. ex., feniletilamina) e na dopamina. A MAO-A é encontrada na mucosa intestinal e também é responsável pela degradação de várias aminas que podem agir como falsos neurotransmissores, produzindo crises de hipertensão (ver adiante nesta seção). A isocarboxazida, a fenelzina e a tranilcipromina também são chamadas de inibidores irreversíveis. Quando a enzima é inibida por esses agentes, a regeneração protéica é necessária antes que a atividade enzimática MAO seja restaurada. A selegilina (Eldepryl), um inibidor seletivo irreversível da MAO, usado no tratamento da doença de Parkinson, exerce seus efeitos na MAO-B e, geralmente, considera-se que representa um risco muito baixo de produção de crises hipertensivas. Entretanto, em dosagens baixas, usadas no tratamento dos portadores da doença de Parkinson (5 a 10 mg/dia), esse medicamento é um antidepressivo fraco, e os dados de Sunderland e colaboradores (1989) sugerem que em dosagens mais altas do antidepressivo, o medicamento afeta a MAO-A e a MAO-B e, por isso, não protege contra as crises de hipertensão. Mais informações sobre a selegilina estão na seção “Inibidores seletivos e reversíveis da monoaminoxidase”, adiante neste capítulo).

Existem duas classes estruturais de IMAOs: as hidrazinas (i. e., fenelzina) e as não-hidrazinas (tranilcipromina e selegilina) (Figura 3.9; Tabela 3.12).

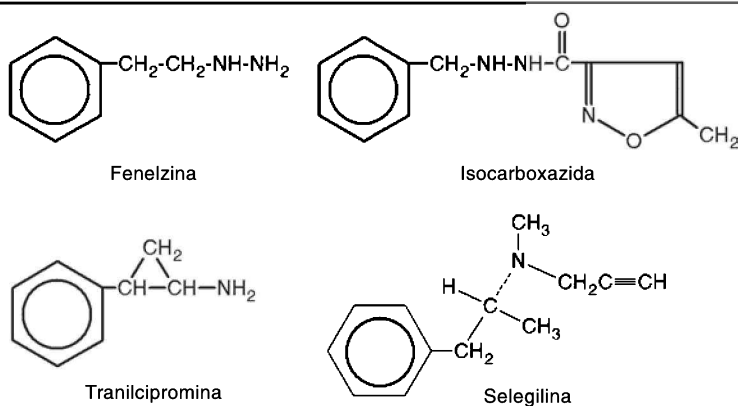


Figura 3.9 Estruturas químicas dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

Indicações

A indicação clínica primária do PDR dos IMAOs é para o tratamento da depressão refratária à terapia com ADT. Assim como com outros antidepressivos seguros atualmente disponíveis, os IMAOs são indicados de forma habitual mesmo que vários ensaios tenham falhado. Alguns pacientes respondem melhor aos IMAOs do que a qualquer outra classe de agentes. A indicação da fenelzina foi aprovada pela FDA para a depressão ansiosa. Embora as experiências britânicas tenham enfatizado que os IMAOs não são eficazes no tratamento de formas graves da depressão maior, antigamente chamadas de endógenas, as experiências norte-americanas, incluindo a nossa, foram diferentes. Esses medicamentos constituíram a salvação de muitos pacientes gravemente depressivos, em especial aqueles cuja depressão não respondia aos ADTs.

Por que a discrepância? Para alguns, havia uma pequena dúvida sobre se os IMAOs eram eficazes nos pacientes com ataques de pânico ou com depressão ansiosa ou atípica. Entretanto, para que haja eficácia nos pacientes com depressão melancólica ou endógena, às vezes é necessária a prescrição de doses muito mais altas do que aquelas usadas nos antigos ensaios britânicos, em que dosagens relativamente baixas foram usadas. Outra dificuldade com as faixas de determinação da eficácia gira em torno da ocorrência de sintomas obsessivos, agitação e ansiedade pronunciados em muitos pacientes com depressão endógena, que podem ter sido, nos estudos antigos, diagnosticados erroneamente como apenas depressivos ansiosos.

Pesquisadores da Universidade de Colúmbia tentaram definir uma síndrome depressiva atípica, que preferencialmente responde à fenelzina e outros IMAOs, como a moclobemida. Seus dados sugerem que os pacientes com depressão atípica respondem melhor aos IMAOs do que aos ADTs. Os ISRSs também são eficazes no tratamento da depressão atípica, pois são consideravelmente mais seguros do que os IMAOs; por conseguinte, o uso destes no tratamento da depressão atípica caiu de forma drástica desde a introdução da fluoxetina. Além disso, os IMAOs são eficazes no tratamento da fobia social.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais comuns estão listados na Tabela 3.13. Em virtude de não bloquearem os receptores da acetilcolina, os IMAOs produzem menos boca seca, visão borrada, constipação e incontinência urinária do que os ADTs. Entretanto, observamos pacientes que apresentaram incon-

Eficácia	Agentes de terceira linha para DM (aprovação da FDA para depressão resistente) Fobia social Transtorno de pânico Agentes de segunda linha para a doença de Parkinson (a selegilina está aprovada pela FDA).
Efeitos colaterais	Ganho de peso Ortostase Disfunção sexual Boca seca Insônia/sonolência Cefaléia
Segurança na <i>overdose</i>	Pode ser letal na <i>overdose</i> . Há relatos de crises de hipertensão, AVC e infarto do miocárdio. Controle com lavagem gástrica, indução de vômitos e monitoramento intensivo da pressão arterial e das vias respiratórias.
Dosagem e administração	Fenelzina: iniciar com 15 mg 2-3 vezes ao dia e aumentar 15 mg por semana até alcançar a dosagem-alvo de 60-90 mg/dia. Tranilcipromina: iniciar com 10 mg 2-3 vezes ao dia e aumentar 10 mg por semana até alcançar a dosagem-alvo de 40-60 mg/dia. Isocarboxazida: iniciar com 10 mg duas vezes ao dia e aumentar a dosagem, se o medicamento for tolerado, em 10 mg a cada 2-4 dias até 40 mg/dia no final da primeira semana. Dosagem máxima recomendada de 60 mg/dia, administrada em doses divididas. Sistema selegilina transdérmica (Emsam): iniciar com um adesivo diário de 6 mg por quatro semanas e depois aumentar para um adesivo de 9 mg por duas semanas, e para um adesivo de 12 mg conforme a necessidade. Sem restrições dietéticas com 6 mg/dia.
Descontinuação	Relatados sintomas do tipo gripe, alucinações, hipomania e disforia na descontinuação súbita. Reduzir a dose em 25% por semana.
Interações medicamentosas	Alimentos com alto teor de tiramina (contra-indicados) (ver Tabela 3.14): crise de hipertensão. β-bloqueadores: ↑ hipotensão, bradicardia. Hipoglicêmicos orais: ↑ efeitos hipoglicêmicos. Bupropiona (contra-indicada): crises de hipertensão, convulsão.

(Continua)

Interações medicamentosas	Carbamazepina (contra-indicada): crises de hipertensão. Meperidina (contra-indicada): síndrome serotoninérgica. Nefazodona: possível síndrome serotoninérgica. Simpatomiméticos: crises de hipertensão. ISRSs (contra-indicados): síndrome serotoninérgica. ADTs: clomipramina contra-indicada .
<i>Nota:</i> FDA = Food and Drug Administration; DM = depressão maior; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina; ADT = antidepressivo tricíclico.	

Tabela 3.12

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs):
nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem

Nome genérico	Nome comercial	Comprimidos e cápsulas	Concentrado oral	Dosagem terapêutica usual (mg/dia) ^a
Fenelzina	Nardil	Comprimido: 15 mg	Nenhum	45-90
Selegilina	Eldepryl	Cápsula: 5 mg	Nenhum	20-50
	Carbex	Comprimido: 5 mg		
	Emsam	Porção: 6 mg/24h, 9 mg/24h, 12 mg/24h		
Tranilcipromina	Parnate	Comprimido: 10 mg	Nenhum	30-60
Isocarboxazida	Marplan	Comprimido: 10 mg	Nenhum	30-60

^aAs variações das dosagens são aproximadas. Muitos pacientes respondem sob dosagens relativamente baixas (até mesmo dosagens abaixo daquelas variações apresentadas na tabela).

tinência urinária, provavelmente como resultado de um aumento na atividade noradrenérgica. Quando esse problema ocorre, a redução na dosagem pode ser eficaz. Ficamos menos convencidos do uso auxiliar do betanecol com os IMAOs do que com os ADTs.

Tabela 3.13

Efeitos colaterais comuns ou problemáticos dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)

Hipotensão ortostática
Crises de hipertensão (interações com gêneros alimentícios ^a ou medicamento)
Reações de hiperpirexia
Anorgasmia ou impotência sexual
Insônia durante a noite
Sedação (especialmente durante o dia; devido à insônia durante a noite)
Estimulação durante o dia
Espasmos musculares e reações do tipo miosite
Incontinência urinária ^b
Constipação ^b
Boca seca ^b
Ganho de peso
Espasmos mioclônicos
Irritação cutânea no local do adesivo (Emsam)

^aVer Tabela 3.14.

^bMenor do que com antidepressivos tricíclicos.

O efeito colateral mais comum dos IMAOs é a tontura, especialmente do tipo ortostática. Esse efeito colateral parece ser um pouco mais comum com os IMAOs do que com os ADTs. A redução da dose pode ser eficaz; porém, novamente, constatamos que a diminuição na dose com frequência é problemática, porque uma redução muito grande pode levar ao reaparecimento dos sintomas depressivos. As abordagens alternativas incluem: 1) manutenção de hidratação adequada – cerca de oito copos de líquido por dia – e aumento da ingestão de sal; 2) uso de dispositivos de apoio, “faixa abdominal” ou coletes; e 3) associação de um mineralocorticoide (fludrocortisona [Florinef]). Embora esse mineralocorticoide seja usado nos pacientes com hipotensão ortostática não induzida pelo medicamento, observamos raros casos em que ele foi eficaz na dose usual diária de 0,3 mg. Alguns médicos narraram que a fludrocortisona pode ser eficaz na dose diária total de 0,6 a 0,8 mg. Um relato intrigante surgiu antes da nossa segunda edição, afirmando que o uso de pequenas quantidades de queijo pode ajudar a manter a pressão arterial – uma solução não-racional, mas imaginativa. No entanto, a maioria dos médicos foi cautelosa com o risco conhecido de crises de hipertensão com queijo, sobretudo quando não se sabia a quantidade exata de tiramina desse alimento. Não temos conhecimento de quaisquer relatos recentes sobre esse assunto. Similarmente, imaginaríamos que a adição de um estimulante (D-anfetamina ou metilfenidato) a um IMAO resultaria em oscilações acentuadas na pressão arterial. Na verdade, entretanto,

Feighner e colaboradores (1985) indicaram que a associação de estimulantes ao IMAO ou a combinação de IMAO e ADT normalizaram a pressão arterial nos depressivos com hipotensão ortostática grave, ou apresentaram resposta clínica nos pacientes. Não houve incidentes de crises de hipertensão; de fato, muitos pacientes desenvolveram hipotensão ortostática. As dosagens diárias usadas foram de 5 a 20 mg de D-anfetamina e 10 a 15 mg de metilfenidato. Esses autores recomendaram a dosagem de 2,5 mg/dia de ambos os medicamentos. Temos ouvido que vários médicos da comunidade haviam usado essas abordagens com sucesso, mas também tomamos conhecimento de crises de hipertensão ocasionais quando estimulantes foram usados em combinação com IMAOs.

A sedação e a ativação também são problemas potenciais, sendo a última mais comum. A ativação apresenta-se de duas maneiras: estimulação durante o dia (especialmente com a tranilcipromina) e insônia à noite. Os efeitos estimulatórios da tranilcipromina estão relacionados à sua estrutura similar à das anfetaminas, embora essa ligação farmacológica não esteja claramente estabelecida. A superestimulação pode apresentar relativa melhora por meio da redução da dose, embora o efeito colateral não seja facilmente eliminado. Se a redução da dose não resultar na diminuição da estimulação, é possível que seja necessária a substituição por outro medicamento.

A fenelzina é, de modo geral, bem menos estimulante e mais sedativa do que a tranilcipromina. Como tal, ela oferece uma alternativa importante para a superestimulação diurna. No entanto, a fenelzina pode produzir insônia e sedação diurna secundária. Casualmente, encontra-se insônia freqüente nos pacientes que apresentam uma boa resposta clínica ao medicamento, o que torna esse efeito colateral bastante difícil de controlar. Trocar o regime de dosagem pode ser eficaz. Pacientes que não estão fazendo uso da fenelzina à noite podem se beneficiar com a mudança da administração do medicamento para um horário noturno. Ao contrário, pacientes que estão recebendo grande parte do medicamento à noite podem responder à administração do medicamento mais cedo, durante o dia. Essas manipulações podem ser eficazes, embora, segundo a nossa experiência, elas sejam altamente variáveis na sua efetividade. Alguns pacientes, no final de tudo, podem precisar de agentes hipnóticos para superar a insônia persistente. Na segunda edição deste manual, ficamos bastante convencidos com a associação de doses baixas de amitriptilina, trimipramina ou trazodona (50 a 100 mg na hora de deitar) para neutralizar os distúrbios do sono induzidos pelo IMAO. Deve haver muita cautela no uso da trazodona ou de ADTs com IMAOs, por causa do leve risco de desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. Com a trazodona, recomendamos tentar doses de 50 a 100 mg à noite. Pode-se tentar um

aumento para 150 mg na hora de dormir se não houver resposta com a dose mais baixa e o medicamento estiver sendo bem tolerado.

Ao mesmo tempo em que a dose de um IMAO é alterada para níveis altos na tentativa de obter o efeito terapêutico, ocasionalmente os pacientes tornam-se “intoxicados” – ébrios, atáxicos, confusos e, às vezes, eufóricos. Esses sintomas são sinais de *overdose*, e a dose deverá ser reduzida. Alguns pacientes desenvolvem dores musculares ou parestesias – provavelmente resultantes da interferência dos IMAOs no metabolismo da piridoxina (vitamina B₆). A administração de piridoxina em dosagens de aproximadamente 100 mg/dia pode ser eficaz.

Um efeito colateral especialmente incômodo é a anorgasmia, que em alguns pacientes desaparece com o tempo. Não ficamos convencidos com quaisquer tentativas farmacológicas de neutralizar esse efeito colateral, embora digam que a ciproptadina seja eficaz. O melhor é que agentes como a bupiriona e a bupropiona sejam evitados em combinação com IMAOs.

Overdose

As *overdoses* não são necessariamente letais. Os pacientes apresentam sedação e ortostasia. Entretanto, elas normalmente envolvem outros medicamentos, resultando em síndromes serotoninérgicas ou reações hipertensivas.

Interações medicamentosas

Os maiores problemas dos efeitos colaterais com IMAOs envolvem interações adversas com certos gêneros alimentícios ou medicamentos, que podem produzir crises de hipertensão com acidentes cerebrovasculares violentos ou síndromes serotoninérgicas – consistindo em hiperpirexia, alterações do estado mental, mioclonia e delírios – que podem levar ao coma e ao óbito. A MAO no trato intestinal degrada a tiramina. Quando a MAO é inibida pelos IMAOs, a pessoa corre o risco de absorver grandes quantidades de tiramina e provavelmente outras substâncias (p. ex., feniletilamina), que podem agir como neurotransmissores falsos ou agonistas indiretos, elevando a pressão arterial. Felizmente, as restrições dietéticas podem reduzir de forma significativa o risco (Tabela 3.14). Vários alimentos proibidos estão incluídos nas listas do PDR. Essas listas são revisadas por vários pesquisadores, e os riscos relativos são atribuí-

dos a muitos dos alimentos. Como regra, iniciamos alertando os pacientes para evitar especificamente pratos da cozinha chinesa por causa dos ingredientes usados (p. ex., molho de soja, xerez).

Geralmente, a síndrome serotoninérgica não se deve a interações com alimentos. Ela representa um aumento da atividade central da serotonina e pode ser particularmente produzida pela associação de certos medicamentos.

Em alguns casos de reações hipertensivas e hiperpirécicas, a causa exata não é clara. Em relação às interações medicamentosas, é de especial importância orientar os pacientes para consultar seus médicos antes de consumir outros medicamentos junto com os IMAOs. A meperidina (Demerol), a adrenalina, os anestésicos locais (contendo agentes simpato-miméticos) e os descongestionantes podem ser especialmente perigosos.

Com frequência, questiona-se se descongestionantes ou anti-histamínicos podem ser usados com IMAOs. Infelizmente, há muito pouco em matéria de dados prospectivos. A difenidramina é usada por muitos profis-

Tabela 3.14

Alimentos a serem evitados com os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)

Alimentos que devem ser evitados:

- Cerveja, vinho tinto
- Queijos frescos (*cottage* e requeijão são permitidos)
- Lingüiça seca
- Ervilha em grão ou em fava
- Levedo de cerveja
- Peixe defumado
- Fígado (bovino ou de aves)

Alimentos que podem causar transtornos em grande escala, mas menos problemáticos

- Álcool
- Abacate maduro
- logurte
- Bananas (maduras)
- Molho de soja

Alimentos considerados causadores de problemas, mas provavelmente seguros nas quantidades usuais:

- Chocolate
- Figs
- Amaciantes de carne
- Bebidas contendo cafeína
- Passas

Fonte: Com base em McCabe e Tsuang, 1982.

sionais com aparente sucesso. Entretanto, um problema dessa abordagem é que alguns elixires de difenidramina *over-the-counter** contêm pseudo-efedrina, e pelo menos uma interação adversa com o último agente foi observada por nosso grupo. Outra opção é o *spray* nasal, mas também com essa forma alguns pacientes podem apresentar elevações na pressão arterial.

Outra questão tem a ver com a anestesia geral – durante a ECT ou a cirurgia – nos pacientes tratados com IMAOs. Embora, à primeira vista, a perspectiva seja assustadora, muitos pacientes que foram submetidos a procedimentos que requerem anestesia geral foram bem-sucedidos, sem conseqüências. Na verdade, o doutor George Murray informou, na segunda edição deste manual, que o Massachusetts General Hospital coletara cerca de 2.000 relatos desses casos. É óbvio que os anestesistas precisam ser informados a respeito dos medicamentos do paciente para determinar a abordagem mais segura. Nesse sentido, provavelmente o mais sensato é que os pacientes usando IMAOs portem um *MedAlert Card***. Em muitas instituições, os cirurgiões e anestesistas solicitam aos pacientes que interrompam os IMAOs antes da cirurgia. Outros estudos são necessários para determinar a abordagem mais prudente para esse problema complicado.

Se um paciente apresentar oscilação na pressão arterial e cefaléias violentas, ele deve ser instruído a procurar uma emergência médica. A fentolamina (Regitine), um α -bloqueador central, pode ser administrada por via intravenosa a fim de reverter a elevação aguda na pressão arterial. Há alguns anos, determinados psicofarmacologistas recomendavam que os pacientes usassem a clorpromazina oral quando tivessem cefaléia. Deixamos de empregar essa prática, exceto nos casos em que o paciente não tenha apresentado elevação documentada na pressão arterial, porque alguns indivíduos podem exibir cefaléias acentuadas secundárias a uma baixa da pressão arterial. Passamos a prescrever para nossos pacientes a nifedipina, um bloqueador do canal de cálcio, no caso de eles viverem elevações acentuadas na pressão arterial; 10 mg por hora até que ocorra o alívio (geralmente 1 a 2 doses) demonstram ser eficazes. Para melhorar a absorção, os pacientes devem ser orientados a morder a cápsula antes de engoli-la. Essa abordagem pode ser problemática nos idosos, porque há relatos de ocorrência de diminuição aguda da pressão arterial e de infarto do miocárdio nessa população.

*N. de T.: *over-the-counter*, medicamentos que podem ser comprados sem receita médica.

**N. de T.: *MedAlert Card*, cartão que contém os medicamentos em uso pelo paciente e outras informações importantes.

Orientamos nossos pacientes com cefaléias a verificar sua pressão arterial. Além disso, é prudente o monitoramento rotineiro da pressão arterial dos indivíduos que usam IMAO, especialmente durante as primeiras seis semanas de tratamento (para os efeitos de hipotensão e hipertensão do medicamento).

Dosagem e administração

As variações da dosagem terapêutica tradicional desses três IMAOs são: fenelzina, 45 a 90 mg/dia; tranilcipromina, 30 a 60 mg/dia; selegilina oral, 20 a 50 mg/dia. Alguns pacientes requerem tratamento com a dosagem mais alta da faixa. Por exemplo, 90 mg/dia de fenelzina são normalmente necessários nos indivíduos com doença depressiva grave.

Um paciente tratado com fenelzina deve iniciar o medicamento com 30 mg/dia, e a dosagem deve ser aumentada para 45 mg/dia depois de três dias. Dessa forma, a dosagem pode ser aumentada na proporção de 15 mg por semana até 90 mg/dia. Observamos pacientes que precisam de 120 mg/dia; entretanto, muitos indivíduos não toleram os efeitos colaterais ortostáticos desses medicamentos. Alguns pesquisadores recomendaram a dosagem de 1 mg/kg por dia como uma diretriz para a adequação ao tratamento.

Para a tranilcipromina, a dosagem inicial de 20 mg/dia por três dias parece razoável. A dose pode ser aumentada para 30 mg/dia por uma semana, com aumentos de 10 mg por semana até 50 a 60 mg/dia. A dosagem máxima atualmente recomendada pelo fabricante do medicamento é de 40 mg/dia. Um pesquisador, o doutor Jay Amsterdam, relatou que dosagens extremamente altas do medicamento (110 a 130 mg/dia) podem ajudar até mesmo os pacientes com a depressão mais refratária. Alguns pesquisadores cogitam que essas altas dosagens do medicamento ampliam alternativas e efeitos adicionais – possivelmente agindo como um bloqueador da recaptação (Amsterdam e Berwisch, 1989). Uma vez que o paciente respondeu ao tratamento, o medicamento deve ser mantido por um período similar àquele recomendado para os ADTs.

Descontinuação

Os IMAOs atualmente disponíveis ligam-se de forma irreversível à MAO em tal grau, que leva cerca de duas semanas depois do IMAO ter sido descontinuado para que a enzima seja regenerada. Durante esse período,

a ingestão de tiramina e as interações medicamentosas podem ocorrer. Por isso, é importante informar o paciente de que ele deve manter a dieta e as restrições medicamentosas por até duas semanas após o IMAO ter sido descontinuado. Além disso, a dose desses medicamentos deve ser diminuída de forma paulatina para evitar a hipomania de rebote. Raramente, a retirada de um IMAO induz excitação psiquiátrica ou psicose mais parecida com delírio do que com mania. Se o médico desejar trocar um IMAO por outro, precisará prestar atenção para evitar as interações medicamentosas. O médico deve reduzir o primeiro IMAO e obedecer a um intervalo de 10 a 14 dias antes de iniciar o outro. Alguns pacientes viveram reações adversas graves na substituição de um IMAO por outro, especialmente da fenelzina pela tranilcipromina – talvez refletindo as propriedades do tipo anfetamina do medicamento posterior. Em geral, uma boa razão para a troca de um IMAO por outro é a intolerância aos efeitos colaterais. Se uma experiência adequada com um IMAO falhar, existe uma pequena evidência de que a substituição por outro IMAO será efetiva.

Quando uma transição entre um ADT e um IMAO está sendo realizada, o PDR recomenda que os pacientes suspendam todos os medicamentos entre os ensaios por 10 a 14 dias. Muitos médicos, entretanto, relataram que um período de intervalo curto (i. e., 1 a 5 dias) é o suficiente para a transição de um ADT para um IMAO. Para a transição de um IMAO para um ADT, em geral o período de 10 a 14 dias é recomendado. A diferença nessas estratégias provavelmente se deve ao período de 10 a 14 dias necessário para a regeneração da MAO.

No entanto, os pacientes usando IMAOs devem esperar duas semanas antes de iniciar a fluoxetina. Para a transição da fluoxetina para um IMAO, um período de cinco dias é o recomendado pelo fabricante, por causa da meia-vida longa do metabólito demetilado, a norfluoxetina. Para outros ISRSs, um intervalo de duas semanas sem medicamento é o adequado, antes da troca da venlafaxina ou da bupropiona por um IMAO. Os antagonistas 5-HT₂, nefazodona e trazodona parecem exigir períodos de intervalo bem pequenos: uma semana é o suficiente.

INIBIDORES SELETIVOS E REVERSÍVEIS DA MONOAMINOXIDASE

Conforme descrito anteriormente, todos os IMAOs hoje disponíveis em doses antidepressivas são inibidores não-seletivos e irreversíveis da MAO. Em outras palavras, eles inibem irreversivelmente a MAO-A e a MAO-B, e, para que a atividade enzimática seja iniciada, uma nova MAO precisa

ser criada. Os medicamentos que bloqueiam seletivamente a MAO-B, como a selegilina, podem reduzir de forma substancial o risco de crises de hipertensão, porque eles não afetam de modo significativo a MAO no intestino. Similarmente, um inibidor reversível da MAO-A apresenta uma baixa afinidade pela MAO e pode ser substituído de imediato pelas aminas pressoras, reduzindo o risco de uma crise de hipertensão. Dois RIMAs, moclobemida e brofaromina, estavam sendo estudados, mas o interesse comercial norte-americano nesses fármacos diminuiu consideravelmente.

Em 1991, a FDA aprovou a selegilina para o uso na doença de Parkinson sob o nome de Eldepryl. Grande parte da literatura clínica e científica mais antiga refere-se à selegilina por seu nome anterior, L-deprenyl. A selegilina demonstra eficácia na doença de Parkinson e talvez seja o único medicamento antiparkinsoniano a possuir qualidades neuroprotetoras, afetando modestamente a progressão da doença. Nas dosagens usadas na doença de Parkinson, 5 a 10 mg/dia, o medicamento é um inibidor seletivo e irreversível da MAO-B. Infelizmente, os estudos hoje disponíveis do uso da selegilina na depressão sugerem que são necessárias dosagens de 20 a 60 mg/dia para o alívio. Nessas doses mais altas, tanto a MAO-A quanto a MAO-B são inibidas, possibilitando a ocorrência de crises de hipertensão após a ingestão da tiramina dos alimentos. Um caso desses, embora leve, foi relatado em um paciente tratado com 20 mg/dia de selegilina.

Há vários anos, uma fórmula transdérmica de selegilina também foi estudada no tratamento da depressão. Um sistema transdérmico da selegilina, comercializado sob o nome de Emsam, foi aprovado pela FDA em fevereiro de 2006.

Existem vários estudos clínicos publicados do uso da selegilina na depressão (Agosti et al., 1991; Mann et al., 1989; Sunderland et al., 1994). Esses estudos podem ser interpretados como uma confirmação do claro efeito terapêutico da selegilina nos pacientes com depressão atípica e crônica e com depressão mais grave. Além disso, o estudo de Sunderland e colaboradores sugere que, na dosagem de 60 mg/dia, a selegilina é eficaz e bem tolerada pelos idosos com depressão resistente ao tratamento. O medicamento é de substancial interesse clínico, porque seu padrão de efeitos colaterais nas dosagens de até 40 mg/dia parece completamente favorável comparado com aquele dos IMAOs mais antigos. A selegilina não parece causar hipotensão ortostática ou disfunção sexual clinicamente significativas, e ela pode ocasionar menos insônia do que os medicamentos mais antigos. Vários pacientes que eram incapazes de tolerar os efeitos colaterais dos IMAOs mais antigos toleram muito bem a selegilina. Deve ser observado que a maioria dos ensaios publicados da selegilina teve uma duração de apenas 4 a 6 semanas, e alguns pacientes tratados

com os IMAOs mais antigos desenvolveram efeitos colaterais clinicamente incontroláveis somente depois da administração do medicamento por 2 a 3 meses. Os psiquiatras já vivenciaram, durante o controle do IMAO de pacientes, a descoberta de que vale a pena tentar o uso da selegilina nos casos de condições de resistência ao tratamento. Os pacientes que apresentam uma boa resposta antidepressiva aos IMAOs, mas estão experimentando efeitos colaterais intoleráveis, podem ser os melhores candidatos para a selegilina.

Hoje a selegilina oral não está aprovada para uso na depressão, mas a selegilina transdérmica, sim. Em virtude de a selegilina ser metabolizada no corpo para isômeros *R* da anfetamina e metanfetamina e ser um inibidor da recaptação da dopamina, sugerimos enfaticamente um intervalo de duas semanas entre a descontinuação de um IMAO antigo e o início da selegilina. Os pacientes tratados com selegilina transdérmica, em dosagens mais elevadas do que 6 mg/dia, devem aderir às restrições usuais de uma dieta baixa em tiramina.

Três outros comentários são importantes. Primeiro, é provável que a contagem das plaquetas de IMAO nos pacientes que estão recebendo selegilina não seja útil, porque a inibição quase completa ocorre uma semana depois da dosagem de 10 mg/dia. Segundo, o medicamento é muito caro: uma farmácia local cobra, nos Estados Unidos, em torno de \$5 por uma pílula de 5 mg. Finalmente, a selegilina não deve ser descontinuada de forma súbita, porque está associada à síndrome da abstinência, consistindo em náuseas, tontura e alucinações.

Pelo menos dois estudos demonstraram a eficácia da selegilina transdérmica *versus* placebo na depressão maior (Amsterdam, 2003; Bodkin e Amsterdam, 2002). É interessante notar que, na liberação por meio do adesivo, a selegilina no cérebro pode ser um inibidor da MAO-A mais potente, e isso pode conferir-lhe maior eficácia. O medicamento (na forma de adesivo) pode obter aprovação da FDA para depressão maior aguda e crônica, com ou sem características atípicas. A fórmula transdérmica não envolve o intestino e o fígado e possibilita níveis plasmáticos mais altos com um risco baixo de interações alimentares. O medicamento está disponível em adesivos de 20 mg/cm², 30 mg/cm² e 40 mg/cm² (6 mg/24h, 9 mg/24h e 12 mg/24h, respectivamente) aplicados todos os dias. Nos ensaios clínicos, a dose inicial diária usual foi de 20 mg (6 mg/24h), sendo aumentada em 10 mg (3 mg/24h) a cada 1 a 2 semanas até o máximo de 40 mg (12 mg/24h). A bula indica que as doses de 6 e 9 mg/24h podem aumentar o risco de interação com a tiramina em alguns pacientes. Essa observação está baseada em um estudo de pacientes-controle saudáveis em que uma dieta alta em tiramina foi associada a aumentos discretos na pressão arterial com adesivos de 9 e 12

mg. O risco de interações adversas é extremamente teórico. Realizamos estudos que utilizaram doses de 9 mg e 12 mg sem uma dieta restritiva e não observamos elevações na pressão arterial.

O efeito colateral primário é o *rash*, cuja incidência observada foi maior com a selegilina transdérmica do que com o placebo. A maioria dos pacientes não apresenta reações significativas ao adesivo, no entanto, algumas reações de pele podem ser bastante intensas. Observamos poucos pacientes com eritema que se estende além dos limites do adesivo, e o prurido não é raro. A difenidramina parece ajudar na coceira. Depois das reações locais, a insônia é o segundo efeito colateral mais comum, consistente com os efeitos do tipo anfetamina do medicamento. Os medicamentos-padrão do sono, como zolpidem ou temazepam, parecem eficazes e são bem tolerados. No caso de o sono não normalizar depois de o paciente ter recebido o medicamento por algumas semanas, simplesmente tirar o adesivo à noite parece ajudar. Infelizmente, suprimir a dose à noite também reduz a eficácia da selegilina transdérmica. O adesivo, projetado para liberação por 24 horas, precisa ser trocado diariamente. Alguns pacientes cortam o adesivo de 6 mg/24h ao meio por não tolerarem a dose integral. Embora cortar o adesivo reduza a dose diária na proporção da quantidade cortada (já que a área do adesivo está diretamente relacionada à dose integral do medicamento), o fabricante não recomenda tal procedimento, porque compromete a integridade do adesivo e pode afetar a confiabilidade da liberação transdérmica do agente. O risco de uma síndrome serotoninérgica quando a selegilina transdérmica é utilizada em combinação com um medicamento serotoninérgico parece reduzido, mas não ausente. Por isso, o medicamento não deve ser combinado com os ISRSs, os IRSNs ou a maioria dos ADTs. No entanto, a ortostasia, o ganho de peso e a disfunção sexual parecem ser um problema muito menor com a selegilina transdérmica do que com os IMAOs orais.

Em virtude do fácil uso e da melhor tolerabilidade da selegilina transdérmica *versus* os IMAOs orais, estamos usando normalmente a selegilina transdérmica antes de considerar outros IMAOs. O perfil do paciente que pode se adaptar melhor à selegilina transdérmica inclui aqueles que experimentaram sem sucesso uma ou mais classes de antidepressivos, os depressivos com fadiga proeminente ou déficits cognitivos e também indivíduos com depressão atípica.

A moclobemida é o RIMA mais bem estudado. Suas ações sobre a MAO são facilmente revertidas (i. e., não requerem regeneração da enzima). Ela possui uma meia-vida de apenas 1 a 3 horas, e está disponível na Europa, no Canadá e em outras partes do mundo, com exceção dos EUA. Milhares de pacientes depressivos estiveram envolvidos nos estu-

dos da moclobemida durante os últimos 10 anos, e foi demonstrado que sua eficácia nas doenças depressivas é de amplo espectro, inclusive na depressão dos tipos melancólica, endógena, atípica, psicótica (em combinação com um neuroléptico) e nos subtipos bipolares (Fitton et al., 1992).

Parece que a moclobemida é eficaz nos pacientes geriátricos, bem como nos mais jovens, e também pode ser utilizada no tratamento da fobia social. Em ensaios sul-americanos, não-publicados, a moclobemida demonstrou ser tão eficaz – se não mais – quanto a imipramina e superior ao placebo. Entretanto, uma metanálise realizada na Europa (Lotufo-Neto et al., 1999) sugeriu que a moclobemida não era um antidepressivo especialmente eficaz em comparação com a imipramina e o placebo. Em outro estudo sul-americano, a moclobemida foi significativamente mais eficaz do que o placebo no tratamento da fobia social.

As vantagens essenciais da moclobemida sobre os IMAOs-padrão são sua tolerabilidade e sua segurança. As náuseas são o único efeito colateral mais comumente relatado para a moclobemida do que para o placebo. Ortostasia significativa e outros efeitos colaterais cardiovasculares não são normalmente observados. Além disso, a moclobemida é comprovadamente segura nas *overdoses* de até 20 g.

Em virtude de a moclobemida não aumentar a sensibilidade à tiramina (Cusson et al., 1991), o risco de interações alimentares parece baixo. Na Europa, a única restrição alimentar significativa é evitar grandes quantidades de queijos frescos depois da administração do medicamento. A moclobemida é normalmente administrada após as refeições ou na hora de deitar para minimizar as interações alimentares.

O risco de interações medicamentosas graves também parece ser mais baixo com a moclobemida. No entanto, interações significativas foram relatadas com a meperidina, a clomipramina e possivelmente com os ISRSs. Há um relato de que a moclobemida foi administrada de forma segura com a fluvoxamina e com a fluoxetina (Dingemanse, 1993). É improvável que a moclobemida seja introduzida em breve nos EUA por causa de uma série de ensaios que não foram bem-sucedidos, mas ela está disponível nas farmácias da Europa e do Canadá. O desenvolvimento de outro RIMA, a brofaromina, também foi cancelado por causa de uma aparente ausência de eficácia.

AGONISTA MELATONINÉRGICOS/ANTAGONISTA 5-HT_{2C}

A agomelatina representa uma das abordagens mais novas da farmacoterapia da depressão. O antagonismo dos receptores 5-HT_{2C} do medicamento

possui propriedades farmacológicas antidepressivas e ansiolíticas, enquanto o agonismo dos receptores melatoninérgicos MT1 e MT2 apresenta propriedades indutoras do sono sem muita sedação. Há muito tempo que se reconhece a alteração dos ritmos circadianos nos transtornos do humor, mais notadamente no sono e na variação diurna comum na depressão melancólica. Não se sabe ainda se um potente agonista da melatonina produz outros benefícios no tratamento da depressão.

A agomelatina demonstra propriedades ansiolíticas e antidepressivas em modelos animais (Papp et al., 2006). Ensaios clínicos preliminares demonstraram que dosagens acima de 25 mg/dia parecem eficazes no tratamento da depressão (Loo et al., 2002a, 2002b.). O primeiro ensaio de fase III, a ser concluído, foi muito encorajador. A agomelatina de 25 a 50 mg/dia foi superior ao placebo no tratamento da depressão, sendo bem tolerada (Kennedy e Emsley, 2006). A análise dos pacientes mais gravemente depressivos de uma amostra de 212 sujeitos estudados revelou que esse subconjunto também pareceu responder à agomelatina. Por isso, existe alguma esperança de que sua eficácia seja comprovada nos pacientes gravemente depressivos e talvez naqueles resistentes ao tratamento.

Mesmo que não seja demonstrado que a agomelatina é mais eficaz que os tratamentos atualmente disponíveis, seu perfil de efeito colateral favorável pode ser uma vantagem singular em relação aos muitos efeitos colaterais dos antidepressivos. Os efeitos específicos do receptor da agomelatina estão associados aos pouquíssimos efeitos colaterais sexuais, a menos desconforto GI e a menos sedação diurna do que aqueles da maioria dos antidepressivos serotoninérgicos (Dubocovich, 2006). Além disso, não há evidências de ganho de peso ou de uma síndrome de abstinência quando o medicamento é subitamente retirado.

Espera-se que a dosagem-alvo da agomelatina seja de 25 mg/dia, com alguns pacientes se beneficiando com uma dosagem de até 50 mg/dia. Podemos imaginar a combinação da agomelatina com ISRSs, bupropiona ou IRSNs no tratamento da depressão resistente, mas nenhum estudo avaliou ainda a ampliação dos benefícios do fármaco.

ANTIDEPRESSIVOS NOVOS

Durante vários anos, uma série de outras novas abordagens para o tratamento da depressão maior tem sido pesquisada. Considerando que todos os antidepressivos comercializados parecem causar impacto significativo sobre as monoaminas, esses novos agentes parecem agir por meio de mecanismos completamente diferentes.

Entre as áreas mais promissoras na pesquisa de antidepressivos está o uso dos agentes que atuam no eixo hipotálamo-adrenal na depressão maior. Uma vez que a depressão grave é frequentemente caracterizada pela hipercortisolemia, especula-se que alguns dos sintomas de um episódio depressivo possam ser atribuídos aos níveis elevados do cortisol. Por exemplo, há evidências de que os sintomas cognitivos, a variação diurna e talvez até mesmo os sintomas psicóticos na depressão possam ser resultados, pelo menos em parte, de níveis elevados de cortisol. Vários tipos de agentes anticortisol estão sendo estudados. Os antagonistas do CRF têm sido sintetizados por uma série de indústrias farmacêuticas e estão sendo estudados para os transtornos de ansiedade e a depressão (Mitchell, 1998). Um dos estudos, R121919, relatou que esses agentes produziram efeitos antidepressivos significativos (Zobel et al., 2000), mas eles tiveram o desenvolvimento cancelado por causa da elevação das enzimas hepáticas. Da mesma forma, os antagonistas do receptor glucocorticóide, que bloqueiam os efeitos do cortisol no receptor de baixa afinidade no córtex cerebral, mostram-se promissores como antidepressivos. Relatos iniciais realizados por nosso grupo sugeriram que a mifepristona poderá ser promissora no tratamento da depressão psicótica (Belanoff et al., 2002). Uma companhia de biotecnologia, da qual dois de nós (A.F.S. e C.D.) são acionistas, buscou os estudos mais rigorosos sobre a mifepristona. Dois ensaios duplos-cegos do C-1073, 600 mg/dia por sete dias, produziram resultados surpreendentes no tratamento da depressão psicótica. O primeiro ensaio falhou em demonstrar um benefício da sua posição final, a redução de 30% na psicose na Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), mas apontou diferenças quando uma resposta mais rigorosa, como a remissão, foi avaliada nos testes *pos hoc*. O segundo ensaio demonstrou um efeito rápido e sustentado na psicose, na depressão psicótica, com uma distância não significativa em relação ao placebo nas aferições da depressão (DeBattista et al., 2006). Acreditamos que o medicamento possua efeitos mais importantes na psicose do que na depressão. Até a confecção deste manual, dois ensaios de fase III apresentaram resultados inconclusivos. A taxa de resposta dos grupos de comparação (antidepressivo mais placebo) foi alta, 95%, e a adição de mifepristona não melhorou essa taxa de resposta. Outros grupos demonstraram melhora cognitiva e do humor associada à mifepristona no tratamento da depressão bipolar (Young et al., 2004).

Os antagonistas do CRF também podem ser eficazes no tratamento da ansiedade e da depressão. O primeiro estudo não-controlado em humanos de um antagonista do CRF no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) demonstrou que o medicamento pareceu aliviar os sintomas depressivos em um número pequeno de pacientes (Zobel et al., 2000).

Entretanto, esse antagonista do CRF demonstrou, subsequentemente, ser hepatotóxico, e por isso seu estudo foi suspenso. Todavia, uma variedade de antagonistas do CRF está em estudo, sendo que nenhum dos ensaios passou do início da fase II.

Outra linha de pesquisa envolveu o uso de antagonistas do hormônio peptídeo, incluindo os antagonistas da substância P, como antidepressivos. Nos estudos preliminares, dois antagonistas da substância P desenvolvidos pela Merck demonstraram ser superiores ao placebo no tratamento da depressão maior (Kramer et al., 1998, 2004). O medicamento também foi bem tolerado e produziu poucos efeitos colaterais. No entanto, ensaios subsequentes do MK-0869, infelizmente, falharam em todos os cinco ensaios de fase III (Keller et al., 2006), e o medicamento não está mais em estudo. Todavia, outras indústrias farmacêuticas desenvolveram antagonistas da substância P que estão atualmente sendo estudados na depressão maior e na fobia social. Nossa intuição é que esses medicamentos podem ser mais eficazes no tratamento dos transtornos de ansiedade do que na abordagem terapêutica da depressão. Outros neurotransmissores do hormônio peptídeo estão sendo estudados para o desenvolvimento de agentes com efeitos antidepressivos, tais como a somatostatina e a colecistoquinina.

Além disso, para as terapias hormonais, outros antidepressivos convencionais também estão sendo analisados. Um novo tipo de antagonista 5-HT_{1A} está sob estudo. Compostos do tipo buspirona, como a gepirona e a ipsapirona, desapontaram como antidepressivos. Entretanto, novos compostos mostram evidências precoces de serem mais potentes nos seus efeitos monoaminérgicos do que seus predecessores. Além do mais, a gepirona foi retomada e estudada recentemente em doses mais altas na fórmula de ação prolongada, com resultados mistos. No entanto, conforme observado anteriormente, o medicamento não recebeu aprovação, talvez por causa dos dados de eficácia limitados com essa fórmula.

A minaprina, que vem sendo estudada há muitos anos, continua em análise. Ela é um agente atípico com afinidade pela serotonina, pela dopamina e pelos receptores muscarínicos. Muitos estudos duplos-cegos afirmaram sua eficácia e tolerabilidade geral. Entretanto, não está claro se ela será liberada para o mercado norte-americano.

Além da reboxetina, outros IRNs mais seletivos, incluindo a lofepramina e a viloxazina, também permanecem em estudo. Ainda não foi estabelecido que nicho os agentes específicos noradrenérgicos ocuparão no arsenal dos antidepressivos.

Na quarta edição do nosso manual, escrevemos que “os próximos 10 anos no desenvolvimento de medicamentos antidepressivos podem

estar entre os mais promissores desde a produção dos IMAOs e ADTs na década de 1950". Naquela época, éramos mais céticos em relação à possibilidade de haver, em futuro próximo, produção de quaisquer novos compostos com mecanismos alternativos de ação para o paciente ambulatorial depressivo. Quanta diferença em tão poucos anos!

REFERÊNCIAS

- Agosti V, Stewart JW, Quitkin FM: Life satisfaction and psychosocial functioning in chronic depression: effect of acute treatment with antidepressants. *J Affect Disord* 23:35-41, 1991
- Aguglia E, Casacchia M, Cassano GB, et al: Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 8:197-202, 1993
- Aizenberg D, Zemishlany Z, Weizman A: Cyproheptadine treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol* 18:320-324, 1995
- Altamura AC, Pioli R, Vitto M, et al: Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders. *Int Clin Psychopharmacol* 14:239-245, 1999
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- Amsterdam JD: A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 64:208-214, 2003
- Amsterdam JD, Berwisch NJ: High dose tranlycypromine therapy for refractory depression. *Pharmacopsychiatry* 22:21-25, 1989
- Amsterdam JD, Hornig-Rohan M, Maislin G: Efficacy of alprazolam in reducing fluoxetine-induced jitteriness in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 55:394-400, 1994a
- Amsterdam JD, Maislin G, Potter L: Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18:243-261, 1994b
- Ansseau M, De Roeck J: Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 54:189-191, 1993
- Ansseau M, Darimont B, Lecoq A, et al: Controlled comparison of nefazodone and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 115:254-260, 1994
- Anton RF, Sexauer JD: Efficacy of amoxapine in psychotic depression. *Am J Psychiatry* 140:1344-1347, 1983
- Aranda-Michel J, Koehler A, Bejarano PA, et al: Nefazodone-induced liver failure: report of three cases. *Ann Intern Med* 130 (4, part 1):285-288, 1999
- Aranow RB, Hudson JL, Pope HG, et al: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 146:911-913, 1989

Arminen SL, Ikonen U, Pulkkinen P, et al: A 12-week double-blind multi-centre study of paroxetine and imipramine in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 89:382-389, 1994

Armitage R, Rush AJ, Trivedi M, et al: The effects of nefazodone on sleep architecture in depression. *Neuropsychopharmacology* 10:123-127, 1994

Åsberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, et al: Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 3:331-334, 1971

Ashton AK, Bennett RG: Sildenafil treatment of serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction (letter). *J Clinical Psychiatry* 60:194-195, 1999

Ashton AK, Rosen RC: Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 59:112-115, 1998

Balon R: Intermittent amantadine for fluoxetine-induced anorgasmia. *J Sex Marital Ther* 22:290-292, 1996

Banasr M, Soumier A, Hery M, et al: Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 59(11):1087-1096, 2006

Banham ND: Fatal venlafaxine overdose (letter; comment). *Med J Aust* 169:445, 448, 1998

Barbey JT, Roose SP: SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 15):42-48, 1998

Beasley C Jr, Dornseif BE, Bosomworth JC, et al: Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 23:685-692, 1991 [also see comments] [erratum: *BMJ* 23:968, 1991]

Beasley C Jr, Potvin JH, Masica DN, et al: Fluoxetine: no association with suicidality in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 24: 1-10, 1992

Belanoff J, Flores B, Kalezhan M, et al: Rapid reversal of psychotic major depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol* 21:516-521, 2001

Belanoff JK, Rothschild AJ, Cassidy F, et al: An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 52:386-392, 2002 [also see comment]

Bell IR, Cole JO: Fluoxetine induces deviation of desipramine levels and exacerbation of geriatric non psychotic depression (letter). *J Clin Psychopharmacol* 8:447-448, 1988

Benazzi FL: Nefazodone withdrawal symptoms. *Can J Psychiatry* 43:194-195, 1998 [also see comment: *Can J Psychiatry* 44:286-287, 1999]

Bergeron R, Blier P: Cisapride for the treatment of nausea produced by selective serotonin reuptake inhibitors (brief report). *Am J Psychiatry* 151:1084-1086, 1994

Berk M, Ichim C, Brook S: Efficacy of minazapine add-on therapy to haloperidol in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16:87-92, 2001

Benschy G, Vandel S, Vandel B, et al: Fluvoxamine-tricyclic antidepressant interaction: an accidental finding. *Eur J Clin Pharmacol* 40:119-120, 1991

Bhatara VS, Bandettini FC: Possible interaction between sertraline and tranylcypromine. *Clin Pharm* 12:222-225, 1993

- Bhattacharjee C, Smith M, Todd F, et al: Bupropion overdose: a potential problem with the new "miracle" anti-smoking drug. *Int J Clin Pract* 55:221-222, 2001
- Black DW, Wesner R, Gabel J: The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 54:146-149, 1993
- Bodkin JA, Amsterdam JD: Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am J Psychiatry* 159:1869-1875, 2002
- Borys DJ, Setter SC, Ling LJ, et al: Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med* 10:115-120, 1992
- Boyd IW: Venlafaxine withdrawal reactions. *Med J Aust* 169:91-92, 1998
- Boyer WF, Feighner JP: An overview of paroxetine. *J Clin Psychiatry* 53 (2, suppl):3-6, 1992
- Brown WA, Harrison W: Are patients who are intolerant to one SSRI intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 56:30-34, 1995
- Buckley NA, McManus PR: Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ* 325(7376):1332-1333, 2002 [also see comment]
- Cantwell DP: ADHD through the life span: the role of bupropion in treatment. *J Clin Psychiatry* 59 (4, suppl):92-94, 1998
- Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM, et al: Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 60:45-49, 1999a
- Carpenter LL, Leon Z, Yasmin S, et al: Clinical experience with mirtazapine in the treatment of panic disorder. *Ann Clin Psychiatry* 11:81-86, 1999b
- Carpenter LL, Milosavljevic N, Schechter JM, et al: Augmentation with open-label atomoxetine for partial or nonresponse to antidepressants. *J Clin Psychiatry* 66(10):1234-1238, 2005
- Chouinard G, Goodman W, Greist J, et al: Results of a double-blind placebo-controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 26: 279-284, 1990
- Claghorn J: A double-blind comparison of paroxetine and placebo in the treatment of depressed outpatients. *Int Clin Psychopharmacol* 6 (suppl 4):25-30, 1992
- Claghorn JL, Feighner JP: A double-blind comparison of paroxetine with imipramine in the long-term treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 13 (6, suppl 2): 235-275, 1993
- Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, et al: A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 65:62-67, 2004
- Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J: A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 9:139-143, 1994
- Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, et al: Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry* 51 (12, suppl):28-33, 1990

Cole JO, Bodkin JA: Antidepressant drug side effects. *J Clin Psychiatry* 51 (1, suppl):21-26, 1990

Cole JO, Schatzberg AF: Antidepressant drug therapy, in *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*, Vol 2. Edited by Grinspoon L. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1983, pp 472-491, 542-544

Connor KM, Davidson JR, Weisler RH, et al: A pilot study of mirtazapine in posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 14:29-31, 1999

Cooper GL: The safety of fluoxetine-an update. *Br J Psychiatry* 153 (suppl 3):77-86, 1988

Cusson JR, Goldenberg E, Larochelle P: Effect of a novel monoamine-oxidase inhibitor, moclobemide, on the sensitivity to intravenous tyramine and norepinephrine in humans. *J Clin Pharmacol* 31:462-467, 1991

Dalfen AK, Stewart DE: Who develops severe or fatal adverse drug reactions to selective serotonin reuptake inhibitors? *Can J Psychiatry* 46:258-263, 2001

Dallal A, Chouinard G: Withdrawal and rebound symptoms associated with abrupt discontinuation of venlafaxine (letter). *J Clin Psychopharmacol* 18:343-344, 1998

Daniels RJ: Serotonin syndrome due to venlafaxine overdose. *J Accid Emerg Med* 15:333-334, 1998

Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 18:289-299, 1990

Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, et al: Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 60:528-535, 1999

Davidson JR, Weisler RH, Butterfield MI, et al: Mirtazapine vs placebo in post-traumatic stress disorder: a pilot trial. *Biol Psychiatry* 53(2):188-191, 2003

Davis JL, Smith RL: Painful peripheral diabetic neuropathy treated with venlafaxine HCl extended release capsules (letter; see comments). *Diabetes Care* 22:1909-1910, 1999

DeBattista C: A double-blind trial of bupropion in the treatment of SSRI-induced sexual dysfunction. Paper presented at the 154th annual meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans, May 5-10, 2001

DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, et al: Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 64:1057-1064, 2003

DeBattista C, Lembke A, Solvason HB, et al: A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 24:87-90, 2004

DeBattista C, Solvason B, Poirier J, et al: A placebo-controlled, randomized, double-blind study of adjunctive bupropion sustained release in the treatment of SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 66(7):844-848, 2005

DeBattista C, Belanoff J, Glass S, et al: Mifepristone versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 60: 1343-1349, 2006

- den Boer JA, Bosker FJ, Meesters Y: Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 21 (suppl 1):521-524, 2006
- Dessain EC, Schatzberg AF, Woods BT, et al: Maprotiline treatment in depression: a perspective on seizures. *Arch Gen Psychiatry* 43:86-90, 1986
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al: Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 63:308-315, 2002
- Diaz-Martinez A, Benassinni O, Ontiveros A, et al: A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients. *Clin Ther* 20:467-476, 1998
- Dingemans J: An update of recent moclobemide interaction data. *Int Clin Psychopharmacol* 7:167-180, 1993
- Doogan DP, Langdon CJ: A double-blind, placebo-controlled comparison of sertraline and dothiepin in the treatment of major depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 9:95-100, 1994
- Dostert P, Benedetti MS, Poggesi I: Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 7 (suppl 1):523-535 [discussion 571-573], 1997
- Dubocovich ML: Agomelatine targets a range of major depressive disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs* 7(7):670-80, 2006
- Dunner DL: An overview of paroxetine in the elderly. *Gerontology* 1:21-27, 1994
- Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, et al: An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 39:14-17, 1998
- Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, et al: Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 21:296-308, 1999
- Ellingrod VL, Perry PJ: Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant. *Am J Hosp Pharm* 51:3033-3046, 1994
- Falkai P: Mirtazapine: other indications. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 17):36-40 [discussion 46-48], 1999
- Farah A: Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment (letter). *J Clin Psychiatry* 60:260-261, 1999
- Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al: Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 151: 1372-1374, 1994
- Fava M, Dunner DL, Greist JH, et al: Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 62:413-420, 2001
- Fava M, Nurnberg HG, Seidman SN, et al: Efficacy and safety of sildenafil in men with serotonergic antidepressant-associated erectile dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 67(2):240-246, 2006a

Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al: A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163(7):1161-1172, 2006b

Fawcett J, Barkin RL: Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* 51:267-285, 1998

Feiger AD: A double-blind comparison of gepirone extended release, imipramine, and placebo in the treatment of outpatient major depression. *Psychopharmacol Bull* 32:659-665, 1996

Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK, et al: Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry* 57 (2, suppl):53-62, 1996

Feighner JP, Aden GC, Fabre LF, et al: Comparison of alprazolam, imipramine and placebo in the treatment of depression. *JAMA* 249:3056-3064, 1983

Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N: Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 46:206-209, 1985

Fisher S, Bryant SG, Kent TA: Postmarketing surveillance by patient self monitoring: trazodone vs fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 13:235-242, 1992

Fitton A, Faulds D, Goa KL: Moclobemide: a review of its pharmacology and therapeutic use in depressive illness. *Drugs* 43:561-596, 1992

Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group: Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa: a multicenter, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Gen Psychiatry* 49:139-147, 1992

Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, et al: A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 55: 234-241, 1994

Frank E, Kupfer DJ, Perl JM, et al: Three-year outcomes for maintenance therapy of recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 47:1093-1104, 1990

Freeman EW, Rickels K, Sondheim SJ, et al: Nefazodone in the treatment of premenstrual syndrome: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 14:180-186, 1994

Friel PN, Logan BK, Fligner CL: Three fatal drug overdoses involving bupropion. *J Anal Toxicol* 17(7):436-438, 1993

Gadde KM, Yonish GM, Wagner HR 2nd, et al: Atomoxetine for weight reduction in obese women: a preliminary randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 30(7):1138-1142, 2006

Gambi F, De Berardis D, Campanella D, et al: Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed-dose, open-label study. *J Psychopharmacol* 19(5):483-487, 2005

Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al: Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 283:3082-3088, 2000

Geretsegger C, Bohmer F, Ludwig M: Paroxetine in the elderly depressed patient: randomized comparison with fluoxetine of efficacy, cognitive and behavioural effects. *Int Clin Psychopharmacol* 9:25-29, 1994

- Gittelman DK, Kirby MG: A seizure following bupropion overdose (letter). *J Clin Psychiatry* 54:162, 1993
- Glassman A, Perel J, Shostak M, et al: Clinical implication of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 34:197-204, 1977
- Golden RN, Rudorfer MV, Sherer M, et al: Bupropion in depression I: biochemical effects and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 45:139-143, 1988
- Goldstein D, Bitter I, Lu Y, et al: Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled comparison with paroxetine. *Eur Psychiatry* 17 (suppl 1):98, 2002
- Goldstein MG: Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 59 (4, suppl):66-72, 1998
- Goodnick PJ: Pharmacokinetics of second generation antidepressants: bupropion. *Psychopharmacol Bull* 27:513-519, 1991
- Goodnick PJ, Puig A, Devane CL, et al: Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 60:446-448, 1999
- Graber MA, Hoehns TB, Perry PJ: Sertraline-phenelzine drug interaction: a serotonin syndrome reaction. *Ann Pharmacother* 28:732-735, 1994
- Grimsley SR, Jann MW: Paroxetine, sertraline, and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharm* 11:930-957, 1992
- Gupta S, Ghaly N, Dewan M: Augmenting fluoxetine with dextroamphetamine to treat refractory depression. *Hosp Community Psychiatry* 43:281-283, 1992
- Gupta S, Droney T, Masand P, et al: SSRI-induced sexual dysfunction treated with sildenafil. *Depress Anxiety* 9:180-182, 1999
- Hamilton MS, Opler LA: Akathisia, suicidality, and fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 53:401-406, 1992 [also see comments]
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J: Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 63(3):332-339, 2006a
- Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA: Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 26(2):203-207, 2006b
- Hamner MB, Frueh BC: Response to venlafaxine in a previously antidepressant treatment-resistant combat veteran with post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 13:233-234, 1998
- Haria M, Fitton A, McTavish D: Trazodone: a review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging* 4:331-355, 1994
- Harkin A, Kelly JP, McNamara M, et al: Activity and onset of action of reboxetine and effect of combination with sertraline in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol* 364:123-132, 1999
- Harris MG, Benfield P: Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in older patients with depressive illness. *Drugs Aging* 6:64-84, 1995

- Henry JA: Overdose and safety with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 6 (suppl 3):41-45 [discussion 45-47], 1991
- Hidalgo R, Hertzberg MA, Mellman T, et al: Nefazodone in post-traumatic stress disorder: results from six open-label trials. *Int Clin Psychopharmacol* 14(2):61-68, 1999
- Hirschfeld RM: Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 60:326-335, 1999
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA: Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 13:321-326, 1993
- Holliday SM, Benfield P: Venlafaxine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs* 49:280-294, 1995
- Holliday SM, Plosker GL: Paroxetine: a review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in diabetic neuropathy. *Drugs Aging* 3:278-299, 1993
- Horgan D: Combined fluoxetine and desipramine in resistant depression (letter). *Aust N Z J Psychiatry* 27:166, 168, 1993 [also see comments]
- Howland RH: Pharmacotherapy of dysthymia: a review. *J Clin Psychopharmacol* 11:83-92, 1991
- Jacobsen FM: Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psychiatry* 53:119-122, 1992 [also see comments]
- Jaffe PD, Batziris HP, van der Hoeven P, et al: A study involving venlafaxine overdoses: comparison of fatal and therapeutic concentrations in postmortem specimens. *J Forensic Sci* 44:193-196, 1999
- Jenner PN: Paroxetine: an overview of dosage, tolerability, and safety. *Int Clin Psychopharmacol* 6 (suppl 4):69-80, 1992
- Jermain DM, Preece CK, Sykes RL, et al: Luteal phase sertraline treatment for premenstrual dysphoric disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Arch Fam Med* 8:328-332, 1999
- Johnson H, Bouman WP, Lawton J: Withdrawal reaction associated with venlafaxine. *BMJ* 317(7161):787, 1998
- Judd PK, Moore K, Norman TR, et al: A multicentre double blind trial of fluoxetine versus amitriptyline in the treatment of depressive illness. *Aust N Z J Psychiatry* 27:49-55, 1993
- Kaizar EE, Greenhouse JB, Seltman H, et al: Do antidepressants cause suicidality in children? A Bayesian meta-analysis. *Clin Trials* 3(2):73-90 [discussion 91-98], 2006
- Kasper S, Wolf R: Successful treatment of reboxetine-induced urinary hesitancy with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:119-122, 2002
- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 166:80-86, 1995
- Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EP: An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 55:137-141, 1994

- Kaye WH, Weltzin TE, Hsu LK, et al: An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 52:464-471, 1991
- Kazal L Jr, Hall DL, Miller LG, et al: Fluoxetine-induced SIADH: a geriatric occurrence? *J Fam Pract* 36:341-343, 1993
- Keller M, Montgomery S, Ball W, et al: Lack of efficacy of the substance P (neurokinin 1) receptor antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59:216-223, 2006
- Keller Ashton A, Hamer R, Rosen RC: Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: a large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. *J Sex Marital Ther* 23:165-175, 1997
- Kennedy SH, Emsley R: Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 16(2):93-100, 2006
- Keppel Hesselink JM, de Jongh PM: Sertraline in the prevention of depression (comment). *Br J Psychiatry* 161:270-271, 1992
- Kiayias JA, Vlachou ED, Lakka-Papadodima E: Venlafaxine HCl in the treatment of painful peripheral diabetic neuropathy (letter; see comment). *Diabetes Care* 23:699, 2000
- Killen JD, Robinson TN, Ammerman S, et al: Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers. *J Consult Clin Psychol* 72:729-735, 2004
- Kincaid RL, McMullin MM, Crookham SB, et al: Report of a fluoxetine fatality. *J Anal Toxicol* 14:327-329, 1990
- Klieser E, Lehmann E, Heinrich K: Fluoxetine in patients with major depressive disorder – a responder analysis. *Pharmacopsychiatry* 28:14-19, 1995
- Kline NS: Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* 19 (2, suppl 1); 72-78 [discussion 78-79], 1958
- Kotlyar M, Golding M, Brewer ER, et al: Possible nefazodone withdrawal syndrome (letter). *Am J Psychiatry* 156:1117, 1999
- Koutouvidis N, Pratikakis M, Fotiadou A: The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 14:253-255, 1999
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al: Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281:1640-1645, 1998 [also see comments]
- Kramer MS, Winokur A, Kelsey J, et al: Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacology* 29:385-392, 2004
- Kuhn R: Über die behandlung depressiver zustände mit einem iminodibenzylderivat (G22355). *Schweiz Med Wochenschr* 87:1135-1140, 1957
- Kuhn R: The treatment of depressive states with G22 355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 115:459-464, 1958
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 49:769-773, 1992

- Labbate LA, Pollack MH: Treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction with bupropion: a case report. *Ann Clin Psychiatry* 6:13-15, 1994
- Landen M, Eriksson E, Agren H, et al: Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 19:268-271, 1999
- Lang E, Hord AH, Denson D: Venlafaxine hydrochloride (Effexor) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy. *Pain* 68:151-155, 1996
- Lauber C: Nefazodone withdrawal syndrome (letter). *Can J Psychiatry* 44:285-286, 1999
- Leaf EV: Comment: venlafaxine overdose and seizure. *Ann Pharmacother* 32:135-136, 1998
- Leiononen E, Skarstein J, Behnke K, et al: Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 14:329-337, 1999
- Lenderking WR, Tennen H, Nackley JF, et al: The effects of venlafaxine on social activity level in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 60:157-163, 1999
- Liappas J, Paparrigopoulos T, Tzavellas E, et al: Mirtazapine and venlafaxine in the management of collateral psychopathology during alcohol detoxification. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(1):55-60, 2005
- Liebowitz M, Karoun F, Quitkin F: Biochemical effects of L-deprenyl in atypical depressives. *Biol Psychiatry* 20:558-565, 1985.
- Liebowitz MR, Quitkin FM, Stewart JW: Antidepressant specificity in atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 45:129-137, 1988
- Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E, et al: Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. *J Affect Disord* 32:169-177, 1994
- Loo H, Dalery J, Macher JP, et al: Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5 HT_{2C} receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders [in French]. *Encephale* 28(4):356-362, 2002a
- Loo H, Hale A, D'haenen H: Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 17(5):239-247, 2002b
- Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME: Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 20:226-247, 1999
- Louie AK, Lewis TB, Lannon RA: Use of low-dose fluoxetine in major depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry* 54:435-438, 1993
- Lucca A, Serretti A, Smeraldi E: Effect of reboxetine augmentation in SSRI resistant patients. *Hum Psychopharmacol* 15(2):143-145, 2000
- Luckhaus C, Jacob C: Venlafaxine withdrawal syndrome not prevented by maprotiline, but resolved by sertraline (letter). *Int J Neuropsychopharmacol* 4(1):43-44, 2001

- Macbeth R, Rajagopalan M: Venlafaxine withdrawal syndrome (letter). *Aust N Z J Med* 28:218, 1998
- Mainie I, McGurk C, McClintock G, et al: Seizures after bupropion overdose (letter). *Lancet* 357(9268):1624, 2001
- Mann JJ, Aarons SF, Wilner PJ, et al: A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (–)-deprenyl: a selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry* 46:45-50, 1989
- Massana J: Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 14):8-10, 1998
- Massana J, Moller HJ, Burrows GD, et al: Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 14:73-80, 1999
- McCabe BT, Tsuang MT: Dietary consideration in MAO inhibitor regimens. *J Clin Psychiatry* 43:178-181, 1982
- McGrath PJ, Quitkin FM, Harrison W, et al: Treatment of melancholia with tranylcypromine. *Am J Psychiatry* 141:288-289, 1984
- McGrath PJ, Stewart JW: Quitkin FM, et al: Gepirone treatment of atypical depression: preliminary evidence of serotonergic involvement. *J Clin Psychopharmacol* 141:288-289, 1984
- McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al: Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163(9):1531-1541, 2006
- Mendlewicz J: Efficacy of fluvoxamine in severe depression. *Drugs* 2:32-37 [discussion 37-39], 1992
- Michelson D, Bancroft J, Targum S, et al: Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention. *Am J Psychiatry* 157:239-243, 2000
- Michelson D, Kociban K, Tamura R, et al: Mirtazapine, yohimbine or olanzapine augmentation therapy for serotonin reuptake-associated female sexual dysfunction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res* 36:147-152, 2002
- Michelson D, Adler LA, Amsterdam JD, et al: Addition of atomoxetine for depression incompletely responsive to sertraline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, in 2006 Syllabus and Proceedings Summary, American Psychiatric Association 159th Annual Meeting, New York, May 20-25, 2006. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2006, p 74
- Mirin SM, Schatzberg AF, Creasey DE: Hypomania and mania after tricyclic withdrawal. *Am J Psychiatry* 138:87-89, 1981
- Mitchell AJ: The role of corticotropin releasing factor in depressive illness: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 22:635-651, 1998
- Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, et al: Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry* 58(8):658-667, 2005
- Monoamine oxidase inhibitors and anesthesia: update. *Int Drug Ther Newsl* 24:13-14, 1989

Monteleone P, Gnocchi G: Evidence for a linear relationship between plasma trazodone levels and clinical response in depression in the elderly. *Clin Neuropharmacol* 13 (suppl 1):84-89, 1990

Montgomery SA: Chairman's overview: the place of reboxetine in antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 14):26-29, 1998

Mooney JJ, Schatzberg AF, Cole JO, et al: Enhanced signal transduction by adenylylate cyclase in platelet membranes of patients showing antidepressant responses to alprazolam: preliminary data. *J Psychiatr Res* 19:65-75, 1985

Mucci M: Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 11 (suppl 4):S33-S37, 1997

Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, et al: Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 25(6):580-583, 2005

Murdoch D, McTavish D: Sertraline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 44:604-624, 1992

Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al: Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 160:1830-1835, 2003 [also see comment]

Nefazodone for depression. *Med Lett Drugs Ther* 37:33-35, 1995

Nelson JC, Shonenfeld RS, Conrad CD: Hypomania after desipramine withdrawal. *Am J Psychiatry* 140:624-625, 1983

Nemeroff CB: Paroxetine: an overview of the efficacy and safety of a new selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 13 (6, suppl 2):10S-17S, 1993

Nemeroff CB: The clinical pharmacology and use of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *Pharmacotherapy* 14:127-138, 1994

Nemeroff CB, Entsuah RA, Willard B, et al: Venlafaxine and SSRIs pooled remission analysis (NR263), in 2003 New Research Program and Abstracts, American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, San Francisco, CA, May 17-22, 2003. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2003

Niederhofer H: Atomoxetine also effective in patients suffering from narcolepsy? *Sleep* 28(9):1189, 2005

Niederhofer H: Is atomoxetine also effective in patients suffering from Tourette syndrome? *J Child Neurol* 21(9):823, 2006

Nierenberg H: The treatment of severe depression: is there an efficacy gap between the SSRIs and TCA antidepressant generations? *J Clin Psychiatry* 55 (9, suppl):55-61 [discussion 60-61,98-100], 1994

Nierenberg H, Keck PE: Management of monoamine oxidase inhibition-associated insomnia with trazodone. *J Clin Psychopharmacol* 9:42-45, 1989

Nierenberg H, Cole JO, Glass L: Possible trazodone potentiation of fluoxetine: a case series. *J Clin Psychiatry* 53:83-85, 1992

Nierenberg H, Feighner JP, Rudolph R, et al: Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 14:419-423, 1994

- Nierenberg H, McLean NE, Alpert JE, et al: Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 152:1500-1503, 1995
- Nierenberg H, Farabaugh AH, Alpert JE, et al: Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 157:1423-1428, 2000
- Norden MJ: Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 13:885-893, 1989
- Norden MJ: Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Depression* 2:109-112, 1994
- Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, et al: Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 187:40-48, 2002
- Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J, et al: Sildenafil for women patients with antidepressant-induced sexual dysfunction. *Psychiatr Serv* 50:1076-1078, 1999a
- Nurnberg HG, Lauriello J, Hensley PL, et al: Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. *J Clin Psychiatry* 60:33-35, 1999b
- Nurnberg HG, Thompson PM, Hensley PL: Antidepressant medication change in a clinical treatment setting: a comparison of the effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 60:574-579, 1999c
- Nurnberg HG, Gelenberg A, Hargreave TB, et al: Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 158:1926-1928, 2001
- Olfson M, Marcus SC, Shaffer D: Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 63:865-872, 2006
- Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al: Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 64:875-882, 2003
- Otani K, Tanaka O, Kaneko S, et al: Mechanisms of the development of trazodone withdrawal symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 9:131-133, 1994
- Ottevanger EA: The efficacy of fluvoxamine in patients with severe depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18:731-740, 1994
- Pande AC, Sayler ME: Severity of depression and response to fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 8:243-245, 1993
- Papakostas GI, Petersen TJ, Burns AM, et al: Adjunctive atomoxetine for residual fatigue in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 40(4):370-373, 2006
- Papp M, Litwa E, Gruca P, Mocaer E: Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol* 17(1):9-18, 2006
- Paris PA, Saucier JR: ECG conduction delays associated with massive bupropion overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 36(6):595-598, 1998
- Patten SB: The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression. *Can Med Assoc J* 146:1177-1182, 1992
- Pearlstein TB, Stone AB: Long-term fluoxetine treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 55:332-335, 1994

- Pernia A, Mico JA, Calderon E, et al: Venlafaxine for the treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 19:408-410, 2000
- Pescatori ES, Engelman JC, Davis G, et al: Priapism of the clitoris: a case report following trazodone use. *J Urol* 149:1557-1559, 1993
- Phanjoo A: The elderly depressed and treatment with fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 6(suppl 3):33-37 [discussion 37-39], 1991
- Phanjoo AL, Wonnacott S, Hodgson A: Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 83:476-479, 1991
- Pinzani V, Ginies E, Robert L, et al: Venlafaxine withdrawal syndrome: report of six cases and review of the literature [in French]. *Rev Medecine Interne* 21 (3):282-284, 2000
- Pope HG, Hudson JI, Jonas JM, et al: Bulimia treated with imipramine: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 140:554-558, 1983
- Preskorn SH: Should bupropion dosage be adjusted based upon therapeutic drug monitoring? *Psychopharmacol Bull* 27:637-643, 1991
- Price J, Grunhaus LJ: Treatment of clomipramine-induced anorgasmia with yohimbine: a case report. *J Clin Psychiatry* 51:32-33, 1990
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 41:1096-1104, 1984
- Quitkin F, Gibertine M: Patients with probable atypical depression are responsive to the 5-HT_{1A} partial agonist, gepirone-ER. Presentation at the annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2001
- Quitkin F, Rabkin A, Klein DF: Monoamine oxidase inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 36:749-760, 1979
- Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, et al: Duration of antidepressant drug treatment: what is an adequate trial? *Arch Gen Psychiatry* 41:238-245, 1984
- Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, et al: Chronological milestones to guide drug change: when should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 53:785-792, 1996
- Quitkin FM, Taylor BR, Kremer C: Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry* 62:358-361, 2001
- Raby WN: Treatment of venlafaxine discontinuation symptoms with ondansetron (letter). *J Clin Psychiatry* 59:621-622, 1998
- Reimherr FW, Wood DR, Byerley B, et al: Characteristics of responders to fluoxetine. *Psychopharmacol Bull* 20:70-72, 1984
- Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, et al: Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 51 (12, suppl):18-27, 1990 [also see comments]
- Richelson E: Synaptic pharmacology of antidepressants: an update. *McLean Hospital Journal* 13:67-88, 1988

- Richelson E, Nelson A: Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 230:94-102, 1984
- Rickels K, Schweizer E: Clinical overview of the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 51 (12, suppl):9-12, 1990
- Rickels K, Chung HR, Csanolci IB, et al: Alprazolam, diazepam, imipramine, and placebo in outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 44:862-866, 1987
- Rickels K, Downing R, Schweitzer E, et al: Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 50:884-895, 1993
- Rickels K, Schweizer E, Clary C, et al: Nefazodone and imipramine in major depression: a placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 164:802-805, 1994
- Riggs PD, Leon SL, Mikulich SK, et al: An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:1271-1278, 1998
- Rohrig TR, Ray NG: Tissue distribution of bupropion in a fatal overdose. *J Anal Toxicol* 16:343-345, 1992
- Roose SP, Glassman AH: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with and without heart disease. *J Clin Psychiatry* 50 (July suppl):1-18, 1989
- Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al: Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in melancholia and atypical depression. Paper presented at the 147th annual meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA, May 21-26, 1994
- Rosen R, Shabsigh R, Berber M, et al, Vardenafil Study Site Investigators: Efficacy and tolerability of vardenafil in men with mild depression and erectile dysfunction: the Depression-Related Improvement With Vardenafil for Erectile Response Study. *Am J Psychiatry* 163(1):79-87, 2006
- Rothschild AJ: Fluoxetine-nortriptyline therapy of treatment-resistant major depression in a geriatric patient. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7:137-138, 1994
- Rothschild AJ, Locke CA: Reexposure to fluoxetine after serious suicide attempts in three patients. *J Clin Psychiatry* 52:491-493, 1991
- Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, et al: Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 54: 338-342, 1993
- Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ: Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. *Drug Saf* 10:18-46, 1994
- Ruoff GE: Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 43 (6, suppl): S25-S33 [discussion S34], 1996
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al., STAR*D Study Team: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354(12):1231-1242, 2006
- Sacchetti E, Conte G, Guarneri L: Are SSRI antidepressants a clinically homogeneous class of compounds? *Lancet* 344:126-127, 1994

- Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg AF, et al: Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 15:23-29, 1995
- Sarchiapone M, Amore M, De Risio S, et al: Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial. *Int Clin Psychopharmacol* 18(1):35-38, 2003
- Sargent W: The treatment of anxiety states and atypical depressions by the monoamine oxidase inhibitor drugs. *J Neuropsychiatry* 3 (suppl 1):96-103, 1962
- Schatzberg AF: Trazodone: a 5-year review of antidepressant efficacy. *Psychopathology* 20 (suppl 1):48-56, 1987
- Schatzberg AF: Triazolobenzodiazepines in the treatment of depressive disorders, in *Proceedings of the British Association for Psychopharmacology – Thirty Years On*. Edited by Leonard B. London, CNS Publishers, 1990
- Schatzberg AF, Cole JO: Benzodiazepines in depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 35:1359-1365, 1978
- Schatzberg AF, Cole JO, Blumer DP: Speech blockage: a tricyclic side effect. *Am J Psychiatry* 135:600-601, 1978
- Schatzberg AF, Rosenbaum AH, Orsulak PJ, et al: Toward a biochemical classification of depressive disorders, III: pretreatment urinary MHPG levels as predictors of response to maprotiline. *Psychopharmacology (Berl)* 75:34-38, 1981
- Schatzberg AF, Cole JO, Cohen BM, et al: Survey of depressed patients who have failed to respond to treatment, in *Affective Disorders*. Edited by Davis JM, Maas J. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1983, pp 73-85
- Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al: Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:541-550, 2002
- Schneier FR, Liebowitz MR, Davies SO, et al: Fluoxetine in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 10:119-121, 1990
- Schwartz D, Blendl M: Sedation and anxiety reducing properties of trazodone, in *Trazodone: Modern Problems in Pharmacopsychiatry*, Vol 9. Edited by Ban TA, Silvestrini B. Basel, Switzerland, S Karger, 1974, pp 29-46
- Shatkin JP: Atomoxetine for the treatment of pediatric nocturnal enuresis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14(3):443-447, 2004
- Sheehan DV, Davidson J, Manshreck TC, et al: Lack of efficacy of a new antidepressant (bupropion) in the treatment of panic disorder with phobias. *J Clin Psychopharmacol* 3:28-31, 1983
- Shopsin B: Bupropion's prophylactic efficacy in bipolar affective illness. *J Clin Psychiatry* 44:163-169, 1983
- Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, et al: Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 14:322-329, 1994
- Shrivastava RK, Shrivastava S, Overweg N, et al: Amantadine in the treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors (letter). *J Clin Psychopharmacol* 15:83-84, 1995

Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH, et al: Initial antidepressant choice in primary care: effectiveness and cost of fluoxetine vs. tricyclic antidepressants. *JAMA* 275:1897-1902, 1996

Simon GE, Savarino J, Operskalski B, et al: Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 163(1):41-47, 2006

Solyom L, Solyom C, Ledwidge B: Fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 36:723-727, 1991

Sondergard L, Kvist K, Andersen PK, et al: Do antidepressants precipitate youth suicide? A nationwide pharmacoepidemiological study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15(4):232-240, 2006a

Sondergard L, Kvist K, Andersen PK, et al: Do antidepressants prevent suicide? *Int Clin Psychopharmacol* 21(4):211-218, 2006b

Songer DA, Schulte H: Venlafaxine for the treatment of chronic pain. *Am J Psychiatry* 153:737, 1996

Spar E: Plasma trazodone concentrations in elderly depressed inpatients: cardiac and short-term efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 7:406-409, 1987

Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW: Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann Neurol* 13:462-465, 1983

Spiller HA, Ramoska EA, Krenzelok EP, et al: Bupropion overdose: a 3-year multicenter retrospective analysis. *Am J Emerg Med* 12:43-45, 1994

Stamenkovic M, Pezawas L, de Zwaan M, et al: Mirtazapine in recurrent brief depression. *Int Clin Psychopharmacol* 13:39-40, 1998

Stark P, Fuller RW, Wong DT: The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 46:7-13, 1985

Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard R, et al: Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA* 280:708-713, 1998

Steiner M, Steinberg S, Stewart D, et al: Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. Canadian Fluoxetine/Premenstrual Dysphoria Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 332:1529-1534, 1995 [also see comments]

Stewart JW, Harrison W, Quitkin PM, et al: Phenelzine-induced pyridoxine deficiency. *J Clin Psychopharmacol* 4:225-226, 1984

Stokes PE: Fluoxetine: a five-year review. *Clin Ther* 15:216-243 [discussion 215], 1993

Storrow A: Bupropion overdose and seizure. *Am J Emerg Med* 12:183-184, 1994

Stuppaek CH, Geretsegger C, Whitworth AB, et al: A multicenter double-blind trial of paroxetine versus amitriptyline in depressed inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 14:241-246, 1994

Sunderland T, Cohen RM, Thompson KE, et al: L-Deprenyl treatment of older depressives (NR159), in 1989 New Research Program and Abstracts, American Psychiatric Association 142nd Annual Meeting, San Francisco, May 6-11, 1989. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1989, p 101

Sunderland T, Cohen RM, Molchan S, et al: High-dose selegiline in treatment-resistant older depressive patients. *Arch Gen Psychiatry* 51:607-615, 1994

Taylor K, Rowbotham MC: Venlafaxine hydrochloride and chronic pain. *West J Med* 165:147-148, 1996

Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K: Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord* 88(3):241-254, 2005

Teicher MH, Cohen BM, Baldessarini RJ, et al: Severe daytime somnolence in patients treated with an MAOI. *Am J Psychiatry* 145:1552-1556, 1988

Teicher MH, Glod C, Cole JO: Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 147:207-210, 1990

Teicher MH, Glod CA, Cole JO: Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Saf* 8:186-212, 1993

Thase ME: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 59:502-508, 1998

Thase ME: Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. *J Clin Psychiatry* 64 (suppl 2):3-7, 2003

Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, et al: Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 58:16-21, 1997

Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 178:234-241, 2001

Thompson C: Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 17):18-22 [discussion 46-48], 1999

Tignol J, Stoker MJ, Dunbar GC: Paroxetine in the treatment of melancholia and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 7:91-94, 1992

Tollefson GD, Rampey A Jr, Potvin JH, et al: A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 51:559-567, 1994

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al, STAR*D Study Team: Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354(12):1243-1252, 2006

Turner R: Quality of life: experience with sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 9 (suppl 3):27-31, 1994

van Bommel AL, Havermans RG, van Diest R: Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 107:569-574, 1992

van Laar MW, van Willigenburg AP, Volkerts ER: Acute and subchronic effects of nefazodone and imipramine on highway driving, cognitive functions, and daytime sleepiness in healthy adult and elderly subjects. *J Clin Psychopharmacol* 15:30-40, 1995

van Moffaert M, de Wilde J, Vereecken A, et al: Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 10:3-9, 1995

- Vartiainen H, Leinonen E: Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 4:145-150, 1994
- Volicer L, Rheaume Y, Cyr D: Treatment of depression in advanced Alzheimer's disease using sertraline. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7:227-229, 1994
- Wagner W, Plekkenpol B, Gray TE, et al: Review of fluvoxamine safety database. *Drugs* 2:48-53 [discussion 53-54], 1992
- Walker PW, Cole JO, Gardner EA, et al: Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 54:459-465, 1993
- Walsh BT, Stewart JW, Wright L, et al: Treatment of bulimia with monoamine oxidase inhibitors. *Am J Psychiatry* 139:1629-1630, 1982
- Walsh BT, Kaplan AS, Artia E, et al: Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA* 295(22):2605-2612, 2006 [erratum: *JAMA* 296(8):934, 2006]
- Warrington SJ, Padgham C, Lader M: *The Cardiovascular Effects of Antidepressants (Psychological Medicine Monogr Suppl 16)*. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1989
- Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, et al: Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 50:447-449, 1989
- Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG, et al: Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 14:170-179, 1994
- Wheadon DE, Rampey A Jr, Thompson VL, et al: Lack of association between fluoxetine and suicidality in bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 53:235-241, 1992
- Wheatley D: Triple-blind, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba in sexual dysfunction due to antidepressant drugs. *Hum Psychopharmacol* 19(8):545-548, 2004
- Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, et al: Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 59:306-312, 1998
- Wilcox CS, Ferguson JM, Dale JL, et al: A double-blind trial of low- and high-dose ranges of gepirone-ER compared with placebo in the treatment of depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 32:335-342, 1996
- Wilde MI, Plosker GL, Benfield P: Fluvoxamine. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in depressive illness. *Drugs* 46:895-924, 1993
- Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ: A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 23:255-259, 1994
- Wolfersdorf M, Barg T, König F, et al: Paroxetine in the treatment of inpatients with non-delusional endogenous or neurotic depression. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 145:15-18, 1994
- Yoon SJ, Pae CU, Kim DJ, et al: Mirtazapine for patients with alcohol dependence and comorbid depressive disorders: a multicentre, open label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30(7):1196-1201, 2006

Young AH, Gallagher P, Watson S, et al: Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 29:1538-1545, 2004

Zisook S, Rush AJ, Haight BR, et al: Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 59(3):203-210, 2006

Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, et al: Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients. *J Psychiatr Res* 34:171-181, 2000

Zornberg GL, Pope H Jr: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *T Clin Psychopharmacol* 13:397-408, 1993

Medicamentos antipsicóticos

Em 1952, a clorpromazina, que mais tarde tornou-se o primeiro medicamento antipsicótico, foi desenvolvida como um agente antiautonômico para proteger o corpo contra suas próprias reações compensatórias excessivas durante uma cirurgia de grande porte. Esse fármaco foi difundido na psiquiatria a partir do campo da anestesia após um relato clínico inicial de Delay e colaboradores (1952) que demonstrava seu perfil de efeito colateral favorável e sua eficácia no tratamento da psicose aguda. Intermináveis estudos duplos-cegos subsequentes serviram principalmente para confirmar os efeitos já óbvios para os médicos franceses que iniciaram a pesquisa.

Agora se sabe muito mais sobre os efeitos colaterais e as limitações dos medicamentos antipsicóticos atualmente disponíveis, e ainda mais a respeito de seus mecanismos de ação. Além disso, a compreensão das relações dose-resposta e a nova geração de agentes atípicos (antagonistas $D_2/5-HT_2$) mudaram sobremaneira a forma de tratar os pacientes psicóticos.

Os agentes atípicos, tais como a clozapina, a olanzapina, a risperidona, a quetiapina, a ziprasidona e o aripiprazol, superam, hoje, com vantagem os antipsicóticos “típicos”, como a perfenazina e o haloperidol. O sucesso dos agentes atípicos deve-se muito mais às suas baixas taxas de sintomas extrapiramidais (SEPs), especialmente a discinesia tardia, do que a um substancial aumento da eficácia. Na verdade, os Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE; Lieberman et al., 2005) não demonstraram vantagens definidas dos atípicos sobre a perfenazina, incluindo as taxas de SEPs. Entretanto, a duração relativamente curta do ensaio CATIE talvez tenha evitado uma clara determinação dos SEPs, como parkinsonismo e discinesia tardia, cujo desenvolvi-

mento pode levar anos. Além disso, no CATIE, os pacientes com história de SEPs durante o uso de neurolépticos não foram randomizados para o agente típico, o que afetou potencialmente a incidência desses sintomas no grupo em uso de perfenezina. Alguns médicos, em especial aqueles das unidades de cuidados primários, assumiram de forma equivocada que não há risco de acatisia, distonias e discinesia tardia com os antipsicóticos atípicos. Embora o risco de SEPs seja um pouco menor comparado com o dos antipsicóticos típicos, ele não é insignificante, especialmente com a risperidona em doses mais elevadas.

Considera-se que os agentes antipsicóticos atípicos possuem uma série de outras vantagens sobre os agentes antipsicóticos típicos. Por exemplo, os antipsicóticos atípicos podem ser um pouco mais eficazes do que os agentes típicos no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia. Tais sintomas resultam em uma deficiência consideravelmente maior para os pacientes com esquizofrenia do que os sintomas positivos, como alucinações e delírios. Os agentes antipsicóticos atípicos parecem ser benéficos no tratamento da anedonia, do afeto apático e do estado de desinteresse que caracterizam muitos pacientes. Além disso, esses fármacos podem ser benéficos no tratamento do distúrbio cognitivo e da disfunção executiva, geralmente incapacitantes nos esquizofrênicos. Entretanto, tais benefícios aparentes não foram traduzidos na evidência de que os agentes atípicos são superiores aos típicos na avaliação da qualidade de vida (Jones et al., 2006). A clozapina demonstrou claramente sua eficácia no tratamento da esquizofrenia não-responsiva aos agentes típicos. Foi essa efetividade nos pacientes com esquizofrenia refratária ao tratamento que finalmente levou à aprovação da clozapina nos EUA. Enfim, os antipsicóticos atípicos parecem ter mais propriedades de estabilizador e, talvez, de elevação do humor do que os antipsicóticos típicos. Enquanto os antipsicóticos típicos, como a clorpromazina, são agentes antimaníacos claramente eficazes, não há evidência de que os agentes típicos sejam efetivos no tratamento de manutenção do transtorno bipolar ou da depressão bipolar. De modo geral, os antipsicóticos atípicos melhoram mais os sintomas da depressão na esquizofrenia do que os medicamentos mais antigos. Na verdade, a clozapina foi o primeiro fármaco com a indicação específica de redução da tendência suicida nos esquizofrênicos.

Ao mesmo tempo em que parece haver algumas diferenças e alguns benefícios dos agentes atípicos na esquizofrenia, provavelmente a dimensão do efeito desses fármacos em tal condição não é maior do que aquela observada com os medicamentos típicos. Em uma metanálise com a com-

paração de 127 ensaios, Davis e colaboradores (2003) relataram que apenas a clozapina apresentou uma dimensão de efeito mais expressiva do que o haloperidol no tratamento da esquizofrenia. Os demais antipsicóticos, apesar de causarem algum impacto em diferentes aspectos da doença, possuem um efeito geral semelhante àquele do haloperidol. Entretanto, a eficácia dos agentes atípicos *versus* os típicos, no tratamento dos transtornos do humor, pode constituir outra questão.

Agora está claro que todos os antipsicóticos atípicos são medicamentos antimaníacos eficazes e provavelmente funcionam mais rápido e, no mínimo, tão bem quanto os estabilizadores do humor, como o lítio, em relação a esse aspecto (ver Capítulo 5). Há algum tempo a utilização dos agentes atípicos nos transtornos do humor parece ter obscurecido seu emprego na esquizofrenia. A olanzapina, já aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da mania aguda, também recebeu aprovação para a monoterapia de manutenção do transtorno bipolar. Além disso, foi liberada em uma fórmula combinada com fluoxetina (Symbyax) para o tratamento da depressão bipolar. A olanzapina e outros atípicos, como a quetiapina, também estão sendo imensamente empregados como agentes coadjuvantes e potencializadores no tratamento da depressão unipolar. Recentemente, a quetiapina foi aprovada como monoterapia para a depressão bipolar. O papel dos antipsicóticos atípicos no tratamento dos transtornos do humor continua indefinido (ver Capítulo 5).

Apesar de os antagonistas $D_2/5-HT_2$ oferecerem muitas vantagens em relação aos antipsicóticos típicos, eles também apresentam algumas desvantagens distintas. Entre elas está o custo. Os agentes atípicos custam muito mais caro do que os medicamentos mais antigos, e alguns programas municipais de saúde mental, como o San Francisco County, na Califórnia, possuem medicamentos restritos, como a olanzapina, nos seus formulários de prescrição, porque pode não haver mais recursos para comprá-los. Conforme relatado anteriormente, é difícil demonstrar uma vantagem óbvia dos atípicos na eficácia (para o tratamento da esquizofrenia, pelo menos) que justifique seu enorme custo. Outra desvantagem importante dos antagonistas $D_2/5-HT_2$ é o seu efeito metabólico. Em 2003, a FDA determinou que todos os fabricantes de antipsicóticos atípicos mudassem os rótulos dos medicamentos, advertindo a respeito da associação desses como ao aumento do risco de hiperglicemia e diabetes. Enquanto a extensão dos riscos metabólicos associados aos antipsicóticos atípicos continua a ser debatida, há pouca dúvida de que alguns aumentos no risco de ganho de peso e efeitos metabólicos ocorram com a maioria desses agentes.

PRINCÍPIOS GERAIS DO USO DE ANTIPSICÓTICOS

Agentes

Até a época deste trabalho, havia 20 medicamentos antipsicóticos disponíveis para prescrição nos EUA: 14 agentes antipsicóticos-padrão e seis agentes antipsicóticos atípicos (Tabela 4.1; Figura 4.1). Um deles, a pimozida, está aprovado pela FDA apenas para uso no transtorno de Tourette, sendo raramente empregada hoje em dia por causa do seu conhecido risco de prolongamento do intervalo QT_c. Da mesma forma, o droperidol, outro agente de tarja preta com advertência sobre o prolongamento do intervalo QT_c, está aprovado apenas para uso parenteral na anestesia. Todos os agentes antipsicóticos, exceto a clozapina, são bloqueadores do receptor da dopamina pós-sináptico razoavelmente potentes (antagonistas dopaminérgicos). Embora seja aceitável que os efeitos antipsicóticos desses medicamentos sejam atribuídos a outros mecanismos, isso parece improvável. Enquanto alguns dos efeitos dos agentes atípicos podem ser explicados devido ao antagonismo 5-HT₂ ou ao bloqueio de outros receptores dopaminérgicos, os fármacos que apenas bloqueiam a 5-HT₂ ou os receptores dopaminérgicos diferentes do D₂ não apresentaram eficácia como antipsicóticos.

Todos os medicamentos antipsicóticos eficazes, exceto a clozapina, agem no sistema nigroestriatal de forma previsível e, potencialmente, podem produzir SEPs. Para que um antipsicótico seja eficaz, normalmente é preciso que ele apresente um antagonismo dopaminérgico em 60 a 80% dos receptores D₂ dopaminérgicos. Níveis mais baixos de antagonismo dopaminérgico tendem a não estar associados às propriedades antipsicóticas, considerando que níveis mais elevados produzem mais SEPs extensivos. Estudos de tomografia por emissão de pósitrons (PET) indicam que a dosagem de 2,5 a 6,0 mg/dia de haloperidol resulta na ocupação de 60 a 80% dos receptores D₂ (Remington e Kapur, 1999). Esses estudos também sinalizam que a dosagem terapêutica-padrão de olanzapina (10 a 20 mg/dia) e de risperidona (2 a 6 mg/dia) resulta em uma ligação de 60 a 80% dos receptores D₂. Apenas a clozapina não demonstrou afinidade pela ligação D₂, menos de 60% na dosagem terapêutica. Nos antipsicóticos típicos, dosagens superiores às mencionadas não estão claramente associadas a melhoras na psicose, mas aumentam o risco de SEPs (Kapur et al., 1999). A ausência de efeitos colaterais parkinsonianos também pode refletir o tempo limitado que esses agentes ocupam os receptores dopaminérgicos. Mais recentemente, foi considerado que os antipsicóticos atípicos ligam-se de forma mais fraca – ou por períodos muito

Tabela 4.1

Medicamentos antipsicóticos: nomes, forma farmacêutica e concentrações

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações
Aripiprazol	Abilify	Comprimidos: 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg
	Abilify Disc Melt	Comprimidos orodispersíveis: 10, 15 mg Solução oral: 1 mg/mL (150 mL) Injeção: 9,75 mg/1,3 mL
Clorpromazina	Thorazine ^a	Comprimidos: 10, 25, 50, 100, 200 mg Concentrado: 30 mg/mL (frasco de 120 mL), 100 mg/mL (frasco de 240 mL) Xarope: 10 mg/5 mL (frasco de 120 mL) Injeção: 25 mg/mL (ampola e frasco de dose única de 1 e 2 mL; frasco de multidoses 10 mL)
Clozapina	Clozaril ^{a,b}	Comprimidos: 12,5, 25, 50, 100, 200 mg
	FazaClo	Comprimidos orodispersíveis: 25, 100 mg
Dropéridol	Inapsine ^a	Injeção: 2,5 mg/mL (ampolas e frascos de 1 e 2 mL)
Flufenazina	Prolixin ^a	Comprimidos: 1, 2,5, 5, 10 mg Concentrado: 5 mg/mL (frasco de 120 mL) Elixir: 2,5 mg/5 mL (frasco de 60 mL e de 473 mL) Injeção: 2,5 mg/mL (frasco de multidoses 10 mL)
Decanoato de flufenazina	Prolixin Decanoate ^a	Injeção: 25 mg/mL (frasco de multidoses 5 mL)
Haloperidol	Haldol ^a	Comprimidos: 0,5, 1, 2, 5, 10, 20 mg Concentrado: 5 mg/mL (frasco de 15 e 120 mL) Injeção: 5 mg/mL (ampola e frasco de dose única de 1 mL; frasco de multidoses de 10 mL)
Decanoato de haloperidol	Haldol Decanoate ^a	Injeção: 50 mg/mL (ampola de 1 mL e frasco de multidoses de 5 mL), 100 mg/mL (frasco de multidoses de 5 mL)
Loxapina	Loxitane ^a	Cápsulas: 5, 10, 25, 50 mg
Mesoridazina	Serentil	Comprimidos: 10, 25, 100 mg
Molindona	Moban ^a	Comprimidos: 5, 10, 25, 50, 100 mg Concentrado: 25 mg/mL (frasco de 120 mL)

(Continua)

Tabela 4.1

Medicamentos antipsicóticos: nomes, forma farmacêutica e concentrações (*continuação*)

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações
Olanzapina	Zyprexa	Comprimidos: 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20 mg
	Zydis	Comprimidos orodispersíveis: 5, 10, 15, 20 mg
	Zyprexa Intramuscular	Injeção: frasco de 10 mg (antes da reconstituição)
Perfenazina	Trilafon ^a	Comprimidos: 2, 4, 8, 16 mg Concentrado: 16 mg/5 mL (frasco de 120 mL)
Pimozida	Orap	Comprimidos: 1, 2 mg
Quetiapina	Seroquel	Comprimidos: 25, 50, 100, 200, 300, 400 mg
Risperidona	Risperdal	Comprimidos: 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4 mg Solução oral: 1 mg/mL (frasco de 30 mL)
	Risperdal M-TAB	Comprimidos orodispersíveis: 0,5, 1, 2 mg
	Risperdal Consta	Solução injetável de ação prolongada: 25, 37,5, 50 mg
Tioridazina	Mellaril ^a	Comprimidos: 10, 15, 25, 50, 100, 150, 200 mg
		Concentrado: 30 mg/mL, 100 mg/mL (frasco de 120 mL)
Tiotixena	Navane ^a	Cápsulas: 1, 2, 5, 10 mg Concentrado: 5 mg/mL (frasco de 120 mL)
Trifluoperazina	Stelazine ^a	Comprimidos: 1, 2, 5, 10 mg
Ziprasidona	Geodon	Comprimidos: 20, 40, 60, 80 mg
		Injeção: frasco de 20 mg (antes da reconstituição)

^aDisponível na forma genérica.

^bO uso de clozapina deve ser informado junto ao registro nacional de monitoramento do fabricante (ver subseção “Clozapina”, neste capítulo).

breves – aos receptores D₂ do que os agentes típicos, resultando em menos SEPs.

A clozapina, com seu risco de agranulocitose, é conhecida por ser única em sua ação sobre a psicose há mais de 30 anos e de ser relativamente isenta de SEPs. Até hoje, entretanto, nenhum medicamento realmente comparável foi descoberto para substituí-la, independentemente dos esforços de muitas empresas farmacêuticas importantes. A olanzapina parece bastante similar à clozapina em seus efeitos farmacológicos, mas muito superior em seu perfil de efeito colateral. Todavia, é improvável

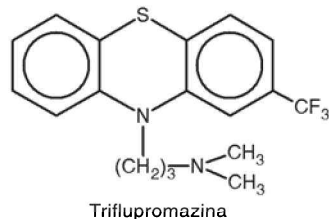
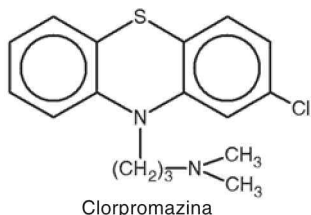
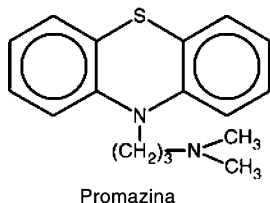
que a clozapina e a olanzapina sejam equivalentes na eficácia, independentemente dos resultados de alguns ensaios comparativos.

Eficácia

Todos os medicamentos antipsicóticos disponíveis demonstram claramente ser mais eficazes do que o placebo no tratamento da esquizofrenia, tanto aguda quanto crônica. A maioria dos estudos dos antipsicóticos típicos foi realizada há anos e empregaram alguns critérios variantes do DSM-II

A. Fenotiazinas

1. Grupo alifático



2. Grupo piperidina

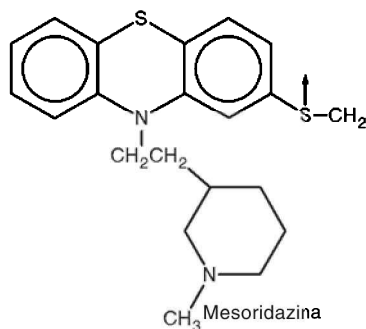
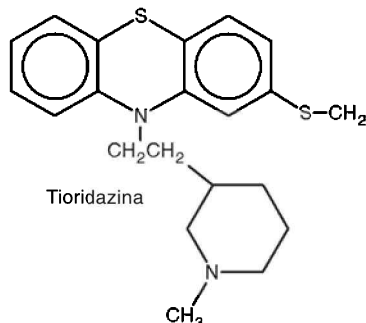
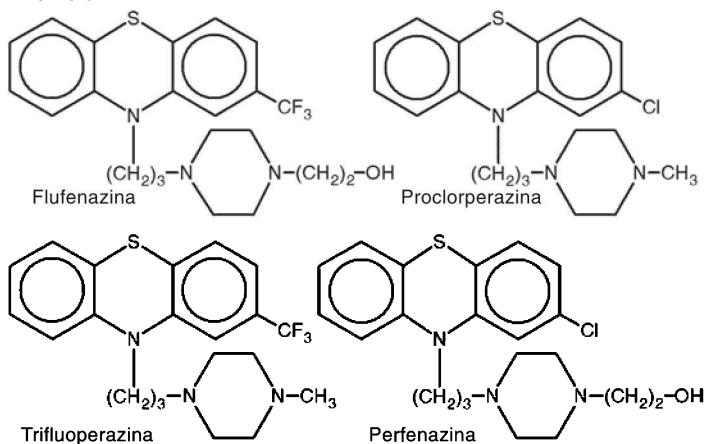
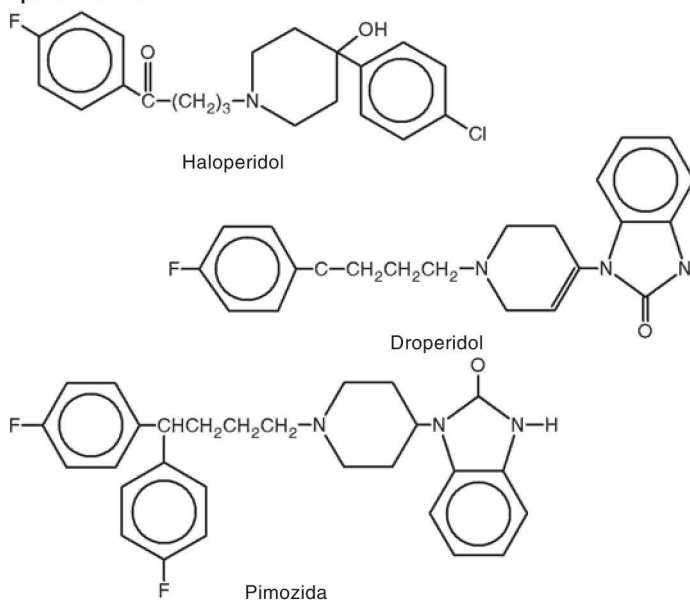
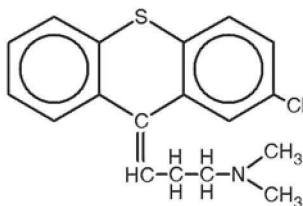


Figura 4.1 Estruturas químicas dos medicamentos antipsicóticos.

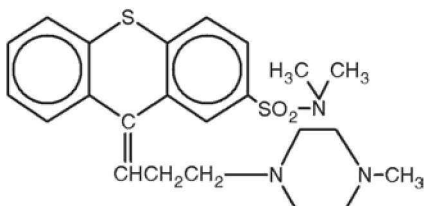
(*Continua*)

3. Grupo piperazina**B. Tipo butirofenona****Figura 4.1** Estruturas químicas dos medicamentos antipsicóticos.

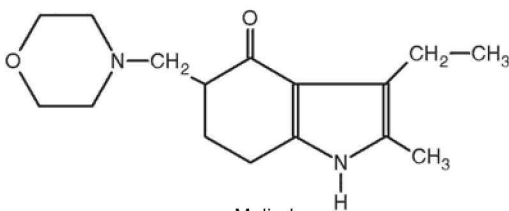
(Continua)

C. Tioxantinas

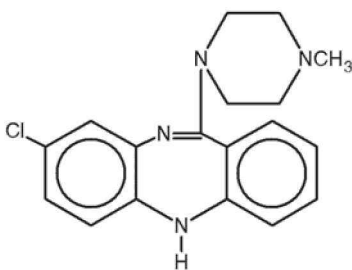
Clorprotixina



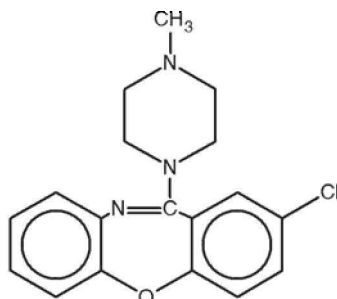
Tiotixina

D. Indol

Molindona

E. Dibenzazepinas

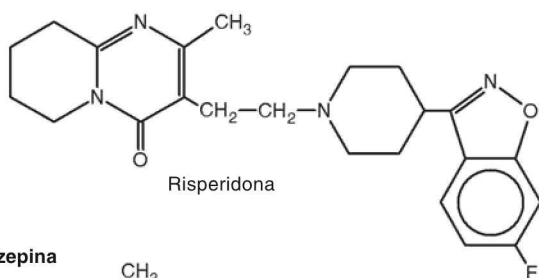
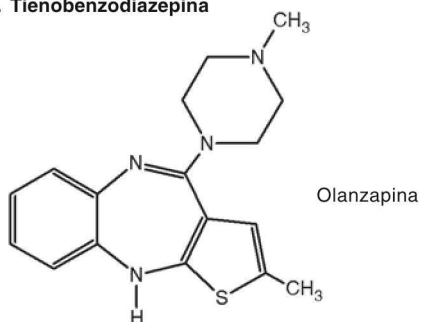
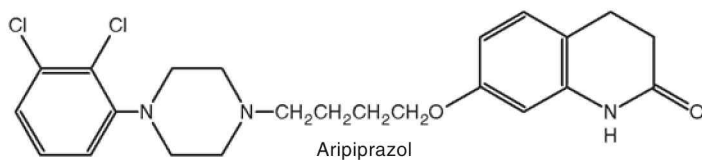
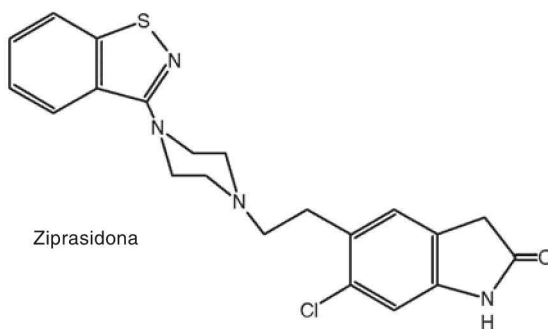
Clozapina



Loxapina

Figura 4.1 Estruturas químicas dos medicamentos antipsicóticos. (Continua)

(American Psychiatric Association, 1968). Esses estudos envolveram uma desconhecida mas possivelmente grande proporção de pacientes agudos, que seriam considerados pelos padrões do DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) como portadores de transtorno esquizofreniforme, esquizoafetivo ou bipolar. Por essa razão, é clinicamente sensato assumir

F. Benzisoxazole**G. Tienobenzodiazepina****H. Outros****Figura 4.1** Estruturas químicas dos medicamentos antipsicóticos.*(continuação)*

que todos os medicamentos são eficazes em todas essas condições do DSM-IV e também incluir a mania como uma indicação demonstrada. Os antipsicóticos atípicos foram estudados sob os critérios do DSM-III-R e do DSM-IV para esquizofrenia e transtorno bipolar.

Em muitos casos, a natureza e o tempo de resposta clínica dos antipsicóticos são insatisfatórios. Em ensaios de grande porte, de seis semanas, controlados por placebo, envolvendo indivíduos hospitalizados, 75% dos pacientes tratados com medicamento demonstraram, no mínimo, melhora moderada, *versus* apenas 25% daqueles tratados com placebo, e alguns pioraram. Entretanto, muitos pacientes nunca alcançaram a remissão completa, e poucos são capazes de funcionar em um nível totalmente eficaz ou retornar à comunidade. Os antipsicóticos atípicos parecem ser mais efetivos do que os agentes-padrão quanto à melhora do funcionamento social. Estudos da qualidade de vida dos pacientes que recebem clozapina para esquizofrenia refratária ao tratamento, às vezes, demonstram uma drástica melhora na atividade relacionada ao trabalho e uma redução substancial na taxa de re-hospitalização. Cerca de 30% dos pacientes não-responsivos aos antipsicóticos-padrão respondem à clozapina em um ensaio de 12 semanas, outros 15 a 30% daqueles que não respondem nos primeiros meses a fazem em 6 a 12 meses (Meltzer, 1997; Meltzer et al., 1989).

Os antipsicóticos tendem a agir de forma lenta. Poucos pacientes demonstram uma resposta excelente rapidamente, a maioria apresenta melhora gradual e alguns não respondem de modo pleno ou respondem apenas muito lentamente. Às vezes, a resposta é tão lenta e variável que os médicos, no esforço compreensível, mas provavelmente mal direcionado, de acelerar a resposta clínica, prescrevem dosagens muito altas do medicamento no início do tratamento. Em estudos recentes, bem como naqueles realizados ao longo das últimas duas décadas, a melhora aumentou relativamente rápido entre a primeira e a sexta semanas de farmacoterapia. Por isso, uma melhora mais modesta ocorreu entre a sexta e a décima terceira semanas, com pouca melhora adicional em torno da vigésima sexta semana. Essas alterações são, naturalmente, uma *média* de melhora – os pacientes de forma individual podem melhorar mais ou menos, mais cedo ou mais tarde. De modo similar, uma vez que a condição do paciente tenha melhorado, é difícil saber a dose mínima eficaz de manutenção por qualquer método aceitável. É possível imaginar que o médico pode reduzir gradualmente a dosagem com a qual o paciente se recuperou. Infelizmente, quando são trocados de um antipsicótico para o placebo de forma súbita, alguns pacientes cuja condição era estável podem experimentar recaída relativamente imediata, mas outros vivenciam recaída vagarosa e taxa imprevisível por meses e até mesmo anos. Em

apenas alguns casos, a recaída é tão rápida que uma dosagem mínima de manutenção pode ser inicialmente determinada.

Revisões da literatura sobre a descontinuação do antipsicótico, realizadas por Baldessarini e Viguera (1995) e Gilbert e colaboradores (1995), demonstram que as taxas de recaída foram muito altas nos primeiros três meses depois da descontinuação súbita dos neurolépticos. As revisões também indicam que a redução lenta dos antipsicóticos (ou sua suspensão de fórmula *depot*, com suas meias-vidas longas) não apenas diminui substancialmente a taxa de recaída inicial, como propicia um número maior de pacientes com um funcionamento estável na comunidade por dois anos após o término rápido da terapia com neuroléptico. Parece que a descontinuação súbita do medicamento antipsicótico pelos cuidadores ou pelos pacientes é quase tão ruim para os portadores de esquizofrenia crônica quanto a descontinuação súbita do carbonato de lítio para os indivíduos com transtorno bipolar (Suppes et al., 1993).

Essa nova visão, sustentada por um estudo realizado por Green e colaboradores (1990), levou a debate muitos relatos de longa data a respeito das diferenças entre o medicamento e o placebo, as quais foram observadas nos estudos de acompanhamento destinados a avaliar os valores relativos das terapias ativas e inertes para a psicose crônica. Se o término súbito da terapia medicamentosa aumentar artificialmente as taxas, muitos trabalhos precisarão ser reavaliados ou refeitos.

O valor dos medicamentos de fórmula *depot* no controle de longo prazo da psicose crônica precisa ser mais bem considerado (Glazer e Kane, 1992). Nos últimos anos, trabalhando com estratégias de medicação antipsicótica intermitente em pacientes com esquizofrenia crônica, os médicos afirmaram que a identificação dos sinais singulares de recaída iminente de cada paciente (p. ex., sono insatisfatório, caminhar sem destino, medos ou preocupações especiais) pode permitir que o psiquiatra volte a instituir o antipsicótico rapidamente, evitando um episódio psicótico pleno (Carpenter e Heinrichs, 1983; Herz et al., 1982). Pode ser eficaz recrutar o paciente e a família para identificar tais sinais e sintomas de alerta e observar a reemergência. Essa técnica pode ser aplicada, bem como as estratégias de redução gradual da dose. Para essa tática funcionar bem, é necessário o monitoramento cuidadoso do paciente pela família ou pelos cuidadores e pelos profissionais da saúde mental. Infelizmente, estudos tentando demonstrar a eficácia dessa abordagem não foram bem-sucedidos. As estratégias de medicação intermitente demonstram repetidamente que são menos eficazes do que os regimes de dosagem baixa, fixa e estável (Carpenter et al., 1990; Herz et al., 1991). Além do mais, um ensaio indicou que doses mais elevadas de haloperidol *depot* na terapia de manutenção foram mais eficazes na prevenção da recaída

do que dosagens mais baixas (Kane et al., 2002). Doses mais baixas são claramente mais bem toleradas do que as mais altas e são mais eficazes do que o placebo na prevenção da recaída. Atualmente, a disponibilização de uma fórmula de ação prolongada de risperidona (Risperdal Consta) proporciona aos médicos um antipsicótico atípico que pode ser administrado duas vezes por mês.

Tratamento agudo com antipsicótico

A decisão sobre o agente antipsicótico a ser administrado no primeiro episódio de psicose ou na sala de emergência (SE) passou a ser mais complexa com a disponibilidade dos medicamentos atípicos. Em geral, hoje em dia, os agentes atípicos são os antipsicóticos de primeira linha no tratamento da maioria dos episódios psicóticos. Ao mesmo tempo em que estudos como o CATIE e o CUtLASS 1 (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) falharam em demonstrar qualquer benefício na eficácia dos agentes atípicos sobre os antipsicóticos-padrão no tratamento da esquizofrenia, é improvável que os médicos adotem o haloperidol em detrimento da olanzapina. Enquanto SEPs de curta duração, como a acatisia, podem ocorrer em taxas similares com os agentes atípicos e típicos de média potência, não há evidência de que as taxas de discinesia tardia e parkinsonismo a longo prazo sejam comparáveis nas duas classes de fármacos. Além disso, os efeitos dos medicamentos atípicos no humor também são uma provável vantagem para muitos pacientes.

Entretanto, existe uma série de situações em que são usados os antipsicóticos-padrão. A primeira é no controle dos pacientes psicóticos agudamente agitados. A combinação de um agente de alta potência, como o haloperidol intramuscular, e um benzodiazepínico é uma estratégia barata e há muito utilizada no tratamento da agitação grave nas SEs. Normalmente, um antipsicótico típico é inadequado para uso de longo prazo, mas, em geral, o seu emprego por pouco tempo na SE ou na unidade de tratamento intensivo (UTI) é justificado. A disponibilidade dos preparados intramusculares de ziprasidona e olanzapina para o tratamento da agitação aguda é um avanço importante na psiquiatria de emergência. Os agentes atípicos intramusculares produzem menos SEPs e podem funcionar mais rapidamente do que o haloperidol isolado. Entretanto, as fórmulas intramusculares dos atípicos demoram um pouco a ser adotadas nas SEs, provavelmente devido ao custo, à relativa inconveniência e à disponibilidade de opções eficazes mais antigas, como a combinação de benzodiazepínicos e antipsicóticos típicos de alta potência. É evidente que a olanzapina e a ziprasidona intramusculares causam menos distonia

e parkinsonismo do que o haloperidol. No entanto, os agentes atípicos intramusculares não evitam os SEs e estão associados à acatisia. Os pacientes em risco evidente de distonia (p. ex., homens jovens agitados) ou de parkinsonismo (p. ex., idosos) podem ser mais bem tratados com antipsicóticos atípicos intramusculares na intervenção inicial. Às vezes, empregamos o haloperidol intramuscular nas SEs, enquanto, simultaneamente, iniciamos os agentes atípicos administrados oralmente para o controle de longo prazo.

Escolher entre os antipsicóticos atípicos é uma questão de combinar melhor as características do paciente com os perfis de efeitos colaterais dos vários agentes. Para uma titulação oral rápida no tratamento de um paciente psicótico agudo, as melhores escolhas atualmente são risperidona, aripiprazol e olanzapina (em comprimidos orodispersíveis; Risperdal M-TAB, Abilify Disc Melt e Zydys).

A quetiapina e a clozapina requerem mais tempo para alcançar a dose terapêutica do que outros antipsicóticos atípicos, por isso podem ser menos vantajosas nos quadros agudos. Assim como na SE, emprega-se, às vezes, um antipsicótico de alta potência, como o haloperidol oral administrado concomitantemente com uma titulação ascendente de clozapina ou quetiapina. Depois, cerca de 2 a 4 semanas, o haloperidol é reduzido, enquanto a titulação dos antipsicóticos atípicos é mantida. O aripiprazol, como o mais novo antipsicótico atípico, possui menos áreas de registro no tratamento da agitação aguda do que alguns dos outros agentes atípicos. A agitação ou a acatisia ocorrem claramente, em alguns pacientes, como efeitos resultantes do tratamento com aripiprazol, mas não está esclarecido se isso acontece em uma taxa mais elevada do que com outros antidepressivos atípicos. Os efeitos de agonista dopaminérgico parcial do aripiprazol, com sua ausência de efeitos anti-histamínicos, tornam esse fármaco menos sedativo do que muitos dos outros antagonistas $D_2/5-HT_2$. Por isso, o aripiprazol, sem dúvida, constitui uma escolha menos favorável para os pacientes agudamente agitados do que os agentes atípicos mais sedativos. Entretanto, muitos indivíduos parecem responder bem a 10 a 15 mg de Abilify Disc Melt em combinação com quantidades pequenas de benzodiazepínico (lorazepam em 0,5 mg) na agitação aguda.

A escolha entre os antipsicóticos-padrão segue o mesmo princípio de combinar as características do paciente com os perfis de efeitos colaterais dos agentes. O médico deve deduzir que um medicamento sedativo, como a clorpromazina ou a olanzapina, pode induzir melhor uma resposta em um paciente ansioso, excitado, agudamente psicótico, ou que um fármaco menos sedativo, como o haloperidol, é uma alternativa mais eficaz, porque doses relativamente grandes podem ser mais bem

toleradas. Ambas as escolhas são aceitáveis. Uma série pequena de estudos realizados por Van Putten (1978) demonstrou que quando a primeira dose de um antipsicótico foi considerada, mesmo que ligeiramente, eficaz por um paciente, este teve uma resposta boa ao medicamento por mais de quatro semanas de ensaio. Todavia, quando a primeira dose foi desagradável por causa da supersedação ou dos sinais iniciais de acatisia, o paciente passou mal durante um ensaio de quatro semanas, mesmo que medicamentos antiparkinsonianos e ajustes de dosagem tenham sido empregados. Pode ser – embora ninguém tenha tentado tal abordagem irregular – administrado aos indivíduos agudamente doentes um medicamento diferente a cada dia até que um deles faça o paciente se sentir bem. O inverso dessa intervenção é obter um bom histórico dos medicamentos, sempre que possível, para evitar aqueles que o paciente relatou não ter se adaptado bem.

Os medicamentos antipsicóticos diferem nas dosagens e fórmulas em que estão disponibilizados. A tioridazina, a pimozida e a maioria dos atípicos não estão disponíveis na fórmula parenteral. As fórmulas genéricas, e por isso mais baratas, estão disponibilizadas para clorpromazina, trifluoperazina, haloperidol, tioridazina e a maioria dos antipsicóticos típicos. Nenhum dos agentes atípicos está disponível de forma genérica, exceto a clozapina. Sendo assim, não há evidência de que as fórmulas genéricas dos medicamentos antipsicóticos sejam significativamente diferentes dos produtos originais, mas alguns pacientes preferem muito mais os originais. Talvez o haloperidol tenha uma vantagem tática na disponibilização como elixir insípido e incolor, considerando que os elixires da clorpromazina e da tioridazina possuem um gosto medicinal. A relação das fórmulas e concentrações disponíveis dos agentes antipsicóticos é apresentada na Tabela 4.1.

Vários especialistas tentaram comparar as potências dos diversos agentes antipsicóticos disponíveis; nossa versão a respeito desse aspecto, com base nos dados de ligação do D_2 , é apresentada na Tabela 4.2.

Tratamento inicial de paciente hospitalizado

Na era do cuidado monitorado, com a redução do tempo de hospitalização, existe uma considerável pressão para dar alta hospitalar de forma rápida aos pacientes agudamente psicóticos. No entanto, conforme já descrito, todos os antipsicóticos funcionam de maneira lenta. Não há evidências de que a elevação das doses acima daquelas que sabidamente produzem um bloqueio do receptor D_2 de 60 a 80% acelere a resposta. Geralmente,

Tabela 4.2

Potência do medicamento antipsicótico

Nome genérico	Nome comercial	Equivalência à clorpromazina
Aripiprazol	Abilify	10 mg
Clorpromazina	Thorazine	100 mg
Clozapina	Clozaril	50 mg
Hidroclorido de flufenazina	Prolixin	2 mg
Decanoato de flufenazina	Prolixin Decanoate	0,25 cc/mês
Haloperidol	Haldol	2 mg
Loxapina	Loxitane	10 mg
Molindona	Moban	10 mg
Olanzapina	Zyprexa	~ 5 mg
Perfenazina	Trilafon	10 mg
Proclorperazina	Compazine	15 mg
Quetiapina	Seroquel	63 mg
Risperidona	Risperdal	0,5 mg
Tioridazina	Mellaril	100 mg
Tiotixina	Navane	4 mg
Trifluoperazina	Stelazine	5 mg

estudos controlados de medicamentos para o tratamento agudo falham em encontrar uma dose antipsicótica tão baixa que a melhora não ocorra, considerando que esses estudos revelaram que doses muito elevadas com frequência são menos eficazes do que as dosagens mais baixas. Até hoje, sabemos que nenhum estudo de pacientes psicóticos agudos hospitalizados encontrou uma dosagem baixa que seja eficaz. O psiquiatra, diante de um paciente perturbado e uma equipe de apoio aflita e, às vezes, intimidada, costuma usar dosagens altas de antipsicóticos e freqüentes medicamentos, o que dificulta a manutenção de um regime de dosagem baixa; embora a primeira intervenção seja sensata, acreditamos fortemente que a última alternativa seja a melhor. Novamente, usar benzodiazepínicos parenterais e orais, como o lorazepam, pode ser mais eficaz do que administrar dosagens mais elevadas de um antipsicótico, e a primeira possibilidade pode propiciar mais benefícios para o paciente e para a equipe.

Escolher o fármaco “certo” para o paciente pode ser impossível, e com frequência o medicamento usado é irrelevante, já que todos os antipsicóticos disponíveis são, em essência, equivalentes na eficácia. Toda-

via, para os indivíduos que previamente receberam terapia antipsicótica, é válido obter, dos pacientes e de seus familiares, bem como dos médicos que os trataram, uma história detalhada dos medicamentos anteriores. A questão é saber que medicamentos o paciente recebeu e a quais respondeu – ou aqueles para os quais apresentou reações ruins ou que recusa ativamente – e tentar escolher um medicamento que ele aceite e ao qual responda.

Caso a condição do paciente não melhore com uma dosagem adequada de um antipsicótico, várias outras abordagens estão disponíveis, embora as razões para a escolha de uma específica permaneçam obscuras. Um medicamento antipsicótico diferente pode ser tentado, é claro. No entanto, na ausência de efeitos colaterais indesejáveis, é sempre difícil ter certeza se a troca por um medicamento diferente, em uma dosagem mais ou menos equivalente, será melhor do que o agente original por um longo tempo. Pragmaticamente, a ausência de resposta, em pacientes acentuadamente psicóticos, em até duas semanas e, em pacientes com sintomas mais leves e com certa melhora, apesar de inadequada, em 5 a 6 semanas obriga o médico a substituir o medicamento. Novamente, a escolha do segundo medicamento é determinada de forma mais clara pelas reações passadas do paciente a antipsicóticos específicos do que por qualquer estratégia racional fundamentada no padrão específico da psicopatologia do indivíduo. Alguns médicos terminam escolhendo o último medicamento que, sob seu critério, funcionou para um paciente com uma condição similar de resistência ao tratamento. Uma vez que, para aqueles que não estão respondendo, dosagens mais elevadas do antipsicótico original, de modo geral, já foram tentadas sem sucesso, o melhor é usar o tempo da troca para observar se uma dosagem substancialmente mais baixa do novo medicamento é mais eficaz. Novamente, se o segundo medicamento for bem tolerado, ele deverá ser continuado por várias semanas. A única situação em que substituir os fármacos pode ser dramática é na troca para medicamento parenteral ou *depot* em um paciente que não estava realmente usando agentes por via oral. Como Donald Klein disse certa vez: “A primeira coisa a fazer quando um medicamento não está funcionando é ter certeza de que o paciente está realmente tomando o remédio!”. Quando o paciente está consumindo uma dose substancial de um antipsicótico e sua condição não melhora, é possível que a acinesia, a acatisia ou a confusão devido aos efeitos anticolinérgicos dos medicamentos antiparkinsonianos sejam as responsáveis. A dosagem pode ser reduzida rapidamente e alguma agitação de rebote é esperada, seguida, às vezes, de melhora significativa.

Ainda não está claro se os níveis plasmáticos do antipsicótico são de grande valor na titulação da dose, mas há sugestões suficientes da existência de uma janela terapêutica que o médico pode tentar, com cautela, usando os níveis plasmáticos como um índice-padrão da resposta clínica nos pacientes que não estão apresentando melhora. De fato não existem faixas terapêuticas para os antipsicóticos, exceto para o haloperidol e talvez para a clozapina, mas os laboratórios podem informar as faixas do nível sanguíneo geral normalmente observadas. Se o nível sanguíneo de um paciente (12 horas depois da dose oral ou uma semana depois de uma injeção *depot*) for muito alto ou quase imperceptível, alterações adequadas poderão ser tentadas. Se o paciente já estiver usando uma dosagem muito alta de um neuroléptico e o laboratório informar não haver praticamente nenhum agente no sangue, os medicamentos deverão ser trocados (ou o laboratório) ou uma dupla verificação deverá ser realizada para saber se a adesão é um fator. Contudo, segundo nosso ponto de vista, o escalonamento dos antipsicóticos para dosagens grandes com base apenas nos dados laboratoriais, exceto se houver acesso a um laboratório de alta competência, é preocupante.

No momento, a melhor prova da existência das relações racionais entre os níveis plasmáticos e a resposta clínica é a do haloperidol. Pode haver uma relação curvilínea entre os níveis sanguíneos do haloperidol e a resposta clínica, como os níveis abaixo de 4 ng/mL ou acima de 26 ng/mL associados a uma resposta clínica insatisfatória comparada com os níveis dentro de uma janela terapêutica de 4 a 26 ng/mL. Entretanto, nem todos os estudos concordam, e os médicos que desejam empregar essa orientação devem determinar para eles mesmos os níveis que são eficazes. O outro medicamento para o qual há probabilidade de uma janela terapêutica clinicamente eficaz é a clozapina. Uma série de estudos sugere que a resposta terapêutica está correlacionada com os níveis séricos da clozapina acima de 350 ng/mL (Liu et al., 1996; Van der Zwaag et al., 1996). O evento clinicamente convincente é o caso de um paciente que até então era não-responsivo e melhora quando um nível do antipsicótico fora da janela terapêutica é ajustado para ficar dentro desta.

Para um paciente que parece não estar respondendo ao tratamento, é necessária uma reavaliação cuidadosa dos efeitos colaterais evidentes e ocultos. Adicionar (ou remover) agentes antiparkinsonianos ou medicamentos destinados a aliviar efeitos colaterais específicos, ou trocar para um outro antipsicótico pode ser eficaz. O consumo de toda a dose na hora de dormir pode ser eficaz em reduzir a sedação ou a inércia diurna. Reconsiderar o diagnóstico também ajuda. Para alguns pacientes, que

inicialmente eram considerados esquizofrênicos, um diagnóstico de depressão psicótica ou transtorno bipolar pode ser mais correto, e, nesse caso, a adição de um antidepressivo ou lítio é justificada. Alguns pacientes com esquizofrenia, conforme o DSM-IV, resistente ao tratamento, que apresentam poucos ou nenhum sintoma afetivo podem experimentar melhora quando o lítio ou o valproato é adicionado a um antipsicótico, embora essa abordagem raramente resulte em uma remissão total. Outras estratégias de potencialização, incluindo a combinação de dois antipsicóticos, podem ser eficazes (ver Capítulo 9).

Se a psicose de um paciente for refratária e grave e for totalmente provável que piore ou que não melhore durante o uso de medicamentos antipsicóticos, o médico deve interromper todos os antipsicóticos para ter certeza de que a doença não foi agravada por eles. Além disso, o uso de antipsicóticos, em virtude da pequena resposta aparente, precisa ser justificado, por causa do risco de discinesia. Infelizmente, esse conselho é muito difícil de ser seguido em várias situações clínicas.

Também deve-se lembrar que a eletroconvulsoterapia (ECT) é eficaz no tratamento da catatonia e, normalmente, é benéfica, pelo menos para encerrar um episódio, nos pacientes com esquizofrenia resistente a medicamentos. É conveniente fazer a triagem para toxicologia na urina e determinar os níveis sanguíneos da fenciclidina para ter certeza de que o paciente não está usando substâncias ilícitas durante sua hospitalização.

Terapia medicamentosa de manutenção

Não há evidências em relação ao tempo de continuação da terapia antipsicótica para um paciente que se recuperou do primeiro episódio psicótico. É provável que a suspensão da farmacoterapia dois dias depois de melhora aparente promoverá o retorno da psicose, considerando que a redução do medicamento depois de três meses poderá ser tolerada pelos pacientes – talvez 85% – sem recaída a seguir. Todavia, a esquizofrenia é uma doença crônica caracterizada pelas exacerbações e relativas remissões, de forma que a terapia medicamentosa de manutenção é quase sempre necessária. Em algum momento, a ação do medicamento deixa de ser diretamente antipsicótica e passa a evitar a recaída. Em princípio, e, em geral na prática, os pacientes com esquizofrenia atingem um nível estável de remissão – normalmente com sintomas psicóticos residuais que não melhoram com o aumento do medicamento e talvez não piorem com sua descontinuação. Na verdade, em pouco tempo, alguns pacientes

se sentem “melhor” – mais alertas e dinâmicos – sem medicamento. No entanto, o risco de recaída é consideravelmente maior quando não estão recebendo medicamento.

Os antipsicóticos são evidentemente eficazes na prevenção da recaída da esquizofrenia. Infelizmente, cerca de 25 a 50% dos pacientes apresentam recaída dentro de dois anos, independentemente da boa adesão ao medicamento antipsicótico. Em um estudo de grande porte, metade dos esquizofrênicos tratados com antipsicótico experimentou uma recaída no final dos dois anos do período de estudo. Cerca de 85% dos pacientes tratados com placebo recaíram no mesmo período. Estudos recentes sobre a olanzapina no tratamento de manutenção sugerem que em torno de 20% dos pacientes apresentam recaída dentro de um ano durante o uso do medicamento, considerando que cerca de 70% experimentam recaída durante abordagem com placebo (Tran et al., 1998). A taxa de recaída com olanzapina nesses estudos (20%) foi melhor do que a com haloperidol (30%) durante o mesmo período. Está claro que os antipsicóticos são mais eficazes do que o placebo, mas muitos pacientes apresentam recaída mesmo com terapia medicamentosa adequada.

Hoje, os antipsicóticos atípicos são o tratamento de escolha para a terapia de manutenção da esquizofrenia. O risco reduzido de discinesia tardia, a função cognitiva melhorada e talvez a maior eficácia no tratamento dos sintomas negativos resultaram na escolha dos antipsicóticos atípicos como a terapia de manutenção para a esquizofrenia. A maior, e única, desvantagem do uso dos agentes atípicos na terapia de manutenção é sua enorme propensão a produzir ganho de peso significativo, se comparados com os agentes antipsicóticos-padrão (Allison et al., 1999). O ganho de peso é terrivelmente problemático nos pacientes tratados com clozapina ou olanzapina. Entre os agentes atípicos, a risperidona, a ziprasidona e o aripiprazol parecem apresentar uma propensão baixíssima de causar ganho de peso, embora a risperidona produza algum peso extra. Além disso, poucos pacientes respondem melhor aos antagonistas do receptor-padrão dopaminérgico do que aos agentes atípicos. Para esses pacientes, a manutenção com doses eficazes muito baixas de um agente-padrão é justificada.

Talvez um quinto de todos os pacientes cuja condição esteja estabilizada durante o uso de um fármaco antipsicótico demonstre sinais de aumento da psicose à medida que o fármaco é reduzido – evidência forte de que o medicamento é necessário. Para o paciente de primeiro episódio em total remissão, o tratamento antipsicótico prolongado não é indicado, mas, em geral, é sensato que ele continue com o medicamento, sendo a dosagem reduzida de forma gradual. A redução deve perdurar, no míni-

mo, por três meses após a resolução do quadro ou a partir do ponto em que o paciente apresentou melhora acentuada. Se for esperado que o paciente fique exposto a um estresse nos próximos 6 a 9 meses (p. ex., conclusão de curso acadêmico, um novo emprego, divorciar-se), somos favoráveis à continuação do neuroléptico até que o ponto do estresse tenha passado e o paciente esteja reagindo adequadamente. Dados recentes sugerem que, nos esquizofrênicos, a terapia de manutenção, mesmo depois do primeiro episódio, deve alterar o curso da doença de maneira positiva. Por isso, o tratamento de manutenção passou a ser adotado bem no início do curso da doença, mesmo depois de um único episódio.

A terapia antipsicótica de manutenção é indicada para os indivíduos com história de dois ou mais episódios que parecem ter ocorrido após a retirada dos antipsicóticos (pelo médico ou pelo paciente). Estudos sistemáticos de grande porte estão em curso e podem alterar nossos pontos de vista. O trabalho de Kanes sugere que a dose baixa de 2,5 mg (0,1 mL) de decanoato de flufenazina a cada duas semanas (10% da dosagem de decanoato de flufenazina com a qual a condição do paciente esteve clinicamente estável) é mais eficaz do que o placebo, embora menos efetiva do que a dose total (100%), na prevenção da recaída (Kane et al., 1983). Dez por cento da dose ilustram os problemas atuais de avaliar os riscos e benefícios da abordagem de dose baixa: os pacientes recebendo essa dose parecem se sentir bem e com uma função melhor do que aqueles com 100% da dose, e sua condição é considerada melhor por seus familiares. Eles também desenvolvem muito menos movimentos discinéticos. Entretanto, experimentam com mais frequência a recaída da psicose. Esse resultado é “melhor” ou “pior”? Vários estudos sugeriram que 20% de uma dose (p. ex., cerca de 5 mg a cada duas semanas) foram tão eficazes quanto a dose total na prevenção da recaída para o primeiro ano. No segundo ano, o grupo de 20% da dose apresentou mais recaídas do que o grupo da dose total. Já para os pacientes esquizofrênicos, preferimos a manutenção de longo prazo as doses totais do antipsicótico, se possível. Os pacientes que não toleram as doses-padrão dos antipsicóticos clássicos devem ser trocados para doses-padrão de antipsicóticos atípicos. Para os indivíduos que são incapazes de tolerar as doses-padrão, sugerimos uma redução gradual da dosagem do antipsicótico por 6 a 9 meses, objetivando a dose mais baixa que controle os sintomas.

Entre os antipsicóticos típicos, apenas a flufenazina e o haloperidol estão disponíveis na fórmula de ação prolongada ou *depot* nos EUA. A risperidona é o primeiro antipsicótico atípico a estar também disponível

na fórmula de ação prolongada (Risperdal Consta). Essa fórmula requer injeções a cada duas semanas, mas parece ser eficaz. Alguns pacientes nos ensaios de risperidona de ação prolongada experimentaram alguma irritação na área ao redor da injeção, mas o medicamento foi acentuadamente mais bem tolerado pela maioria dos esquizofrênicos por vários anos. Vários outros medicamentos *depot* (fluspirilene, flupentixol, perfe-nazina), bem como um comprimido oral (penfluridol), que age por uma semana, estão disponíveis na Europa e, em alguns casos, no Canadá. A flufenazina *depot* e o haloperidol são disponibilizados na forma de decanoato.

Uma das principais razões de os antipsicóticos não funcionarem é o fato de os pacientes não gostarem dos medicamentos e recusarem-se a usá-los; nessas situações, os antipsicóticos *depot* apresentam a grande vantagem de a quantidade administrada ser conhecida e a equipe ficar sabendo de imediato quando uma injeção é esquecida. Entretanto, vários estudos controlados falharam em demonstrar que a flufenazina *depot* é mais eficaz do que a flufenazina oral em evitar a recaída psicótica pós-internação. Nossa interpretação desses dados contra-intuitivos é que os estudos de pesquisa com enfermeiros dedicados, abrangência satisfatória, monitoramento semanal do medicamento e todos os pacientes recebendo comprimidos e injeções fornecem um nível excelente, mas irreal, de pós-internação, o qual assegura a administração tanto do comprimido como da injeção. Em programas mais típicos, com falta de pessoal, as injeções de flufenazina *depot* são bem mais fáceis de monitorar do que a administração de comprimidos. Estudos mais “naturais” teriam demonstrado que os medicamentos *depot* são mais eficazes para evitar a recaída, especialmente nos pacientes com história de não-adesão. É comum encontrar pacientes que repetidamente interromperam o antipsicótico oral depois da alta hospitalar e recusaram-se a tomar o comprimido, mas que cooperam fielmente com um regime *depot* de antipsicótico, apresentando-se de espontânea vontade para as injeções no horário, mês após mês. As razões para esse aumento da adesão são desconhecidas. Uma possibilidade é a de que os pacientes que suspenderam os medicamentos orais antipsicóticos sentiram-se “melhor” em alguns dias, à medida que os efeitos colaterais desapareceram. Alguns pacientes apresentaram euforia transitória antes da manifestação evidente da psicose. Por isso, interromper o medicamento oral pode ser reforçador para o paciente, considerando que as injeções *depot* de ação prolongada não são. O tratamento intermitente com antipsicóticos deve

ser evitado na maioria dos esquizofrênicos. A fórmula *depot* da risperidona já está disponível.

Há outros problemas evidentes na terapia antipsicótica de manutenção. Primeiro, essa terapia evita a recaída em cerca de 50 a 75% dos pacientes nesse regime. Segundo, geralmente é muito difícil determinar se o paciente teve uma recaída porque o medicamento antipsicótico foi interrompido ou se ele parou de tomar o remédio porque começou a sentir a recaída. Terceiro, muitos portadores de esquizofrenia crônica que estavam bem estabilizados na comunidade tornaram-se muito rígidos em relação aos seus tratamentos; eles ficaram preocupados (e tiveram uma recaída) com o fato de seu medicamento ser mudado. Temos vários pacientes na fase pós-internação de longo prazo, os quais recebem antipsicóticos há mais de cinco anos, que recaíram com uma redução pequena de 40% na dose do antipsicótico. Em outro estudo, os pesquisadores retiraram o medicamento dos pacientes esquizofrênicos que estavam estáveis na comunidade há cinco anos e revelaram uma taxa de recaída de 80% ao longo do ano; essa descoberta sugere que a terapia medicamentosa de manutenção com dose baixa pode ser necessária por longos períodos (Hogarty et al., 1995). Novamente, os agentes mais novos podem produzir maior eficácia e um risco mais baixo de discinesia tardia. Como a suspensão súbita dos antipsicóticos orais pode precipitar a recaída, o uso mais prolongado dos antipsicóticos *depot* é indicado para os pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo.

Ensaio de retirada do medicamento para demonstrar a necessidade contínua de farmacoterapia não são indicados nos casos de esquizofrenia recorrente. No entanto, esses ensaios podem ser requeridos para justificar o uso da terapia antipsicótica de manutenção nos pacientes com retardo mental, depressão psicótica ou outras condições depressivas, demência (nos idosos) e transtorno da personalidade *borderline* (TPB), bem como outros transtornos da personalidade. Existe uma crescente quantidade de evidências de que diversas de terapias psicossociais podem reduzir as taxas de recaída (ou melhor, de recaída postergada) nos pacientes com esquizofrenia que também recebem a terapia medicamentosa. Entretanto, nenhuma dessas terapias modifica substancialmente os déficits no presente funcionamento interpessoal dos pacientes com esquizofrenia crônica, independentemente de eles estarem usando o medicamento. Além do mais, essas terapias funcionam melhor no primeiro ano de um estudo de longo prazo, decaindo sua efetividade à medida que o tempo passa. De qualquer forma, parte desse problema deve-se ao fato de os pacientes considerados “melhores” ingressarem ou serem incluídos em programas de reabilitação, sociais ou de trabalho com demandas além das suas capacidades, levando-os à recaída (Hogarty et al., 1995).

Uso em outros transtornos

Transtorno bipolar

Até o ano de 2000, praticamente toda a literatura sobre os estudos de grande porte do tratamento profilático para pacientes com transtorno bipolar estava relacionada ao lítio e ao ácido valpróico. No entanto, o aumento no atendimento desse tipo de paciente sugere que muitos deles acabam recebendo, e provavelmente solicitando, terapia antipsicótica de longo prazo para permanecerem estáveis na comunidade (Setnyak e Woods, 1993; White et al., 1993). Dois ensaios-piloto sobre o uso da olanzapina no retardo do início dos episódios do humor nos pacientes com transtorno bipolar I demonstraram a evidente eficácia do medicamento no tratamento de manutenção do transtorno bipolar. O aripiprazol também apresentou eficácia no tratamento de manutenção. Um relato recente sobre a combinação de olanzapina com um estabilizador do humor indicou proteção significativa contra os sintomas, mas não contra a recaída da síndrome, quando comparada com os estabilizadores do humor isolados (Tohen et al., 2004).

A clozapina demonstrou eficácia em ensaios abertos e em ensaios controlados sobre a abordagem terapêutica do transtorno esquizoafetivo e do transtorno bipolar resistente ao tratamento (Frye et al., 1998; Green et al., 2000; Mahmood et al., 1997; Suppes et al., 1999). No gráfico de uma ampla revisão realizada no McLean Hospital de pacientes recebendo clozapina, aqueles com sintomas maníacos não se sentiram melhor do que os com depressão.

No momento, todos os antipsicóticos atípicos, exceto a clozapina, têm, no mínimo, dois ensaios que sustentam sua eficácia no tratamento da mania aguda. A olanzapina, a quetiapina, a ziprasidona, o aripiprazol e a risperidona têm aprovação da FDA para essa indicação.

Uma aplicação mais recente dos antipsicóticos é no tratamento da depressão bipolar. A olanzapina em combinação com a fluoxetina passou a ser o primeiro medicamento (em uma cápsula combinada, Symbyax) aprovado para o tratamento da depressão bipolar. Entretanto, mesmo a olanzapina isolada produz efeitos notáveis nesse transtorno. O Symbyax está disponível em combinações de olanzapina com fluoxetina de 6/25 mg, 6/50 mg, 12/25 mg e 12/50 mg. A dose inicial recomendada é de 6/25 mg com ajustes conforme a necessidade. Já a quetiapina demonstrou eficácia como monoterapia no tratamento da depressão bipolar e foi aprovada pela FDA para essa indicação.

Os antipsicóticos atípicos já são usados mais comumente no tratamento dos transtornos do humor do que na abordagem terapêutica da

esquizofrenia. É provável que a utilização desses medicamentos no tratamento das diferentes fases do transtorno bipolar continuará a expandir-se (ver Capítulo 5).

Depressão unipolar

Na depressão psicótica, existe grande evidência de que a combinação de perfenazina e amitriptilina é superior a ambos os fármacos isolados. Não há razão para acreditar que existe algo mágico nessa dupla de medicamentos; é provável que qualquer antidepressivo mais qualquer antipsicótico funcionará igualmente bem. Pouquíssimos estudos da depressão psicótica envolveram antipsicóticos atípicos. Os ensaios com a combinação fluoxetina e olanzapina demonstraram boa eficácia em um estudo, mas ineficácia em outro (Rothschild et al., 2004). As evidências de que a amoxapina pode ser eficaz no tratamento da depressão psicótica são limitadas. É inegável a efetividade da ECT no tratamento da depressão psicótica – talvez mais eficaz do que as combinações antidepressivo tricíclico (ADT)/neuroléptico. As doses dos neurolépticos usadas na depressão psicótica geralmente são altas (p. ex., 48 a 72 mg de perfenazina); mas não está claro se essas dosagens altas são necessárias. Em um estudo duplo-cego (Shelton et al., 2001), a olanzapina combinada com a fluoxetina foi significativamente mais eficaz do que o placebo.

Quando antipsicóticos típicos são empregados no tratamento da depressão, o prontuário médico deve refletir as razões de forma muito clara. Quando o medicamento é continuado por vários meses, os riscos de discinesia devem ser observados e a necessidade do uso de neuroléptico de manutenção deve ser especificamente justificada. Muitos processos jurídicos em relação ao tratamento inadequado da discinesia tardia envolvem pacientes depressivos que desenvolvem essa condição durante o uso de antipsicóticos típicos. Dados do McLean Hospital sugeriram que os pacientes com depressão unipolar ou bipolar, psicóticos ou não, desenvolvem discinesia duas vezes mais cedo, com exposição à metade do medicamento, do que os esquizofrênicos. Dos antipsicóticos típicos disponíveis, apenas a tioridazina está aprovada pela FDA para uso na depressão – especificamente na depressão de moderada a grave com ansiedade ou agitação. Existem pacientes depressivos ocasionais que parecem ser singularmente responsivos aos antipsicóticos e não melhoraram durante o uso de antidepressivos mais convencionais. Alguns médicos adicionam doses de antipsicóticos aos antidepressivos-padrão como coadjuvantes, na tentativa de efetivar uma resposta em um pacien-

te previamente não-responsivo, da mesma maneira que o lítio ou o hormônio da tireóide são usados. Não há estudos clínicos sólidos que sustentem essas práticas, mas elas podem ser justificadas se o antipsicótico for continuado apenas enquanto o paciente beneficiar-se substancialmente dele.

O uso de antipsicóticos atípicos no tratamento da depressão também está aumentando. O maior uso de agentes atípicos se destina à potencialização da resposta ao antidepressivo. Uma série de estudos sugere a adição da olanzapina, da risperidona, da quetiapina ou da ziprasidona a um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) no tratamento da depressão resistente (Barbee et al., 2004; Nemeroff, 2005; Papakostas et al., 2004; Potenza et al., 1998; Rappaport et al., 2006; Shelton, 1999). A eficácia da potencialização dos antidepressivos com antipsicótico não é consistente. Alguns dos estudos sobre a potencialização com olanzapina demonstraram benefícios na primeira semana ou em duas semanas, mas não necessariamente ao término do estudo. No momento, a olanzapina é o antipsicótico atípico mais estudado como potencializador. Como resultado, é possível que usemos a olanzapina um pouco mais do que outros agentes atípicos em nossos pacientes depressivos. Estudos controlados demonstram uma melhora acentuada com a adição do agente atípico comparado com o placebo, com os dois grupos sendo estudados em conjunto por 6 a 8 semanas. A olanzapina é mais eficaz do que os medicamentos menos anti-histamínicos (p. ex., ziprasidona e aripiprazol) no controle da insônia, da ansiedade e da anorexia que geralmente ocorrem na depressão. Entretanto, a olanzapina pode exacerbar a hipersonia e a fadiga experimentada por alguns pacientes. Por isso, o aripiprazol deve ser uma melhor escolha para os pacientes anérgicos. Atualmente estão em curso outros estudos definitivos da potencialização com quetiapina e aripiprazol nos pacientes com depressão resistente a tratamento (ver Capítulo 9).

Transtornos de ansiedade

Embora dosagens muito baixas de um agente antipsicótico (25 mg de clorpromazina, 0,5 mg de haloperidol, 2,5 mg de olanzapina), administradas 2 ou 3 vezes ao dia ou em quantidades equivalentes na hora de deitar, promovam o sono e, por isso, às vezes sejam eficazes no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, tal abordagem não está bem estudada. Conforme observado no Capítulo 3, os ADTs, os ISRSs e a venlafaxina produzem menor risco e são tão eficazes quanto os medicamentos antipsicóticos. Revisões recentes sugerem que tanto os antipsi-

cóticos típicos quanto os atípicos podem ser efetivos em vários transtornos de ansiedade (Gao et al., 2006). No entanto, em virtude dos riscos associados aos antipsicóticos, esses agentes deverão ser empregados para os estados de ansiedade apenas quando outros fármacos mais adequados não surtirem efeito.

Uma situação em que um antipsicótico deve ser especialmente eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade é quando os pacientes apresentam transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) mais personalidade esquizotípica ou esquizofrenia. Nesses casos, há relatos de que o TOC demonstra pouca ou nenhuma resposta ao fármaco-padrão ou a terapias comportamentais. Existem sugestões de que pacientes ocasionais respondem quando a risperidona ou um antipsicótico típico é adicionado, mas isso está muito longe de ser esclarecido. Alguns pacientes esquizofrênicos podem desenvolver sintomas de TOC durante o uso de um antipsicótico atípico, talvez por causa do seu antagonismo 5-HT₂. O uso coadjuvante da pimozida e de outros antipsicóticos ajuda claramente nos tiques associados ao TOC e ao transtorno de Tourette. Há evidências de que a adição de olanzapina ou risperidona a um ISRS ajuda alguns pacientes com TOC. A risperidona apresenta o melhor registro de evidências como agente potencializador para o TOC, mas a olanzapina é, no mínimo, tão eficaz quanto a risperidona (Hollander et al., 2003; Koran et al., 2000; Mottard e de la Sablonniere, 1999). Um trabalho mais recente também indica que a quetiapina é um potencializador eficaz no TOC.

Ocasionalmente, são usados agentes atípicos no tratamento do transtorno de pânico. Há relatos de casos de eficácia da olanzapina no tratamento desse transtorno, e observamos pacientes que não toleraram ou não responderam aos ISRSs ou à venlafaxina, mas que passaram bem sob monoterapia com olanzapina para seus sintomas de pânico (Mandalos e Szarek, 1999). Entretanto, a olanzapina ou outros agentes antipsicóticos atípicos só deverão ser considerados quando outras estratégias falharem.

Os antipsicóticos são empregados há muito tempo no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Não há evidências de que atuem significativamente em relação a alguns dos sintomas nucleares do TEPT, incluindo a ideação intrusiva e a hipervigilância. Entretanto, os antipsicóticos podem ser eficazes como agentes coadjuvantes no controle da agitação, da irritação com agressividade, da ansiedade e das dificuldades de sono. Além disso, os portadores de TEPT parecem se beneficiar dos agentes atípicos na redução dos sintomas de reexperiência. Devido aos benefícios no sono e ao efeito antiagitação da olanzapina, geralmente adicionamos 5 a 10 mg do fármaco à noite ao ISRS ou ao estabilizador do humor. A risperidona, em 1 a 3 mg, dividida em doses, também parece ser de grande ajuda para alguns veteranos combatentes

com agressividade (Monnelly e Ciraulo, 1999; Pivac et al., 2004; States e Dennis, 2003).

Com frequência a ansiedade acompanha o transtorno bipolar. Os antipsicóticos atípicos auxiliam claramente a mitigar os sintomas associados nos pacientes bipolares. Por exemplo, Hirschfeld e colaboradores (2006) observaram que a quetiapina, 300 e 600 mg/dia, foi significativamente mais eficaz do que o placebo na melhora dos sintomas de ansiedade nos pacientes com depressão bipolar I. Entretanto, a eficácia da quetiapina nos pacientes bipolares II ansiosos foi menos convincente.

Transtornos da personalidade

Há muito tempo os antipsicóticos são empregados no tratamento dos pacientes com transtornos da personalidade *borderline* e esquizotípica. Entretanto, pouquíssimos estudos sustentam essa prática. A escassez de estudos deve-se, em parte, às dificuldades de realização de ensaios farmacológicos em pacientes com transtornos da personalidade. A co-morbidade com transtornos de eixo I é comum e complica a seleção de pacientes para os estudos e a interpretação dos resultados.

Indivíduos esquizotípicos podem corresponder ao final do espectro da esquizofrenia e, normalmente, beneficiam-se com os antipsicóticos. A personalidade esquizotípica nos pacientes mais jovens costuma ser entendida como um sintoma precursor da esquizofrenia. O único ensaio controlado do tratamento de pacientes com personalidade esquizotípica com um agente atípico, a risperidona, relatou que a dose diária de 0,5 a 2 mg foi benéfica (Koenigsberg et al., 2003). Estudos não-controlados anteriores de antipsicóticos típicos também demonstraram benefícios.

Até recentemente, muitos dos trabalhos com TPB envolviam antipsicóticos típicos. Vários ensaios abertos e controlados sugerem que o haloperidol pode controlar a agressão impulsiva que os pacientes com TPB podem exibir. Entretanto, os antipsicóticos típicos auxiliam pouco na disforia e na instabilidade emocional, que são comuns nos portadores desse transtorno. Em geral, o tratamento de longo prazo com haloperidol é insatisfatoriamente tolerado, com frequência descontinuado e apenas pouco benéfico (Cornelius et al., 1993).

Os antipsicóticos atípicos ainda não foram estudados extensivamente no tratamento de portadores de TPB, mas a crescente evidência sugere que esses agentes desempenham um papel importante na intervenção terapêutica de alguns pacientes. Por exemplo, a olanzapina pode produzir benefícios globais maiores nos pacientes com TPB do que a fluoxetina (Zanarini et al., 2004). Observamos que a combinação de um ISRS com

um antipsicótico atípico geralmente é uma excelente abordagem farmacológica no tratamento desses pacientes. A combinação de ISRS com antipsicótico atípico parece tratar a disforia, a instabilidade do humor e a impulsividade com uma tolerabilidade satisfatória. As combinações do tipo paroxetina com risperidona ou fluoxetina com olanzapina, anedoticamente, parecem bem toleradas e eficazes. As questões de identidade do *self* nos pacientes *borderline* fazem do aspecto ganho de peso um assunto delicado na hora da prescrição da olanzapina, da quetiapina ou da clozapina. Alguns dados revelam que a risperidona e a clozapina são eficazes no tratamento do comportamento automutilador e da agressão nos pacientes com TPB (Benedetti et al., 1998; Chengappa et al., 1999; Frankenburg e Zanarini, 1993). Estudos de antipsicóticos atípicos demonstram maior consistência, embora geralmente modesta, em relação aos efeitos no tratamento dos sintomas nucleares do TPB. Estudos duplos-cegos, embora poucos, em geral sugerem benefícios dos agentes atípicos. Por exemplo, em um ensaio duplo-cego, o aripiprazol foi mais eficaz do que o placebo no tratamento da ansiedade, dos sintomas depressivos e da raiva nos pacientes *borderline* (Nickel et al., 2006). Da mesma forma, a adição de olanzapina à terapia comportamental dialética (TCD) foi mais efetiva do que o acréscimo do placebo no controle dos sintomas nucleares *borderline* (Soler et al., 2005).

Uma interpretação aceitável desses resultados é que os antipsicóticos têm um efeito estabilizador na irritabilidade, na instabilidade do humor e na impulsividade e que reduzem a ansiedade. Também podem ser empregados nas fases iniciais de um programa de tratamento mais abrangente para pacientes com TPB, como a TCD. No momento, os atípicos demonstram benefícios mais consistentes no tratamento dos sintomas *borderline* do que os agentes típicos. Devido ao menor risco de longo prazo de alguns SEPs e ao espectro mais abrangente de atividade dos sintomas *borderline*, os atípicos devem, de modo geral, ser usados, em vez dos antipsicóticos típicos, no tratamento desses sintomas.

Outras condições

Os antipsicóticos são amplamente empregados nos estados orgânicos de agitação, como o *delirium*, a demência de Alzheimer e o retardo mental, com crescente evidência de que podem ser benéficos. Às vezes, os antipsicóticos causam mais mal (pelos efeitos colaterais) do que bem, e sua utilização é estritamente empírica – de valor apenas se apresentarem benefícios (ver Capítulo 12). Nas condições como depressão, ansiedade, transtorno da personalidade e síndromes cerebrais orgânicas, para as quais

a eficácia desses agentes não está totalmente estabelecida, outras terapias medicamentosas ou nenhuma intervenção talvez seja a melhor decisão. O uso de antipsicóticos nunca deve ser uma rotina, e seus efeitos e sua eficácia para cada paciente em particular devem sempre ser cuidadosamente monitorados e documentados.

Desde que os antipsicóticos atípicos foram introduzidos no mercado, existe um aumento crescente do seu emprego na demência. Vários estudos duplos-cegos documentaram a eficácia da risperidona no tratamento de agitação e alterações comportamentais (De Deyn et al., 1999; Katz et al., 1999). A risperidona em dose baixa (1 a 2 mg/dia) funciona, no mínimo, tão bem quanto 1 mg de haloperidol e é mais bem tolerada pelos idosos dementes. Relatos também sugerem um papel similar para a olanzapina no tratamento de agitação e psicose associadas à doença de Alzheimer (De Deyn et al., 2004; Stroppe et al., 1999; Wolfgang, 1999). Observamos que 2,5 a 7,5 mg de olanzapina administrados na hora de deitar costumam auxiliar no tratamento de agitação e insônia em pacientes dementes. Ficamos menos impressionados com o uso, conforme a necessidade, da olanzapina na obtenção rápida da melhora na agitação, entretanto, estudos realizados meticulosamente colocaram em debate a eficácia dos antipsicóticos atípicos na abordagem da agitação e do descontrole comportamental associados à demência (Schneider et al., 2006). Em virtude da tarja preta advertindo o aumento da mortalidade associado aos agentes atípicos nos idosos, não está claro se os benefícios compensam os riscos. O uso de antipsicóticos nos pacientes dementes deve ser avaliado conforme cada caso.

Alguns estudos demonstraram uma taxa levemente mais elevada de acidentes cerebrovasculares (AVCs) nos pacientes dementes tratados com olanzapina ou risperidona. Esse achado levou a uma advertência da FDA, e o risco do AVC está agora mencionado como um evento adverso potencial nas bulas das embalagens da olanzapina e da risperidona. Os antipsicóticos atípicos conceitualmente elevam o risco de AVC pelo aumento de outros fatores de risco de AVCs, como a obesidade e o diabetes. Entretanto, análises de grande porte de idosos na comunidade não encontraram aumento na taxa de AVC nos pacientes tratados com risperidona ou olanzapina (Hermann et al., 2004). Embora o aumento do risco de AVC associado aos antipsicóticos atípicos seja, na melhor das hipóteses, pequeno com pacientes mais jovens, vale a pena monitorar os idosos tratados com agentes atípicos para alterações no peso e nos níveis de glicose e triglicerídeos.

Além do tratamento de pacientes dementes, os antipsicóticos atípicos estão sendo empregados com algum sucesso em outras condições. Em 2006, por exemplo, a risperidona passou a ser o primeiro medicamento

aprovado para o tratamento da auto-agressão e da raiva associadas ao autismo pediátrico (McDougle et al., 2005). Um trabalho anterior com haloperidol no tratamento do autismo demonstrou benefícios modestos, mas significativos nos SEPs. A risperidona parece ser mais bem tolerada. Outra aplicação potencial dos antipsicóticos atípicos é no tratamento da anorexia nervosa. Até o momento, nenhuma farmacoterapia demonstrou ser benéfica na anorexia em bases consistentes. Entretanto, ensaios abertos, relatos de casos e, pelo menos, um ensaio controlado sugerem que a olanzapina e a quetiapina podem auxiliar a reduzir a ansiedade e a obsessão em relação aos alimentos e à imagem corporal, enquanto contribuem para o ganho de peso (Dennis et al., 2006; Mondraty et al., 2005; Powers et al., 2006).

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Clozapina

A clozapina (Clozaril) está disponível nos EUA há 20 anos para uso nos esquizofrênicos resistentes ao tratamento ou nos pacientes incapazes de tolerar os efeitos colaterais dos antipsicóticos-padrão. A clozapina foi, de muitas maneiras, o melhor desenvolvimento no tratamento da esquizofrenia desde que a clorpromazina foi descoberta. Contudo, o fármaco apresenta problemas e perigos, ele não funciona para todas as pessoas, e os pacientes que são substancialmente beneficiados ainda estão longe de sentirem-se bem. Ainda assim, é o único medicamento antipsicótico que, sem dúvida, demonstrou, nos estudos controlados, ser claramente mais eficaz do que os neurolépticos-padrão mais antigos. Ele também é o único medicamento antipsicótico que essencialmente não causa pseudoparkinsonismo ou distonia e é improvável que ocasione discinesia tardia.

A clozapina é usada clinicamente na Europa há mais de 30 anos. Ela foi retirada do uso geral depois que óbitos devido à agranulocitose foram relatados na Finlândia em meados da década de 1970. Até hoje nenhum outro antipsicótico com propriedades similares foi descoberto, talvez porque a clozapina possua uma mistura singular de efeitos farmacológicos: mais dopamina₁ (D₁) do que efeitos D₂, mais efeito nos sistemas cortical e dopaminérgico do que no gânglio basal e maior bloqueio da atividade serotoninérgica (5-HT₂), histamínica e α -adrenérgica do que outros neurolépticos disponíveis. A evidência, demonstrada pelos ensaios multicêntricos iniciais (antes de 1978), de que a clozapina é mais eficaz do que o haloperidol ou a clorpromazina levou o Sandoz Pharma-

Eficácia	Esquizofrenia (aprovação da FDA para todos). Esquizofrenia resistente ao tratamento (clozapina). Mania (aprovação da FDA para olanzapina, quetiapina e ziprasidona). Depressão bipolar (aprovação da FDA para quetiapina). Depressão/ansiedade/agitação (a eficácia foi estabelecida, mas não foram aprovados pela FDA para esses propósitos).
Efeitos colaterais	Ganho de peso Efeitos gastrointestinais Resistência insulínica Sedação Acatisia Hipotensão ortostática Bradicinesia Taquicardia Tontura ↑ Triglicerídeos (exceto ziprasidona) SEPs, SNM (raro) Agranulocitose (clozapina) (raro) Convulsões (clozapina)
Segurança na <i>overdose</i>	Convulsões com <i>overdose</i> de clozapina. Depressão respiratória em combinação com outros depressores do SNC. Alterações no intervalo QT. Lavagem e controle dos sinais vitais.
Dosagem e administração	Clozapina: 12,5-25 mg; depois aumentar a dose 25-50 mg por semana, conforme a necessidade e a tolerabilidade, até 300-600 mg/dia. Risperidona: 0,5-1 mg duas vezes ao dia até 3 mg duas vezes ao dia no final da primeira semana, conforme a tolerabilidade. Olanzapina: 2,5-5 mg na hora de dormir; aumentar em 5 mg a cada semana até 20 mg na hora de dormir. Quetiapina: 25 mg duas vezes ao dia, aumentar a dose diária total em 50 mg, conforme a necessidade e a tolerabilidade, até 300-600 mg/dia. Ziprasidona: 20 mg 1 ou 2 vezes ao dia; aumentar em 20-40 mg por semana, até a dose máxima de 80 mg duas vezes ao dia. Aripiprazol: 15 mg uma vez ao dia; aumentar até 30 mg/dia depois de uma semana.
	Benefícios totais de quatro semanas a seis meses.

(Continua)

Descontinuação	Rebote colinérgico leve, recaída rápida. Reduzir tão lentamente quanto titulada no sentido ascendente.
Interações medicamentosas	Fluvoxamina (inibidor 1A2): ↑ níveis do antipsicótico atípico. ErOH: ↑ a sedação e a ortostasia. Anti-hipertensivos: podem ↑ ortostasia. Carbamazepina: ↓ níveis séricos da olanzapina; ↓ níveis da clozapina; ↑ eventos adversos hematológicos com clozapina. Depressores do SNC: ↑ sedação. Ciprofloxacina (Cipro) (inibidor potente 1A2): ↑ níveis do antipsicótico atípico.
<i>Nota:</i> SNC = sistema nervoso central; SEPs = sintomas extrapiramidais; ErOH = etanol; FDA = Food and Drug Administration; SNM = síndrome neuroléptica maligna.	

ceuticals a recomercializar o fármaco sob condições controladas em alguns países da Europa. Nos Estados Unidos, a FDA insistiu que a eficácia da clozapina no tratamento de pacientes com evidente esquizofrenia resistente ao tratamento fosse provada. Essa prova foi obtida, e o estudo resultante foi publicado (Kane et al., 1988). Os pacientes com esquizofrenia crônica que não responderam a pelo menos três ensaios adequados de neurolépticos e não apresentaram uma remissão em cinco anos participaram desse estudo. Cerca de um terço dos pacientes melhorou depois de usar clozapina por quatro semanas *versus* 2% deles que melhoraram depois do uso de clorpromazina (Kane et al., 1998).

Parece que a clozapina difere dos antipsicóticos típicos na redução dos sintomas negativos (p. ex., isolacionismo, falta de motivação). O debate continua em relação aos antipsicóticos típicos realmente causarem sintomas negativos ou esses sintomas serem uma parte integrante da esquizofrenia. A clozapina reduz claramente esses sintomas, assim como os agentes atípicos mais recentes. Além disso, a clozapina também pode afetar outras dimensões da esquizofrenia, como a tendência ao suicídio. Um estudo de grande porte indicou que esquizofrênicos ou pacientes com transtorno esquizoafetivo tratados com clozapina (dose média = 274 mg/dia) apresentaram uma menor probabilidade de tentar suicídio ou de exigir intervenção emergencial por causa de um risco significativo de

suicídio do que os indivíduos tratados com olanzapina (Meltzer et al., 2003). O risco de suicídio concluído foi baixo e estatisticamente igual entre os medicamentos. O achado da redução do comportamento suicida levou à aprovação da clozapina pela FDA unicamente para a diminuição do comportamento suicida recorrente nos pacientes esquizofrênicos ou com transtorno esquizoafetivo. Embora outros antipsicóticos atípicos, como a olanzapina, também pareçam reduzir o comportamento suicida em alguns pacientes, comparados com os agentes típicos, como o haloperidol, a clozapina pode ter propriedades únicas na redução do comportamento suicida. A clozapina pode ser melhor do que qualquer um dos medicamentos atípicos na redução da agressão impulsiva, e é essa propriedade que pode ser responsável pelos relatos da capacidade de diminuir a auto-agressão, a automutilação e as tentativas de suicídio. Embora o perfil de efeitos colaterais da clozapina caracteristicamente reduza seu uso como um agente de primeira ou segunda linha, temos observado vários casos em que ela foi usada efetivamente para diminuir o comportamento autodestrutivo na esquizofrenia, no transtorno bipolar e no TPB.

Devido à tendência de causar agranulocitose grave – afetando 1,2% de todos os pacientes tratados nos EUA –, a clozapina é comercializada sob um único sistema: todos os indivíduos que começam a usá-la são credenciados em um registro nacional (um dos cinco atualmente existentes), e o médico e a farmácia são os responsáveis pela obtenção semanal da contagem dos leucócitos desses sujeitos por toda a vida. Suprimentos semanais de clozapina são distribuídos no momento em que o sangue é retirado.

Atualmente, há cinco companhias farmacêuticas que a comercializam: Novartis Pharmaceuticals, Mylan Laboratories, IVAX Pharmaceuticals, Caraco Pharmaceuticals Laboratories e Alamo Pharmaceuticals. Cada companhia emprega seu próprio registro para monitorar, coletar e relatar a contagem de leucócitos e a contagem absoluta dos neutrófilos (ANCs) dos pacientes. Todos os registros devem conduzir a uma nova exigência de verificação do estado do National Non-Rechallenge Masterfile, que é mantido pelo Novartis, sobre todos os pacientes que estão iniciando ou recomeçando o uso da clozapina. O National Non-Rechallenge Masterfile é um banco de dados nacional que identifica os pacientes cujas contagens de leucócitos e ANCs relatadas estão abaixo dos níveis críticos, que precisam suspender a terapia com clozapina, não sendo mais expostos ao fármaco. Os cinco registros da clozapina são os seguintes:

- Clozaril National Registry (Novartis Pharmaceutical Corporation; 1-800-448-5938: www.clozarilregistry.com)

- Clozapine Patient Registry (IVAX); 1-800-507-8334; www.clozapineregistry.com)
- Clozapine Prescription Access System (CPAS) (Mylan; 1-800-843-9915; www.mylan-clozapine.com)
- Caraco Clozapine Distribution System (CCDS) (Caraco; 1-888-835-2237; www.caracoclozapine.com)
- Fazaclo Patient Registry (Alamo; 1-877-329-2256; www.fazaclo.com/registry_contents.asp).

Esse sistema de monitoramento laboratorial contribui para o custo da prescrição de clozapina, mas a sua fórmula genérica reduziu consideravelmente o custo dos comprimidos. Entretanto, como o início da agranulocitose é imprevisível – alguns pacientes demonstram reduções lentas e estáveis na contagem de leucócitos, enquanto outros experimentam uma queda repentina, resultando em agranulocitose –, o objetivo é identificar todos os casos novos rapidamente e instituir o tratamento médico precoce para evitar os óbitos que foram observados na Europa antes de esse efeito adverso ser reconhecido. Algumas mortes ocorridas nos EUA estavam sob monitoramento semanal. Acredita-se que a agranulocitose associada à clozapina seja uma reação auto-imune, não um efeito tóxico direto na medula óssea. Ela não é dose-dependente. A maioria dos casos ocorre do segundo até o quarto mês de tratamento, mas algumas reações aconteceram mais tarde, 18 meses depois de o medicamento ter sido iniciado. Os pacientes que desenvolvem agranulocitose a primeira vez de forma rápida a apresentarão novamente se o medicamento for reiniciado.

A clozapina está disponível na fórmula genérica em comprimidos de 12,5, 25, 50, 100 e 200 mg e em comprimidos orodispersíveis marcados para corte de 25 e 100 mg. A dose inicial é de 25 mg na hora de deitar, e o fabricante recomenda a administração duas vezes ao dia; mas muitos pacientes acabam ingerindo a dose total antes de dormir. A dosagem deve ser aumentada lenta e cautelosamente de 25 mg/dia até 200 mg/dia nas primeiras 2 a 3 semanas; depois de essa dose estar estabilizada por algumas semanas, outros aumentos podem ser realizados, conforme a tolerabilidade. A maioria dos pacientes responde bem a dosagens entre 300 e 500 mg/dia. Se não houver uma melhora evidente, a dosagem poderá ser gradualmente aumentada até 900 mg/dia. Entretanto, devido à ocorrência freqüente de convulsões relacionadas à dosagem (em cerca de 15% dos pacientes), as doses acima de 550 mg/dia devem ser acompanhadas de um anticonvulsivante-padrão. A fenitoína ou o valproato, em doses anticonvulsivantes-padrão, são usados com esse propósito no McLean Hospital.

A sedação é um dos principais efeitos colaterais restritivos do aumento da dosagem. Em muitos pacientes, é desenvolvida tolerância a esse efeito. Os efeitos colaterais cardiovasculares, a hipotensão ortostática grave e a taquicardia acentuada (até 130 a 140 bpm) podem ocorrer no início do tratamento com clozapina. Esses efeitos requerem aumentos muito lentos de dosagem e, às vezes, o uso de medicamento neutralizante, como o modafinil. Entretanto, alguns poucos pacientes desenvolvem desconforto gastrointestinal e sintomas do tipo gripe no início do tratamento, se recusando a usá-lo novamente. As febres em torno de 37,7°C relacionadas ao medicamento podem ocorrer no início do tratamento, mas desaparecem e não são significativas. As contagens sangüíneas devem ser obtidas, mas, na experiência local com mais de 300 pacientes, elas sempre foram normais ou elevadas. Hipersalivação à noite, umedecendo o travesseiro, é comum; a clonidina pode ser eficaz na neutralização desse efeito colateral. Às vezes há ocorrência de enurese.

Embora o fabricante recomende enfaticamente que outros antipsicóticos sejam retirados dos pacientes antes de iniciar a clozapina, é difícil seguir essa recomendação no caso de indivíduos psicóticos. Quase sempre adicionamos doses baixas de clozapina e continuamos com o medicamento antipsicótico, o qual é reduzido primeiro, depois de a dosagem da clozapina ter atingido 200 mg/dia. Combinamos clozapina, geralmente sem incidentes, com benzodiazepínicos, lamotrigina, lítio, ácido valpróico, ADTs, trazodona, outros agentes atípicos como aripiprazol, fármacos típicos de alta potência, fluoxetina e até mesmo ECT. Uma vez que 40 a 70% dos pacientes com esquizofrenia resistente também são resistentes à clozapina, as estratégias de potencialização são tentadas com frequência. A evidência, até o momento, sugere que a potencialização da clozapina com agentes como lamotrigina, amisulprida e ácido etileicosapentaenóico pode beneficiar alguns portadores de esquizofrenia resistente (Kontaxakis et al., 2005; Mouaffak et al., 2006). Alguns pacientes usando ISRSs e clozapina podem apresentar altos níveis desta e sedação. Recomendamos a verificação periódica dos níveis da clozapina quando dois fármacos são combinados. A fluvoxamina pode ser especialmente problemática, já que é um inibidor potente do citocromo P450 1A2. Observamos vários casos de síndrome neuroléptica maligna (SNM) associada ao emprego da clozapina, sobretudo nos pacientes com uso concomitante de lítio. Conforme dito anteriormente, às vezes o lítio é considerado um predisponente de SNM. Essa síndrome associada à clozapina pode ser atípica e tender a não ser caracterizada por rigidez, febres e elevação na creatinofosfoquinase observadas com os agentes-padrão. Ademais, a manifestação da SNM nos pacientes tratados com

clozapina pode incluir *delirium*, instabilidade autonômica e SEPs leves (Hasan e Buckley, 1998; Karagianis et al., 1999). Medicamentos conhecidos por induzir a agranulocitose, como a carbamazepina, devem ser evitados.

O curso da melhora no tratamento com clozapina é um pouco imprevisível. Os pacientes com demonstração clara de redução substancial nos sintomas psicóticos podem apresentar-se assim nas primeiras semanas de tratamento ou nos últimos 3 a 6 meses ou até mais tarde. Alguns pacientes – a terça parte ou mais em nossa experiência – demonstram melhora acentuada, embora a maioria não fique totalmente isenta de resíduo psicótico. Os indivíduos esquizoafetivos podem vivenciar uma melhora mais completa do que os esquizofrênicos, embora os pacientes esquizoafetivos geralmente apresentem remissões mais significativas antes do tratamento com clozapina. Os pacientes psicóticos e não-psicóticos com mania resistente ao tratamento também costumam responder. Os indivíduos que usam clozapina por um ou mais anos podem demonstrar melhora gradual contínua. Mesmo minimamente melhores, os pacientes psicóticos podem apresentar menos raiva, violência ou discussões impulsivas, além de uma ausência gratificante de acatisia, parkinsonismo e acinesia angustiantes. No McLean Hospital, muitos desses pacientes continuam a receber clozapina, porque estão menos angustiados pelos seus sintomas, mesmo quando ainda bastante incapacitados pelos sintomas psicóticos.

A discinesia tardia pode permanecer no início do tratamento com clozapina, mas geralmente diminui com o tempo até desaparecer. Em alguns pacientes, a discinesia melhora logo no início, considerando que em outros ela diminui apenas muito lentamente. Não está claro se a clozapina elimina a discinesia ou permite que ela atenuie como acontece nos pacientes que não estão mais usando antipsicóticos.

Os efeitos colaterais de longo prazo da terapia de manutenção com clozapina são desconhecidos, embora, nos EUA, alguns pacientes usem o medicamento continuamente há mais de 20 anos sem efeitos adversos conhecidos (incluindo discinesia tardia). No tratamento de longo prazo com clozapina, a maioria dos pacientes ganha peso, mas há poucos que o perdem. Existe uma polêmica sobre a clozapina apresentar probabilidade de causar diabetes e cetoadicose. Uma conferência para o desenvolvimento de um consenso sobre os medicamentos antipsicóticos e a obesidade e o diabetes concluiu que a clozapina parece estar associada ao aumento do risco de diabetes (American Diabetes Association et al., 2004). Entretanto, essa conclusão não foi uniformemente aceita.

Todos os antipsicóticos atípicos, em especial a clozapina, a olanzapina e a quetiapina, estão associados ao aumento do risco de hiperglicemia

e diabetes, o que agora está refletido como aviso nas bulas das embalagens de todos esses medicamentos. O aripiprazol e a ziprasidona podem causar riscos bem menores. Parece que a risperidona é de risco intermediário, entre a olanzapina e a ziprasidona. Existem vários casos de cetoacidose diabética relatados com o uso de clozapina e outros agentes atípicos. Entretanto, a abrangência do aumento do risco de diabetes com antipsicóticos atípicos é muito debatida. A esquizofrenia, por si só, eleva o risco de diabetes, e os antipsicóticos típicos também aumentam esse risco. Seja qual for a extensão do risco, existe pouca dúvida de que vários agentes atípicos estão associados a um significativo ganho de peso e risco de obesidade. A obesidade, por sua vez, é considerada um fator evidente de risco de resistência insulínica, hiperglicemia e diabetes tipo II. Entretanto, há casos de diabetes em pacientes tratados com antipsicótico que ocorreram independentemente do ganho de peso, e relatamos que a resistência insulínica que surge com agentes atípicos não está correlacionada a alterações agudas no peso. Por isso, o transtorno e o medicamento parecem estar associados à resistência insulínica independentemente do peso (Meltzer et al., 2005; Schatzberg, 2005). A síndrome metabólica é caracterizada por obesidade abdominal, pressão arterial alta, níveis altos de triglicerídeos e resistência insulínica. Geralmente, a síndrome não resulta no diabetes, mas parece predispor a pessoa ao risco de doença cardiovascular. A cetoacidose diabética aguda parece não estar relacionada ao ganho de peso de longo prazo e à subsensibilidade insulínica; ela pode ser uma reação idiossincrática.

Da mesma forma que aconselhamos nossos residentes a rotineiramente monitorar os pacientes que estão usando antipsicóticos típicos para sinais de SEPs e discinesia tardia, também os ensinamos a monitorar os pacientes que estão usando antipsicóticos atípicos para sinais de síndrome metabólica. Concordamos com as recomendações da American Psychiatric Association/American Diabetes Association (Tabela 4.3) sobre a triagem dos pacientes. Uma balança e um aparelho de medir a pressão arterial são equipamentos úteis de monitoramento que devem ser mantidos no consultório. Os pacientes com maior probabilidade de problemas de síndrome metabólica ou diabetes são aqueles com os maiores fatores de risco para essas condições antes da farmacoterapia. Por isso, é importante prestar atenção especial aos indivíduos com obesidade, dislipidemia e história pessoal ou familiar de diabetes no exame basal. Se o paciente ganhou mais de 5% de peso corporal ou tem um IMC acima de 30, os níveis lipídicos devem ser monitorados mensalmente até que seja assegurada a sua estabilidade médica. Talvez a glicemia capilar em ponta do dedo seja mais útil do que o teste de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), a menos que o paciente já seja diabético. O HbA_{1c} é um pouco mais global e embo-

ta a avaliação no sentido de transmitir o que está acontecendo com base no dia-a-dia. Provavelmente, a glicemia de jejum ou a glicemia capilar em ponta de dedo sejam avaliações mais úteis para o monitoramento dos níveis da glicose. Entretanto, o médico deve ter em mente que em geral os pacientes mantêm os níveis da glicose de jejum constantes no período em que estão ficando resistentes à insulina. A resistência pode ser mais bem monitorada pela elevação nos níveis dos triglicerídeos. Além de pesquisar os níveis de glicose e lipídeos, deve-se monitorar o peso e a pressão arterial, e análise dos sintomas de diabetes (polidipsia, poliúria e hiperfagia) precisa ser instituída quase mensalmente. Ademais, os testes laboratoriais são repetidos três meses após o início da terapia e subsequentemente uma vez ao ano ou conforme indicação.

O problema mais importante em relação ao monitoramento na terapia com clozapina ao longo do tempo, além de rastrear os efeitos metabólicos, é a necessidade de manter atenção permanente para a redução na contagem de leucócitos. Nossa experiência sugere que um contingente de pacientes preocupa o médico regularmente – ou de forma ocasional por algumas semanas – com as contagens de leucócitos em 3.000 a 4.200 células/mm³. Outros apresentam reduções drásticas, de 8.000 a 5.000 células/mm³, de uma semana para outra. Nos indivíduos que parecem se beneficiar do tratamento ou que não estão usando a clozapina por um tempo suficiente para que o resultado seja totalmente claro, a contagem completa do sangue (CBCs) é obtida duas vezes por semana até que se eleve novamente. Obter as CBCs por várias semanas antes de iniciar o

Tabela 4.3

Recomendações APA/ADA para triagem dos pacientes que estão usando antipsicóticos atípicos

Triagem antes de iniciar o antipsicótico

História pessoal ou familiar de obesidade, níveis altos de colesterol, pressão arterial alta ou doença cardíaca

Peso e altura (IMC > 25)

Circunferência da cintura (> 1,016 m nos homens; > 88,90 cm nas mulheres)

Pressão sanguínea (> 130/85)

Glicemia de jejum (> 110)

Colesterol de jejum (HDL < 40; total > 200)

Triglicerídeo de jejum (> 175)

Nota: Os níveis anormais estão indicados nos parênteses. ADA = American Diabetes Association; APA = American Psychiatric Association.

tratamento com clozapina ajuda o médico a identificar os pacientes com probabilidade de apresentar contagens de leucócitos baixas mesmo na ausência do fármaco. A preocupação com esses pacientes será menor se a contagem baixa for uma característica conhecida. Se a agranulocitose ocorrer claramente ou a contagem cair para menos de 3.000 células/mm³, o medicamento deverá ser suspenso. As orientações para monitorar o uso da clozapina estão na Tabela 4.4.

Tabela 4.4

Orientações para o monitoramento da clozapina

Evento	Ação necessária	Resultados	Outras ações
A WBC é de 3.000-3.500 ^a ou significativamente mais baixa ^b ou há formas celulares imaturas.	Repetir a WBC e a contagem diferencial; solicitar ao paciente para relatar imediatamente o surgimento de febre, dor de garganta ou outros sinais de infecção.	Se, na repetição, a WBC é de 3.000-3.500 e a ANC ^c > 1.500 e sem formas celulares imaturas, continuar a terapia com clozapina.	WBC e diferencial bissemanal até > 3.500 e diferencial celular normal.
A WBC é de 2.000-3.000 ou a ANC é de 1.000-1.500.	Interromper a terapia com clozapina e registrar a notificação. WBC com diferencial diário até contagem ≥ 3.000 e ANC ≥ 1.500.	WBC ≥ 3.000 e ANC ≥ 1.500, sem presença de sintomas de infecção.	Pode reiniciar clozapina com WBC bissemanal até WBC ≥ 3.500, depois WBC semanalmente por seis meses.
WBC < 2.000 ou ANC < 1.000 ANC < 500 (agranulocitose) com sinais de infecção (febre, mal-estar, fraqueza, letargia); isso constitui uma emergência médica.	Descontinuar a clozapina imediata e definitivamente. Monitorar o paciente intensamente para febre e outros sinais de infecção. Requisitar testes diários até WBC e diferencial retornarem ao normal (WBC ≥ 3.500 e ANC ≥ 1.500).	Se WBC > 3.500, repetir WBC pós-tratamento e diferencial semanalmente por quatro semanas.	Consultar hematologista para opções de tratamento. O farmacêutico notifica registro de descontinuação e providencia resultados WBC séricos.

(Continua)

Tabela 4.4Orientações para o monitoramento da clozapina (*continuação*)**Frequência do monitoramento**

Início da terapia.	Semanalmente por seis meses.
6-12 meses de terapia com WBC $\geq 3.500/\text{mm}^3$ e ANC $\geq 2.000/\text{mm}^3$.	A cada duas semanas por seis meses.
12 meses de terapia contínua com WBC e ANC normais.	A cada quatro semanas, após os 12 meses.
Descontinuação da terapia.	Semanalmente por, pelo menos, quatro semanas desde o dia da descontinuação ou até WBC e ANC estarem em 3.500 e 2.000/ mm^3 , respectivamente, ou acima.

Nota: ANC = contagem absoluta de neutrófilos. WBC = contagem de leucócitos.

^aWBC e ANC por mm^3 .

^b"Queda significativa" definida como uma queda única ou cumulativa de 3.000 mm^3 ou mais, ou ANC de 1.500 ou mais dentro de três semanas.

^cANC/ mm^3 = WBC (mm^3) x neutrófilo (%). Exemplo: Se WBC = 7.500/ mm^3 e neutrófilos = 35%, ANC = 7.500 x 0,35 = 2.625 mm^3 .

Fonte: Adaptada, com autorização, de Wyatt RD, Chew RH: *Wyatt's Practical Psychiatric Practice: Forms and Protocols for Clinicians*, 3rd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2005, p. 40. Copyright 2005, American Psychiatric Publishing Inc.

Na avaliação dos pacientes com condições de resistência ao tratamento, os quais disseram ter parado de usar a clozapina por causa da leucopenia, vale a pena determinar exatamente o que aconteceu. Os médicos, às vezes, suspendem a clozapina porque o paciente apresenta uma contagem de leucócitos baixa transitória (3.000 a 3.999 células/ mm^3); esses pacientes nunca, na verdade, tiveram agranulocitose. Geralmente, eles respondem a um segundo ensaio de clozapina sem desenvolver agranulocitose verdadeira. Em casos complexos, consultar um colega antes de a clozapina ser reiniciada pode ajudar. Em nossa opinião, a clozapina é eficaz no tratamento de todos os pacientes que precisam de antipsicóticos e que não responderam a vários outros antipsicóticos; naqueles com discinesia tardia; e nos que têm SEPs graves, incontroláveis, especialmente acatisia.

O custo combinado das contagem de leucócitos semanais necessárias e do medicamento é relativamente alto. Entretanto, a maioria dos planos de saúde cobre todas as despesas ou uma parte; delas, a proporção fiscal custo-benefício para os pacientes nas instituições públicas ou privadas tem sido determinada, e os resultados favorecem o uso da clozapina. Por

exemplo, no Medicare parte D, a clozapina é contemplada pela maioria dos planos de cobertura de medicamentos (*Prescription Drug Plans* – PDPs) no sistema de faixas, dependendo do plano. Agora que ela está disponível na fórmula genérica, praticamente todos os programas nacionais de saúde mental a estão adquirindo com grande economia em relação ao medicamento original de marca.

Risperidona

A risperidona (Risperdal) foi, após a clozapina, o próximo agente antipsicótico atípico a ser introduzido no mercado dos EUA para prescrição no uso geral. O medicamento exerce antagonismo relativamente maior D_2 do que D_1 . Também possui efeitos antagonistas nos receptores 5-HT₂ e possivelmente 5-HT₁. Vários estudos colaborativos multicêntricos, duplos-cegos, documentaram a aparente eficácia da risperidona no tratamento de esquizofrênicos e sua relação dose-resposta rara: 6 mg/dia são mais eficazes e estão associados a menos efeitos colaterais do que grandes doses, considerando que 2 mg/dia demonstraram ser ineficazes. A dose de 6 mg (3 mg duas vezes ao dia) é, pelo menos, tão eficaz quanto 20 mg de haloperidol. Entretanto, dados duplos-cegos relativos aos efeitos colaterais são enganosos. Embora a risperidona não pareça produzir muitas formas de SEPs em comparação ao placebo, ambos os “tratamentos” estiveram associados a mais SEPs do que o previsto. Um ensaio mais completo deveria comparar 3 a 6 mg de risperidona com 3,5 a 7 mg de haloperidol, já que esses são os níveis em que ambos os fármacos bloqueiam os receptores D_2 com 60 a 80% de eficiência. Nessas doses mais baixas, não está claro se a risperidona mantém uma vantagem significativa sobre o haloperidol em relação às taxas de SEPs.

A risperidona é indicada para o tratamento da esquizofrenia, do transtorno esquizoafetivo, da mania aguda e dos estados mistos (Hirschfeld et al., 2004). Ela também está aprovada como monoterapia e como agente coadjuvante no tratamento da mania aguda, bem como no tratamento da irritabilidade e dos estados mistos nos pacientes com autismo. A utilidade da risperidona como terapia de manutenção ou como tratamento para depressão bipolar ainda não está muito clara. Conforme relatado anteriormente neste capítulo, ela também demonstra benefícios na potencialização da abordagem terapêutica da depressão bipolar.

Em estudos duplos-cegos, relativamente curtos, com pacientes saudáveis recebendo apenas risperidona, a dose pode ser elevada de 1 mg duas vezes ao dia para 2 mg duas vezes ao dia e a até 3 mg duas vezes ao dia em poucos dias sem efeitos adversos. Na prática clínica, pode haver a

necessidade de aumentar a dose mais lentamente. No McLean Hospital, a risperidona parecia o medicamento ideal como tratamento de primeira linha para pacientes psicóticos, até que efeitos adversos inquietantes começaram a ser relatados: SEPs, hipotensão ortostática, agitação, supersedação, etc. A ortostasia é particularmente problemática em alguns pacientes e algumas vezes resulta em síncope e quedas. Nossa experiência é de que as distonias são um pouco menos comuns com a risperidona em relação aos antipsicóticos-padrão. Entretanto, a bradicinesia e a acatisia são normalmente observadas no tratamento com risperidona. Alguns desses efeitos adversos podem ser evitados se a dose for aumentada mais lentamente ou mais atenção for prestada às interações farmacocinéticas com outros medicamentos, sobretudo os ISRSs. Temos observado que a combinação de um ISRS com uma risperidona pode melhorar os efeitos colaterais ortostáticos do medicamento. Parece que a risperidona apresenta maior probabilidade de elevar os níveis da prolactina do que a olanzapina. Sendo assim, o entusiasmo local com a risperidona diminuiu um pouco, embora o medicamento seja amplamente empregado em nível nacional.

Além disso, a proporção de pacientes que se sentiram muito melhor durante o uso da risperidona do que com a utilização de outros antipsicóticos típicos parece ter sido boa, mas menos impressionante do que com a clozapina. Suspeitamos de que ainda não aprendemos a melhor maneira de utilizar a risperidona. Mantém-se uma dose baixa e progride-se lentamente com todos os pacientes, mas parece mais sensato usar doses baixas e lentas com pacientes geriátricos ou com aqueles que recebem múltiplos medicamentos. Nos idosos, iniciar a risperidona na dose de 0,5 mg 1 ou 2 vezes ao dia e lentamente titular o medicamento de forma crescente parece prudente, mantendo a dose abaixo de 1 a 2 mg/dia nas primeiras duas semanas, na tentativa de limitar os efeitos colaterais.

A clozapina sempre pareceu muito mais eficaz do que os antipsicóticos mais antigos. A risperidona parece apresentar uma maior probabilidade de ser um pouco melhor do que o haloperidol: ela é tão eficaz quanto o haloperidol, mas, se a dose for mantida baixa, produz uma quantidade menor de efeitos colaterais tipicamente associados ao último medicamento. Nossa impressão é de que os médicos, ao substituir clozapina por risperidona, ficam geralmente desapontados com o resultado. Pelo menos um estudo sugeriu que, por um período superior a um ano, a risperidona se igualou em eficácia à clozapina e foi muito mais bem tolerada (Azorin et al., 2001).

Estudos recentes não concluíram que a risperidona ou outro atípico apresentam muitas vantagens sobre os agentes típicos. Por exemplo, no ensaio CATIE (Lieberman et al., 2005; Stroup et al., 2006), a risperidona foi tão bem tolerada e eficaz quanto a perfenazina. Entretanto, o ensaio foi criticado por ter empregado doses de risperidona e outros agentes consideradas muito baixas. Por exemplo, nesse ensaio, muitos pacientes foram tratados com risperidona em dosagens (< 3 mg/dia) que, geralmente, são consideradas muito baixas. As faixas de dosagens foram selecionadas, em parte, pelos fabricantes.

Os benefícios da risperidona parecem desaparecer quando a dosagem é aumentada, porque o paciente não melhora rápido o suficiente para adaptar-se ao cuidado orientado ou à administração hospitalar. Entre os psicóticos afetivos, a risperidona, apesar de ser eficaz na depressão, apresenta maior probabilidade de causar mania, considerando que a clozapina é mais efetiva nos estados do tipo mania e pode ser benéfica na depressão.

A risperidona, se usada sabiamente e bem, pode se tornar o antipsicótico ideal de primeira linha, por possibilitar um melhor controle dos sintomas negativo e positivo, e por causar menos discinesia tardia e SNM. Entretanto, comparada com outros atípicos, a risperidona produz mais SEPs, especialmente quando a dosagem está acima de 6 mg/dia. O risco cumulativo de discinesia tardia no tratamento com risperidona por um ano é em torno de 0,5 a 1% nos pacientes mais jovens e alto como 2,6% nos idosos. A fórmula *depot* de ação prolongada, Risperdal Consta, está disponível para a terapia de manutenção. As dosagens típicas variam de 25 a 50 mg a cada duas semanas.

O ganho de peso durante o uso da risperidona em geral é um problema muito menor do que com a clozapina, a olanzapina ou a quetiapina. Nossa opinião é que o ganho de peso com a risperidona provavelmente é mais comparável àquele observado com o aripiprazol e a ziprasidona. Devido aos casos de cetoacidose diabética associada ao uso da risperidona, utilizamos os mesmos métodos de triagem para todos os pacientes recebendo atípicos.

Algumas considerações finais sobre o uso da risperidona:

1. Na troca de um antipsicótico típico (ou clozapina), não é sensato descontinuí-lo, esperar duas semanas e depois iniciar a risperidona. Escalonar o novo medicamento lentamente, enquanto se escalona o medicamento antigo, diminui a chance de recaída.

2. Adicionar risperidona à clozapina já foi tentado com alguns benefícios, especialmente nos pacientes com uma resposta incompleta e/ou supersedação durante o uso da clozapina.
3. Dosagens de 6 mg/dia ou menores tendem a evitar SEPs mais do que doses mais elevadas.

Um metabólito da risperidona, a paliperidona (comprimidos de liberação prolongada), foi recentemente aprovado pela FDA para o tratamento da esquizofrenia. Ele pode apresentar algumas vantagens sobre a risperidona nos efeitos colaterais, mas isso ainda não foi estabelecido. As fórmulas de liberação sustentada e *depot* de paliperidona estão em desenvolvimento.

Olanzapina

A olanzapina (Zyprexa) foi introduzida no mercado norte-americano em 1996. Como outros antipsicóticos atípicos, ela possui uma razão alta de ligação entre receptores 5-HT₂ e D₂. As afinidades receptor-ligação da olanzapina parecem recair em algum lugar entre os efeitos extremamente abrangentes do receptor da clozapina e a ligação mais limitada do receptor da risperidona. Como a clozapina, a olanzapina é um antagonista dos receptores dopaminérgicos (D₁ a D₄) e do receptor 5-HT₂. Além disso, ela é anti-histamínica e anticolinérgica e bloqueia os receptores α_1 -adrenérgicos. A olanzapina é metabolizada primariamente pelas enzimas 1A2 do citocromo P450, e de forma menos extensiva pela 2D6. Parece que a olanzapina é, no mínimo, tão eficaz quanto o haloperidol no tratamento de curto prazo da esquizofrenia. Ela pode ser mais eficaz do que o haloperidol na melhora dos sintomas negativos, na depressão e na tendência ao suicídio concomitantes e na cognição. Além disso, em estudos de *pré-marketing*, na dosagem de 10 a 20 mg/dia, ela esteve associada a uma melhora significativa dos sintomas positivos, incluindo os delírios, as alucinações e o transtorno do pensamento.

A olanzapina ainda está entre os agentes atípicos mais comumente usados, mesmo estando entre os medicamentos mais caros. O ensaio CATIE sugeriu que ela pode ser mais eficaz, de modo geral, e menos provável de ser descontinuada do que outros agentes atípicos (Stroup et al., 2006). Um total de 60% dos pacientes descontinuaram a olanzapina antes que os 18 meses do ensaio fossem concluídos *versus* 74 a 82% daqueles que cessaram o uso de antipsicóticos comparativos. A olanzapina também apresentou maior probabilidade de estar associada aos efeitos colaterais

metabólicos que os agentes comparativos (perfenazina, risperidona, quetiapina e ziprasidona).

Hoje, a olanzapina está aprovada para o tratamento de uma variedade de transtornos diferentes da esquizofrenia. Ela foi o primeiro antipsicótico atípico liberado para o tratamento da mania aguda. É provável que funcione mais rápido e, pelo menos, tão eficazmente quanto o lítio ou o valproato. Além disso, a olanzapina passou a ser o terceiro medicamento, depois do lítio e da lamotrigina, a demonstrar benefícios na prevenção da mania e da depressão nos pacientes bipolares I. Quando combinada com a fluoxetina, ela passa a ser o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da depressão bipolar. A olanzapina na forma de injeção intramuscular foi aprovada para o tratamento agudo da agitação nos portadores de esquizofrenia e transtorno bipolar. Conforme dito anteriormente, ela também parece desempenhar um papel no tratamento da depressão psicótica, e talvez aja como um agente potencializador na intervenção terapêutica da depressão unipolar.

Permanece obscuro se a olanzapina é tão eficaz quanto a clozapina no tratamento da esquizofrenia refratária, mesmo que estudos comparativos tenham encontrado eficácia geral igual para ambos os fármacos (Bitter et al., 2004; Tollefson et al., 2001). A olanzapina é um medicamento absolutamente “cruel” pelo fato de afetar sistemas neurotransmissores múltiplos, mas não é tão “cruel” quanto a clozapina. É essa crueldade que contribui para a toxicidade da clozapina, mas que também pode ser importante na eficácia do medicamento em casos mais refratários.

Ensaios cabeça a cabeça da olanzapina e da risperidona na depressão refratária também sugerem que os medicamentos são igualmente eficazes, mas diferem nos perfis de efeitos colaterais. A olanzapina está associada ao maior ganho de peso e à sedação, considerando que a risperidona apresenta maior probabilidade de aumentar os níveis da prolactina e de produzir SEPs.

Parece que a olanzapina tem uma clara vantagem sobre os agentes típicos de alta potência, como o haloperidol, já que ela está associada a menos SEPs. Entretanto, no ensaio CATIE (Lieberman et al., 2005), a taxa de SEPs com perfenazina foi a mesma que com os atípicos, incluindo a olanzapina. Esta demonstrou, em múltiplos estudos, produzir menos SEPs do que o haloperidol. Nos ensaios agudos, o único sintoma extrapiramidal realmente observado em uma taxa mais elevada do que a do placebo foi a acatisia, e a incidência desse efeito aumenta com a dose. Pelo menos 10% dos pacientes desenvolvem acatisia em um ensaio agudo de seis semanas nas dosagens de 10 a 15 mg/dia. Observamos que o propranolol, 10 mg 2 ou 3 vezes ao dia, pode ajudar nesse problema.

Entretanto, alguns pacientes apresentam uma piora significativa de hipotensão postural, mesmo com adições pequenas de β -bloqueadores, por isso recomendamos cautela. As reações distônicas e discinesias parecem ser totalmente raras com a olanzapina nas dosagens usuais. Entretanto, os pacientes tendem a relatar sintomas parkinsonianos mais graves com o aumento das dosagens, incluindo maior rigidez e maior lentidão. Cerca de 20% dos indivíduos relatam sintomas parkinsonianos nas dosagens acima de 10 mg/dia. Os agentes anticolinérgicos ajudam efetivamente se houver parkinsonismo.

A taxa de discinesia tardia com a olanzapina parece acentuada-mmente menor do que com os agentes-padrão, mas não é nula como parece ser com a clozapina. A discinesia tardia ocorre em uma taxa de 0,5 a 1% por ano de tratamento, que é 10 a 15 vezes menos freqüente do que com o haloperidol. Periodicamente, nossos pacientes que ainda estão usando olanzapina são chamados para uma avaliação de sinais de discinesia tardia e para lembrar a revisão em intervalos regulares.

Parece que a SNM é rara, mas não desconhecida com o uso da olanzapina. Há vários relatos na literatura da olanzapina de indução da SNM, inclusive nos pacientes que previamente desenvolveram SNM durante o uso de agentes-padrão. Nossa experiência restrita com a SNM nos pacientes tratados com olanzapina é que, como a clozapina, a apresentação pode ser atípica, com febre e SEPs menos graves do que os observados com os antipsicóticos-padrão.

Os efeitos colaterais anticolinérgicos, como constipação e boca seca, ocorrem em 5 a 10% dos pacientes que usam a olanzapina em dosagens terapêuticas. Como a risperidona e a clozapina, a olanzapina produz bloqueio α -adrenérgico, resultando em um aumento dose-dependente da ortostasia e da tontura. Sugerimos o monitoramento das pressões arteriais ortostáticas, especialmente nos pacientes mais idosos e naqueles com história de hipotensão postural. O uso de meias de compressão ajuda na ortostasia nos idosos. Esses efeitos ortostáticos não são tão drásticos quanto aqueles que podem ocorrer com a clozapina.

Os efeitos colaterais mais problemáticos na manutenção de longo prazo com o uso da olanzapina são o ganho de peso e a sedação. No mínimo, 29% dos pacientes ganham mais de 7% do seu peso corporal em um ensaio de seis semanas, e 5,4 kg é a média de ganho de peso com o uso de longo prazo (Allison et al., 1999). Entretanto, observamos alguns pacientes com ganho de 23 kg ou mais em um ano. Esse aumento de peso é terrivelmente desconfortável para muitos pacientes. Considera-se que ganhos de peso significativos estejam associados à resistência insulínica e à dislipidemia, embora a origem não esteja claramente demonstrada.

Como acontecem com outros agentes atípicos, os pacientes recebendo olanzapina devem ser avaliados e monitorados para sintomas metabólicos (ver “Antipsicóticos atípicos (antagonista da dopamina e da serotonina): visão geral” e Tabela 4.3).

O ganho de peso associado à olanzapina parece ser, pelo menos em parte, oriundo do aumento do apetite, e prevenimos os pacientes de que esse fármaco pode desencadear a vontade de comer mais. A maioria dos casos de ganho de peso com a olanzapina parece ocorrer nos primeiros seis meses, ficando em um platô de até três por ano. Os pacientes com índice de massa corporal (IMC) < 23 (i. e., mais magros) são considerados de maior risco para ganho substancial de peso. Os pacientes obesos tendem a ganhar muito menos peso e, em alguns casos, podem realmente perder peso.

A contagem das calorias ou a participação em um sistema de monitoramento de alimentos, como aquele oferecido pelos Vigilantes do Peso, pode ser de grande ajuda, à medida que é mais rigoroso, além dos exercícios regulares. Farmacologicamente, vale a pena considerar as três estratégias apresentadas a seguir.

Parece que o topiramato é eficaz nas dosagens de 50 a 100 mg/dia como inibidor do apetite. O laboratório Eli Lilly descobriu que o antagonista H_2 famotidina, na dosagem de 600 mg/dia, parece evitar o ganho de peso em algum grau. Dados de ensaios com animais sugerem que a amantadina também pode ajudar os pacientes a perder o peso adquirido durante o uso da olanzapina. Um relato indica que a metformina pode ajudar a amenizar o ganho de peso associado ao uso do antipsicótico (Morrison et al., 2002). O emprego da metformina é uma abordagem interessante, uma vez que ela pode ajudar a objetivar a resistência insulínica associada ao uso do antipsicótico. Usamos a metformina na dosagem de 500 mg 2 ou 3 vezes ao dia com sucesso misto na indução da perda de peso ou na prevenção do ganho de peso. Os dados clínicos para essa abordagem são limitados.

A olanzapina é bastante sedativa para muitos pacientes e deve ser ingerida na hora de dormir, se possível. Cerca de 40% dos pacientes relatam sonolência diurna na dosagem de 15 mg/dia. Ingerir a olanzapina com o estômago vazio cerca de uma hora antes de dormir pode aumentar a sedação noturna e reduzir a sonolência diurna. O uso de modafinil nas dosagens de 100 a 200 mg pela manhã pode ajudar a minimizar a sonolência.

Não há relatos de casos de agranulocitose, e nenhum monitoramento da contagem sangüínea é recomendado. Algumas neutropenias reversíveis e anemias hemolíticas são observadas nos animais tratados com olanzapina. Elevações significativas nas transaminases hepáticas (até mais de três vezes o limiar máximo de normalidade) ocorrem em cerca de 2%

dos pacientes, mas 5% ou mais deles apresentam aumentos menores. Desconhecemos quaisquer problemas hepáticos graves associados à olanzapina, e o monitoramento das enzimas hepáticas não é indicado.

Parece que a olanzapina é totalmente segura na *overdose*. Até o suprimento de um mês (300 mg) foi ingerido sem qualquer efeito prejudicial diferente de sonolência e fala pastosa. Em virtude de as *overdoses* geralmente envolverem várias substâncias, incluindo o álcool, pode haver o risco de efeitos sinérgicos de depressão do sistema nervoso central, resultando em conseqüências mais graves, no entanto, não há qualquer relato sobre isso.

Normalmente, a olanzapina é iniciada na dosagem de 2,5 a 5 mg/dia e aumentada para 10 mg/dia na primeira semana. Alguns pacientes queixam-se de sonolência e constipação mesmo com 5 mg/dia. Os pacientes não acham fácil quebrar os comprimidos, e o fabricante sugere que esse procedimento rompe o filme que protege o medicamento ativo dos efeitos de oxidação da exposição ao meio ambiente. Como resultado, o medicamento pode perder sua potência se quebrado e não ingerido em poucas horas. O fármaco está agora disponível em comprimidos de 2,5, 5, 7,5, 10, 15 e 20 mg. Alguns pacientes precisam da dose máxima usual de 20 mg/dia, embora saibamos de alguns casos em que as dosagens de 30 a 40 mg/dia foram usadas com sucesso. Lieberman compilou uma série de pacientes com condições refratárias, cujas respostas ocorreram apenas quando as dosagens de aproximadamente 60 a 80 mg/dia foram usadas. Infelizmente, a política de preços é tal que as dosagens acima de 20 mg/dia do medicamento tornam-se muito caras. A fórmula intramuscular da olanzapina está disponível para o controle agudo nas doses de 2,5 a 10 mg por dia. Ainda, uma fórmula *depot* desse fármaco está em desenvolvimento.

Quetiapina

A quetiapina (Seroquel) foi liberada nos Estados Unidos em 1998 e, hoje, é o antipsicótico atípico mais comumente utilizado pelos norte-americanos. Como a clozapina, o fármaco parece ter pouca afinidade pelos receptores D_1 e D_2 , mas tem uma afinidade relativamente alta pelos receptores D_4 (Seeman e Tallerico, 1999). A clozapina, a olanzapina e a quetiapina parecem ter efeitos mais pronunciados na atividade dopaminérgica mesolímbica do que nas vias nigroestriatais, fenômeno responsável por sua baixa tendência de produzir SEPS. Como outros agentes atípicos, a quetiapina parece ter afinidade alta pelos receptores 5-HT₂. Ela não pa-

rece ter efeitos muito significativos anticolinérgico ou anti-histamínico, mas bloqueia os receptores α_1 -adrenérgicos em algum grau. Uma desvantagem potencial do atual preparado de quetiapina é a sua meia-vida muito curta – meia-vida média de 2 a 3 horas. Em virtude disso, a quetiapina precisa ser administrada pelo menos duas vezes ao dia. Para os psicóticos crônicos, essa dosagem múltipla não é ideal e pode resultar em problemas de adesão. Felizmente, um preparado de liberação sustentada está em desenvolvimento.

A quetiapina está sendo estudada em grandes grupos de pacientes esquizofrênicos e comparada com placebo, clorpromazina e haloperidol. Em geral, ela tem sido consistentemente mais eficaz do que o placebo e, no mínimo, tão efetiva quanto os fármacos comparativos no controle dos sintomas positivos (Gray, 1998). Depois de várias semanas de tratamento, a quetiapina também parece melhorar os sintomas negativos. Embora pareça ser um antipsicótico genericamente eficaz e bem tolerado, não está bem estudada nem é comercializada com o mesmo vigor que a risperidona e a olanzapina. Por isso, atualmente é usada com menos frequência do que os outros dois fármacos; entretanto, sua utilização tem aumentado de forma evidente.

Como outros antipsicóticos atípicos, a quetiapina é eficaz no tratamento agudo da mania e foi aprovada em 2004 para essa indicação (Ghaemi e Katzow, 1999). A adição de quetiapina a um estabilizador do humor, como o lítio, é mais eficaz no tratamento do transtorno bipolar do que o uso do lítio isolado (Sachs et al., 2004). Dados sugerem que a quetiapina nas dosagens de 300 a 600 mg/dia é um tratamento eficaz para o componente ansiedade da depressão bipolar (Gao et al., 2006). Entretanto, ela também parece ter propriedades antidepressivas significativas na depressão bipolar. A aprovação da FDA promoveu a quetiapina como a primeira monoterapia para a depressão, sendo que ela e o Symbyax são os únicos tratamentos aprovados para a depressão bipolar. Adicionalmente, trabalhos anteriores sugerem que a quetiapina pode constituir uma terapia de manutenção eficaz no transtorno bipolar. Seu uso como tratamento coadjuvante ou mesmo como monoterapia na depressão unipolar está sendo pesquisado.

A quetiapina vem sendo pesquisada no tratamento de crianças autistas, mas parece que é insatisfatoriamente tolerada e não muito eficaz nessa população. A risperidona, único fármaco aprovado para o tratamento dos sintomas comportamentais autistas, parece ser a melhor escolha. Estão sendo realizados estudos para examinar a eficácia da quetiapina no tratamento da depressão psicótica e da agressividade impulsiva. Pelo menos um estudo relatou sucesso da quetiapina na inter-

venção terapêutica de algumas dimensões da personalidade *borderline* (Hilger et al., 2003).

A maioria dos efeitos colaterais comuns da quetiapina, comparada com o placebo, é a sonolência e a tontura. A quetiapina pode produzir hipotensão ortostática em cerca de 7% dos pacientes, e 1% deles pode experimentar síncope evidente com a rápida titulação da dose. Por isso, para os pacientes ambulatoriais, costumamos usar a dose inicial de 50 a 100 mg/dia e aumentá-la em incrementos de cerca de 100 mg/dia, com o objetivo de atingir uma dosagem terapêutica de 400 a 800 mg/dia até o final da segunda semana de tratamento. Para os pacientes hospitalizados, iniciamos com uma dose de 100 mg e depois aumentamos mais agressivamente, em incrementos de 100 a 200 mg/dia, com a dosagem-alvo de 400 a 800 mg/dia até o sexto dia para os indivíduos esquizofrênicos ou com transtorno bipolar. É uma boa sugestão verificar as pressões arteriais ortostáticas diariamente com uma titulação mais ostensiva.

A sonolência é experimentada por pelo menos 18% dos pacientes que usam a quetiapina durante as seis semanas de ensaio clínico, mas nossa experiência indica que 50% dos pacientes queixam-se de sonolência quando a dosagem é aumentada acima de 400 mg/dia. Como observamos que a maioria dos pacientes esquizofrênicos precisa de uma dose diária total acima de 300 mg, a sonolência é um problema para muitos deles. Tentamos transferir a maior parte da dose para a noite, de forma que o total da dose diária de 400 mg seja dividido em 100 mg pela manhã e 300 mg à noite. Parece que essa abordagem funciona para a maioria dos pacientes e não parece diminuir a eficácia do medicamento. (Novamente, o modafinil nas dosagens de 100 a 200 mg/dia pode ajudar na sonolência diurna.) Para a depressão bipolar, a dosagem-alvo de quetiapina é de 300 mg/dia. Ao mesmo tempo que a dose de 600 mg/dia foi eficaz, não foi mais efetiva do que 300 mg/dia, além de não ter sido bem tolerada (Thase et al., 2006).

O ganho de peso associado à quetiapina parece ser menor do que o observado com a olanzapina e com a clozapina, porém maior do que o detectado com a ziprasidona e a risperidona. Cerca de um quarto dos pacientes experimenta um aumento no peso corporal acima de 7% em 3 a 6 semanas do ensaio, mas isso pode ser inferior ao que pode ser esperado com doses diárias mais elevadas. Como no caso de outros antipsicóticos atípicos, o monitoramento e o controle da ingestão de alimentos são a chave para controlar o peso com esse medicamento.

A preocupação com catarata nos pacientes tratados com quetiapina foi provavelmente exagerada. Apesar de cães terem desenvolvido catarata na terapia crônica com quetiapina, a pesquisa *pós-marketing* não reve-

lou aumento na taxa de formação de catarata em pacientes humanos. A formação rara de catarata está associada a uma série de antipsicóticos típicos e atípicos. O fabricante sugere exames oculares a cada seis meses, mas poucos médicos seguem essa recomendação, e temos observado pouca evidência até aqui que a justifique.

Um pequeno percentual de pacientes tratados com quetiapina também exibe aumentos assintomáticos e transitórios nas enzimas hepáticas. Não há relatos até o momento de anormalidades hematológicas, mas taquicardia sinusal reversível é observada com frequência.

Os SEPs não são comuns com a quetiapina. Como na olanzapina, existem raros relatos de discinesia tardia, e espera-se que esses relatos aumentem à medida que mais pacientes usem a quetiapina por períodos mais longos. Embora nenhuma estimativa clara da frequência da discinesia tardia com a quetiapina esteja disponível, é improvável que ela seja superior àquela da discinesia tardia observada com a olanzapina (0,5 a 1% por ano).

O risco de complicações graves com uma *overdose* de quetiapina é pequeno. Desconhecemos quaisquer casos de óbito com *overdoses* até 10 g.

Uma fórmula de liberação sustentada de quetiapina está sendo desenvolvida atualmente.

Ziprasidona

No ano de 2000, a ziprasidona (Geodon), outro antipsicótico atípico, foi liberada nos EUA. A ziprasidona já é totalmente popular na Suécia, onde foi aprovada em 1998, mas, apesar de sua eficácia e seu perfil de efeito colateral, será difícil assegurar um nicho no mercado norte-americano incrivelmente abarrotado de antipsicóticos atípicos.

A ziprasidona, como outros antipsicóticos atípicos, possui uma farmacologia complexa. Parece que ela é um agonista do receptor 5-HT_{1A} e um antagonista dos receptores 5-HT_{1D} e 5-HT_{2C}. A ziprasidona demonstra aumentar a liberação da dopamina no córtex pré-frontal dorsolateral e o bloqueio da recaptação da noradrenalina e da serotonina (Markowitz et al., 1999). Esses atributos fazem dela um bom antidepressivo e ansiolítico, bem como um antipsicótico eficaz. Parece que o fármaco demonstra afinidade relativamente fraca pelos receptores muscarínicos e α -adrenérgicos.

Em estudos sobre a esquizofrenia e o transtorno esquizoafetivo, a ziprasidona pareceu ser tão eficaz quanto 15 mg de haloperidol na melhora dos sintomas psicóticos positivos, conforme medição realizada com

as escalas Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ou Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (Goff et al., 1998). Entretanto, a ziprasidona foi superior ao haloperidol em seus efeitos nos sintomas negativos e na depressão. O ensaio CATIE, todavia, não encontrou vantagens na eficácia da ziprasidona comparada com o agente de potência média perfenazina (Lieberman et al., 2005; Stroup et al., 2006). Conforme esperado, a ziprasidona demonstrou redução substancial dos sintomas depressivos, por meio da Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, nos pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. A farmacologia da ziprasidona sugere que ela também produz efeitos antidepressivos e ansiolíticos nos indivíduos não-psicóticos.

A ziprasidona é um fármaco antimaníaco eficaz, sendo aprovada pela FDA para a mania. Dois ensaios duplos-cegos demonstraram que, nas dosagens de 80 a 160 mg/dia, ela é efetiva no tratamento dessa condição (Keck et al., 2003b). Parece que é diferente do placebo na mania muito recente (i. e., dentro de três dias). Além disso, estudos preliminares indicam que a ziprasidona pode ajudar na depressão bipolar. Sua fórmula intramuscular tem uma eficácia rápida no tratamento da agitação nos pacientes psicóticos, incluindo os maníacos bipolares. Estudos preliminares da potencialização dos antidepressivos com ziprasidona não demonstraram necessariamente benefícios no tratamento da depressão unipolar.

A ziprasidona parece ser bem tolerada. O mais notável é que ela é o único fármaco entre os agentes atípicos que não está associado a ganho de peso significativo (Allison et al., 1999). Essa característica isolada deve torná-la bastante popular, já que a clozapina e a olanzapina são bem problemáticas nesse aspecto. Como outros antipsicóticos atípicos, a ziprasidona está associada à baixa incidência de SEPs, muito parecida com a olanzapina e provavelmente melhor do que a risperidona, embora ensaios cabeça a cabeça ainda não estejam concluídos.

Os efeitos colaterais mais comuns observados nos ensaios clínicos com a ziprasidona são: sonolência, dispepsia, tontura, constipação e náuseas. A ziprasidona produz perda de peso e redução nos triglicerídeos (Simpson et al., 2004). Parece haver um aumento dose-dependente no bloqueio α -adrenérgico, que pode resultar em tontura e hipotensão ortostática. Esses efeitos de bloqueio do receptor α -adrenérgico são muito menos comuns do que com a clozapina e provavelmente similares àqueles observados com a risperidona e a olanzapina. A ziprasidona está associada ao prolongamento, de médio a moderado, do intervalo QT_c em cerca de 4 a 5% dos pacientes usando o fármaco. A importância clínica desse achado ainda não foi esclarecida, assim como se é prudente acompanhar

com eletrocardiograma (ECG) alguns pacientes. A pesquisa *pós-marketing* não encontrou um efeito clinicamente significativo do prolongamento do intervalo QT_c nos indivíduos tratados com ziprasidona. Preocupações em relação aos efeitos de condução do medicamento limitam sua adoção como terapia de primeira linha nos EUA. Em geral, tendemos a não acompanhar com ECGs de forma rotineira os pacientes tratados com ziprasidona. Entretanto, os indivíduos com história conhecida de arritmia devem realizar ECGs no exame inicial e ao longo do tratamento.

A ziprasidona possui uma meia-vida curta (5 horas) que necessita de doses duas vezes ao dia. A faixa de dosagem mais eficaz nos estudos clínicos é de 60 a 80 mg duas vezes ao dia ou 120 a 160 mg/dia (Keck et al., 1998). O medicamento deve ser iniciado na dose de 40 mg duas vezes ao dia, sendo aumentada para 80 mg duas vezes ao dia depois de uma semana. Essa estratégia foi usada nos estudos da mania e agora pode ser aplicada no tratamento dos pacientes esquizofrênicos. A experiência inicial sugeriu que a iniciação da ziprasidona na dosagem de 40 mg/dia não foi particularmente eficaz. Outra grande vantagem da ziprasidona sobre outros agentes atípicos é que ela agora está disponível na fórmula intramuscular. A dosagem usual em tal apresentação é de 10 mg a cada duas horas, conforme a necessidade, até o máximo de 40 mg/dia. Nas situações agudas emergenciais, os agentes atípicos geralmente não são os preferidos, porque a dose oral precisa de mais tempo para atingir os benefícios máximos. A ziprasidona pode ser administrada rapidamente e de forma segura pela via intramuscular. Relatos preliminares sugerem que a ziprasidona intramuscular é tão eficaz quanto o haloperidol intramuscular no tratamento da psicose aguda e da agitação, mas com menor probabilidade de causar SEPs.

Aripiprazol

O aripiprazol (Abilify) é um antipsicótico atípico com um perfil farmacológico um pouco singular. Ele é um agonista parcial dos receptores D₂ e 5-HT_{1A} e também possui propriedades 5-HT₂ encontradas em outros antipsicóticos atípicos. Entre as propriedades farmacológicas do aripiprazol está a sua afinidade como um agonista do auto-receptor D₂ pré-sináptico. Por isso, ele pode aumentar, bem como inibir, a liberação da dopamina em regiões específicas do cérebro. O perfil farmacológico do aripiprazol indica que ele possui propriedades antipsicóticas, antimaníacas e antidepressivas. Alguns trabalhos preliminares sugerem que pode ser um antidepressivo eficaz para algumas formas de depressão unipolar, como

as atípicas. Além disso, o uso do aripiprazol como potencializador dos antidepressivos-padrão no tratamento da depressão resistente continua sendo avaliado.

O aripiprazol está aprovado para o tratamento da esquizofrenia e é o último agente atípico a ser liberado nos EUA. Pelo menos quatro ensaios controlados confirmaram o seu papel na abordagem terapêutica da esquizofrenia. Em uma metanálise de 1.545 pacientes nos ensaios controlados por placebo, o aripiprazol foi mais eficaz do que o placebo e, no mínimo, tão efetivo quanto a risperidona e o haloperidol (Carson et al., 2002). Ele foi o único agente atípico diferente da clozapina que não foi avaliado no ensaio CATIE. Por isso, não sabemos como se sai em um quadro mais real comparado com outros medicamentos atípicos e a perfenazina. Em ensaios patrocinados pela indústria, o aripiprazol foi superior ao haloperidol no tratamento dos sintomas negativos. Ele também foi tão eficaz quanto o haloperidol na prevenção da recaída em estudos de um ano da esquizofrenia e produziu uma taxa de desistência mais baixa secundária ao melhor perfil de efeito colateral. A dose inicial no tratamento da esquizofrenia é de 10 mg/dia, com máximo recomendado de 30 mg/dia. Se o paciente fica agitado na dosagem de 10 mg/dia, uma dose mais baixa deve ser tentada (p. ex., 5 mg/dia).

De acordo com esse trabalho, ensaios múltiplos, controlados por placebo, demonstram benefícios do aripiprazol no tratamento da mania aguda. Os efeitos antimaníacos desse fármaco foram superiores àqueles do placebo e ocorreram em quatro dias (Keck et al., 2003a). O aripiprazol pareceu reduzir significativamente a irritabilidade, a instabilidade e a agressividade associadas à mania aguda. Estudos concluídos também indicam que o aripiprazol é uma terapia de manutenção eficaz no transtorno bipolar I, parecendo retardar o início da mania nesses pacientes. Por isso, é um dos poucos agentes que receberam aprovação da FDA para uso na terapia de manutenção desse transtorno. Nos ensaios de manutenção, o aripiprazol retardou visivelmente o tempo do próximo episódio maníaco. Seus efeitos na prevenção da depressão não puderam ser adequadamente avaliados nesses ensaios-piloto. Estão em curso estudos do aripiprazol para o tratamento da depressão bipolar.

O aripiprazol, como outros agentes atípicos, recebeu aprovação da FDA para o tratamento agudo do transtorno bipolar. Na abordagem terapêutica da mania, ele é iniciado na dosagem de 10 mg/dia, com a dose máxima recomendada de 30 mg/dia.

Pesquisas também estão em curso para avaliar a eficácia do aripiprazol no tratamento da psicose associada à doença de Alzheimer, e não há razão para pensar que o medicamento não será eficaz nessa condição.

O aripiprazol possui uma meia-vida longa – cerca de 50 a 80 horas –, e, por essa razão, o nível sérico não é alcançado em menos de duas semanas. A meia-vida longa permite apenas uma dose uma vez ao dia. As fórmulas *depot* de ação prolongada do aripiprazol para a terapia de manutenção na esquizofrenia e as fórmulas intramusculares de ação curta para a agitação aguda estão em desenvolvimento.

O medicamento provavelmente tem propriedades antidepressivas boas e por isso deve desempenhar um papel na fase depressiva do transtorno bipolar e talvez na manutenção de longo prazo do transtorno. Na dosagem de 10 mg/dia, com frequência é desagradavelmente ativador nos pacientes depressivos; portanto, recomendamos iniciar com a dose de 2,5 ou 5 mg/dia e aumentar depois de 4 a 7 dias, conforme a tolerância.

O perfil de efeitos colaterais do aripiprazol pode ser significativamente melhor do que o da maioria dos demais antipsicóticos atípicos. Os dados de mais de um ano sugerem que ele deve ser totalmente neutro no peso, como é a ziprasidona, e não apresenta efeitos significativos nos intervalos QT_c , sendo um dos poucos antipsicóticos, dentre os típicos e os atípicos, que não aumentam o nível da prolactina, podendo até reduzi-los. Em termos de SEPs, há uma dúvida: o aripiprazol pode ter uma tendência maior de causar acatisia? A resposta a essa pergunta espera por ensaios comparativos cabeça a cabeça. Contudo, detectamos agitação e acatisia em alguns dos nossos pacientes tratados com esse fármaco. Os efeitos colaterais mais comuns observados com o aripiprazol nos ensaios de fase III foram: náuseas, tremores, insônia, cefaléia e agitação.

Superficialmente, o aripiprazol deve ser muito competitivo com um dos atípicos dominantes do momento, a olanzapina. A faixa de dosagem estreita, a ausência de alterações no intervalo QT_c e seus efeitos neutros no peso fazem dele uma alternativa incrivelmente atraente para os médicos. A questão-chave é se a farmacologia singular do medicamento resulta em benefícios únicos para vários pacientes.

ANTIPSIKÓTICOS-PADRÃO (TÍPICOS)

Aproximadamente 15 antipsicóticos-padrão ainda estão no mercado norte-americano, sendo que o haloperidol é o mais prescrito. Esses medicamentos diferem dos antipsicóticos atípicos, incrivelmente dominantes, na sua proporção mais alta de antagonismo D_2 para 5-HT₂. Eles também podem ocupar receptores dopaminérgicos por longos períodos.

Os antipsicóticos-padrão continuam a ter uma série de vantagens sobre os antipsicóticos atípicos. Uma delas é o custo. A maioria dos anti-

Eficácia	Esquizofrenia (sintomas positivos) (indicação aprovada pela FDA). Transtorno de Tourette (pimozida; indicação aprovada pela FDA). Mania (indicação aprovada pela FDA apenas para clorpromazina). Depressão psicótica (com antidepressivo). Psicose induzida pelo medicamento. Agitação, ^a náuseas, soluços (sem aprovação da FDA; <i>off-label</i>).
Efeitos colaterais	SEPs (mais comum nos medicamentos de alta potência). SNM (raro). Boca seca, constipação, retenção urinária, sedação, ganho de peso (mais comum em medicamentos de baixa potência). Complicações de pele e olhos. Prolongamento do intervalo QT (tioridazina).
Dosagem e administração	Dose individualizada. Equivalentes a 50-150 mg de clorpromazina (ver Tabela 4.2) para iniciar, com dose diária total máxima equivalente a 300-600 mg de clorpromazina (p. ex., 6-12 mg de haloperidol).
Segurança na <i>overdose</i>	Depressão do SNC, hipotensão, alterações ECG, SEPs. Controle dos sinais vitais, lavagem gástrica. Não induzir vômito devido ao risco de aspiração.
Interações medicamentosas	Depressores do SNC: ↑ sedação. Antiácidos: ↓ absorção do antipsicótico. Carbamazepina: ↓ níveis do antipsicótico. ISRSs: ↑ níveis do antipsicótico. Nicotina: ↓ níveis do antipsicótico. Meperidina: ↑ sedação, hipotensão. β-bloqueadores: ↑ hipotensão; podem ↑ níveis do antipsicótico e do β-bloqueador. ADTs: podem ↑ níveis do antipsicótico e do ADT. Ácido valproico: clorpromazina pode ↑ níveis do ácido valproico.
<i>Nota:</i> SNC= sistema nervoso central; ECG = eletrocardiograma; SEPs = sintomas extrapiramidais; FDA = Food and Drug Administration; SNM = síndrome neuroléptica maligna; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina; ADT = antidepressivo tricíclico. ^aAgitação associada à psicose: indicação aprovada pela FDA apenas para olanzapina intramuscular.	

psicóticos-padrão está disponível na forma genérica por uma fração do custo dos fármacos mais recentes. Estudos como o CATIE e o CUTLASS 1 desafiaram a opinião de que os agentes típicos são menos eficazes ou tolerados de forma insatisfatória no tratamento da esquizofrenia. Outras vantagens desses fármacos incluem o fato de que eles estão disponíveis nas fórmulas intramuscular e *depot*. Finalmente, os agentes de alta potência são consideravelmente menos capazes de provocar ganho de peso do que a maioria dos antipsicóticos atípicos. Em alguns pacientes, o ganho de peso e suas complicações podem atribuir um risco maior a longo prazo do que os SEPs.

A relativa ausência de EPS e a eficácia um pouco maior no tratamento dos sintomas negativo e cognitivo com agentes atípicos fizeram com que eles se tornassem os medicamentos preferidos para o controle de longo prazo da psicose. Independentemente dessas vantagens de tais fármacos, muitos pacientes esquizofrênicos permanecem usando os antipsicóticos-padrão, e isso continuará por mais algum tempo.

Embora não haja evidências de que um antipsicótico-padrão funcione melhor do que outro, alguns pacientes claramente preferem um agente ao outro. Assim como é verdade para outras classes de agentes psicotrópicos, a escolha de um antipsicótico-padrão tem mais a ver com o perfil de efeito colateral do medicamento do que com outros fatores. Os agentes de baixa potência, como a clorpromazina, apresentam a vantagem de causar menos SEPs graves, mas mais sedação, ganho de peso e hipotensão postural do que os fármacos de potência mais elevada. Em contrapartida, os antipsicóticos de alta potência, como o haloperidol e a flufenazina, tendem a ser preferidos em detrimento dos agentes de baixa potência, independentemente da sua maior propensão para SEPs. Os efeitos anti-histamínicos e anticolinérgicos dos fármacos de baixa potência podem ser mais problemáticos para a realização das funções cotidianas de muitos pacientes. A arte de usar esses medicamentos envolve a escolha do agente certo e depois o controle inevitável dos seus efeitos colaterais.

Efeitos colaterais

Sedação

A sedação, geralmente acompanhada de fadiga, pode ser útil no início do tratamento, mas passa a ser uma instabilidade depois da melhora do paciente. Todos os antipsicóticos podem ser sedativos para alguns indivíduos em determinadas dosagens, mas a clorpromazina normalmente é o

mais sedativo deles. Seus efeitos sedativos costumam ser considerados muito desagradáveis pelos doentes não-psiquiátricos, que recebem 25 ou 50 mg do medicamento em uma dose única. Todavia, esses efeitos são, às vezes, aceitos e, até mesmo, bem-vindos por alguns pacientes com psicose ou transtornos da personalidade. A tioridazina, a clorprotixina e a loxapina também são relativamente sedativas, considerando que outros antipsicóticos de alta potência com frequência são menos sedativos ou não o são. Na estratégia de dosagem aguda, a dose do antipsicótico é gradualmente elevada até que a psicose esteja controlada; nesse momento, o paciente desenvolve aumento da sedação, o que exige a redução da dosagem. Na administração crônica, a sedação e a fadiga sobrepõem-se à acinesia, um efeito colateral caracterizado por inércia, inatividade e falta de movimentos espontâneos. A acinesia normalmente desaparece quando um medicamento antiparkinsoniano é adicionado; em geral ela desaparece de forma mais lenta se a dosagem é diminuída. Quando os antipsicóticos são empregados como medicamento conforme a necessidade (oral ou parenteral), é provável que a sedação seja o efeito principal produzido, mesmo que uma redução na psicose seja desejada. Conforme discutido, um benzodiazepínico (p. ex., lorazepam 1 a 2 mg) pode ser mais adequado para esse propósito. Infelizmente, a utilidade de curto prazo (ou longo prazo) do medicamento conforme a necessidade de qualquer tipo nunca foi estudada de forma consistente.

Efeitos autonômicos

Todos os antipsicóticos podem causar hipotensão postural, mas supõe-se que esse problema seja mais comum e grave com medicamentos de baixa potência, pelo menos com clorpromazina e tioridazina, e mais perigoso nos pacientes geriátricos ou clinicamente doentes. Todos os antipsicóticos típicos produzem efeitos anticolinérgicos, que são mais evidentes com a tioridazina, mas também estão claramente presentes com a clorpromazina, a mesoridazina e a trifluoperazina; além disso, eles ocorrem, ainda, mas em grau menor, com outros medicamentos. Boca seca, constipação e incontinência urinária podem ocorrer, assim como visão borrada. Quando os antipsicóticos são combinados com outros medicamentos anticolinérgicos (antiparkinsoniano ou ADT), pode haver *delirium* ou obstrução intestinal. A constipação é uma forma amena desse efeito. A ejaculação retrógrada é bastante comum com a tioridazina e pode ocorrer com outros medicamentos desta classe. Esse efeito pode evoluir para impotência. Vale a pena perguntar sobre os efeitos sexuais, já que os pacientes

podem estar perturbados com eles, mas hesitantes em falar espontaneamente a respeito.

Efeitos endócrinos

O efeito direto dos medicamentos antipsicóticos-padrão é o aumento no nível sanguíneo da prolactina. Existe uma literatura vasta e complexa sobre esse efeito, porque o nível da prolactina é proposto como um meio para medir diretamente o nível sanguíneo do antipsicótico. Tentativas de usar o nível da prolactina como um guia para a dosagem adequada nos pacientes recém-hospitalizados não foram validadas até o momento, mas um estudo sugeriu que os pacientes pós-atendimento com um nível baixo de prolactina eram mais suscetíveis à recaída do que aqueles com um nível mais elevado. A hiperprolactinemia, observada ocasionalmente em pacientes sob uso de antipsicóticos-padrão, pode causar aumento da mama e galactorréia, tanto nos homens quanto nas mulheres, e pode contribuir para a impotência masculina e para a amenorréia. Para reduzir os níveis da prolactina, os medicamentos dopaminérgicos, como a amantadina (200 a 300 mg/dia) ou a bromocriptina (7,5 a 15 mg/dia) podem ser tentados.

O ganho de peso, geralmente bastante excessivo, pode ocorrer com todos os medicamentos antipsicóticos. Não está claro se ele é resultante do aumento do apetite ou da redução da atividade. A molindona, por sua vez, é considerada menos provável de causar ganho de peso, podendo, inclusive, produzir modesta perda de peso, novamente por razões desconhecidas. Embora todos os antipsicóticos, exceto a tioridazina, sejam bons antieméticos, náuseas e vômitos são, às vezes, observados como efeitos colaterais, por motivos ainda obscuros.

Complicações na pele e nos olhos

Uma variedade de *rashes* alérgicos pode ocorrer com antipsicóticos (como com todos os outros medicamentos), mas são mais comuns com a clorpromazina. A administração de altas doses por tempo prolongado pode causar pigmentação nas áreas expostas à luz e depósitos de pigmentação nos olhos, principalmente atrás da córnea e na frente do cristalino. Esses depósitos quase nunca afetam a visão e não exigem exames regulares de lâmpada de fenda. No entanto, pacientes que apresentam pupila opaca quando a luz incide em seus olhos devem procurar um oftalmologista para avaliação. É provável que esses depósitos ocorram apenas com a

clorpromazina, mas conceitualmente podem ocorrer com outros medicamentos. A pigmentação da retina ocorre apenas com a tioridazina (mas não foi relatada, até o momento, com o metabólito da tioridazina, a mesoridazina), e seu efeito grave e irreversível na visão requer que a dosagem da tioridazina seja mantida em 800 mg/dia ou menos. Normalmente, a clorpromazina causa fotossensibilidade cutânea, manifestada como queimadura solar grave nas áreas de pele expostas, depois de uma breve exposição solar direta (30 a 60 minutos). Um protetor solar contendo ácido para-aminobenzoico (PABA), que filtra os raios ultravioletas, ajuda a evitar esse efeito. Outros antipsicóticos podem causar fotossensibilidade, e os pacientes que usam esses fármacos geralmente são alertados para utilizar protetor solar. A sensibilidade ao sol pode ser mais bem determinada pela exposição cautelosa por períodos aumentados gradualmente. Muitos pacientes toleram o sol normalmente. A clorpromazina deve ser evitada nos pacientes que apresentam probabilidade de maior exposição solar devido ao trabalho ou pelo prazer. Aqueles que usam clorpromazina por períodos longos podem desenvolver uma pigmentação de cinza a púrpura nas áreas de pele expostas à luz solar que provavelmente desaparecerá de forma lenta quando o medicamento for suspenso.

Complicações raras ou de outros tipos

A agranulocitose está associada à clorpromazina e à tioridazina e pode ocorrer com outros antipsicóticos-padrão. Sua incidência é baixa – talvez 1 caso em 5.000 pacientes tratados. Normalmente, a agranulocitose surge nos primeiros três meses de tratamento. O monitoramento para agranulocitose não requer contagens sanguíneas freqüentes ou regulares. Entretanto, pacientes que manifestam dor de garganta e febre nos primeiros meses de terapia precisam de um hemograma de emergência para descartar essa complicação rara, mas grave. A leucopenia na faixa de 3.000 a 4.000/mm³, com menos de 500/mm³ de leucócitos polimorfonucleares, é muito grave e requer atenção imediata de um hematologista. É desnecessário dizer que os médicos devem considerar seriamente a suspensão de um medicamento caso a contagem de leucócitos esteja abaixo de 3.000/mm³. (Ver a seção anterior sobre clozapina, neste capítulo, para a discussão da agranulocitose associada a esse fármaco.)

Uma forma de hepatite obstrutiva alérgica foi relatada com relativa freqüência nos primeiros dias de uso da clorpromazina, com a incidência de 2 a 3%, mas essa doença tem sido cada vez menos encontrada nos

últimos anos. Mesmo quando a hepatite obstrutiva alérgica ocorria com mais frequência, ela era relativamente leve, um distúrbio transitório que não ocasionou necrose hepática ou permanente. Os problemas do fígado ocorrem raras vezes com outros antipsicóticos, a ponto de acreditarmos que os testes de função hepática ocasionalmente anormais, observados nos pacientes usando esse medicamento, são decorrentes de algum evento ou fármaco concomitante não-relacionado. Essas anormalidades, exceto se progressivas e graves, não são uma razão para descontinuar um antipsicótico eficaz em um paciente que precisa do medicamento, embora os clínicos gerais costumem culpar o antipsicótico, sem uma base adequada, quando testes de função hepática anormais são detectados.

As convulsões também ocorrem nos pacientes tratados com antipsicóticos. Apenas a promazina (não mais em uso) causava convulsões com alguma frequência. Desconhecemos qualquer dado disponível sobre os efeitos comparativos de todos os medicamentos antipsicóticos no limiar convulsivo, mas suspeitamos que a loxapina e a clorpromazina estão envolvidas nas raras convulsões relacionadas a antipsicóticos observadas no McLean Hospital, e presumimos que os medicamentos de alta potência são menos prováveis de causar convulsões. Os epiléticos que estão sob uso de anticonvulsivantes em geral recebem antipsicóticos sem qualquer efeito óbvio na frequência das convulsões. As convulsões associadas ao uso da clozapina foram discutidas anteriormente, neste capítulo.

A morte súbita está associada ao uso de antipsicóticos em jovens adultos saudáveis. Os mecanismos sugeridos incluem prolongamento do intervalo QT_c, *torsade de pointes*, fibrilação ventricular e aspersão do alimento ou do vômito durante um grande mal convulsivo, mas não há provas da etiologia clara. Vários antipsicóticos típicos, incluindo a tioridazina, a mesoridazina e o droperidol, agora apresentam advertências de tarja preta em suas embalagens. O uso desses fármacos diminuiu drasticamente desde que esses avisos foram estabelecidos. As mortes súbitas ocasionais são relatadas entre os pacientes nas salas de isolamento, durante os meses de verão. Isso pode dever-se ao efeito do antipsicótico na regulação do aquecimento. Uma vez que mortes súbitas e imprevisíveis ocorreram em pacientes psiquiátricos jovens antes de os agentes antipsicóticos terem sido descobertos, sua conexão com o medicamento continua tênue. Durante os últimos 30 anos, ouvimos mais sobre mortes súbitas associadas à tioridazina (quatro) do que com qualquer outro antipsicótico; todavia, essas ocorrências, mesmo com a tioridazina, são muito raras. Como resultado de um estudo primário sobre o prolongamento do intervalo QT_c por antipsicóticos atípicos, a tioridazina e seu metabólito, a mesoridazina (Serentil), receberam, em 2000, um aviso

tarja preta da FDA sobre essa condição. É provável que a tioridazina e a mesoridazina não sejam muito utilizadas por causa disso.

Efeitos neurológicos

Embora o bloqueio do receptor dopaminérgico no núcleo estriado seja um mecanismo muito popular envolvido em todos os efeitos colaterais neurológicos dos medicamentos antipsicóticos, e os antiparkinsonianos anticolinérgicos sejam o remédio convencional, o suposto desequilíbrio colinérgico e dopaminérgico talvez seja apenas uma explicação parcial.

Distonia

Uma das primeiras formas de SEPs, a distonia, em geral manifestada pelo espasmo muscular tônico na língua, no maxilar e no pescoço, normalmente ocorre nas primeiras horas ou nos primeiros dias após a administração do antipsicótico. Ela pode estar presente como um opistótono muito assustador de todo o corpo com rigidez extensora ou apenas com rigidez leve da língua. Em um estudo pequeno, a distonia apareceu quando os níveis sanguíneos do antipsicótico estavam caindo, com isso se criou a dúvida de se, nesse caso, ela poderia ter sido um efeito rebote, à medida que o bloqueio da dopamina diminuía. Em qualquer evento, a distonia pode ser total e efetivamente evitada pelo uso profilático de um antiparkinsoniano, e raramente ocorre com a tioridazina. Ela é mais comum nos homens mais jovens, mas pode ocorrer em ambos os sexos em qualquer idade.

Uma vez presente, a distonia pode ser rapidamente aliviada pelos agentes antiparkinsonianos (apenas a difenidramina e a benzotropina estão disponíveis para uso parenteral) ou, de forma mais lenta, pelo medicamento intramuscular. Entretanto, o diazepam, o amobarbital, o benzoato sódico de cafeína e, até mesmo, os hipnóticos são conhecidos por também aliviarem a distonia. Uma vez que a distonia tenha sido resolvida e o paciente esteja protegido pelo medicamento oral antiparkinsoniano, o antipsicótico ofensor poderá ser continuado sem recorrência da distonia. No entanto, os pacientes normalmente se sentem menos apreensivos se um medicamento antipsicótico diferente for prescrito para substituir o anterior. Alguns indivíduos usando a flufenazina *depot* desenvolvem recorrências de distonia com injeções sucessivas.

Crises oculogíricas, manifestadas pela rotação forçada do olho, em geral na direção ascendente, são convencionalmente classificadas junto com as distonias, mas elas ocorrem, com frequência – até mesmo recorrem –, mais tarde no tratamento, quando a distonia mais dentro dos padrões é rara.

Pseudoparkinsonismo

Em algum momento nas fases precoces do tratamento, normalmente entre 5 dias e 4 semanas, o paciente pode desenvolver sinais de parkinsonismo. Em oposição à doença idiopática de Parkinson, o tremor de rolamento de pílulas (*pill rolling*) é muito raro, mas a rigidez muscular, a rigidez em roda dentada, a postura instável, o rosto com aparência de máscara e, até mesmo, a salivação são muito comuns. A micrografia pode ajudar a diferenciar o tremor induzido pelo antipsicótico daquele desencadeado pelo lítio. Raramente os indivíduos desenvolvem rigidez parkinsoniana grave incapacitante ou imobilizante. Quando isso acontece, esses pacientes são, às vezes, diagnosticados erradamente como portadores de catatonia. Os indivíduos com rigidez grave não respondem prontamente a doses maciças de medicamentos antiparkinsonianos; a condição pode requerer duas semanas para depuração, depois que o antipsicótico é suspenso. Em geral, graus mais leves de pseudoparkinsonismo são observados por períodos prolongados nos pacientes, que usam o medicamento para manutenção de longo prazo, e podem contribuir para sua inatividade passiva.

Acinesia

A redução no movimento espontâneo e voluntário pode ser observada nos pacientes que fazem uso do medicamento antipsicótico para manutenção, na ausência de sinais de parkinsonismo. Ambas as condições respondem tanto à administração de medicamentos antiparkinsonianos quanto à redução na dose do antipsicótico.

A acinesia, o pseudoparkinsonismo e a depressão podem ser confundidos com os sintomas negativos da esquizofrenia. Uma abordagem para diferenciar a apatia da alergia devida à psicose dos efeitos colaterais neurológicos é instituir um ensaio terapêutico de um medicamento como o biperideno por duas semanas. Se os sintomas negativos desaparecerem, provavelmente eram um efeito colateral de um antipsicótico, não o

resultado do transtorno psicótico. O ensaio de um antidepressivo pode servir para o mesmo objetivo se houver suspeita de sintomas depressivos.

Um trabalho no McLean Hospital sugeriu que a selegilina (Eldepryl), um inibidor da monoaminoxidase B (MAO-B) usado para tratar o parkinsonismo-padrão, também é benéfica, na dosagem de 5 mg duas vezes ao dia, nos esquizofrênicos com sintomas negativos que estão usando antipsicóticos. Se a dose da selegilina não exceder 10 mg/dia (ou 6 mg/dia para o adesivo transdérmico), a dieta especial requerida com o uso do inibidor da monoaminoxidase (IMAO) não será necessária. Um ensaio controlado por placebo desse uso foi concluído, e o medicamento parece funcionar. Se a selegilina “funcionar”, será difícil dizer se ela é eficaz porque reduz os sintomas parkinsonianos e a depressão ou porque melhora diretamente os sintomas negativos.

Acatisia

A acatisia, uma agitação internamente dirigida causada pelos antipsicóticos, não está bem estudada e é o mais problemático dos efeitos colaterais neurológicos desses agentes. Ela varia desde sensação subjetiva de desgosto com o desconforto muscular até um andar agitado, desesperado, acentuadamente disfórico, com dificuldade de escrever e de chorar. Entre esses extremos, os pacientes descobrem-se incapazes de sentar durante um tempo, tendo de ficar de pé e mover-se em círculos ou mudar continuamente de posição. A acatisia, às vezes, é erradamente interpretada como agitação psicótica e tratada de forma inadequada pelo aumento da dose do antipsicótico. Ela pode ser experimentada até mesmo depois da primeira dose de um antipsicótico, mas pode se tornar um problema clínico a qualquer momento nas primeiras semanas de uso do medicamento.

A acatisia ocorre com a tioridazina e com a olanzapina, bem como com quaisquer outros medicamentos antigos, e pode ser desenvolvida pela clozapina e a risperidona. Ela é menos responsiva aos medicamentos antiparkinsonianos do que são outros efeitos colaterais neurológicos, o que a torna a vilã da terapia de manutenção, motivo comum para a recusa dos pacientes de manter o regime terapêutico. Estudos sugerem que o propranolol, na dosagem de 30 a 120 mg/dia, às vezes elimina a acatisia quando os fármacos antiparkinsonianos e os benzodiazepínicos, como o lorazepam, não funcionaram. Sua eficácia lança algumas dúvidas sobre a teoria de que o bloqueio do receptor dopaminérgico é o mecanismo subjacente da acatisia.

As pernas inquietas de forma regular, rítmica – para cima e para baixo, ou, menos comumente, para a frente e para trás – são, em geral,

observadas nos indivíduos tratados com antipsicóticos, sendo, provavelmente, a uma variante da acatisia, embora alguns médicos as considerem como uma forma de tremor. Os pacientes que apresentam esse fenômeno com frequência não têm consciência de que o possuem ou não são incomodados por ele.

A melhor base para o diagnóstico diferencial da acatisia é perguntar ao paciente se a agitação é uma sensação muscular ou uma sensação na cabeça – a primeira é acatisia; e a segunda, ansiedade. Se houver qualquer dúvida, é seguro assumir que existe acatisia, porque a *overdose* com antipsicóticos é muito mais comum do que a *underdose*.

A terapia medicamentosa da acatisia geralmente requer polifarmacoterapia. Medicamentos antiparkinsonianos, β -bloqueadores e benzodiazepínicos, todos podem ser eficazes em alguns pacientes, mas pode haver a necessidade de mais de um desses fármacos. Também deve ser considerado reduzir a dosagem do antipsicótico.

Uso dos medicamentos antiparkinsonianos

Há décadas que existem argumentos fervorosos pró e contra o uso profilático dos medicamentos antiparkinsonianos (Stanilla e Simpson, 1995). Muitos médicos experientes afirmam que a aceitação pelos pacientes de um medicamento é melhorada e os efeitos colaterais desagradáveis são evitados pela administração rotineira de agentes antiparkinsonianos em todos os indivíduos que (re)iniciam o uso de um fármaco antipsicótico. Outros, entretanto, afirmam que dois medicamentos juntos (um antipsicótico e um antiparkinsoniano) podem ser mais tóxicos do que um antipsicótico isolado e que um antiparkinsoniano só deve ser adicionado na presença de efeitos colaterais neurológicos.

Acreditamos que existe suficiente evidência de que os medicamentos antiparkinsonianos evitam os efeitos colaterais neurológicos, justificando seu uso rotineiro no tratamento da maioria dos pacientes agudamente psicóticos com idade abaixo de 45 anos que estão começando a utilizar um antipsicótico típico, exceto se os efeitos colaterais anticolinérgicos forem contra-indicados. Na situação menos comum, em que ensaios cautelosos de antipsicóticos com dosagens muito baixas (p. ex., haloperidol, 1 a 3 mg/dia) são realizados, os medicamentos antiparkinsonianos profiláticos são desnecessários. Se o medicamento antiparkinsoniano de rotina não for usado profilaticamente no tratamento agudo dos pacientes, a administração de doses conforme a necessidade para esses indivíduos deve ser prescrita. Depois de 4 semanas a 6 meses de terapia antipsicótica de manutenção, os medicamentos antiparkinsonianos

podem ser transferidos para uma base de administração da dose conforme a necessidade ou retirados.

Poucos pacientes (em torno de 15%) desenvolvem novamente efeitos colaterais neurológicos evidentes – e até mesmo mais pacientes (em torno de 30%) sentem-se “melhores” (menos ansiedade ou depressão ou inércia) – enquanto estão sob uso de medicamentos antiparkinsonianos. Alguns indivíduos com esquizofrenia crônica ficam muito felizes de parar seus antipsicóticos, mas exigem continuar o medicamento antiparkinsoniano (Wojcik, 1979). Muito raramente, os indivíduos usam o triexifenidil ou outros agentes antiparkinsonianos para “ficar altos”, mas cada vez mais pacientes que usam antipsicóticos passam melhor utilizando antiparkinsonianos do que não os utilizando. Raramente, os pacientes desenvolvem *delirium* ou obstrução intestinal durante o uso de antiparkinsonianos; boca seca e visão borrada são os efeitos colaterais mais comuns.

As variações de dosagens dos medicamentos antiparkinsonianos disponíveis são apresentadas na Tabela 4.5. Se as determinações do nível sanguíneo do medicamento por si só ou dos níveis do anticolinérgico pelo ensaio radioreceptor estiverem disponíveis, a dosagem poderá ser ajustada de forma mais racional. Atualmente, se um paciente não obtém o alívio dos efeitos colaterais neurológicos nem o da boca seca, um aumento cauteloso na dose – mesmo acima da dosagem máxima recomendada no *Physicians' Desk Reference* (PDR) – pode ser considerado, embora a redução da dose do antipsicótico possa ser mais racional.

Assume-se que muitos dos medicamentos antiparkinsonianos funcionam pelos seus efeitos anticolinérgicos e provavelmente equivalem um ao outro, embora tenha-se observado, em raros casos, síndromes que respondem de forma singular ao anticolinérgico anti-histamínico difenidramina ou à etopropazina. Não há estudos controlados, comparativos, desses medicamentos para orientar os médicos. Parece que a difenidramina é mais sedativa; o triexifenidil, levemente mais estimulante; e o biperideno mais neutro (Tabela 4.5). Considera-se que a amantadina funcione como um agonista do receptor dopaminérgico, podendo ser empregada em dosagens de 200 a 300 mg/dia. É possível que seja tão eficaz quanto os medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos, mas não há provas das suas vantagens. A tolerância aos seus efeitos antiparkinsonianos também pode ser um problema a mais em relação aos agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos. No entanto, ela pode ser mais efetiva na presença de galactorréia, porque reduz os níveis da prolactina no sangue. Embora seja esperado que o agonista do receptor dopaminérgico seja um estimulante, os pacientes, às vezes, acham a amantadina mais sedativa. A bromocriptina, outro agonista do receptor dopaminérgico, está disponível para prescrição e está sendo estudada extensivamente na

Tabela 4.5

Medicamentos antiparkinsonianos: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagem

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações	Varição da dosagem usual (mg/dia)
Primariamente anticolinérgicos			
Benzotropina	Cogentin ^a	Comprimidos: 0,5, 1, 2 mg Injeção: 1 mg/mL (ampola de 2 mL)	2-6
Biperideno	Akineton	Comprimido (HCl): 2 mg	2-8
Difenidramina	Benadryl ^b	Comprimido: 25 mg Cápsulas: 25, 50 mg Elixir e xarope: 12,5 mg/5 mL (frasco de 120 e de 480 mL) Injeção: 50 mg/mL (frasco de dose única 1 mL; frasco de multidoses 10 mL; seringa pré-preenchida de 1 mL)	50-300
Prociclidina	Kemadrin	Comprimido: 5 mg	10-20
Triexifenidil	Artane ^b	Comprimidos: 2, 5 mg Elixir: 2 mg/5 mL (frasco de 480 mL)	4-15
Dopaminérgico			
Amantadina	Symmetrel ^b	Comprimido e cápsula: 100 mg Xarope: 50 mg/5 mL (frasco de 480 mL)	100-300

^aComprimidos disponíveis apenas na forma genérica.

^bDisponível na forma genérica.

doença de Parkinson idiopática. Ela pode demonstrar eficácia no tratamento do pseudoparkinsonismo induzido pelo medicamento e talvez não agrave a psicose nos pacientes cuja dose do antipsicótico esteja estabilizada. A L-dopa não tem sido sistematicamente estudada no pseudoparkinsonismo. Provavelmente funcione de forma muito lenta e possa, às vezes, agravar a psicose. Os medicamentos antiparkinsonianos-padrão em geral não apresentam efeitos óbvios na psicose; dados de pou-

cos estudos controlados comparando medicamentos antipsicóticos com ou sem adição de agentes antiparkinsonianos são duvidosos.

Os efeitos anticolinérgicos dos medicamentos antiparkinsonianos podem causar deficiência cognitiva nos pacientes não-psicóticos e nos esquizofrênicos. A magnitude e a importância clínicas desse efeito não estão esclarecidas, mas é possível que os problemas leves de memória, causados pelo medicamento anticolinérgico, também sejam verificados nos pacientes que já apresentavam deficiência cognitiva ou sedação. É importante lembrar que os pacientes com parkinsonismo idiopático podem ficar delirantes com dosagens mais elevadas de todos os medicamentos, incluindo a amantadina; portanto, nesse caso, devem ser observados para sinais vitais.

Vale a pena mencionar dois medicamentos antiparkinsonianos mais recentes. O pramipexole (Mirapex) e o ropinirole (ReQuip) representam uma nova classe de agonistas do receptor dopaminérgico. O pramipexole foi estudado no tratamento da depressão e psicose, mas sua única indicação aprovada pela FDA foi para a abordagem terapêutica da doença de Parkinson. Embora nossa experiência com esses medicamentos seja limitada, observamos pacientes esquizofrênicos que respondem aos efeitos antiparkinsonianos desses agentes e não parecem desenvolver sintomas psicóticos com doses mais baixas (< 1 mg/dia de pramipexole). Existem algumas evidências de que esses agonistas do receptor dopaminérgico também possam auxiliar nos sintomas negativos da esquizofrenia. Um problema do pramipexole e do ropinirole é que eles são muito caros, e a terça parte dos pagantes de instituições como o Medicare tipicamente não tem cobertura para os custos do tratamento do parkinsonismo induzido pelo antipsicótico. Outro problema é que os agonistas do receptor dopaminérgico foram associados a alucinações visuais em alguns pacientes; cerca de 3% dos pacientes com doença de Parkinson desenvolveram alucinações visuais durante o uso de agonistas do receptor dopaminérgico.

Discinesia tardia

Alguns pacientes expostos aos medicamentos antipsicóticos desenvolvem movimentos anormais, involuntários, irregulares, coreiformes ou atetóides. Na maioria das vezes, esses movimentos incluem superatividade da língua (arremesso, torção, retorção e protrusão repetida) e movimentos dos dedos (coreiforme ou de apertar as mãos). Movimentos de mastigar ou lateral do maxilar, contração dos lábios, fazer caretas faciais, torcicolo ou contração retrocervical, torção do tronco, propulsão pélvica,

ronco respiratório, movimentos atetóides do braço e dos ombros e uma variedade de movimentos do dedo do pé, tornozelo e perna, todos ocorrem em uma série de combinações. Às vezes, são difíceis de distinguir dos maneirismos associados à esquizofrenia e são essencialmente impossíveis de diferenciar com base apenas na fenomenologia de outras causas raras da discinesia.

Os pacientes com movimentos típicos conforme recém-descritos ainda são classificados como portadores de *discinesia tardia*. Aqueles com movimentos mais atetóides distônicos e posturas sustentadas da face, pescoço, braços ou tronco são classificados como portadores de *dystonia tardia*, geralmente uma condição mais grave e de maior incapacitação. Os movimentos atetóides distônicos costumam coexistir com a maioria dos movimentos da língua e dos lábios da discinesia tardia. A dystonia tardia apresenta uma maior probabilidade de melhorar com medicamentos antiparkinsonianos do que a discinesia tardia convencional. A *acatisia tardia*, uma síndrome de agitação motora forçada persistindo por um longo período após a suspensão dos medicamentos antipsicóticos, também pode ocorrer. Ela é mais rara do que a dystonia tardia. O chamado *transtorno tardio de Tourette* também tem sido descrito.

A gravidade da discinesia tardia varia de movimentos mínimos de agitação da língua e dos dedos até movimentos fortes, incapacitantes e desfigurantes. A maioria dos casos identificáveis é leve e não costuma ser relatada pelo paciente ou pelos familiares ou comentada por ambos como tiques ou agitações menores. Mesmo claramente visível, a discinesia, em geral, é de pouca consequência real, mas cerca de 3% dos casos são graves o suficiente para causar problemas sociais ou funcionais. A maioria dos pacientes e familiares atendidos no Tardive Dyskinesia Clinic at McLean Hospital está muito mais preocupada com as possíveis consequências finais da discinesia então muito leve do que em relação aos movimentos menores com os quais o paciente se apresenta na hora da consulta.

Atualmente, é impossível prever que pacientes desenvolverão discinesia, cedo ou tarde, leve ou grave. Entretanto, os melhores dados disponíveis sugerem que existe uma taxa de desenvolvimento de discinesia de cerca de 2 a 4% ao ano, acima dos sete anos de exposição a agentes-padrão, e que os pacientes com idade acima de 55 anos e aqueles com transtornos afetivos podem ter um maior risco (Cole et al., 1992; Jeste et al., 1995). Nos pacientes psicóticos crônicos institucionalizados, as taxas de discinesia tardia são, geralmente, na ordem de 20 a 40%. Nos extremos, poucos indivíduos desenvolvem discinesia depois de apenas algumas semanas de exposição aos antipsicóticos, mas o uso do antipsicótico até seis meses geralmente é considerado seguro. Em nossa experiência,

cerca da metade dos pacientes desenvolve discinesia evidente durante o uso de antipsicótico, na dosagem estável de manutenção, considerando que cerca de um quarto manifesta primeiramente essa condição quando o antipsicótico é reduzido ou suspenso (discinesia dissimulada). A discinesia desaparece em alguns pacientes quando o antipsicótico é retirado ou semanas, meses ou anos mais tarde. Alguns pacientes deixam de apresentar discinesia durante o uso do medicamento na dose estável de manutenção. Existe uma taxa significativa de ocorrência de discinesia nas pessoas que nunca estiveram expostas a antipsicóticos – de 1 a 5%, aumentando com o avanço da idade; por isso, nem toda discinesia nos pacientes que usam antipsicóticos é devida ao medicamento. Infelizmente, ninguém pode dizer que casos são idiopáticos. Não há quaisquer fatores de tratamento consistente, fortes, relacionados à discinesia. A duração do tratamento antipsicótico está mais comumente correlacionada com a discinesia do que com a dose total.

Não há evidências indiscutíveis de que qualquer antipsicótico-padrão ou típico esteja menos comumente relacionado ao desenvolvimento da discinesia tardia do que outro. Parece que a clozapina possui menor probabilidade de causar discinesia tardia; para a risperidona, ainda não há informações. Dados básicos da pesquisa sobre a superproliferação do receptor dopaminérgico, produzida pelos antipsicóticos em animais de laboratório, são usados para atestar que medicamentos como tioridazina ou molindona devem ser menos prováveis de desenvolver discinesia tardia do que outros antipsicóticos. Entretanto, observamos vários casos de discinesia tardia em pacientes expostos apenas, ou quase unicamente, à tioridazina e dois casos de pacientes usando sobretudo molindona. Também consultamos um paciente que tomava vários antipsicóticos há vários anos, mas que desenvolveu discinesia tardia depois de um ano sob consumo de risperidona isolada. Em nossa experiência, os períodos de retirada dos antipsicóticos não estão relacionados ao desenvolvimento da discinesia tardia, e a exposição ao lítio não parece retardar o seu surgimento.

A exposição a um medicamento antiparkinsoniano é uma questão mais complicada. Em dois grupos de 100 pacientes cada um, estudados no McLean Hospital por causa do recente início da discinesia tardia, um período de mais meses recebendo medicamentos antiparkinsonianos esteve significativamente relacionado com o retardo do início do transtorno; esse achado foi replicado em ambos os grupos. Entretanto, Jeste e colaboradores (1995), em uma população de idosos para os quais os medicamentos antipsicóticos eram geralmente evitados, relataram que o uso de agentes antiparkinsonianos aumentou o risco de desenvolvimento de

discinesia tardia. Kane (1995) indicou que pacientes que apresentavam efeitos colaterais neurológicos graves oriundos dos antipsicóticos tenderam a ser de alto risco para o desenvolvimento da discinesia tardia. Os medicamentos antiparkinsonianos são, sem dúvida alguma, capazes de exacerbar a discinesia preexistente. Nossa interpretação desse misto de informações é que o uso profilático de medicamentos antiparkinsonianos em pacientes mais jovens é seguro e até pode ser preventivo contra a discinesia tardia, considerando que há uma maior probabilidade de efeitos colaterais neurológicos graves e idade avançada juntos, com o uso de antiparkinsonianos, iniciarem a discinesia tardia. Por isso, o médico deve considerar muito seriamente os riscos e benefícios do tratamento estendido com antipsicóticos para todos os pacientes aptos a continuar usando o medicamento por período maior que alguns meses. Essa questão deve ser discutida com o paciente e seus familiares, exceto se houver razões clínicas justificáveis para não agir desse modo. De qualquer forma, tudo deve estar documentado no prontuário do paciente, e o processo deve ser refeito caso sinais de discinesia sejam observados. (Ver Capítulo 1 para mais discussões sobre esse assunto.)

Até o momento, estudos de acompanhamento de longo prazo (2 a 10 anos) disponíveis sugerem que a discinesia tardia, de uma forma geral, não é uma condição progressiva e pode melhorar ou desaparecer com o tempo, mesmo naqueles pacientes que usam antipsicóticos. Com pacientes psicóticos crônicos, a melhor decisão clínica, baseada nas particularidades de cada caso, é continuar o antipsicótico. Não existe tratamento-padrão eficaz para a discinesia tardia. Tentar reduzir lentamente a dose do antipsicótico, em geral, é o recomendado. Normalmente, adiciona-se lítio, e o uso da risperidona tem sido defendido. A troca para um antipsicótico diferente também é sugerida. Achados de uma série de pequenos estudos positivos indicam que a vitamina E (400 UI três vezes ao dia) reduz a discinesia, especialmente presente por menos de cinco anos (Adler et al., 1993; Gardos e Cole, 1995). Contudo, doses mais elevadas de vitamina E tendem a causar diarreia.

Uma variedade de medicamentos incomuns foi usada no tratamento da discinesia tardia, a maioria em estudos pequenos únicos. Um dos mais interessantes é o estudo que empregou a buspirona em grandes doses (Moss et al., 1992). O único medicamento com evidência substancial (dois estudos controlados e um estudo aberto de grande porte) de eficácia na discinesia tardia é a clozapina (Gardos e Cole, 1995). Independentemente dessa quantidade de trabalhos, nenhum deles pode prever quais pacientes se beneficiam e se a discinesia melhora lenta ou rapidamente. Também não está claro se a melhora da discinesia tardia no

tratamento com clozapina é devida ao fármaco ou à descontinuação do agente-padrão. Uma opção interessante de tratamento da discinesia tardia pode ser a gabapentina. Um estudo sugeriu que 900 a 1.800 mg de gabapentina pareceram atenuar a discinesia em um grupo de pacientes com transtornos afetivos que foram tratados com antipsicóticos-padrão (Hardoy et al., 1999).

A discinesia tardia é acentuadamente heterogênea em sua resposta às terapias medicamentosas. Embora, em geral, seja considerado que a condição decorra da superatividade dopaminérgica e, por isso, deva ser eliminada pelos agentes bloqueadores dopaminérgicos e agravada pelos medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos, alguns pacientes demonstram respostas exatamente contrárias, e o pseudoparkinsonismo, paradoxalmente, coexiste com a discinesia. Os benzodiazepínicos normalmente aliviam de forma modesta os movimentos discinéticos. Uma vasta gama de outros medicamentos centralmente ativos é empregada e, às vezes, ajuda. Felizmente, a maioria dos casos de discinesia não é grave o suficiente para exigir um tratamento especial. Caso seja necessário um tratamento especial, parece que a clozapina é a terapia mais eficaz, mas uma opção potencialmente perigosa; a vitamina E parece ser benéfica. A olanzapina exige mais estudos. Além disso, o médico e o paciente podem adotar um regime medicamentoso único e específico, que pode auxiliar ao longo do tempo.

Síndrome neuroléptica maligna

A síndrome neuroléptica maligna é uma complicação resultante do uso de antipsicótico que potencialmente ameaça a vida. Estima-se que sua incidência varie de estudo para estudo, mas uma taxa de 1% de todas as admissões psiquiátricas, em que os pacientes foram tratados com neurolépticos, parece razoável, embora taxas baixas de 0,07% e altas de 2,4% tenham sido relatadas. Mesmo que os critérios para o diagnóstico da SNM tenham oscilado de artigo para artigo, existe o consenso de que todos os pacientes com SNM apresentem hipertermia, SEPs graves e disfunção autonômica. Os critérios operacionais para o diagnóstico da SNM atualmente em uso no McLean Hospital estão apresentados na Tabela 4.6, que fornece uma boa descrição da gama de sinais e sintomas que podem estar presentes (ver também Capítulo 10).

É claro que podem ocorrer diagnósticos errados, quando os pacientes apresentam febre causada por infecção e pseudoparkinsonismo, mas a rigidez muscular grave geralmente observada na SNM é rara como ca-

Tabela 4.6**Critérios operacionais para o diagnóstico da síndrome neuroléptica maligna**

Os três itens a seguir são necessários para um diagnóstico definitivo:

1. Hipertermia: temperatura oral de pelo menos 38°C na ausência de outra etiologia conhecida.
2. SEPs graves caracterizados por dois ou mais dos seguintes sinais: rigidez muscular comprovada, rigidez em roda dentada pronunciada, sialorréia, crise oculogírica, contração retrocervical, opistótonos, trismo, disfagia, movimentos coreiformes, andar de festinação, postura flexoextensora.
3. Disfunção autonômica caracterizada por dois ou mais dos seguintes sintomas: hipertensão (pelo menos 20 mm elevados na pressão diastólica acima da linha basal), taquicardia (pelo menos 30 bpm), diaforese proeminente e incontinência.

No diagnóstico retrospectivo, se um dos três itens acima relacionados não estiver especificamente documentado, ainda é possível um diagnóstico provável se os dois critérios remanescentes forem satisfatórios e o paciente exibir um dos seguintes sinais característicos:

1. Consciência embotada como evidenciado no *delirium*, mutismo, estupor ou coma.
2. Leucocitose (> 15.000 leucócitos/mm³).
3. Nível sérico da creatinoquinase acima de 1.000 UI/mL.

racterística conjunta de infecção incidental. Os níveis séricos de creatinoquinase podem ser elevados pelas injeções intramusculares ou pelo esforço físico violento, mas raramente até um nível alto como 1.000 UI/mL. Os neurolépticos podem afetar os centros cerebrais reguladores da temperatura e talvez, por essa razão, estejam associados à insolação, especialmente no tempo de calor ou em salas quentes de isolamento, na ausência de outras manifestações de SNM. Uma catatonia induzida pelo neuroléptico, a rigidez parkinsoniana real, pode ocorrer na ausência de febre. Normalmente, a SNM por si só surge em 1 a 3 dias nos pacientes usando antipsicóticos. Muitos casos a desenvolvem na primeira semana; e a maioria, dentro do primeiro mês de tratamento com antipsicóticos. Existe uma evidência fraca de que o tratamento concomitante com lítio pode predispor os pacientes a desenvolver SNM. Essa síndrome tem sido observada essencialmente com todos os neurolépticos empregados, embora a tioridazina talvez seja sub-representada. A dose não parece ser um fator importante, mesmo que doses mais baixas possam ser mais seguras. Os neurolépticos *depot* não apresentam maior probabilidade de

causar SNM, mas sua duração prolongada de ação faz com que a síndrome perdure por um tempo duas vezes maior (Glazer e Kane, 1992).

O melhor tratamento é a identificação precoce, a suspensão dos neurolépticos e, em casos de moderado a grave, transferir rapidamente para um centro médico. O agonista dopaminérgico bromocriptina na dosagem de 5 mg a cada quatro horas, pode aliviar a rigidez muscular e reduzir a febre. O dantrolene é usado nas UTIs para reduzir os espasmos musculares. É provável que os medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos não sejam de auxílio. O tratamento sintomático (p. ex., resfriamento do corpo) é benéfico.

A síndrome pode recorrer depois de parecer estar sob controle, de forma que os pacientes devem ser observados cuidadosamente por um mês depois de a condição ser notada pela primeira vez. Os neurolépticos devem ser evitados durante esse período.

Usamos com sucesso a ECT no tratamento de pacientes persistentemente maníacos, que experimentaram há pouco um episódio de SNM.

Em muitos pacientes, os neurolépticos podem ser reiniciados cautelosamente em doses mais baixas, sem a recorrência da SNM. Não está claro se a tioridazina é mais segura do que um quarto da dosagem do medicamento original ofensor. Parece sensato evitar os antipsicóticos de formulação *depot* nos indivíduos com história de SNM.

Decanoato de haloperidol

O haloperidol *depot* está disponível como uma alternativa para a flufenazina *depot*. Sabe-se que a meia-vida do haloperidol *depot* é muito longa, então uma injeção a cada quatro semanas é suficiente. O decanoato de flufenazina é administrado a cada 2 a 3 semanas, mas não há estudos que demonstrem que o haloperidol *depot* a cada quatro semanas seja mais eficaz do que a flufenazina *depot* a cada quatro semanas, um intervalo comum entre as injeções para o último medicamento mencionado. Já que são necessários 60 a 70 mg de haloperidol, administrados oralmente, para o medicamento sobreviver à passagem pela garganta e pelo fígado até ficar biodisponível, uma injeção mensal 20 vezes a dose oral diária é indicada. Se um paciente é tratado com 10 mg/dia de haloperidol, 200 mg/mês de decanoato de haloperidol podem ser administrados. O valor de conversão comparável para a flufenazina é muito mais baixo – 12,5 mg (0,5 mL) da fórmula de decanoato a cada três semanas para os pacientes que usam 10 mg/dia de flufenazina oral. Nossa suposição é de que um valor de conversão mais baixo do decanoato de haloperidol pode, eventualmente, ser adequado.

Estudos das variações das doses do decanoato de haloperidol sugerem que as taxas de recaída para os pacientes que recebem 50 ou 100 mg a cada quatro semanas são apenas um pouco mais elevadas do que aquelas para os indivíduos que recebem 200 mg a cada quatro semanas. A dose de 25 mg foi claramente inadequada no controle dos sintomas psicóticos. Em poucos estudos controlados comparando os dois medicamentos *depot*, o haloperidol tendeu a ser levemente mais eficaz com um pouco menos de SEPs. Estudos comparando haloperidol oral com *depot* demonstram menos efeitos colaterais para a fórmula *depot*; o contrário é verdadeiro para as fórmulas da flufenazina. Provavelmente, o médico que trabalha em uma unidade onde os neurolépticos *depot* são comumente usados emprega o haloperidol *depot* em poucos pacientes e deve ter a sua própria opinião sobre a eficácia da fórmula e a aceitação do consumidor.

Os níveis sanguíneos do haloperidol parecem clinicamente eficazes, e os dados do nível sanguíneo dos estudos do haloperidol oral parecem ser generalizados para os pacientes que recebem haloperidol *depot*, dotando este com uma vantagem teórica sobre a flufenazina *depot*. Entretanto, a pesquisa extensiva existente sobre as dosagens de manutenção do decanoato de flufenazina, para manter os pacientes esquizofrênicos razoavelmente estáveis na comunidade, torna esse medicamento *depot* mais antigo uma modalidade terapêutica mais bem compreendida (Kane, 1995).

Outras opções de tratamento dos sintomas negativos

Os sintomas negativos ou de déficit contribuem significativamente para a morbidade associada à esquizofrenia. Os sintomas, como afeto apático, ostracismo social, anedonia e pobreza do discurso e do conteúdo de pensamento são, no mínimo, tão desabilitantes para os pacientes com esquizofrenia quanto os sintomas positivos. Embora alguns pesquisadores afirmem que os sintomas negativos possam realmente dever-se aos efeitos dos antipsicóticos típicos, esses sintomas foram relatados na literatura há mais de 80 anos, antes da disponibilização dos neurolépticos.

A fisiopatologia dos sintomas negativos ainda é desconhecida. Uma teoria que ganhou popularidade nos últimos anos é a de que os sintomas negativos estão relacionados à deficiência de dopamina no córtex pré-frontal. Há relatos de eficácia de levodopa, amfetamina, amantadina e bromocriptina nos sintomas negativos da esquizofrenia. Todavia, alguns pesquisadores não acharam benefícios nesses agonistas dopaminérgicos

(Silver e Geraisy, 1995). Um problema potencial com essas abordagens é a possibilidade de piora da psicose em alguns pacientes. Entretanto, doses baixas de estimulantes são usadas há anos para neutralizar a sedação e a enxaqueca associadas aos antipsicóticos-padrão e à clozapina, e esses estimulantes não parecem exacerbar a psicose com tanta frequência como seria esperado. Outra abordagem é o uso de um medicamento como a selegilina para aumentar a disponibilidade da dopamina geral, junto com um antipsicótico-padrão. Bodkin e colaboradores (1996) observaram que a selegilina, 5 mg duas vezes ao dia por seis semanas, melhorou significativamente os sintomas negativos e SEPs em um grupo de 21 pacientes esquizofrênicos e com transtorno esquizoafetivo, mas não surtiu efeito nos sintomas positivos. Nessas doses baixas, não se pode antecipar interações significativas com antipsicóticos atípicos, serotoninérgicos; portanto, é necessário cautela. Finalmente, doses baixas de antipsicóticos-padrão podem realmente aumentar a disponibilidade da dopamina na sinapse por meio de estímulo dos auto-receptores dopaminérgicos pré-sinápticos para a liberação de mais dopamina. Há alguns relatos anedóticos da piora dos sintomas positivos e da melhora dos sintomas negativos com doses baixas de antipsicóticos. A amisulprida, um antipsicótico benzamida bloqueador da dopamina não disponibilizado ainda nos EUA, demonstrou, em um estudo controlado por placebo, melhorar significativamente os sintomas negativos da esquizofrenia em doses baixas (Boyer et al., 1995). Em doses elevadas, a amisulprida e os antipsicóticos-padrão podem piorar os sintomas negativos pela redução do tônus dopaminérgico no córtex pré-frontal.

O papel da serotonina na fisiopatologia dos sintomas positivos e negativos ganhou atenção significativa com o sucesso da clozapina. Conforme dito anteriormente, todos os antipsicóticos atípicos apresentam uma proporção comum alta de afinidades 5-HT₂ para D₂ em relação aos antipsicóticos-padrão. Certamente os agonistas 5-HT₂, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), podem produzir alucinações e outros sintomas psicóticos, considerando que os antagonistas 5-HT₂ parecem melhorar a psicose. Mesmo que a serotonina possua um efeito putativo na dopamina, o que pode contribuir para seu efeito favorável nos sintomas positivos e para a piora ocasional dos SEPs, os agentes serotoninérgicos também parecem ajudar nos sintomas negativos. Todos os antipsicóticos atípicos compartilham a capacidade de melhorar os sintomas negativos, o que pode ocorrer, em parte, devido ao seu antagonismo 5-HT₂. É interessante o relato de que a mirtazapina reduziu os sintomas negativos nos esquizofrênicos que estavam recebendo haloperidol (Berk et al., 2001). Além disso, vários estudos sugerem que os ISRSs podem melhorar os sintomas

negativos nesses pacientes. Por exemplo, Spina e colaboradores (1994), em um estudo controlado por placebo, com 34 pacientes esquizofrênicos, demonstraram que a adição de 20 mg/dia de fluoxetina aos antipsicóticos-padrão melhorou os sintomas negativos. Da mesma forma, a paroxetina, 30 mg/dia, parece ser eficaz na melhora dos sintomas negativos (Jockers-Scherubl et al., 2005). Entretanto, os ISRSs também podem aumentar a toxicidade dos agentes-padrão e atípico pela inibição competitiva da enzima 2D6 do citocromo P450. Algumas vezes, usamos sertralina em 50 a 100 mg/dia como um agente coadjuvante no tratamento dos sintomas negativos e verificamos que ela é modestamente benéfica. Vários outros tratamentos, incluindo a selegilina transdérmica (Bodkin et al., 2005), a mirtazapina (Zoccali et al., 2004) e a estimulação magnética transcraniana (EMT) (Jin et al., 2006), também sugeriram auxiliar nos sintomas negativos da esquizofrenia.

Em geral, recomendamos o uso de antipsicóticos atípicos como tratamento de primeira linha para os sintomas negativos nos pacientes esquizofrênicos. No entanto, nos indivíduos que não respondem ou não podem tolerar os agentes atípicos, o uso de um ISRS coadjuvante, mirtazapina ou agonistas dopaminérgicos, é justificado.

ALTERNATIVAS PARA A TERAPIA ANTIPSICÓTICA

Atualmente não há terapias medicamentosas seguras e eficazes para a esquizofrenia ou outros transtornos que possam substituir os neurolépticos bloqueadores dopaminérgicos. A ECT pode reverter a excitação psicótica e o estupor catatônico, mas não tem valor real na prevenção de episódios futuros de psicose. A reserpina possui um efeito antipsicótico fraco, que demora para iniciar; mesmo na dosagem de 10 a 15 mg/dia, a melhora mais significativa pode demorar dois meses, e os esquizofrênicos podem passar por uma fase de turbulência comportamental antes que a condição melhore. Essa perspectiva é, no mínimo, clinicamente desencorajadora. Estudos anteriores com os resultados mais positivos empregaram 10 mg/dia de reserpina por via intramuscular durante o primeiro mês. Hoje, as doses orais altas são incômodas. A reserpina na dosagem de 10 mg/dia significa que o paciente precisa engolir 40 comprimidos de 0,25 mg. A piora da discinesia, em poucos casos iniciais, foi induzida pela reserpina. O lítio pode melhorar os sintomas da esquizofrenia ou eliminar a violência episódica nos pacientes esquizofrênicos, mas ele mesmo quase nunca é uma terapia medicamentosa adequada. A carbamazepina também alivia os sintomas em alguns pacientes com psicose resistente ao

tratamento, quando adicionada a um neuroléptico, como o estudo israelense, duplo-cego, demonstrou (Klein et al., 1984), mas ela mesma também não é uma terapia adequada para a esquizofrenia. Um ensaio realizado por Casey e colaboradores (2003) revelou que a adição de valproato à risperidona ou à olanzapina foi significativamente mais eficaz do que o acréscimo de placebo nos regimes dos pacientes esquizofrênicos. O diazepam isolado foi sugerido por grupos canadenses e alemães para o controle rápido dos sintomas psicóticos em uma série de estudos pequenos de pacientes esquizofrênicos paranóicos, nas dosagens entre 70 e 400 mg/dia (o grupo alemão usou comprimidos de 50 mg). Supostamente, a sedação não foi um problema depois do primeiro dia, e a melhora continuou por quatro semanas. Nenhum estudo relatou dados de acompanhamento. Em outro estudo, o diazepam em dose alta agravou os sintomas esquizoafetivos. Os achados desses estudos pequenos e de curta duração são intrigantes, mas não oferecem uma alternativa farmacológica real e eficaz para os antipsicóticos-padrão.

Existem, no mínimo, sete relatos sobre o uso do alprazolam nos pacientes esquizofrênicos tratados com neurolépticos. Dois dos estudos envolveram indivíduos com ataques evidentes de pânico, bem como psicose crônica. Ambos os estudos de pequeno porte indicaram que o alprazolam é eficaz na supressão dos episódios de pânico. Vários outros estudos menores, principalmente com pacientes hospitalizados, revelaram que a adição de alprazolam é benéfica em alguns indivíduos. A hipótese original foi de que o alprazolam seria especialmente eficaz no tratamento dos sintomas negativos, mas os estudos demonstraram efeitos desse fármaco nos sintomas positivos e negativos em alguns pacientes. O único estudo de grande porte controlado por placebo envolvendo pacientes esquizofrênicos ambulatoriais produziu achados completamente negativos (Csernansky et al., 1988); nem o diazepam nem o alprazolam foram mais eficazes do que o placebo ao longo do curso desse ensaio de oito semanas. Os dados de diversos estudos são inconclusivos, mas uma suposição aceitável é a de que o alprazolam poderá ser eficaz como coadjuvante do tratamento neuroléptico nos pacientes com ataques de pânico ou outros sintomas significativos de ansiedade.

O propranolol foi estudado por muitos anos no tratamento da esquizofrenia aguda e crônica, em doses muito altas (600 a 2.000 mg/dia), administrado isolado ou com um medicamento neuroléptico. Embora Yorkston e colaboradores (1978) tenham relatado eficácia em estudos controlados, outros pesquisadores encontraram resultados equivocados, com pacientes experimentando algum benefício apenas ocasionalmente.

Desde que dois óbitos prematuros ocorreram com esse tratamento – um por úlcera péptica com sangramento silencioso e outro súbito de etiologia desconhecida –, essa alternativa não foi genericamente recomendada. Entretanto, estudos clínicos subseqüentes, com dosagens de até 400 mg/dia em pacientes psiquiátricos organicamente doentes com violência impulsiva ou agressão, sugeriram que o propranolol poderia ser eficaz no controle dos acessos de humor, embora ele não tenha afetado outros déficits subjacentes orgânicos comportamentais. Caso essa terapia seja empregada, artigos relevantes deverão ser revistos e a dosagem deverá ser aumentada lentamente, com monitoramento da pressão arterial e do pulso antes de cada dose até que o paciente esteja estabilizado em uma dose constante e eficaz. O propranolol aumenta os níveis sanguíneos da clorpromazina e também de outros antipsicóticos.

É possível que a carbamazepina, o valproato e o lítio também ofereçam mais promessas no tratamento do comportamento perturbado nos pacientes com lesões cerebrais, demência ou retardo mental do que os antipsicóticos-padrão. Doses baixas de valproato e agentes antipsicóticos atípicos são coadjuvantes eficazes na demência, com alguns agentes atípicos agora tendo uma indicação para uso nessa condição. Conforme dito anteriormente, entretanto, existe uma preocupação em relação ao aumento do risco de AVC com alguns fármacos atípicos.

MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS EM DESENVOLVIMENTO

Vários antipsicóticos estão em desenvolvimento nos EUA. Entre eles, os dois medicamentos na fase mais final são o bifeprunox e a asenapina. Ambos estão atualmente na fase III do desenvolvimento e podem ser aprovados em breve. O bifeprunox é um agonista parcial dopaminérgico similar ao aripiprazol. Assim como este, espera-se que o bifeprunox possua um perfil de efeito colateral relativamente bom, incluindo tendência mais baixa para ganho de peso, nenhum risco de aumento do nível da prolactina e uma relativa ausência de efeitos negativos sobre os lipídeos ou a glicose. Poucos dados sugerem que o bifeprunox possui eficácia maior do que os outros atípicos. A asenapina é um antipsicótico atípico mais tradicional do tipo $D_2/5-HT_2$. Nos ensaios iniciais, a asenapina também demonstrou possuir um perfil de efeito colateral favorável, mas os resultados nos ensaios da esquizofrenia foram mistos. Tanto a asenapina quanto o bifeprunox estão sendo avaliados no transtorno bipolar.

Vários outros agentes antipsicóticos estão liberados para prescrição de uso em um ou mais países da Europa. Alguns estão disponíveis nesse continente há anos, mas nunca foram aprovados nos EUA. Poucos não passaram na triagem para carcinogenicidade da FDA; acreditamos que isso seja verdade para sulpirida, amisulprida e penfluridol. A fluspirilene, um medicamento de ação prolongada, está suspensa por causa de um composto químico não aprovado pela FDA.

O iloperidone (Zomaril), como o aripiprazol e a ziprasidona, parece causar menos ganho de peso do que outros antipsicóticos atípicos. Ele é um antagonista $D_2/5-HT_2$ que esteve programado para ser liberado em 2003 ou 2004. Estudos-piloto falharam. Entretanto, recentemente, um novo fabricante relatou um ensaio de grande porte positivo. Até o momento, o iloperidone ainda não foi aprovado. Além disso, uma ampla variedade de outros fármacos atípicos está sendo pesquisada, incluindo muitos agentes que ainda não têm nome (p. ex., ORG 5222) e substâncias como clozapexina (DHA-clozapina), uma tentativa de melhorar o perfil de efeito colateral da clozapina), ampaquina (que também pode ajudar na memória) e muitos outros. Não está claro quais desses agentes atípicos serão, no final das contas, comercializados nos EUA, ou que vantagens eles terão sobre os medicamentos atualmente disponíveis.

Outro antipsicótico atípico há muito tempo disponível na Europa e no Japão é a zotepina. Esta é um antagonista $D_2/5-HT_2$ que também possui efeitos significativos em outros receptores serotoninérgicos, incluindo $5-HT_6$ e $5-HT_7$. Além do mais, a zotepina é um inibidor da recaptação de noradrenalina. Ela possui uma estrutura química tricíclica e parece ser um antidepressivo razoável. Também parece eficaz em alguns casos de esquizofrenia resistente ao tratamento, e os SEPs são absolutamente raros com esse fármaco. Entretanto, ela apresenta duas grandes desvantagens: ganho de peso e sedação. No mínimo, a terça parte de todos os pacientes ganha uma quantidade significativa de peso com dosagens de 75 a 450 mg/dia. Além disso, muitos indivíduos apresentam intolerabilidade à sonolência associada ao medicamento. Como consequência, é improvável que a zotepina seja comercializada no mercado norte-americano.

Talvez alguns neurolépticos europeus nunca sejam estudados nos EUA. O mais interessante desses medicamentos é o penfluridol, um antipsicótico considerado de ação muito prolongada e que pode ser administrado oralmente uma vez na semana. Em muitos aspectos, esse agente seria especialmente útil no consultório particular, mais do que um neuroléptico injetável administrado a cada 2 a 4 semanas. O enantiômero da perfenazina seria útil apenas como uma alternativa para as fórmulas *depot*

da flufenazina e do haloperidol. Entendemos que as duas companhias que inicialmente detiveram as patentes da perfenazina e das terminações da molécula do enantiômero/decanoato não poderiam fazer um acordo para produzir essa fórmula. O palmitato de pipotiazina, outra fórmula *depot* de neuroléptico disponível na Europa, e a fluspirilene parecem similares ao decanoato de flufenazina.

O decanoato de flupentixol pode ser o mais interessante dos compostos injetáveis de ação prolongada. Suspeita-se que o flupentixol possui mais propriedades evidentes antidepressivas do que outros neurolépticos, e pelo menos um estudo duplo-cego de pacientes ambulatoriais depressivos repetidamente suicidas, com acompanhamento de seis meses, relatou que esse fármaco foi mais eficaz do que o placebo. Esse medicamento está no mercado canadense tanto na forma de comprimido oral (0,5 mg) quanto na forma injetável de ação prolongada. A dosagem oral antidepressiva é inferior a 3 mg/dia; e a dosagem antipsicótica, superior a 3 mg/dia.

Não há dúvidas de que o sulpiride é um antipsicótico “atípico” que difere dos antipsicóticos mais antigos em sua farmacologia. Entretanto, ele causa pseudoparkinsonismo, acatisia, galactorréia e discinesia tardia em tal grau que suas vantagens sobre outros neurolépticos mais disponíveis nos EUA são obscuras. Vários medicamentos disponíveis na Europa são clínica e farmacologicamente relacionados ao sulpiride. Um desses, o metoclopramida (Reglan), é comercializado nos EUA para doenças gastrointestinais, mas parece eficaz no tratamento da psicose e certamente pode causar efeitos colaterais neurológicos característicos e discinesia tardia. A maioria dos medicamentos do tipo sulpiride possui boas propriedades antieméticas e acelera o movimento peristáltico, incluindo esvaziamento do estômago, o que os torna eficazes na dispepsia.

Uma fenotiazina muito antiga, a metotrimeprazina (levomepromazina), é amplamente utilizada na Europa. Ela é um neuroléptico muito sedativo, em geral administrado na hora de dormir, e é menos provável de causar efeitos colaterais neurológicos. Além disso, possui efeitos analgésicos.

A razão de discutir esses medicamentos em um manual de psicofarmacologia norte-americana é que a atual FDA e a polícia alfandegária, influenciadas pelas pressões dos portadores de SIDA, permitem que suprimentos para três meses de medicamentos não-disponíveis nos EUA sejam importados para determinados pacientes com condições resistentes ao tratamento. Não está claro se qualquer um desses medicamentos é tão diferente e tão superior (como foi o caso da clomipramina no tratamento do TOC) a ponto de estimular muitos psiquiatras a trazer um ou

mais deles para os EUA; entretanto, vale a pena fazê-lo em situações especiais.

REFERÊNCIAS

- Adler L, Peselow E, Rotrosen J, et al: Vitamin E treatment of tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 150:1405-1407, 1993
- Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 156:1686-1696, 1999
- Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, et al: Clozapine-induced agranulocytosis, *N Engl J Med* 329:162-167, 1993
- Aman MG, Arnold LE, McDougale CJ, et al: Acute and long-term safety and tolerability of risperidone in children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15(6):869-884, 2005
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27:596-601, 2004
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1968
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd Edition, Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
- Ayd F: Lorazepam update: 1977-1985. *International Drug Therapy Newsletter* 20:33-36, 1985
- Azorin JM, Spiegel R, Remington G, et al: A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia, *Am J Psychiatry* 158:1305-1313, 2001
- Baldessarini R, Viguera A: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 52:189-192, 1995
- Baldessarini RJ, Cole JO, Davis JM, et al: Tardive Dyskinesia (Task Force Report No 18). Washington, DC, American Psychiatric Association, 1980
- Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH: Pharmacological treatment, in *Schizophrenia: Treatment of Acute Psychotic Episodes*. Edited by Levy ST, Ninan PT. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990, pp 61-118

- Baldwin DS, Montgomery SA: First clinical experience with olanzapine (LY 170053): results of an open-label safety and dose-ranging study in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 10:239-244, 1995
- Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ: The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65:975-981, 2004
- Beckmann H, Haas S: High dose diazepam in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 71:79-82, 1980
- Benedetti F, Sforzini L, Colombo C, et al: Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 59:103-107, 1998
- Benvenga MJ, Leander JD: Olanzapine, an atypical antipsychotic, increases rates of punished responding in pigeons. *Psychopharmacology (Berl)* 119:133-138, 1995
- Berk M, Ichim L, Brook S: Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 14:339-343, 1999
- Berk M, Ichim C, Brook S: Efficacy of mirtazapine add-on therapy to haloperidol in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16:87-92, 2001
- Bishop M, Simpson G, Dunnett C, et al: Efficacy of loxapine in the treatment of paranoid schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 51:107-114, 1977
- Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, et al: Olanzapine HGCK Study Group: Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28:173-180, 2004
- Blackwell B: Patient compliance with drug therapy. *N Engl J Med* 289:249-252, 1973
- Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication: a pilot study examining the role of dopamine. *J Nerv Ment Dis* 184:295-301, 1996
- Bodkin JA, Sitis SG, Bermanzohn PC, et al: Double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of selegiline augmentation of antipsychotic medication to treat negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162(2):388-390, 2005
- Bogenschutz ME, George Numberg H: Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 65:104-109, 2004
- Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 166:68-72, 1995
- Brown W, Laughren T: low serum prolactin and early relapse following neuroleptic withdrawal. *Am J Psychiatry* 138:237-239, 1981
- Carpenter WT Jr: Serotonin-dopamine antagonists and treatment of negative symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 15 (1, suppl 1):30S-35S, 1995

Carpenter WT Jr, Heinrichs DW: Early intervention, time-limited, targeted pharmacotherapy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 9:533-542, 1983

Carpenter WT Jr, Hanlon TE, Heinrichs DW, et al: Continuous vs targeted medication in schizophrenic outpatients: outcome results. *Am J Psychiatry* 147:1138-1148, 1990

Carson WH, Stock E, Saha AR, et al: Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 17 (suppl 1):105, 2002

Casey DE: Implications of the CATIE trial on treatment: extrapyramidal symptoms. *CNS Spectr* 11(7, suppl 7):25-31, 2006

Casey DE, Daniel DG, Wassef M, et al: Effect of divalproex combined with olanzapine of risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28:182-192, 2003

Chengappa KN, Ebeling T, Kang JS, et al: Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 60:477-484, 1999

Chouinard G, Jones B, Remington G, et al: A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 13:25-40, 1993

Cohen BM: The clinical utility of plasma neuroleptic levels, in *Guidelines for the Use of Psychotropic Drugs*. Edited by Stancer H. New York, Spectrum Publications, 1984, pp 245-260

Cole JO: Antipsychotic drugs: is more better? *McLean Hospital Journal* 7:61-87, 1982

Cole JO, Gardos G: Alternatives to neuroleptic drug therapy. *McLean Hospital Journal* 10:112-127, 1985

Cole JO, Yonkers KA: Non-benzodiazepine anxiolytics, in *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 231-244

Cole JO, Gardos G, Gelernter J, et al: Supersensitivity psychosis. *McLean Hospital Journal* 9:46-72, 1984

Cole JO, Gardos G, Boling LA, et al: Early dyskinesia-vulnerability. *Psychopharmacology (Berl)* 107:503-510, 1992

Comaty JE, Janicak PG: Depot neuroleptics. *Psychiatr Ann* 17:491-496, 1987

Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, et al: Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. *Am J Psychiatry* 150:1843-1848, 1993

Creese I: Dopamine and antipsychotic medications, in *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*, Vol 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 17-36

Cernansky JG, Riney SJ, Lombrozo L, et al: Double-blind comparison of alprazolam, diazepam, and placebo for the treatment of negative schizophrenic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 45:655-659, 1988

- 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
- Davis JM: Overview: maintenance therapy in psychiatry, I: schizophrenia. *Am J Psychiatry* 132:1237-1245, 1975
- Davis JM, Chen N, Glick ID: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60:553-564, 2003
- Davis RJ, Cummings JL: Clinical variants of tardive dyskinesia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1:31-38, 1988
- De Deyn PJ, Rabheru K, Rasmussen A, et al: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 53:946-955, 1999 [see comments]
- De Deyn PJ, Carrasco MM, Deberdt W, et al: Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 19(2):115-126, 2004
- Delay J, Deniker P, Harl J: Utilization thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann Med Psychol (Paris)* 110:112-117, 1952
- Delva N, Letemendia F: Lithium treatment in schizophrenic and schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry* 141:387-400, 1982
- Dennis K, Le Grange D, Bremer J: Olanzapine use in adolescent anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 11(2):e53-e56, 2006
- Dixon L, Weiden P, Frances AJ, et al: Alprazolam intolerance in stable schizophrenic outpatients. *Psychopharmacol Bull* 25:213-214, 1989
- Donaldson SR, Gelenberg AJ, Baldessarini RJ: The pharmacological treatment of schizophrenia: a progress report. *Schizophr Bull* 9:504-527, 1983
- Douyon R, Angrist B, Peselow E, et al: Neuroleptic augmentation with alprazolam: clinical effects and pharmacokinetic correlates. *Am J Psychiatry* 146:231-234, 1989
- Ferreri MM, Loze JY, Rouillon F, et al: Clozapine treatment of a borderline personality disorder with severe self-mutilating behaviours. *Eur Psychiatry* 19(3):177-178, 2004
- Finnerty RJ, Goldberg HL, Nathan L, et al: Haloperidol in neurotic outpatients. *Dis Nerv Syst* 37:621-624, 1976
- Fluvoxamine for obsessive-compulsive disorder. *Med Lett Drugs Ther* 37:13-14, 1995
- Fluvoxamine gains approval for obsessive-compulsive disorder. *Am J Health Syst Pharm* 52:355, 1995
- Frankenburg FR, Zanarini MC: Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry* 34:402-405, 1993
- Frye MA, Kettler TA, Altshuler LL, et al: Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 48:91-104, 1998
- Galbrecht CR, Klett CJ: Predicting response to phenothiazines: the right drug for the right patient. *J Nerv Ment Dis* 147:173-183, 1968

- Gao K, Gajwani P, Elhaj O, et al: Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 66(11):1376-1385, 2005
- Gao K, Muzina D, Gajwani P, et al: Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. *J Clin Psychiatry* 67(9):1327-1340, 2006
- Gardos G, Casey D: *Tardive Dyskinesia and Affective Disorders*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1984
- Gardos G, Cole J: The evaluation and treatment of neuroleptic-induced movement disorders. *Harv Rev Psychiatry* 3:130-139, 1995
- Gardos G, Perenyi A, Cole J: Polypharmacy revisited. *McLean Hospital Journal* 5:178-195, 1980
- Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, et al: Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. *Am J Psychiatry* 146:1598-1601, 1989
- Gelenberg AJ (ed): *Risperidone and mania. Biological Therapies in Psychiatry Newsletter* 17:45, 1994
- Gelenberg AJ, Mandel MR: Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 34:947-950, 1977
- Gerson SL: G-CSF and the management of clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 55 (suppl B):139-142, 1994
- Ghaemi SN, Katzow JJ: The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *Ann Clin Psychiatry* 11:137-140, 1999
- Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, et al: Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients: a review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 52:173-188, 1995
- Glazer WM, Kane JM: Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry* 53:426-433, 1992
- Goff DC, Posever T, Herz L, et al: An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18:296-304, 1998
- Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al: A comparison of ten-year cardiac risk estimates of schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 80(1):45-53, 2005
- Gray R: Quetiapine: a new atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia. *Ment Health Care* 1(5):163-164, 1998
- Green AI, Garaone SV, Brown WA: Prolactin shift after neuroleptic withdrawal. *Psychiatry Res* 32:213-219, 1990
- Green AI, Tohen M, Patel JK, et al: Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 157:982-986, 2000
- Greendyke R, Schuster D, Wooten J: Propranolol in the treatment of assaultive patients with organic brain disease. *J Clin Psychopharmacol* 4:282-285, 1984
- Hamner MB, Faldowski RA, Ulmer HG, et al: Adjunctive risperidone treatment in posttraumatic stress disorder: a preliminary controlled trial of effects on comorbid psychotic symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 18:1-8, 2003

- Hardoy MC, Hardoy MJ, Carta MG, et al: Gabapentin as a promising treatment for antipsychotic-induced movement disorders in schizoaffective and bipolar patients. *J Affect Disord* 54:315-317, 1999
- Hasan S, Buckley P: Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 155:1113-1116, 1998
- Hayes R, Schulz C: The use of beta-adrenergic blocking drugs in anxiety disorders and schizophrenia. *Pharmacotherapy* 3:101-117, 1983
- Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL: Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 161:1113-1115, 2004
- Hen M, Szymanski H, Simon J: Intermittent medication for stable schizophrenic outpatients. *Am J Psychiatry* 139:918-922, 1982
- Hen M, Glazer W, Mosbert M, et al: Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48:333-339, 1991
- Hilger E, Barnas C, Kasper S: Quetiapine in the treatment of borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry* 4:42-44, 2003
- Hillebrand JJ, van Elburg M, Kas MJ, et al: Olanzapine reduces physical activity in rats exposed to activity-based anorexia: possible implications for treatment of anorexia nervosa? *Biol Psychiatry* 58(8):651-657, 2005
- Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, et al, Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a three-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 161:1057-1065, 2004
- Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, et al, for the BOLDER Study Group: Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 67(3):355-362, 2006
- Hogarty GE: Treatment and course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 3:587-599, 1977
- Hogarty GE, Ulrich RJ: Temporal effects of drugs and placebo in delaying relapse in schizophrenic outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 34:297-301, 1977
- Hogarty GE, Kornblith SJ, Greenwald D, et al: Personal therapy: a disorder-relevant psychotherapy for schizophrenia. *Schizophr Bull* 21:379-393, 1995
- Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, et al: Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 6:397-401, 2003
- Hyttel J, Arnt J, Costall B, et al: Pharmacological profile of the atypical neuroleptic sertindole. *Clin Neuropharmacol* 15 (suppl 1, pt A):267A-268A, 1992a
- Hyttel J, Nielsen JB, Nowak G: The acute effect of sertindole in brain 5-HT₂, D₂ and alpha-1 receptors (ex vivo radioreceptor binding studies). *J Neural Transm Gen Sect* 89:61-69, 1992b
- Inoue A, Seto M, Sugita S, et al: Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary. *Brain Res Mol Brain Res* 55:285-292, 1998

- Jandl M, Bittner R, Sack A, et al: Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *J Neural Transm* 112(7):955-967, 2005
- Jefferson J, Greist J: Haloperidol and lithium: their combined use and the issue of their compatibility, in Haloperidol Update, 1958-1980. Edited by Ayd F. Baltimore, MD, Ayd Medical Communications, 1980
- Jeste DV, Caligiuri M, Paulsen J, et al: Risk of tardive dyskinesia in older patients: a prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 52:756-765, 1995
- Jin Y, Potkin SG, Kemp AS, et al: Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 32(3):556-561, 2006
- Jockers-Scherubl MC, Bauer A, Godemann F, et al: Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 20(1):27-31, 2005
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al: Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63(10):1079-1087, 2006
- Kane JM: Treatment of schizophrenia. *Lancet* 346:820-825, 1995
- Kane JM, Woerner M, Weinhold P, et al: A prospective study of tardive dyskinesia: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 2:345-349, 1982
- Kane JM, Rifkin A, Woerner M, et al: Low dose neuroleptic treatment of outpatient schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 40:893-896, 1983
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, et al: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45:789-796, 1988
- Kane JM, Davis JM, Schooler N, et al: A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:554-560, 2002
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G: Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:286-293, 1999
- Karagianis JL, Phillips LC, Hogan KP, et al: Clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome: two new cases and a review of the literature. *Ann Pharmacother* 33:623-630, 1999
- Katz IR, Jeste OV, Mintzer JE, et al: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 60:107-115, 1999
- Keck PE Jr, Caroff SM, McElroy SL: Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: end of a controversy? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:135-144, 1995

Keck PE Jr, Buffenstein A, Ferguson J, et al: Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 140:173-184, 1998

Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S: A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 160:1651-1658, 2003a

Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, et al: Ziprasidone in Mania Study Group: Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 160:741-748, 2003b

Keepers GA, Clappison VJ, Casey OE: Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 40:1113-1117, 1983

Khouzarn HR, Donnelly NJ: Remission of self-mutilation in a patient with borderline personality during risperidone therapy. *J Nerv Ment Dis* 185:348-349, 1997

Klein OF: False suffocation alarms, spontaneous panics and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 50:306-317, 1993

Klein E, Bental E, Lerer B, et al: Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 41:165-172, 1984

Koenigsberg HW, Reynolds O, Goodman M, et al: Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorders. *J Clin Psychiatry* 64:628-634, 2003

Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, et al: Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur Psychiatry* 20(5-6):409-415, 2005

Koran LM, Ringold AL, Elliott MA: Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 61:514-517, 2000

Lawler CP, Prioleau C, Mailman RB, et al: Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuro-psychopharmacology* 20:612-627, 1999

Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al: Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 329(7457):75, 2004 [Epub]

Levenson J: Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 142:1137-1145, 1985

Lieberman J, Kane J, Johns C: Clozapine guidelines for clinical management. *J Clin Psychopharmacol* 50:329-338, 1989

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JR, et al: Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353(12):1209-1223, 2005

Lindenmayer JP: New pharmacotherapeutic modalities for negative symptoms in psychosis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 388:15-19, 1995

- Lingjaerde O: Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia, in *The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice*. Edited by Costa E. New York, Raven, 1983, pp 369-381
- Lipinski JF, Zubenko G, Cohen BM, et al: Propranolol in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry* 141:412-415, 1984
- Liu HC, Chang WH, Wei FC, et al: Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 18:200-207, 1996
- Luby E: Reserpine-like drugs-clinical efficacy, in *Psychopharmacology: A Review of Progress, 1957-1967*. Edited by Efron D. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1968, pp 1077-1082
- Mahmood T, Devlin M, Silverstone T: Clozapine in the management of bipolar and schizoaffective manic episodes resistant to standard treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 31:424-426, 1997
- Mandalos GE, Szarek BL: New-onset panic attacks in a patient treated with olanzapine (letter). *J Clin Psychopharmacol* 19:191, 1999
- Marder SR, Van Putten T: Who should receive clozapine? *Arch Gen Psychiatry* 45:865-867, 1988
- Marder SR, Hubbard JW, Van Putten T, et al: Pharmacokinetics of long-acting injectable neuroleptic drugs: clinical implications. *Psychopharmacology (Berl)* 98:433-439, 1989
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR: Atypical antipsychotics, Part 1: pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 33:73-85, 1999 [see comments]
- Mason AS, Granacher RP: *Clinical Handbook of Antipsychotic Drug Therapy*. New York, Brunner/Mazel, 1978
- May PRA: *Treatment of Schizophrenia: A Comparative Study of Five Treatment Methods*. New York, Science House, 1968
- McDougle CJ, Scahill L, Aman MG, et al: Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry* 162(6):1142-1148, 2005
- McEvoy JR, Hogarty GE, Steingard S: Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia: a controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 48:739-745, 1991
- McEvoy JR, Lieberman JA, Stroup TS, et al, CATIE Investigators: Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 163(4):600-610, 2006
- Meltzer HY: Treatment-resistant schizophrenia – the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 14(1):1-20, 1997
- Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, et al: A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients, I: preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)* 99(suppl):S68-S72, 1989

Meltzer HY, Alphas L, Green AI, et al: International Suicide Prevention Trial Study Group: Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 60:82-91, 2003

Meltzer HY, Chen Y, Jayathilake K: Effect of risperidone and olanzapine on measures associated with the insulin resistance syndrome (abstract). *Neuropsychopharmacology* 30 (suppl 1):S138, 2005

Menaster M: Use of olanzapine in anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 66(5):654-655, author reply 655-656, 2005

Meyer JM, Nasrallah HA, McEvoy JP, et al: The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Schizophrenia Trial: clinical comparison of subgroups with and without the metabolic syndrome. *Schizophr Res* 80(1):9-18, 2005

Mondraty N, Birmingham CL, Touyz S, et al: Randomized controlled trial of olanzapine in the treatment of cognitions in anorexia nervosa. *Australas Psychiatry* 13(1):72-75, 2005

Monnelly EP, Ciraulo DA: Risperidone effects on irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 19:377-378, 1999

Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, et al: Low-dose risperidone as adjunctive therapy for irritable aggression in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23:193-196, 2003

Moore NA, Tye NC, Axton MS, et al: The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel "atypical" antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 262:545-551, 1992

Morrison JA, Cottingham EM, Barton BA: Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs. *Am J Psychiatry* 159(4):655-657, 2002

Moss LE, Neppa VM, Drevets WC: Buspirone in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 13:203-209, 1992

Mottard JP, de la Sablonniere JF: Olanzapine-induced obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 156:799-800, 1999

Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, et al: Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 29(1):28-33, 2006

Nemeroff CB: Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 66 (suppl 8):13-21, 2005

Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, et al: Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 163(5):833-838, 2006

Nose M, Cipriani A, Biancosino B, et al: Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 21(6):345-353, 2006

Owen RR, Cole JO: Molindone hydrochloride: a review of laboratory and clinical findings. *J Clin Psychopharmacol* 9:268-276, 1989

- Owen RR, Beake BJ, Marby D, et al: Response to clozapine in chronic psychotic patients. *Psychopharmacol Bull* 125:253-256, 1989
- Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al: Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65:217-221, 2004
- Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, et al: Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 66(10):1326-1330, 2005
- Patkar AA, Peindl K, Mago R, et al: An open-label, rater-blinded, augmentation study of aripiprazole in treatment-resistant depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 8(2):82-87, 2006
- Perrella C, Carrus D, Costa E, Schifano F: Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* October 10; 2006 [Epub ahead of print]
- Phillips KA, McElroy SL, Keck PE, et al: A comparison of delusional and non-delusional body dysmorphic disorder in 100 cases. *Psychopharmacol Bull* 30:179-186, 1994
- Pini S, Abelli M, Cassano GB: The role of quetiapine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother* 7(7):929-940, 2006
- Pisciotta AY: Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives. *JAMA* 208:1862-1868, 1969
- Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D: Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)* April 3; 2004 [Epub]
- Potenza MN, Wasylyk S, Longhurst JG, et al: Olanzapine augmentation of fluoxetine in the treatment of refractory obsessive-compulsive disorder (letter). *J Clin Psychopharmacol* 18:423-424, 1998
- Powers PS, Bannon Y, Eubanks R, et al: Quetiapine in anorexia nervosa patients: an open label outpatient pilot study. *Int J Eat Disord* August 22; 2006 [Epub ahead of print]
- Ram A, Cao Q, Keck PE Jr, et al: Structural changes in dopamine D₂ receptor gene in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Am J Med Genet* 60:228-280, 1995
- Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al: Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 31(11):2505-2513, 2006
- Remington G, Kapur S: D₂ and 5-HT₂ receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 10):15-19, 1999
- Robertson M, Trimble M: Major tranquilizers used as antidepressants – a review. *J Affect Disord* 4:173-193, 1982
- Rocca PO, Marchiaro L, Cocuzza E, et al: Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry* 63:241-244, 2002

- Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, et al: A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* 24:365-373, 2004
- Roy-Byrne P, Gerner R, Liston E, et al: ECT for acute mania: a forgotten treatment modality. *J Psychiatr Treat Eval* 3:83-86, 1981
- Sachs GS, Lafer B, Truman CJ, et al: Lithium monotherapy: miracle, myth, and misunderstanding. *Psychiatr Ann* 24:299-306, 1994
- Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, et al: Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 6:213-223, 21:104
- Salam S, Kilzieh N: Lorazepam treatment of psychogenic catatonia. *J Clin Psychiatry* 49 (12, suppl):16-21, 1988
- Saltz B, Kane J, Woerner J, et al: Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly. *Psychopharmacol Bull* 25:52-56, 1989
- Salzman C: The use of ECT in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 137:1032-1041, 1980
- Schatzberg AF: Mediator-moderator analysis to predict onset of hyperglycemia with atypical neuroleptics, in Abstracts of the 45th New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Annual Meeting, Boca Raton, FL, June 6-9, 2005, p 69
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al: et al, CATIE-AD Study Group: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 355(15):1525-1538, 2006
- Seeman P, Tallerico T: Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry* 156:876-884, 1999
- Sernyak MJ, Woods WS: Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 29:375-381, 1993
- Shelton RC: Treatment options for refractory depression *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 4):57-61, 1999
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al: A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 158:131-134, 2001
- Silver H, Geraisy N: No difference in effect of biperiden and amantadine on negative symptoms in medicated chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 38:413-415, 1995
- Silver J, Yudofsky S: Propranolol for aggression: literature review and clinical guidelines. *Int Drug Ther Newsl* 20:9-12, 1985
- Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, et al: Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 161:1837-1847, 2004
- Siris SG, Morgan V, Fagerstrom R, et al: Adjunctive imipramine in the treatment of postpsychotic depression: a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 42:533-539, 1987

Skarsfeldt T: Comparison of short-term administration of sertindole, clozapine and haloperidol on the inactivation of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 254:291-294, 1994

Soler J, Pascual JC, Campins J, et al: Double-blind, placebo-controlled study of dialectic behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 162(6):1221-1224, 2005

Soloff PH, Cornelius J, George A, et al: Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50:377-385, 1993

Soloff PH, Lis JA, Kelly T, et al: Risk factors for suicidal behavior in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 151:1316-1323, 1994

Spina E, De Domenico P, Ruello C, et al: Adjunctive fluoxetine in the treatment of negative symptoms in chronic schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol* 9:281-285, 1994

Stanilla JK, Simpson GM: Drugs to treat extrapyramidal side effects, in *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 281-299

States JH, St Dennis CD: Chronic sleep disruption and the reexperiencing cluster of posttraumatic stress disorder symptoms are improved by olanzapine: brief review of the literature and a case-based series. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 5(2):74-79, 2003

Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH: Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 14:41-54, 1999

Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al, CATIE Investigators: Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 163(4):611-622, 2006

Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al: Discontinuing maintenance treatment in bipolar manic-depression: risks and implications. *Harv Rev Psychiatry* 1:131-144, 1993

Suppes T, Webb A, Paul B, et al: Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 156:1164-1169, 1999

Suzuki T, Misawa J: Sertindole antagonizes morphine-, cocaine-, and methamphetamine-induced place preference in the rat. *Life Sci* 57:1277-1284, 1995

Szigethy EM, Schulz SC: Risperidone in comorbid borderline personality disorder and dysthymia (letter). *J Clin Psychopharmacol* 17:326-327, 1997

Teicher MH, Glod CA, Aaronson ST, et al: Open assessment of the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 25:535-549, 1989

Thase ME, Macfadden W, McCoy R, et al: Confirmation of the efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar depression in a second double-blind, placebo-controlled

study: the BOLDER II Study (NR600), in 2006 New Research Program and Abstracts, American Psychiatric Association 159th Annual Meeting. Washington, DC, May 20-25, 2006. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2006

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, et al: Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 184:337-345, 2004

Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, et al: Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 55:250-258, 1998 [erratum: *Arch Gen Psychiatry* 55:1052, 1998]

Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, et al, Lilly Resistant Schizophrenia Study Group: Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry* 49:52-63, 2001

Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, et al: Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses. *Br J Psychiatry* 172:499-505, 1998

Tuason V, Escobar J, Garvey M, et al: Loxapine vs chlorpromazine in paranoid schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 45:158-163, 1984

Tzeng TB, Stamm G, Chu SY: Sensitive method for the assay of sertindole in plasma by high-performance liquid chromatography and fluorimetric detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 661:299-306, 1994

Van der Zwaag C, McGee M, McEvoy JP, et al: Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 153:1579-1584, 1996

Van Putten T: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 31:67-72, 1978

Vieta E, Herraiz M, Fernandez A, et al: Efficacy and safety of risperidone in the treatment of schizoaffective disorder: initial results from a large, multicenter surveillance study. Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders. *J Clin Psychiatry* 62:623-630, 2001

Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, et al: Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 60:524-527, 1999

White E, Cheung P, Silverstone T: Depot antipsychotics in bipolar affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 8:119-122, 1993

Wojcik J: Antiparkinson drug use. *Biological Therapies in Psychiatry Newsletter* 2:5-7, 1979

Wolfgang SA: Olanzapine in whole, not half, tablets for psychosis from Alzheimer's dementia. *Am J Health Syst Pharm* 56:2245-2246, 1999

Wolkowitz OM, Breier A, Doran A, et al: Alprazolam augmentation of the antipsychotic effects of fluphenazine in schizophrenic patients: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry* 45:664-671, 1988

Yorkston N, Zaki S, Havard C: Some practical aspects of using propranolol in the treatment of schizophrenia, in *Propranolol and Schizophrenia*. Edited by Roberts E, Amacher P. New York, Alan R Liss, 1978, pp 83-97

Zanarini MC, Frankenburg FR: Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 62:849-854, 2001

Zanarini MC, Frankenburg FR, Parachini EA: A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 65:903-907, 2004

Zoccali R, Muscatello MR, Cedro C, et al: The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 19(2):71-76, 2004

Estabilizadores do humor

O termo *estabilizador do humor* foi primeiramente aplicado aos sais de lítio, quando ficou determinado que eles eram eficazes não apenas no alívio da mania, mas também como profilaxia contra os ciclos maníacos e depressivos. Desde a introdução do lítio nos EUA, em 1969, pouquíssimos medicamentos foram aprovados como estabilizadores do humor. Entretanto, nos últimos anos, fármacos novos, como a lamotrigina e o aripiprazol, foram aprovados para a prevenção da mania e da depressão no transtorno bipolar. Além disso, vários agentes foram liberados para o tratamento agudo da mania, e os primeiros medicamentos para a intervenção terapêutica aguda da depressão bipolar também estão agora aprovados. A razão de os anticonvulsivantes atualmente utilizados no tratamento do transtorno afetivo bipolar estarem recebendo o termo *estabilizador do humor* como o lítio ainda é obscura, uma vez que os antipsicóticos atípicos, com os evidentes benefícios no tratamento agudo e na prevenção da mania e da depressão, é que deveriam merecer tal designação.

Uma variante do ácido valproico, o divalproato sódico, foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da mania aguda em 1994. Desde então, esse fármaco tem suplantado o lítio no tratamento do transtorno bipolar nos EUA. As vantagens do divalproato sódico sobre o lítio são uma maior janela terapêutica e menor toxicidade. Embora o divalproato sódico alivie os sintomas maníacos claramente, sua eficácia na prevenção dos episódios maníacos está menos estabelecida do que a do lítio. Parece que ele previne os episódios maníacos e depressivos na prática clínica. O valproato também tem uma ampla faixa de eficácia nos subtipos do transtorno bipolar que são menos responsivos ao lítio, incluindo os estados de ciclagem rápida e mistos.

O anticonvulsivante lamotrigina passou a ser o segundo fármaco aprovado para utilização na terapia de manutenção do transtorno bipolar. Enquanto os resultados dos estudos iniciais da lamotrigina no tratamen-

to da mania aguda foram desapontadores, os achados de estudos subsequentes desse fármaco no retardo do tempo de início de um novo episódio do humor foram totalmente convincentes. O lítio é mais expressivo na prevenção da mania do que na prevenção da depressão, mas o contrário é verdadeiro para a lamotrigina. Uma vez que a maioria dos pacientes com transtorno bipolar vive na fase depressiva da doença, a lamotrigina é uma opção bem-vinda para os médicos que tratam esses indivíduos.

A carbamazepina é usada há muitos anos no tratamento do transtorno bipolar, independentemente da falta de aprovação para essa condição pela FDA. Nos últimos anos, ela passou a ser o agente de terceira linha, depois do lítio e do valproato. O *status* de menos preferida atribuído à carbamazepina deve-se, em parte, às suas interações farmacocinéticas complexas e à sua janela terapêutica menor, dificultando seu uso em combinação com muitos medicamentos. Além do mais, os estudos que sustentam sua eficácia no transtorno bipolar eram, até recentemente, muito pequenos e menos rigorosos do que aqueles que foram concluídos sobre o divalproato sódico e o lítio. Uma fórmula de liberação prolongada da carbamazepina (Carbatrol) foi mais rigorosamente estudada e mostrou ser eficaz no tratamento agudo da mania. Essa fórmula recebeu aprovação para o tratamento do transtorno bipolar. Um novo composto relacionado, a oxcarbazepina, não parece induzir muito as enzimas hepáticas e geralmente é mais bem tolerado. Até a publicação deste livro, ela não estava sendo ativamente estudada em ensaios de grande porte, mas continuava em uso na prática clínica.

Vários outros anticonvulsivantes estão sendo estudados no transtorno bipolar. Entre eles, há a gabapentina, a pregabalina, o topiramato, a tiagabina, o etosuximida, a zonisamida e o levetiracetam. Nenhum desses fármacos, até a época deste trabalho, apresentava dados convincentes sustentando sua utilização como monoterapia em qualquer fase do transtorno bipolar. Entretanto, fármacos como o topiramato demonstram benefícios na ação contra o ganho de peso associado aos estabilizadores do humor tradicionais, como o lítio e o divalproato.

A olanzapina, que foi aprovada para o tratamento da mania aguda em 2000, tornou-se o primeiro antipsicótico também liberado para a terapia de manutenção no transtorno bipolar I. Assim como o lítio, talvez ela não funcione melhor na prevenção da mania do que na prevenção da depressão. Há estudos duplos-cegos que sustentam o uso de todos os antipsicóticos atípicos, exceto a olanzapina, no tratamento da mania aguda. A quetiapina foi aprovada para a intervenção terapêutica da mania aguda, assim como a risperidona, a ziprasidona e o aripiprazol.

Ao mesmo tempo em que, durante os últimos 50 anos, foram realizados milhares de estudos controlados sobre o uso de fármacos antidepressivos no tratamento da depressão unipolar, foram feitos apenas poucos estudos, nunca concluídos, em relação ao tratamento da depressão bipolar. A hipótese geral é que um antidepressivo seja eficaz na intervenção terapêutica tanto da depressão bipolar quanto da unipolar. Com base em nossa experiência clínica, pensamos que essa hipótese pode estar errada. As depressões bipolares às vezes podem ser não-responsivas a antidepressivos-padrão. Em 2004, a FDA aprovou o primeiro medicamento para o tratamento agudo da depressão bipolar, uma combinação de olanzapina e fluoxetina (OFC), as cápsulas de Symbyax. Em 2006, a quetiapina foi aprovada como monoterapia para o tratamento da depressão bipolar.

Neste capítulo, são considerados a gama de potenciais estabilizadores do humor atualmente empregados na prática clínica, além de outros agentes em pesquisa, como os mais recentes anticonvulsivantes, os bloqueadores do canal de cálcio e os ácidos graxos ômega-3. (Ver Tabela 5.1 com a relação de estabilizadores do humor e suas formas farmacêuticas e concentrações.)

LÍTIO

História e indicações

O lítio, normalmente empregado como carbonato e em algumas situações como sal citrato, ainda é bastante usado na psiquiatria norte-americana. Entretanto, o uso do valproato para o tratamento dos transtornos do humor supera, hoje, o do lítio. O lítio está aprovado pela FDA para a abordagem terapêutica da mania aguda e como terapia de manutenção, para prevenir ou reduzir a intensidade dos “episódios subseqüentes naqueles pacientes maníaco-depressivos com uma história de mania”. Conforme será discutido adiante, o lítio geralmente é usado nos pacientes com uma variedade de doenças episódicas recorrentes, com ou sem características afetivas proeminentes. Ele também é empregado como coadjuvante nos indivíduos com instabilidade do humor, violência ou raiva impulsiva ou episódica, ou mesmo com disforia pré-menstrual, alcoolismo, transtorno da personalidade *borderline* (TPB) ou esquizofrenia crônica. Além disso, é utilizado como agente potencializador em uma série de transtornos resistentes ao tratamento.

Tabela 5.1

Estabilizadores do humor:
nomes, forma farmacêutica e concentrações

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações
Carbonato de lítio ^a	Eskalith Lithobid (liberação lenta) Eskalith-CR (liberação controlada)	Cápsula: 300 mg Comprimido: 300 mg Comprimido: 450 mg ^b
Citrato de lítio	Generic ^c	Xarope: 8 mEq/5 mL ^d (frasco de 480 mL)
Carbamazepina ^a	Tegretol Tegretol-XR (liberação sustentada) Carbatrol (liberação sustentada)	Comprimidos: 100, 200, 300, 400 mg Comprimido mastigável: 100 mg Suspensão: 100 mg/5 mL (frasco de 450 mL) Comprimidos: 100, 200, 400 mg Cápsulas: 100, 200, 300 mg
Ácido valproílico ^a	Depakene	Cápsula: 250 mg Xarope: 250 mg/5 mL (frasco de 480 mL)
Valproato sódico	Depacon	Injeção: 100 mg/mL (frasco de 5 mL)
Divalproato sódico	Depakote Depakote ER (liberação sustentada)	Comprimidos de liberação entérica: 125, 250, 500 mg Cápsula <i>sprinkle</i> :* 125 mg Comprimidos: 250, 500 mg
Lamotrigina	Lamictal	Comprimidos mastigáveis: 2, 5, 25 mg Comprimidos: 25, 100, 150, 200 mg
Gabapentina ^a	Neurontin	Cápsulas: 100, 300, 400 mg Comprimidos: 100, 300, 400, 600, 800 mg Solução oral: 250 mg/5 mL
Oxcarbazepina	Trileptal	Comprimidos: 150, 300, 600 mg Suspensão: 300 mg/5 mL
Topiramato	Topamax	Comprimidos: 25, 50, 100, 200 mg Cápsulas, <i>sprinkle</i> : 15, 25 mg
Tiagabina	Gabitril	Comprimidos: 2, 4, 12, 16 mg

^aDisponível na forma genérica.

^bComprimidos marcados para corte.

^cCibalith-S: marca descontinuada.

^dEquivalente a 300 mg de carbonato de lítio.

*N. de T.: formulação *sprinkle*, a cápsula é aberta e espalhada sobre uma pequena porção de alimentos.

Eficácia	Mania bipolar e profilaxia (indicada pela FDA) Melhorar a depressão
Efeitos colaterais	Tremores Poliúria Polidipsia Ganho de peso Retardo cognitivo Hipotireoidismo ↓ função renal Efeitos colaterais dermatológicos Problemas de memória
Segurança na <i>overdose</i>	Freqüentemente letal com níveis sangüíneos acima de 3,0 mEq/L e tóxico com níveis acima de 1,5 mEq/L. Manter equilíbrio fluidos/eletrolitos. Lavagem gástrica; diurético manitol vs. hemodiálise para níveis sangüíneos muito elevados.
Dosagem e administração	Iniciar com 300 mg 2-3 vezes ao dia e aumentar a dose diária total até 3.000 mg, conforme a necessidade e tolerabilidade, para nível sangüíneo de 0,6-1,2 mEq/L para a mania bipolar e 0,4-0,8 mEq/L para potencialização.
Descontinuação	Descontinuação súbita associada ao ↑ risco de recaída. Reduzir por mais de três meses para a mania bipolar, se praticável.
Interações medicamentosas	Antipsicóticos: pode ↑ toxicidade do lítio Bupropiona: pode ↑ risco de convulsão Carbamazepina: neurotoxicidade (raro) Diuréticos: ↑ níveis do lítio Sais de iodados: ↑ hipotireoidismo Bloqueadores neuromusculares: depressão respiratória AINEs: ↑ níveis do lítio ISRSs: síndrome serotoninérgica (raro) Teofilina: ↓ níveis do lítio Alcalinizadores da urina: ↓ níveis do lítio Verapamil: ↑ ou ↓ níveis do lítio
<i>Nota:</i> FDA = Food and Drug Administration; AINEs = antiinflamatórios não-esteróides; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina.	

O uso dos sais de lítio na psiquiatria, iniciado por John Cade, superintendente de um hospital estadual australiano, em 1949, demonstrou

ser eficaz, todavia um pouco tóxico. A inclusão do monitoramento dos níveis séricos tornou o tratamento seguro e estabeleceu o primeiro uso geral do controle do nível sanguíneo para um medicamento psiquiátrico. O emprego do lítio na psiquiatria aumentou em todo o mundo, embora os EUA tenham demorado a adotá-lo por causa da experiência inicial desastrosa do uso não-monitorado do cloreto de lítio como sal substituto, que ocasionou reações tóxicas graves, algumas delas fatais. Schou (1978) foi o primeiro a relatar a evidência inegável de que o carbonato de lítio reduziu significativamente a incidência e a duração dos episódios afetivos graves nos pacientes bipolares. Desde então, vários estudos controlados, duplos-cegos, confirmaram que o lítio é claramente eficaz na redução das recorrências nos transtornos bipolares e unipolares, bem como mais eficaz do que o placebo no tratamento da mania aguda.

Efeitos farmacológicos

Nos últimos 25 anos, aprendeu-se muito sobre o possível mecanismo do lítio no tratamento do transtorno bipolar. Entretanto, ainda estamos um pouco longe da definição dos fatores-chave da eficácia desse medicamento.

Está claro que a farmacologia do lítio é extremamente complexa. Ele pode afetar diferentes partes do cérebro de forma variada em momentos distintos. É evidente que os efeitos antibipolares do lítio são provavelmente o resultado de ações complexas em pelo menos três sistemas. Parece que o lítio modula o equilíbrio entre os efeitos excitatórios e os inibitórios de vários neurotransmissores, por exemplo, serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), noradrenalina, glutamato, GABA (ácido γ -aminobutírico) e dopamina. O lítio também causa plasticidade neural por meio de seus efeitos no glicogênio sintasequinase- 3β , na cinase dependente de CAMP e na proteinoquinase C. Finalmente, o lítio ajusta a atividade sinalizadora pelos efeitos na atividade de segundo mensageiro (Jope, 1999).

Também parece que o lítio melhora a transmissão serotoninérgica em uma série de vias. Por exemplo, o lítio parece aumentar a síntese da serotonina pelo aumento da recaptação do triptofano nos sinaptossomas até mesmo depois de um uso de curto prazo. Com a utilização de longo prazo (2 a 3 semanas), parece que o lítio melhora a liberação da serotonina dos neurônios no córtex parietal e no hipocampo. Além disso, a administração crônica desse fármaco parece causar uma regulação descendente dos subtipos do receptor da serotonina_{1A} (5-HT_{1A}), da serotonina_{1B} e da serotonina₂ (5-HT₂) (Massot et al., 1999).

O lítio também afeta diversos outros neurotransmissores monoaminos. Inicialmente, parece que aumenta a taxa da síntese da noradrenalina em algumas partes do cérebro e reduz a excreção desta nos pacientes com mania, mas eleva a excreção dos seus metabólitos nos pacientes com depressão. Esses efeitos são consistentes com as ações benéficas do lítio na mania e na depressão. Da mesma forma, parece que o lítio bloqueia a supersensibilidade do receptor pós-sináptico da dopamina, o que combina com os dados clínicos de que é eficaz no controle da mania, mesmo quando as características psicóticas estão presentes.

Durante os últimos anos, o efeito do lítio nos sistemas de segundo mensageiro despertou um interesse especial. Em virtude de esse fármaco afetar uma série de neurotransmissores, alguns pesquisadores especularam que sua ação principal pode ser no sinal pós-sináptico criado por vários neurotransmissores. As chamadas proteínas G têm sido de particular interesse na pesquisa do lítio, porque funcionam como transdutores de sinal para uma série de tipos de receptor. Ademais, essas proteínas parecem ser absolutamente importantes na coordenação do equilíbrio entre os vários neurotransmissores e o cérebro. Algumas evidências preliminares sugerem que o lítio pode ter um efeito direto ou indireto nas proteínas G, o qual media suas ações.

O papel do sistema fosfatidilinositol (PI), também de segundo mensageiro, nas ações do lítio permanece obscuro. Parece que o lítio inibe várias enzimas no sistema PI, incluindo a inositol monofosfatase. Acredita-se que o sistema PI afeta a atividade do receptor de muitos sistemas neurotransmissores, incluindo os serotoninérgico, colinérgico e noradrenérgico. O papel do sistema de segundo mensageiro PI nas ações do lítio é objeto de pesquisa contínua.

Indicações

A utilização do lítio pode ser dividida em quatro áreas clínicas principais:

1. Para controlar a psicopatologia evidente aguda rapidamente; por exemplo, mania ou agitação psicótica.
2. Para tentar modificar os sintomas mais leves constantes ou freqüentes, exceto os sintomas clínicos episódicos, como os da depressão crônica ou da irritabilidade episódica.
3. Para estabelecer um regime de manutenção pró-psiquiátrica a fim de evitar episódios afetivos ou psicóticos futuros.

4. Para melhorar o efeito dos antidepressivos nos pacientes com episódios de depressão maior (ver Capítulos 3 e 9).

Mania aguda

Não há afirmações conclusivas possíveis em relação ao uso do lítio como tratamento medicamentoso isolado ou primário para a mania aguda. A aprovação inicial do lítio no tratamento da mania aguda foi baseada em três estudos de pequeno porte, duplos-cegos, concluídos antes de 1971. Um estudo mais recente, objetivando a questão do lítio para a mania aguda (Lamber e Venaud, 1992), revelou que metade dos 36 pacientes com mania aguda que concluíram um ensaio de três semanas respondeu ao lítio, e essa taxa foi o dobro da taxa observada com o placebo. Esses resultados foram similares àqueles encontrados em um estudo de grande porte, multicêntrico, comparando lítio, valproato e placebo no tratamento da mania aguda (Bowden et al., 1994). Nesse estudo, tanto o lítio quanto o valproato foram duas vezes mais prováveis que o placebo de produzir redução significativa nos sintomas maníacos por um período superior a três semanas.

O lítio isolado é, de forma evidente, mais eficaz do que o placebo e provavelmente tão efetivo quanto um antipsicótico no tratamento de pacientes com mania agitada menos grave. Talvez ele seja menos eficaz e de ação mais lenta do que um antipsicótico nos pacientes perturbados, maníacos psicóticos, esquizoafetivos ou muito hiperativos.

Devido a seu início de ação demorado (7 a 14 dias), a maioria dos médicos não inicia o tratamento isolado com o lítio na mania aguda. É comum iniciar o paciente com a administração de um antipsicótico, admitindo que ele produz o controle mais rápido da psicopatologia ou ajuda na adesão do paciente. Muitos médicos adicionam o lítio – no primeiro dia da farmacoterapia ou depois de a mania ter começado a responder aos antipsicóticos – para estabilizar o paciente em ambos os medicamentos. Quando há melhora claramente evidenciada, alguns médicos reduzem de forma gradual o antipsicótico por alguns meses ou mais, até que o paciente use o lítio isolado no final do episódio. Para indivíduos cujas hospitalizações são breves, ambos os medicamentos continuam em uso na época da alta hospitalar, e o antipsicótico é diminuído no retorno do paciente para sua comunidade. Alguns estudos antigos do uso do antipsicótico indicaram que mais de 50% dos pacientes ainda estavam usando os antipsicóticos aos seis meses de acompanhamento. Atualmente, a maioria dos indivíduos que utilizam um antipsicótico atípico, iniciado para

mania aguda, provavelmente continuará com ele como terapia de manutenção.

Uma estratégia alternativa que ganhou popularidade é iniciar o tratamento da mania aguda com lítio e com um benzodiazepínico, como lorazepam ou clonazepam (Lenox et al., 1992). Essa estratégia permite que o médico objetive imediatamente a insônia e a hiperatividade sem os potenciais efeitos tóxicos de um antipsicótico. Entretanto, o uso de apenas um benzodiazepínico com o lítio pode não ser ideal no tratamento de um paciente maníaco psicótico agudo. Nesses indivíduos, a terapia tripla – um benzodiazepínico, um antipsicótico e o lítio – permite doses menores dos dois primeiros agentes para o episódio agudo, enquanto o lítio é iniciado para uma terapia de longo prazo.

O problema da neurotoxicidade grave, relatado principalmente com o uso combinado do haloperidol ou outro antipsicótico de alta potência e o lítio, merece ser comentado aqui. Na década de 1970, houve uma preocupação considerável em relação à possibilidade de interações medicamentosas graves entre o lítio e o haloperidol, o qual se baseou quase que exclusivamente em relatos anedóticos. Quando tal questão foi revista mais recentemente, nenhuma interação significativa entre o lítio e os neuroleptícos foi encontrada além de efeitos extras adversos (Kessel et al., 1992). A neurotoxicidade, incluindo o *delirium* e outras alterações do estado mental, pode ocorrer com o lítio isolado, mesmo em dosagens terapêuticas, nos idosos e indivíduos organicamente comprometidos. Um ensaio mais recente sugere que os pacientes que desenvolveram neurotoxicidade com a combinação estavam apresentando níveis tóxicos de lítio e síndrome neuroleptica maligna. Em geral, parece que a combinação de antipsicóticos e lítio é segura e eficaz.

Transtorno bipolar recorrente

A evidência de que o lítio é eficaz na profilaxia dos episódios bipolares recorrentes é muito mais substancial do que a da sua eficácia no tratamento da mania aguda. Até a olanzapina ter sido aprovada para uso similar, o lítio era o único medicamento liberado pela FDA para terapia de manutenção do transtorno bipolar. Pelo menos 10 estudos duplos-cegos sugerem que a taxa de recaída para os pacientes bipolares é 2 ou 3 vezes mais alta com o placebo do que com o lítio. Entre os melhores estudos do lítio, há aqueles concluídos recentemente utilizando-o como um controle ativo nas pesquisas de manutenção com a lamotrigina (Goodwin et al., 2004). Esses estudos confirmaram a eficácia do lítio no tratamento de

manutenção do transtorno bipolar. Entretanto, a descontinuação rápida desse fármaco em alguns ensaios mais antigos talvez tenha afetado as taxas de recaída. Os efeitos profiláticos do lítio parecem mais acentuados na prevenção da recorrência maníaca do que da depressiva, mas ambas são positivamente afetadas. No entanto, apenas metade, ou talvez menos da metade, dos pacientes tratados com lítio apresenta supressão total de todos os episódios, mesmo com adesão excelente ao medicamento. Além do mais, pelo menos alguns dos indivíduos que apresentam recorrências maníacas enquanto usam o lítio na manutenção são responsáveis pela não-adesão injustificada. A não-adesão provavelmente é secundária à recorrência da mania e não vice-versa. Além disso, alguns pacientes responderam ao lítio com supressão da mania, mas com a continuação de episódios de depressão; outros demonstraram apenas uma redução parcial na gravidade em ambas as fases.

Observamos vários pacientes que usavam o lítio há vários anos e apresentavam respostas insatisfatórias continuando a sofrer episódios de mania e depressão; eles eram considerados não-responsivos ao lítio, mas sua condição piorou claramente quando a terapia com lítio foi abandonada como sendo ineficaz. Os indivíduos com ciclagem rápida e tipos de estado misto de transtorno bipolar em geral não passam tão bem durante o uso do lítio como as pessoas com episódios menos frequentes ou puramente maníacos. Entretanto, mesmo alguns dos primeiros podem ter a gravidade dos seus episódios atenuada. Além disso, os pacientes que tendem a desenvolver episódios maníacos graves de fase III, com desorganização psicótica, apresentam uma resposta mais insatisfatória no tratamento com lítio isolado.

Ao iniciar a terapia de manutenção “profilática” com lítio, tanto o paciente quanto o cônjuge (se ele for casado) ou pessoas de convívio precisam ser cuidadosamente instruídos em relação aos objetivos e as necessidades dessa terapia, incluindo seus efeitos colaterais e complicações. Existe evidência de que o contínuo envolvimento dos indivíduos bipolares e seus cônjuges em grupos de casais ou de pacientes solteiros nos grupos de apoio é benéfico para a adesão ao medicamento de manutenção e os ajuda a lidar com os problemas.

Muito pacientes bipolares sob terapia de manutenção com lítio perguntam: “Terei de tomar o lítio eternamente?”. Há duas questões a serem consideradas nessa área. Uma é se os pacientes sempre interromperam o uso quando apresentaram episódios maníacos e depressivos, e outra se a retirada súbita do lítio disparará um episódio afetivo que de outra forma não teria ocorrido. A evidência nos estudos da substituição do placebo e

da descontinuação do lítio envolvendo indivíduos cuja condição já estava estabilizada com sucesso com a manutenção com lítio é de que as recaídas ocorrem com considerável frequência: cerca de metade dos pacientes recaí dentro de seis meses. Em outros estudos não-controlados, que incluíram séries pequenas de pacientes, estes recaíram em poucos dias. Suspeitamos que maiores consequências sejam raras, mas podem ocorrer com alguns pacientes, sendo responsáveis por recaídas exageradas naqueles usando o lítio na manutenção, em função da retirada (ou esquecimento de tomar) de seu medicamento por uns dias. Em nossa experiência, entretanto, a retirada súbita do lítio por 2 ou 3 dias nos pacientes que desenvolveram sintomas desconfortáveis de toxicidade nunca ocasionou uma recaída exagerada.

O assunto da descontinuação do lítio não está bem compreendido, mas a maioria dos médicos assume que os pacientes essencialmente bipolares, cuja condição esteja estável com lítio, precisam continuar com o medicamento indefinidamente. Os dados confirmam que a descontinuação súbita do lítio depois de tratamento de longo prazo aumenta de forma significativa a taxa de velocidade de recaída (Faedda et al., 1993). Uma descontinuação mais gradual do lítio nos pacientes bipolares por vários meses parece mitigar esse risco substancialmente (Suppes et al., 1993). Outrossim, a descontinuação do lítio pode estar associada ao aumento do risco de suicídio (Tondo et al., 2001).

Entretanto é surpreendente que a retirada do lítio seja significativa em um ensaio com pacientes que estavam realmente estáveis em sua doença e suas circunstâncias de vida por vários anos e em que há alguma evidência de que episódios anteriores foram precipitados pelos estressores que não estão mais presentes. Essas tentativas de retirada do lítio precisam ser discutidas em detalhes com os pacientes e seus familiares, levando em consideração que cerca de 90% dos indivíduos com mania apresentam uma recorrência em algum momento. Em virtude das recaídas rápidas ocasionais observadas com a descontinuação súbita, uma redução mais lenta do medicamento, em decréscimos mensais de 300 mg, é indicada. Post e colaboradores (1992) relataram que alguns pacientes que descontinuaram o lítio não vivenciaram uma resposta quando voltaram a recebê-lo em virtude de uma recorrência do transtorno. Esses dados sugerem que pode ser prudente errar pela continuação da manutenção com o lítio por um período mais longo do que por períodos mais curtos. Entretanto, um recente estudo prospectivo, naturalista, demonstrou que os pacientes com recorrência de mania que haviam respondido anteriormente ao lítio em geral pareciam ter uma resposta à recarga com o fármaco (Coryell et al., 1998).

Doenças do espectro da esquizofrenia

Existem evidências aceitáveis de que o lítio, em níveis séricos na faixa de 0,8 a 1,1 mEq/L, é eficaz em combinação com um antipsicótico no tratamento do transtorno esquizoafetivo. Aproximadamente 70% dos indivíduos com essa condição se beneficiam com a adição do lítio a um regime de antipsicóticos. Em alguns estudos controlados em que o lítio foi adicionado a um antipsicótico em pacientes esquizofrênicos com ou sem sintomas maníacos, este foi, em geral, mais eficaz, na média, do que o placebo. No entanto, a monoterapia com o lítio pareceu muito menos efetiva do que o tratamento com um antipsicótico isolado na esquizofrenia. Em alguns esquizofrênicos crônicos, com não mais do que a quantidade usual de sintomas afetivos, o lítio produz benefícios, mas melhora limitada, quando adicionado a um regime antipsicótico. Em geral, esse efeito ocorre em número suficiente para justificar um ensaio de lítio para qualquer paciente com esquizofrenia resistente ao tratamento ou com transtorno esquizoafetivo, embora, talvez, apenas 1 em 5 pacientes demonstrem melhora clínica. Também, para um subgrupo de pacientes esquizofrênicos crônicos com acessos episódicos breves de raiva, parece que o lítio age pela redução da raiva impulsiva mais do que pela diminuição do nível da psicose. Entretanto, em indivíduos com doença psicótica crônica resistente ao tratamento, as terapias medicamentosas são frequentemente adicionadas e continuadas por meses ou anos, mesmo que não haja resposta clínica óbvia ou ocorra apenas uma melhora trivial, na esperança de que os medicamentos adicionais possam ser de ajuda. Existem poucas justificativas para continuar o uso do lítio por mais de seis meses se não houver benefício clínico aparente.

Transtornos depressivos

Alguns episódios depressivos melhoram apenas com o lítio. De fato, vários estudos controlados sugerem que o lítio pode ser tão eficaz quanto os antidepressivos tricíclicos (ADTs) no tratamento da depressão maior. O tempo de resposta, entretanto, costuma deixar a desejar em relação aos antidepressivos-padrão. Para a depressão unipolar recorrente, o tratamento de manutenção com lítio parece ser tão eficaz na prevenção das recorrências quanto a terapia de longo prazo com imipramina (Prien et al., 1984). Uma série de estudos também indica que a adição de lítio a um ADT, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) ou um

inibidor da monoaminoxidase (IMAO) em um paciente que não respondeu ao antidepressivo depois de 3 a 6 semanas pode proporcionar resposta claramente favorável (ver Capítulos 3 e 9).

Na depressão unipolar recorrente, a evidência dos estudos de grande porte sobre o potencial profilático exato do lítio é mista; alguns estudos demonstraram que o lítio e a imipramina são igualmente eficazes, considerando que outros estudos sinalizaram que a imipramina é superior ao lítio e ambos os fármacos são superiores ao placebo. A combinação de imipramina e lítio não foi superior à imipramina isolada. Por isso, os médicos podem escolher usar o lítio de forma isolada para prevenir a recorrência da depressão nos pacientes bipolares.

O lítio está entre os potencializadores mais bem estudados da resposta ao antidepressivo. Enquanto a maioria dos estudos da potencialização por lítio envolveu a potencialização dos ADTs, o lítio demonstrou eficácia na potencialização de uma série de antidepressivos (Bschor e Bauer, 2006). Um dos estudos de maior porte, randomizado, aberto, da potencialização por lítio foi o STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives for Resistant Depression). Nesse estudo, os pacientes que vivenciaram dois ensaios anteriores sem resposta foram randomicamente selecionados para a potencialização por lítio ou por triiodotironina (T_3 ; Cytomel). Cerca de 16% dos pacientes obtiveram remissão quando o lítio foi adicionado *versus* 25% daqueles que foram randomicamente selecionados para a potencialização por T_3 (Nierenberg et al., 2006a). A diferença não foi estatisticamente significativa, mas o lítio foi tolerado de forma mais insatisfatória do que o T_3 . Está claro que o lítio é um potencializador eficaz dos antidepressivos, mas agora há mais escolhas para potencialização do que havia há 20 anos, e a popularidade desse fármaco na depressão resistente está diminuindo.

Como um medicamento eficaz no transtorno afetivo episódico, o lítio tem sido estudado no tratamento da disforia pré-menstrual com algum sucesso, mas a imprecisão da condição e sua alegada responsividade ao placebo tornam essa indicação potencial um pouco suspeita. Além disso, a disponibilidade e o sucesso dos ISRSs no tratamento da disforia pré-menstrual indica que o lítio é obsoleto para essa condição.

Raiva e irritabilidade

Há uma literatura clínica razoável, principalmente não-controlada, que sustenta a proposição de que alguns pacientes com acessos não-controla-

dos, episódicos, de raiva violenta apresentam resposta ao lítio. Obviamente o fármaco nem sempre é eficaz nesses casos, mas tais transtornos do comportamento não-psicóticos, em sua maioria, apresentam esses problemas clínicos muito ruins, fazendo com que qualquer medicamento com uma chance de ajudar de forma substancial merece uma experiência. Concordamos com Tupin (1975) na posição geral de que, em populações como a dos prisioneiros violentos, o lítio controla os acessos de raiva que não são disparados ou são desencadeados instantaneamente por um estímulo menor, não afetando o comportamento agressivo premeditado. O fármaco é eficaz em alguns indivíduos com transtornos orgânicos ou retardo mental que exibem acessos de raiva episódicos. O lítio também demonstra alguma eficácia no tratamento de crianças com acessos agressivos episódicos e no alívio do comportamento autodestrutivo de alguns pacientes com TPB. Deve ser observado que existem alguns relatos de casos em que o lítio causou aumento do comportamento agressivo em pacientes com atividade de ponta do lobo temporal no eletrencefalograma (EEG). O uso de anticonvulsivantes e antipsicóticos superou em muito o uso do lítio no controle da hostilidade, do impulso e da agressão em vários transtornos (Goedhard et al., 2006).

Efeitos colaterais

Sistema nervoso central e neurovascular

Entre os efeitos colaterais mais comuns na terapia com lítio estão os tremores, principalmente observados nos dedos (Tabela 5.2). Eles podem ser intencionais, induzidos pelo café ou de frequência familiar, sendo mais rápidos do que os tremores pseudoparkinsonianos. Quando os tremores são graves o suficiente para afetar a escrita manual, a caligrafia geralmente fica denteada e irregular, mas não micrográfica como no parkinsonismo. Às vezes os tremores pioram no pico do nível sanguíneo do lítio e podem ser amenizados pelo ajuste da dosagem. A redução da dosagem com frequência pode ser usada para reduzir o nível sanguíneo, ocasionando o desaparecimento dos tremores ou tornando-os mais leves ou imperceptíveis. Se houver uma boa razão para manter um nível sérico do lítio que cause tremores, o propranolol na dosagem variando de 10 a 160 mg/dia pode ser usado para reduzi-los.

Alguns pacientes usando o lítio também desenvolvem sinais de roda denteada nas articulações e do parkinsonismo, e, com a ocorrência de parkinsonismo, esses sinais podem ser agravados. O lítio em níveis tóxi-

Tabela 5.2

Toxicologia dos estabilizadores do humor

Sistema	Medicamento					
	Lítio	Valproato	CBZ	Gabapentina	Lamotrigina	Topiramato
SNC	Tremores Ataxia Retardo cognitivo	Sedação Tremores Ataxia	Sedação Tontura Ataxia	Sonolência Tontura Ataxia	Tontura Ataxia Sonolência	Tontura Ataxia Problemas na fala Retardo cognitivo
GI	Dispepsia Ganho de peso Diarréia	Dispepsia Aumentos no TFH Ganho de peso Falência hepática (raro) Pancreatite	Dispepsia Aumentos no TFH	Dispepsia (raro)	Náuseas Vômitos	Náuseas Dispepsia Dor abdominal
Dermatológico	Rash Queda de cabelo Acne	Rash Queda de cabelo	Rash	Prurido (raro)	Rash Acne	Rash (raro) Prurido (raro) Alopecia
Renal/ urogenital	DIN Nefropatia	Mínima	SSIHAD	Nenhum	Vaginite Infecção do trato urinário	Dismenorréia Acidose metabólica ^a Nenhum

(Continua)

Tabela 5.2Toxicologia dos estabilizadores do humor (*continuação*)

Sistema	Medicamento						
	Lítio	Valproato	CBZ	Gabapentina	Lamotrigina	Topiramato	Tiagabina
Cardíaco	Alterações na onda T Bloqueio sinoatrial	Mínima	Arritmia	Nenhum	Palpitações (raro) Hipotensão (raro)	Alterações na PS (raro)	Hipertensão Palpitações
Hematológico	Leucocitose	Trombocitopenia Deficiência de coagulação	Trombocitopenia Anemia aplástica (raro)	Leucopenia (raro)	Nenhum	Leucopenia	Nenhum
Endócrino	Hipotireoidismo	Mínima	Níveis de T ₃ e T ₄ mais baixos	Nenhum	Hipotireoidismo (raro)	Perda de peso	Bócio (raro)

Nota: PA = pressão arterial; CBZ = carbamazepina; SNC = sistema nervoso central; GI = trato gastrointestinal; TFH = teste da função hepática; DIN = diabetes insipido nefrogênico; SSHAD = síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético; T₃ = triiodotironina; T₄ = tiroxina.

^aSecundária à hiperloremia.

cos produz tremulação e ataxia graves com disartria: o paciente parece ter distúrbio neurológico significativo e, em geral, fica confuso ou, com menos frequência, delirante ao mesmo tempo. Raramente ocorrem convulsões nessa condição.

Alguns pacientes usando o lítio queixam-se de atividade mental lenta e de esquecimentos e, nos testes, demonstram déficit de memória. De fato, os dados compilados sobre os efeitos colaterais da terapia com lítio sugerem que os problemas de memória, o terceiro efeito colateral mais comum, são, talvez, a causa da não-adesão (Goodwin e Jamison, 1990). Embora esses pacientes com frequência sejam suspeitos ou acusados de “usar” esses sintomas para evitar a terapia necessária com lítio, nossa impressão é de que essas queixas sejam reais e constituam uma base para a redução da dosagem ou para tentar uma outra terapia.

Certos indivíduos ficam aborrecidos com o fato de poderem ficar menos criativos durante o uso do lítio. Schou (1979), entretanto, afirmou que 75% dos pacientes não apresentaram qualquer alteração ou melhora em sua criatividade durante terapia com lítio. Os pacientes bipolares que apresentam os efeitos neuropsicológicos mais proeminentes do lítio tendem a ser mais jovens e depressivos em níveis séricos mais elevados do fármaco (Kocsis et al., 1993). Por isso, aqueles que se queixam de cognição ou criatividade afetada podem passar bem com uma dosagem um pouco mais baixa de lítio.

Além do mais, alguns indivíduos podem experimentar sonolência e fadiga, que exacerbam ainda mais a sensação de lentidão.

Com todos os sintomas neurológicos recém-citados, interromper o lítio leva ao desaparecimento dos efeitos colaterais, mas os sintomas e os sinais podem persistir por 2 a 5 dias, mais do que se poderia esperar para a depuração do lítio ofensor do corpo.

Trato gastrintestinal

Náuseas crônicas e diarreia aquosa podem ocorrer juntas ou em separado como sinais de toxicidade por lítio. A náusea episódica, ocorrendo apenas depois de cada dose, é devida à irritação gástrica local e pode ser aliviada pela ingestão do lítio com os alimentos. Trocar para um preparado diferente de lítio também pode ser de grande ajuda. Por exemplo, nos casos de desconforto gastrintestinal superior (GI), os preparados de liberação sustentada podem ser eficazes. Todavia, os pacientes com diarreia que usam os preparados de liberação sustentada podem se beneficiar com uma troca para fórmulas de liberação mais rápida.

Ganho de peso e sistema endócrino

Alguns pacientes experimentam ganho de peso progressivo durante o uso do lítio, o qual é secundário apenas aos efeitos colaterais cognitivos, resultando no abandono do medicamento pelos pacientes. Os mecanismos subjacentes desse efeito colateral são obscuros. Entretanto, parece que o lítio possui uma ação do tipo insulina que pode resultar em relativa hipoglicemia (Jefferson et al., 1987). A hipoglicemia pode, por sua vez, promover mais fome e subsequente ganho de peso. Alguns pacientes apresentam edema evidente e/ou perda de vários gramas de forma rápida quando o lítio é suspenso. Mais comumente, o aumento do apetite com resultante ganho de peso é o problema, e a tentativa de controlar o peso com a regulação dietética é, em geral, muito difícil para o paciente. O ganho de peso é maior nos indivíduos que estão acima do peso ao iniciar o medicamento e provavelmente ainda maior naqueles com polidipsia, talvez pela ingestão de bebidas calóricas.

A maioria dos pacientes demonstra, inicialmente, uma redução transitória nos níveis da tireóide na terapia com o lítio, e outros apresentam bócio em estudos da tireóide normais, exceto para níveis elevados do hormônio estimulante da tireóide (TSH). Alguns médicos adicionam suplementos tireoidianos nessa situação. Entretanto, recomendamos o uso de hormônio da tireóide exógeno principalmente nos pacientes com bócio acentuado ou naqueles com anergia associada.

Até 20% dos pacientes, mais comumente as mulheres, desenvolvem hipotireoidismo clínico na terapia com lítio, e 30% produzem níveis elevados de TSH (Jefferson et al., 1987).

Em nossa prática clínica, tradicionalmente obtemos o nível de TSH antes de iniciar a terapia com lítio, repetido aos seis meses e depois anualmente.

Sistema renal

O lítio causa poliúria com polidipsia secundária em um grau significativo em alguns (talvez aproximadamente 1 em 5) pacientes. Em certos indivíduos, esse efeito pode se estender até o diabetes insípido renal grave, com volume de urina até 8 L/dia e dificuldade na concentração da urina e manutenção adequada dos níveis séricos do lítio. Essa faixa de efeitos renais deve-se à redução na reabsorção dos líquidos pelos túbulos distais dos rins. Pode ser tratada, obviamente, pela diminuição da dose do fármaco ou sua suspensão. Na maioria dos casos, o efeito renal desaparece em dias ou semanas depois da retirada do lítio.

Uma estratégia alternativa para os pacientes em que o lítio é claramente necessário e a poliúria é desconfortável é a adição de diurético cíclico ou tiazídico. Está bem documentado que a hidroclorotiazida, na dose de 50 mg/dia, reduz a depuração do lítio em 50%, e por isso aumenta seus níveis plasmáticos. Pode-se racionalmente adicionar 50 mg/dia de hidroclorotiazida e depois reduzir a dose do lítio em 50% e, de forma cuidadosa, estabilizar outra vez o nível desejado do fármaco. Essa manobra é, às vezes, eficaz, sendo usada naturalmente no diabete insípido nefrogênico e nos casos mais leves de desconforto da poliúria. Na época da nossa primeira edição, a amilorida (Midamor) havia sido recentemente relatada como redutora da poliúria induzida pelo lítio sem afetar a excreção de potássio nem os níveis séricos do lítio. Entretanto, observamos alguns pacientes que apresentaram aumento nos níveis do lítio quando a amilorida foi adicionada. Se essa estratégia for tentada, deverá haver a verificação cuidadosa dos níveis do lítio, enquanto é avaliada a eficácia da amilorida na melhora da reabsorção renal dos líquidos e na redução do volume da urina.

A proibição, no *Physicians' Desk Reference* (PDR), da combinação do lítio com diuréticos, especialmente do tipo tiazida, é muito exagerada. É verdade que sinais de toxicidade devido ao aumento do nível do fármaco podem ocorrer se, em um paciente estabilizado com lítio em um nível sangüíneo clinicamente eficaz (p.ex., 0,8 mEq/L), for adicionado um diurético tiazídico por ignorância. Essa elevação também pode ocorrer com outros medicamentos, a maioria principalmente com os antiinflamatórios não-esteróides, como o ibuprofeno, o naproxeno e a indometacina. Entretanto, não observamos problemas em iniciar a terapia com lítio em um paciente já estabilizado com um diurético tiazídico; mesmo aqueles submetidos à diálise são tratados com lítio de forma bem-sucedida. A deficiência renal antes da terapia com lítio significa que o médico deve elevar a dosagem muito lenta e cautelosamente, monitorando os níveis séricos de forma cuidadosa.

Um problema renal diferente e potencialmente mais grave é a nefrite intersticial, relatada pela primeira vez, em trabalhadores dinamarqueses, em 1977; ela é caracterizada pela cicatrização e destruição renal. Hoje, o problema não parece mais uma ameaça como antigamente. A insuficiência renal maior manifestada pela redução significativa da depuração da creatinina parece ser absolutamente rara. Gitlin (1993) sugeriu que até 5% dos pacientes tratados com lítio desenvolveram alguma insuficiência renal, mas essas alterações, geralmente, não tiveram importância clínica. Em uma revisão mais recente, a poliúria secundária às reduções induzidas pelo lítio na função tubular renal pareceu ser progressiva na maioria dos pacientes, considerando que as alterações na fun-

ção glomerular não foram (Gitlin, 1999). Os indivíduos expostos a períodos múltiplos de toxicidade por lítio podem correr um risco maior de desenvolver insuficiência renal. Alguns pacientes com transtornos afetivos crônicos, que nunca usaram lítio, apresentaram patologia renal, e nem todas as disfunções renais nas pessoas que recebem lítio são necessariamente causadas por esse fármaco.

Ainda é prudente verificar a função renal a cada 6 a 12 meses nos pacientes no período de manutenção com lítio. A “melhor” forma é medir a depuração da creatinina periodicamente, mas problemas logísticos e dúvidas sobre a confiabilidade da coleta da urina de 24 horas pelo paciente tornaram esse procedimento desfavorável. A creatinina sérica por si só é um indicador aceitável da função renal, porque sua produção é uma função da massa muscular, não sendo afetada pela dieta. Tradicionalmente, o nível sérico da creatinina é obtido antes do início da terapia com lítio e repetido anualmente ou conforme indicação clínica. O nível sérico do lítio na ingestão constante também é uma função da filtração glomerular. Observar periodicamente as medidas permite detectar as primeiras alterações na função glomerular. Alguns profissionais verificam a capacidade reativa do paciente de concentrar sua urina. Se a dosagem do lítio tiver de ser gradualmente reduzida e a creatinina sérica estiver elevada de forma persistente (acima de 1,6 mg/100 mL), a consulta a um nefrologista é indicada. Mesmo que pareça haver uma insuficiência renal, a decisão de suspender a terapia com lítio deverá ser baseada no quadro geral. Os pacientes que obtêm maior benefício da manutenção com lítio e apresentam um déficit renal leve ou um problema renal, possivelmente não relacionados ao lítio, podem continuar recebendo o fármaco, mas o monitoramento mais freqüente da função renal é necessário.

Sistema cardiovascular

O lítio pode produzir uma série de efeitos benignos no eletrocardiograma (ECG), incluindo o achatamento e a inversão da onda T. Alguns casos de síndrome “do nódulo sinusal” em virtude do lítio foram relatados. Essa complicação é muito rara e provavelmente imprevisível, exceto se a condição anteceder a terapia com lítio. Alguns pacientes desenvolveram problemas com a condução do nódulo sinusal depois do uso concomitante de medicamentos antiarrítmicos (Jefferson et al., 1987). O ECG na avaliação inicial é desejável para pacientes geriátricos ou com história de

qualquer disfunção cardíaca. Deve haver cautela no uso do lítio nos pacientes com frequência cardíaca baixa na avaliação inicial.

Aspectos dermatológicos

Uma variedade de *rashes* ocasionada pelo lítio é descrita. A acne talvez seja o efeito dermatológico mais comum resultante desse fármaco, e tem sido relatado que o uso tópico do ácido retinóico é útil. O agravamento de psoríase preexistente ou latente está bem documentado, e uma erupção papular seca, não-inflamada, é relativamente comum na manutenção com lítio. Tanto o sulfato de zinco quanto a tetraciclina têm sido experimentados como tratamentos para os *rashes* com sucesso variado. Outros *rashes* – pruriginosos, possivelmente de natureza alérgica, menos típicos com o lítio – podem ocorrer e, em geral, desaparecem se a marca específica do lítio for trocada, pois se presume que sejam reações alérgicas a algum ingrediente da cápsula ou do comprimido diferente do próprio lítio. A alopecia também pode ocorrer nos pacientes sob uso do lítio, mas o cabelo geralmente volta a crescer, com ou sem lítio.

Formulações

O lítio está disponível nos EUA em várias fórmulas (Tabela 5.1). A fórmula-padrão e menos cara é a do carbonato, cápsulas de 300 mg ou comprimidos marcados para corte. As fórmulas de liberação sustentada do carbonato também estão disponíveis, da mesma maneira que o preparado líquido de citrato de lítio; uma colher de chá deste último é equivalente ao conteúdo de íons de 300 mg de carbonato (8 mEq). Outros preparados, incluindo o sulfato, e outras concentrações de dosagens são usados na Europa. Independentemente de mais de 50 anos de experiência clínica com o lítio, não está totalmente claro se qualquer uma das suas fórmulas apresenta superioridade definida para qualquer objetivo, além daquele de aliviar os efeitos colaterais GI. O citrato de lítio é obviamente eficaz nos pacientes que não gostam ou não podem engolir pílulas.

As fórmulas de liberação sustentada resultam em picos dos níveis séricos do lítio mais baixos depois da ingestão e provavelmente produzem a liberação de menos íons de lítio no estômago e mais no intestino delgado. Se a irritação da mucosa estomacal por lítio estiver causando náuseas depois de cada dose, a fórmula de liberação sustentada poderá

reduzir essa irritação. Se a diarreia for um problema (não decorrente de um nível sérico elevado do lítio), o citrato poderá produzir até mesmo uma absorção mais rápida no trato GI superior e reduzir a diarreia. Entretanto, temos observado pacientes que apresentam diarreia com carbonato de lítio-padrão, a qual diminui quando eles recebem o lítio de liberação sustentada. O problema básico é que ainda não está claro que efeitos colaterais do lítio estão relacionados ao pico do nível sérico e quais estão relacionados ao nível sérico da janela terapêutica. Clinicamente, qualquer efeito colateral que ocorra, sobretudo nas duas primeiras horas depois de cada dose oral do preparado-padrão, deve melhorar com a fórmula de liberação sustentada. Por exemplo, as náuseas podem ser causadas pela irritação gástrica do lítio ou pelo nível sérico elevado. A primeira causa náuseas transitórias depois de cada dose, e o último produz náuseas persistentes.

Acreditava-se que o lítio de liberação sustentada causaria, em geral, menos efeitos colaterais e poderia, em particular, agir pouco sobre a capacidade de concentração dos túbulos renais, levando a menos poliúria e polidipsia. Até o momento, essa crença não parece ser o caso, e pode ser que, se a maior parte da dose diária total do lítio for administrada na hora de dormir, isso possa causar menos efeitos renais. Um importante centro europeu (Copenhague) emprega há muitos anos, rotineiramente, a dosagem do lítio uma vez ao dia, sugerindo que esse esquema é prático e efetivo.

Dosagem e administração

A dosagem do lítio é titulada para a obtenção de resposta terapêutica e níveis plasmáticos adequados. A hipótese geral é de que os níveis em torno de 0,7 a 1,0 mEq/L sejam apropriados para a terapia de manutenção ou para o tratamento de condições diferentes daquelas do excitamento maníaco ou psicótico, considerando que os níveis até 1,5 mEq/L são, às vezes, necessários na abordagem da mania aguda. Os níveis devem ser obtidos 12 horas depois da última dose. Nesse período, o tempo para a absorção após a ingestão do fármaco já passou e um nível sérico estável foi alcançado (ver informações sobre os níveis sanguíneos na seção “Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos”, no Capítulo 3). Esses níveis “ideais” não estão, naturalmente, sacramentados e devem ser interpretados no contexto clínico. O paciente que apresenta tremores, supersedação, vômitos e ataxia acentuados com 0,8 mEq/L não pode tolerar esse nível ou ter alguma outra condição clínica causando os sintomas; a intolerância ao lítio é o mais provável. Outros pacientes recebendo terapia de manutenção parecem isentos de episódios afetivos por anos com níveis bai-

xos de 0,4 a 0,6 mEq/Lm, e indivíduos com sintomas diários, como irritabilidade e raiva, relatam melhora clínica em níveis plasmáticos muito baixos. É muito difícil provar se essas são ou não respostas “reais” ao medicamento. Acreditamos que muitos pacientes podem ser mantidos com sucesso em níveis plasmáticos relativamente baixos, sobretudo quando o lítio está combinado com outro agente. Ocasionalmente, para um indivíduo cuja mania ainda esteja fora de controle independentemente de um nível de 1,5 mEq/L por vários dias e que não apresente efeitos colaterais, um nível mais elevado pode ser tentado, mas com cautela.

Estabelecer níveis plasmáticos do lítio elevados e adequados (p. ex., 0,8 a 1,2 mEq/L) é o desejável para a mania aguda. Um regime inicial de 300 mg 2 a 4 vezes ao dia é indicado para adolescentes ou adultos saudáveis; os níveis plasmáticos devem inicialmente ser obtidos a cada 3 ou 4 dias para assegurar a detecção prematura de níveis tóxicos de lítio. A dosagem deve ser titulada de forma ascendente (ou descendente), conforme a necessidade, para a obtenção de um nível de aproximadamente 1,0 mEq/L. Nos pacientes com idade acima de 60 anos ou naqueles com possível insuficiência renal, é indicado estabelecer uma dose mais baixa. Em alguns idosos, iniciamos o lítio na dose de 150 mg duas vezes ao dia. Vários artigos descrevem técnicas para a previsão da dosagem ideal do lítio a partir de uma dose-carga seguida de várias determinações dos níveis por mais de 24 horas. Essas técnicas podem ser empregadas, mas elas não nos parecem oferecer benefícios além daqueles da titulação clínica. A resposta nos estados maníacos agudos pode demorar de 7 a 14 dias, mesmo com níveis plasmáticos adequados. Assim que os níveis estabilizam-se, a frequência dos testes pode ser reduzida – para duas vezes na semana no início, e finalmente para uma vez na semana, conforme a apresentação dos níveis plasmáticos e da condição clínica. Se não ocorrer uma resposta clínica adequada dentro de quatro semanas, é seguro assumir que a monoterapia com lítio não é eficaz em um episódio agudo. Nesse ponto, ou antes, a adição de um segundo estabilizador do humor deve ser considerada.

Com pacientes em remissão e que estão sendo estabilizados com lítio para evitar episódios afetivos futuros, pode-se iniciar com doses mais baixas (1 ou 2 doses de 300 mg por dia); a obtenção semanal dos níveis plasmáticos costuma ser suficiente durante o ajuste de dosagem. Novamente, o objetivo é encontrar o nível plasmático tolerado, o mais próximo possível de 0,8 mgEq/L. Parece aceitável que níveis plasmáticos mais elevados devam estar associados a uma melhor profilaxia. Em um importante estudo colaborativo, patrocinado pelo National Institute of Mental Health (NIMH), os pacientes cujo lítio foi mantido em 0,8 mEq/L e acima apresentaram consistentemente menos recorrências do que aqueles esta-

bilizados em níveis mais baixos (0,6 mEq/L ou abaixo), todavia manifestaram mais efeitos colaterais. Os dados de eficácia desse estudo geraram considerável polêmica, porque, quando os pacientes foram inicialmente randomizados para grupos de nível plasmático baixo, a dose pode ter sido reduzida tão rápido quanto o aumento da probabilidade de recaída. Uma vez que o paciente na manutenção com lítio esteja estabilizado adequadamente, com obtenção semanal dos níveis plasmáticos por algumas semanas, os níveis mensais são suficientes, e, depois de 6 a 12 meses de estabilidade, o teste dos níveis pode ser realizado a cada seis meses ou conforme indicação clínica.

Uma vez que o paciente tenha uma dosagem diária estável, ela pode ser administrada adequadamente ao longo do dia em qualquer regime. Normalmente, duas vezes ao dia – de manhã e à noite – é conveniente e bem tolerado; além disso, há menor probabilidade de as doses serem esquecidas ou omitidas. Tem sido sugerido, mas ainda não provado, que a dose uma vez ao dia melhora a adesão e pode estar associada a menos poliúria. Consideramos que a dose uma vez ao dia, na hora de deitar, geralmente é eficaz, mas alguns pacientes sentem-se drogados ou tontos pela manhã. A irritação gástrica depois de cada dose é a principal razão para o uso de doses fracionadas. Doses menores e mais frequentes são comuns (e logisticamente mais fáceis) para os indivíduos hospitalizados, mas às vezes estes são liberados do hospital com esses regimes, quando um regime mais simples pode ser suficiente e estabelecido com mais confiança depois de o paciente voltar para casa.

Para outros sintomas-alvo, quando a situação é menos urgente, uma dose inicial de 300 mg duas vezes ao dia é adequada. Alguns pacientes que acabam se beneficiando do lítio apresentaram-se com história de intolerância acentuada, talvez causada pela dose inicial superagressiva. Nessas situações menos agudas, é possível que um nível plasmático de 0,5 a 0,8 mEq/L seja adequado, bem como um monitoramento menos frequente do nível plasmático seja necessário. Também é importante lembrar que devemos tratar o paciente, não o nível plasmático, e que o quadro clínico e os efeitos adversos precisam de monitoramento frequente e cuidadoso. Alguns pacientes relatam sintomas claros de alívio com níveis em torno de 0,5 mEq/L; não parece garantido elevar mais os níveis, exceto os baixos. Da mesma forma, manter um paciente nauseado de forma crônica, embotado mentalmente e muito trêmulo, só para manter um nível plasmático “adequado”, é contraproduutivo na maioria das situações. Em geral, sugerimos objetivar níveis mais baixos (<0,6 mEq/L) para os pacientes idosos.

Para pacientes com transtornos crônicos de manifestação evidente, a psicopatologia-alvo atual – depressão, esquizofrenia e ciclotimia –, um ensaio de quatro semanas com níveis sanguíneos adequados (ou níveis

mais elevados, mas tolerados) em geral é o suficiente para determinar se o lítio será clinicamente eficaz.

Se um paciente respondeu ao lítio no passado, mas parou com o medicamento por semanas ou meses, e se não houver motivos para supor que a função renal mudou nesse intervalo de tempo, é clinicamente aceitável permitir que ele retorne de imediato ao fármaco na dosagem anterior sem retitular. Entretanto, alguns pacientes precisam de escalonamento gradual para atingir a dose ideal. O monitoramento freqüente do nível sanguíneo deve ser reinstituído.

Uso na gravidez

O lítio é o único medicamento psicoativo, não-anticonvulsivante, que se julga estar associado a um defeito específico de nascimento, a anomalia de Ebstein. Essa anormalidade cardíaca grave é rara em crianças que nascem de mães que usam o lítio (entre 0,1 e 0,7%), mas é pelo menos 20 vezes mais comum nessas crianças do que na população em geral. Essas estimativas são de dimensões muito menores do que foram no passado, e algumas revisões trouxeram a debate o fato de realmente existir uma associação válida entre a anomalia de Ebstein e o uso do lítio (Giles e Bannigan, 2006). O risco de um defeito de nascença maior precisa ser discutido com as pacientes que usam lítio e estão planejando engravidar ou já estão, porque o risco parece existir primariamente no primeiro trimestre de utilização (ver Capítulo 12). O risco geral de anomalia congênita significativa parece ser 2 a 3 vezes maior com o uso do lítio do que na população em geral (Cohen et al., 1994). A ecocardiografia e a ultrasonografia fetal podem ser empregadas após a décima sexta semana de gestação para verificar a presença de anormalidades cardíacas.

Outro risco da utilização do lítio no terceiro trimestre é o de bebês grandes para a idade gestacional. Já há algum tempo, existem relatos de neonatos com um peso muito elevado para as mães expostas ao lítio. A importância desse peso mais elevado nos neonatos a longo prazo não está estabelecida, todavia, tal condição não está necessariamente associada a resultados mais insatisfatórios de saúde.

Centro de informações sobre o lítio

Existe um centro de informações sobre o lítio no Madison Institute of Medicine, em Madison, Wisconsin (telefone 608-827-2470; fax 608-827-2479; www.miminc.org/aboutlithinfoctr.html). A equipe é de extrema

ajuda na orientação das pesquisas literárias focadas. Além disso, com o pagamento de uma pequena taxa, ela fornece os nomes de médicos participantes que respondem a várias perguntas sobre os problemas do lítio encontrados na prática clínica.

ANTICONVULSIVANTES

Nas últimas duas décadas, houve um aumento do interesse no uso de medicamentos anticonvulsivantes na psiquiatria, especialmente para promover a estabilização do humor (Tabela 5.3). A aplicação desses agentes origina-se de uma série de observações em seqüelas psiquiátricas por epilepsia do lobo temporal, incluindo alucinações, acessos de raiva, religiosidade, etc. Essas observações estimularam o uso da fenitoína, na década de 1950, nos pacientes psiquiátricos – em sua maior parte com resultados equivocados (embora um ensaio controlado tenha encontrado que a fenitoína é eficaz no tratamento da mania; Mishory et al., 2000). Nos últimos anos, vários grupos sugeriram que os sintomas psiquiátricos poderiam emanar das convulsões límbicas e que esse fenômeno de fagulha poderia desempenhar um papel importante no desenvolvimento de patologias psicóticas e psiquiátricas. De forma compreensível, surgiu, então, uma série de relatos a respeito de outros agentes anticonvulsivantes (p. ex., carbamazepina e ácido valpróico), que agem preferencialmente no lobo temporal ou nos sistemas límbicos, que são eficazes nos pacientes com transtorno bipolar, sobretudo na mania aguda. Três medicamentos, ácido valpróico, carbamazepina e lamotrigina, receberam a maior parte das atenções (para as estruturas químicas dos anticonvulsivantes timolépticos, ver Figura 5.1), embora muitos anticonvulsivantes disponí-

Tabela 5.3

Dosagem dos anticonvulsivantes no transtorno bipolar

Medicamento	Variação da dosagem usual	Nível sérico ($\mu\text{g/mL}$)
Valproato	15-60 mg/kg/dia	50-125
Carbamazepina	200-1.600 mg/dia	6-10
Lamotrigina	50-200 mg/dia	NA
Gabapentina	900-3.600 mg/dia	NA
Oxcarbazepina	600-2.400 mg/dia	NA

Nota: NA = não-aplicável.

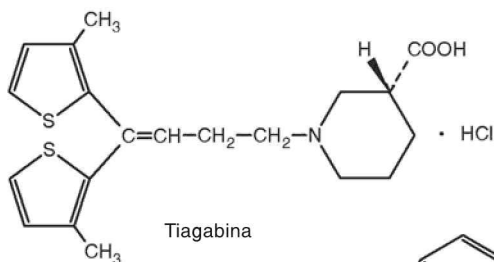
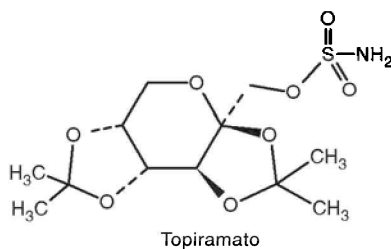
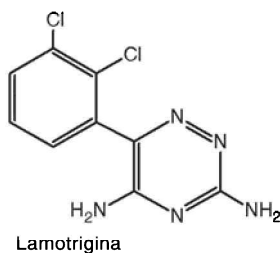
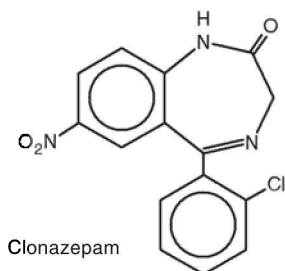
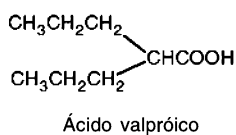
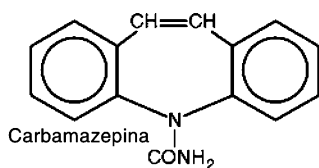


Figura 5.1 Estruturas químicas dos anticonvulsivantes timolépticos.

veis pudessem eventualmente ser eficazes no tratamento dos transtornos do humor.

Valproato

Em contraste com quase todos os outros medicamentos usados na psiquiatria, o ácido valpróico não possui anéis. (A carbamazepina é tricíclica; o ácido valpróico poderia ser considerado acíclico.) O fármaco está disponível nos EUA nas seguintes fórmulas: ácido valpróico de liberação imediata (Depakene) e valproato sódico (Depakene, xarope); divalproato sódico de liberação retardada (Depakote e Depakote Sprinkle), contendo molares iguais de ácido valpróico e valproato sódico; uma fórmula de liberação estendida de divalproato (Depakote ER), aprovados para enxaquecas; e uma fórmula injetável (Depacon). A amida do ácido valpróico (valpromida [Dépamide]) é usada na Europa. Todos esses preparados convertem para ácido valpróico no plasma.

Valproato pode ser o termo geral mais conveniente para englobar todas essas fórmulas. Ele está aprovado pela FDA na epilepsia para uso nas crises de ausência simples e complexas, convulsões parciais e profilaxia da enxaqueca. O valproato recebeu aprovação da FDA para o tratamento da mania aguda em 1994, depois veio a liberação do Depakote ER em 2005. O valproato ainda está entre os medicamentos mais comumente usados no tratamento do transtorno bipolar na psiquiatria norte-americana. Ele também continua a ser empregado no tratamento de muitos outros tipos de sintomas, inclusive agressão, agitação e impulsividade, em pacientes com uma série de transtornos.

Indicações clínicas

Um trabalho anterior, realizado na década de 1960, por Lambert, na França, identificou o valproato como eficaz em uma variedade de pacientes com mania e mania esquizoafetiva, quando adicionado a vários medicamentos. O grupo de Lambert relatou mais de 100 sujeitos, mas não os descreveu em detalhes. No seu estudo, que envolveu principalmente pacientes com transtorno esquizoafetivo resistente ao tratamento com mania, foi indicada uma melhora moderada em mais da metade dos sujeitos. Entre os pacientes com mania aguda, sem terapia medicamentosa anterior, 10 de 14 melhoraram. Esses resultados vão ao encontro de achados de um estudo do valproato realizado por Pope e colaboradores (1991)

Eficácia	Mania aguda (aprovado pela FDA) Profilaxia bipolar (pode ser eficaz) Mista, bipolar de ciclagem rápida Convulsões (aprovado pela FDA)
Efeitos colaterais	Ganho de peso Sedação Desconforto GI
Segurança na overdose	Efeitos graves observados com 20 vezes o nível sérico normal. Os sintomas incluem náuseas, vômitos, depressão do SNC e convulsões. Controle com lavagem gástrica, êmese forçada e ventilação assistida.
Dosagem e administração	Iniciar com 15 mg/kg em doses divididas, até o máximo de 60 mg/kg. Obter níveis séricos de 50-100 µg/mL
Descontinuação	A descontinuação rápida aumenta o risco de recaída no transtorno bipolar. Do contrário, os sintomas de abstinência são raros.
Interações medicamentosas	Medicamentos que ↑ níveis séricos do valproato incluem: - Cimetidina - Eritromicina - Fenotiazinas - Fluoxetina - Aspirina - Ibuprofeno Medicamentos que ↓ os níveis séricos do valproato incluem: - Rifampicina - Carbamazepina - Fenobarbital - Etosuximida
<i>Nota:</i> SNC = sistema nervoso central; FDA = Food and Drug Administration; GI = gastrintestinal.	

no McLean Hospital e com outro ensaio clínico local. No estudo de Pope e colaboradores, houve 54% de melhora no índice da taxa da mania no grupo valproato *versus* apenas 5% de melhora nesse índice no grupo placebo. O interessante é que os efeitos antimaníacos do valproato foram geralmente observados nos primeiros dias de tratamento.

Desde o trabalho de Pope, uma série de estudos duplos-cegos foi concluída atestando a eficácia do valproato no tratamento da mania agu-

da. O maior estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 179 pacientes, revelou que o lítio e o valproato foram equivalentes em eficácia no tratamento da mania aguda e duas vezes mais eficazes que o placebo (Bowden e McElroy, 1995). Além disso, há evidência de que uma estratégia de dose de ataque, usando tradicionalmente cerca de 20 mg/kg/dia de valproato, pode diminuir o início de ação em cinco dias ou menos (Keck et al., 1993a; McElroy et al., 1993). O uso de 30 mg/kg na dose de ataque no início, com uma redução para 20 mg/kg depois de alguns dias, também foi sugerido. Os dados atuais indicam que o valproato é, pelo menos, tão bem estudado e eficaz quanto o lítio no tratamento da mania aguda. Entretanto, tanto o lítio quanto o valproato parecem ser de ação mais lenta do que os antipsicóticos atípicos na abordagem terapêutica da mania aguda.

O valproato pode ser especialmente eficaz nos pacientes com estado misto ou de ciclagem rápida do transtorno bipolar. Freeman e colaboradores (1992) revelaram que o valproato demonstrou boa eficácia em relação ao lítio no controle agudo e de longo prazo nos estados mistos. Bowden e colaboradores (Bowden e Singh, 2005; Bowden et al., 1994) observaram que o valproato foi mais eficaz do que o lítio no tratamento dos pacientes bipolares mistos e com irritabilidade e que também foi efetivo na abordagem terapêutica de indivíduos bipolares com ciclagem rápida. Uma variedade de outros estudos de pequeno porte, abertos, sugeriu que o valproato pode ser absolutamente eficaz no tratamento dos estados mistos e maníacos, mas um pouco menos efetivo na prevenção de episódios depressivos nos pacientes bipolares com ciclagem rápida. Os indivíduos com uma história de anormalidades no EEG em conjunto com o transtorno bipolar parecem ser bons candidatos ao tratamento com valproato. Outro indicador de resposta ao valproato é a ausência de episódios psicóticos nos pacientes com TPB concomitante (Calabrese et al., 1993). Um estudo duplo-cego, controlado por placebo, também relatou efeitos significativos para o valproato em pacientes do grupo B (Hollander et al., 2001).

Vários estudos abertos sugerem que o valproato é um agente profilático eficaz no tratamento do transtorno bipolar. A maioria desses estudos indicou que o valproato pode ser um pouco mais eficaz na prevenção da mania do que nos episódios depressivos. Em um estudo duplo-cego longitudinal, Lambert e Venaud (1992) notaram que o valproato foi mais bem tolerado e tão eficaz quanto o lítio na prevenção de episódios bipolares subseqüentes, por um período superior a dois anos. Um estudo multicêntrico de grande porte, envolvendo mais de 300 pacientes, não demonstrou a eficácia do valproato em relação ao placebo na prevenção da mania (Bowden et al., 2000). Uma seleção prévia de avaliações de resul-

tados primários pareceu interferir na demonstração da eficácia do divalproato na profilaxia da mania. Entretanto, a experiência clínica com o fármaco ainda sugere que ele é efetivo no tratamento de manutenção do transtorno bipolar.

A eficácia do valproato no tratamento da depressão unipolar ou bipolar não está extensivamente testada. Na época desta sexta edição, ainda não havia estudos controlados do valproato no tratamento da depressão unipolar. Vários estudos não-controlados e relatos de casos sugeriram que o valproato pode apresentar uma eficácia antidepressiva modesta na depressão bipolar. Relatamos que o valproato pode ser eficaz na abordagem terapêutica da agitação associada à depressão maior (DeBattista et al., 2005). Também há relatos de casos indicando que o valproato pode desempenhar um papel no tratamento da depressão maior refratária. O estudo de manutenção realizado por Bowden, Calabrese e colaboradores (2000) sugeriu que o divalproato evitou os episódios depressivos melhor do que o placebo nos pacientes bipolares, mesmo tendo falhado em demonstrar efeitos similares na mania. O valproato em dose baixa tem sido usado com sucesso para tratar a ciclotimia (Jacobsen, 1993).

Alguns relatos de casos e estudos abertos sugerem que o valproato pode ser eficaz no tratamento do transtorno de pânico, especialmente quando essa psicopatologia é complicada pelo abuso de substâncias e existe uma preocupação em relação ao uso de um benzodiazepínico (Baetz e Bowen, 1998; Keck et al., 1993b; Ontiveros e Fontaine, 1992; Woodman e Noyes, 1994). De modo geral, não observamos que o valproato tenha essa eficácia no tratamento dos transtornos de ansiedade.

Um estudo comparou por quatro semanas o valproato com o placebo como potencializadores da risperidona ou da olanzapina na descompensação de pacientes equizofrênicos. O valproato foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução dos sintomas positivos (Casey et al., 2001). Também existem algumas evidências de que ele pode acelerar a resposta aos antipsicóticos na esquizofrenia.

O valproato está sendo usado intensamente no tratamento da agitação. Vários estudos abertos relataram que o ácido valpróico é eficaz na abordagem terapêutica da agitação associada a demência e lesões cerebrais (Herrmann, 1998; Hilty et al., 1998; Kunik et al., 1998; Lott et al., 1995). Observamos que pacientes dementes agitados geralmente respondem a dosagens baixas como 125 mg/dia, embora dosagens mais elevadas sejam algumas vezes necessárias nesses indivíduos. Ensaios controlados sugeriram que o valproato em doses baixas é normalmente ineficaz, mas que doses mais elevadas com frequência estão associadas a taxas altas de descontinuação secundária aos efeitos colaterais (Lonergan et al., 2004). Nosso grupo também tem interesse na utilização do divalproato

sódico como agente coadjuvante no tratamento da agitação associada à depressão (DeBattista et al., 2005). Em um ensaio aberto de quatro semanas, observamos que uma dose média de 750 mg de divalproato reduziu significativamente a agitação nos pacientes depressivos.

O valproato também está sendo muito usado para o controle da agitação, especialmente nos pacientes com lesões cerebrais. Vários estudos abertos relataram que o valproato ajuda no controle de impulsividade, acessos explosivos, agressão física e autodestruição em pacientes com lesões cerebrais ou retardo mental (Geraciotti, 1994; Ruedrich et al., 1999; Wroblewski et al., 1997). Algumas evidências indicam que ele pode atenuar o comportamento desadaptativo nos adolescentes agressivos (Donovan et al., 1997). Um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, do valproato, em pacientes com personalidade explosiva intermitente não demonstrou diferenças significativas entre o fármaco e o placebo, embora os sujeitos de ambos os grupos tenham melhorado. Entretanto, nos adolescentes infratores, o fármaco pareceu reduzir os acessos de agressividade (Steiner et al., 2003). Além disso, os adolescentes que correm o risco de desenvolver um transtorno bipolar e que também apresentam problemas com agressão tendem a ser menos agressivos durante o uso do valproato (Saxena et al., 2006).

O valproato tem sido estudado no tratamento de impulsividade, instabilidade afetiva e autodestruição do TPB. Os sintomas de personalidade *borderline*, às vezes, sobrepõem-se àqueles do transtorno bipolar II, e isso dá um sentido na aplicação do valproato para o tratamento desses pacientes. A maioria dos estudos é pequena e não-controlada (Hirschman et al., 1997; Stein et al., 1995; Wilcox, 1995). Entretanto, em um estudo mais recente de grande porte, o valproato demonstrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo nos pacientes com transtornos da personalidade do grupo B. O valproato não parece ser um agente auxiliar importante no controle de alguns sintomas em muitos portadores de TPB. Ele apresenta a vantagem de ser menos tóxico do que o lítio e a maioria dos outros anticonvulsivantes nessa população com comportamento autodestrutivo. Conforme indicado anteriormente, o fármaco parece reduzir os sintomas positivos nos pacientes esquizofrênicos em recaída (Casey et al., 2001).

Dosagem e administração

A meia-vida plasmática do valproato é de cerca de 10 a 15 horas. Um fármaco como a carbamazepina, o fenobarbital ou a fenitoína, administrado concomitantemente, induz as enzimas hepáticas e encurta a meia-

vida do valproato por meio da aceleração do seu metabolismo. Entretanto, para a carbamazepina, o valproato é um inibidor modesto da enzima hepática. Uma vez que o nível sangüíneo adequado tenha sido obtido, é provável que ele permaneça adequado se a ingestão continuar constante. Os níveis sangüíneos devem ser avaliados cerca de 12 horas após a última dose.

A dosagem inicial usual do valproato é de 15 mg/kg, dividida em duas doses. Com a média de 75 kg para os homens, a dose inicial deve ser de 500 mg duas vezes ao dia. Em quadros menos agudos, costumamos recomendar uma dose inicial de 250 a 500 mg no primeiro dia, e essa dose, se tolerada, é titulada no sentido ascendente. Alguns médicos empregam uma dose única ao dia do valproato no esforço de melhorar a adesão. Devido à farmacocinética desse fármaco, a dose duas vezes ao dia geralmente produz efeitos colaterais GI, e essa estratégia tende a não ser bem tolerada. Alcançar níveis altos desse agente com forte ligação protéica, hidrofílico, permite maior eficácia no sistema nervoso central (SNC). A fórmula de liberação sustentada de divalproato sódico (Depakote ER) foi aprovada para uso no tratamento da mania aguda ou de episódios mistos no transtorno bipolar. A fórmula ER não é bioequivalente à de liberação imediata – parece que ela produz um nível sérico 10 a 20% mais baixo do que o Depakote – o que sugere a necessidade de aumentar a dose (em torno de um terço) quando convertendo pacientes para a fórmula ER. Essa fórmula pode estar um pouco menos associada aos efeitos colaterais, como o ganho de peso. Estudos preliminares indicaram que a troca do Depakote de liberação imediata para o Depakote ER nos pacientes bipolares foi bem tolerada e manteve a estabilidade. A dose pode ser aumentada semanalmente em 10 mg/kg/dia até que um nível terapêutico adequado seja alcançado ou até a dosagem máxima de 60 mg/kg/dia.

Conforme descrito anteriormente, as doses de ataque na faixa de 20 mg/kg parecem acelerar o início de ação no tratamento da mania aguda. A administração intravenosa de divalproato sódico também parece ajudar a estabilizar os estados mistos e os de ciclagem rápida, mas apresenta um efeito pequeno na depressão bipolar (Grunze et al., 1999a). Os pacientes com mania toleram os efeitos colaterais do medicamento melhor do que aqueles com depressão. Por isso, as estratégias de ataque geralmente são evitadas nos indivíduos depressivos.

Nos pacientes maníacos, níveis acima de 45 µg/mL parecem ser necessários para o efeito antimaniaco, e níveis até 100 µg/mL parecem bem tolerados. Às vezes, níveis altos, como 125 µg/mL, são necessários para a eficácia ideal do valproato no tratamento da mania aguda. A maioria dos dados sugere que os níveis sangüíneos devem ficar entre 85 µg/mL e 125 µg/mL no tratamento dos pacientes com estados maníacos ou mis-

tos. Os níveis mais elevados parecem estar associados aos efeitos colaterais, incluindo a trombocitopenia, o ganho de peso e a sedação (Bowden e Singh, 2005). Normalmente, no início da terapia com valproato, o divalproato sódico apresenta uma probabilidade menor de causar desconforto GI do que outras fórmulas. A dose inicial de 250 mg duas vezes ao dia é comum; a dose diária mais elevada deve ficar reservada para os pacientes apenas maníacos. Os níveis plasmáticos do ácido valpróico devem ser obtidos a cada poucos dias até que um nível acima de 50 µg/mL seja alcançado. Existe a sugestão de que os médicos devem levar a dose para níveis acima de 75 µg/mL nos pacientes que não estejam respondendo. Há uma considerável variabilidade nos níveis obtidos, dependendo da hora da última dose. Com o tempo, os níveis sanguíneos devem ser coletados em uma relação similar àquela da última dose. Assim como outros medicamentos com os quais a dosagem é titulada para atingir o nível sanguíneo especificado, a dosagem final diária deve variar bastante, em qualquer direção, de 750 a 3.000 mg/dia. Alguma melhora pode ficar evidente dentro de quatro dias, a qual deve ser observada dentro de duas semanas após a obtenção de um nível sanguíneo terapêutico. Se não houver melhora, doses e níveis mais elevados podem ser tentados por outras duas semanas, mas os efeitos colaterais podem ser limitadores. A sedação e o desconforto GI são os efeitos colaterais mais limitantes no início da terapia, mas apenas a sedação é comum, e geralmente o valproato parece ser mais bem tolerado do que o carbonato de lítio.

Quando o paciente melhora agudamente durante o uso do valproato, é válido que o fármaco continue como terapia de manutenção na mesma dosagem e nível, observando-se sempre qualquer toxicidade. Na realidade, esse procedimento pode ser sensato. Entretanto, muitos pacientes no curso de um ensaio de valproato já estão usando vários medicamentos (p. ex., lítio, neuroléptico, carbamazepina, antidepressivos, clonazepam). Uma vez que o valproato esteja funcionando, os outros medicamentos podem ser gradualmente retirados, um de cada vez, para determinar se são necessários. Alguns podem ser desnecessários, mas a redução e a suspensão de outros podem induzir uma recaída. Apenas um terço dos pacientes vivencia resposta adequada à monoterapia, portanto o tratamento combinado, atualmente, é muito mais a regra do que a exceção. Os níveis do ácido valpróico podem ser monitorados por semana até que níveis presumidamente estáveis e adequados sejam alcançados, depois todo mês ou com menor frequência durante a terapia de manutenção prolongada. O nível deve ser verificado novamente se outros efeitos colaterais ocorrerem ou se a condição clínica piorar.

Efeitos colaterais

Uma preocupação importante com o valproato é o risco de hepatotoxicidade grave, às vezes fatal (Tabela 5.2). Os casos fatais são todos em neonatos que recebem múltiplos anticonvulsivantes, especialmente os barbitúricos. As crianças com menos de 2 anos de idade parecem correr um risco maior de hepatotoxicidade grave. Isso torna a tarefa de monitorar os pacientes psiquiátricos que recebem valproato enigmática em relação ao risco-benefício. O médico deve solicitar testes de função hepática todos os meses ou algo semelhante, porque ninguém tem certeza se a toxicidade hepatocelular grave ocorrerá. Entretanto, os dados disponíveis sustentam a posição de que testes de função hepática freqüentes são desnecessários e que os pacientes e/ou familiares devem ser avisados do risco remoto e informados em relação aos sintomas iniciais de doença hepática (p. ex., anorexia, icterícia, náuseas, letargia). Recomendamos testes de função hepática a cada 6 a 12 meses. Nos testes realizados, elevações pequenas nos níveis das enzimas hepáticas até três vezes o limite normal necessariamente não ocasionam a suspensão do medicamento. Equilibrar o benefício clínico aparente com o paciente que apresenta anormalidade nos testes da função hepática é razoável. Quanto maior a resposta do paciente, mais se deve persistir na administração do valproato diante da anormalidade progressiva dos testes de função hepática.

A pancreatite pode ocorrer com o uso do Depakote, depois de longos períodos de exposição. Tivemos um caso de pancreatite que ocorreu depois de o paciente estar usando o medicamento por mais de um ano. Ele apresentou-se com dor abdominal e níveis séricos de amilase elevados. A reação desapareceu com a suspensão do fármaco.

Efeitos colaterais são raros, mas acontecem, e em uma incidência suficientemente alta a ponto de ser considerada pelos médicos.

O ganho de peso é a principal razão de os pacientes descontinuarem o valproato. Metade dos indivíduos que usam valproato cronicamente experimenta ganho de peso significativo. Manter uma dieta adequada e um regime de exercícios físicos é absolutamente necessário para quem utiliza valproato. Independentemente de seus melhores esforços, muitos indivíduos sentem dificuldade de controlar seu peso. Observamos que o topiramato, na dosagem de 50 a 200 mg/dia, é um anorexígeno eficaz para muitas pessoas e pode ajudar na estabilização do humor.

A trombocitopenia e a disfunção plaquetária são relatadas no uso de valproato. Recomendamos aos pacientes que relatem qualquer machucado ou sangramento leve. Os níveis plaquetários podem ser verificados periodicamente.

A sedação está entre os efeitos colaterais mais comuns da terapia com valproato. Assim como outros medicamentos, a troca da dose para mais próximo da hora de dormir alivia a sedação diurna.

O desconforto GI, o segundo efeito colateral mais comum, depois do ganho de peso, pode se apresentar como náuseas, cólicas, êmese e diarreia, e é dose-dependente. Os comprimidos revestidos de liberação entérica ou as cápsulas de divalproato *sprinkle* ajudam, assim como os bloqueadores da histamina₂ (p. ex., famotidina [Pepcid] na dose de 20 mg duas vezes ao dia). Tremores e ataxia também podem ocorrer.

Supõe-se que um outro efeito colateral, a alopecia, deva-se à interferência do valproato com o depósito de zinco e selênio. Alguns médicos sugerem que seus pacientes consumam fortificantes multivitamínicos contendo esses dois metais; o Centrum Silver é um suplemento vitamínico normalmente usado com esse objetivo. Se ocorrer alopecia significativa, o valproato deve ser descontinuado. O cabelo cresce novamente, mas após vários meses.

O coma e o óbito são raros quando o valproato é consumido com o objetivo de suicídio. O medicamento pode ser removido pela hemodiálise. Também existe um relato de que o coma por valproato foi revertido pela naloxona.

Outra preocupação mais recente com esse fármaco é a observação de que o ácido valpróico pode estar associado ao desenvolvimento de ovários policísticos nas mulheres. Um estudo com 238 mulheres epiléticas relatou que 43% sob uso de ácido valpróico apresentaram ovários policísticos e 17%, níveis de testosterona elevados (Isojarvi et al., 1993). Entre as mulheres que iniciaram o ácido valpróico antes dos 20 anos de idade, 80% desenvolveram ovários policísticos. Uma vez que 50% das mulheres que usaram o ácido valpróico também estavam obesas, e como a obesidade está associada a ovários policísticos, não ficou claro se sobre a taxa alta dessa condição foi resultado direto do medicamento ou um efeito indireto contribuinte da obesidade. Entretanto, no Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), as mulheres com síndrome de ovários policísticos (SOP) que descontinuaram o valproato pareceram ter melhoras significativas nos sintomas da SOP, independentemente do fato de não terem sofrido alteração significativa (Joffe et al., 2006). Isso sugere uma contribuição indireta do valproato para a SOP, não obstante a obesidade. Além disso, algumas formas de epilepsia parecem estar associadas a ovários policísticos, independentemente do anticonvulsivante usado. A replicação do valproato como uma causa de ovários policísticos não foi relatada, apesar das centenas de milhares de pacientes tratadas. Duas pesquisas gerais pequenas e recentes sugerem taxas em torno de 8 a 10% nas mulheres tratadas com o

fármaco, que são levemente mais elevadas do que as taxas (4 a 7%) na população em geral (Joffe e Cohen, 2004). Alguns psiquiatras da infância e adolescência sugeriram cautela no tratamento de adolescentes bipolares do sexo feminino com valproato, em virtude dos dados disponíveis sobre ovários policísticos (Eberle, 1998). Estudos mais recentes envolvendo mulheres com transtorno bipolar que usavam divalproato também não demonstraram uma associação com a doença do ovário policístico (Rasgon et al., 2000). O melhor é monitorar as mulheres que usam o valproato para o desenvolvimento de ganho de peso, hirsutismo, irregularidade menstrual e acne.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas graves são raras com o valproato. Entretanto, o metabolismo desse fármaco é cerca de 25% dependente do citocromo P450. Alguns medicamentos que inibem competitivamente várias enzimas do citocromo P450 – inclusive cimetidina, ISRSs e eritromicina – podem estar associados a um aumento nos níveis do valproato (Tabela 5.4). Muitos AINEs, incluindo a aspirina, podem aumentar os níveis de valproato livre. Outros agentes, como a carbamazepina e a rifampicina, estão associados à redução dos níveis desse fármaco.

O valproato tem estado associado ao aumento nos níveis séricos de uma variedade de medicamentos, incluindo a carbamazepina, a warfarina e a tolbutamida. Essas interações, em geral, não são clinicamente significativas, mas podem exigir a redução das doses dos medicamentos concomitantes. O valproato pode dobrar os níveis da lamotrigina concomitante e aumentar o risco de *rashes*. Quando esses dois agentes são usados juntos, as doses da lamotrigina devem ser aumentadas muito gradualmente. Em casos raros, a terapia com valproato está associada à hiperamonemia, com ou sem encefalopatia, que pode ocorrer apesar dos testes normais da função hepática. A administração concomitante do topiramato e do valproato pode elevar esse risco. A bula contém aviso de precaução em virtude do risco associado de hiperamonemia com o uso do topiramato. Além do mais, o valproato é contra-indicado para pacientes com sabido distúrbio do ciclo da uréia (p. ex., deficiência de ornitina transcarbamilase).

Uso na gravidez

Quando o valproato é utilizado no primeiro trimestre de gestação, podem ocorrer defeitos no tubo neural (p. ex., espinha bífida, anencefalia).

Tabela 5.4

Interações medicamentosas dos estabilizadores do humor anticonvulsivantes

Anticonvulsivante	Medicamentos que podem ↑ os níveis do anticonvulsivante	Medicamentos que podem ↓ os níveis do anticonvulsivante	Medicamentos cujos níveis sanguíneos ↓ com o uso concomitante de anticonvulsivante
Valproato	Aspirina	Carbamazepina	Zonisamida Sem relato de indução metabólica clinicamente significativa de outros medicamentos com valproato
	Cimetidina	Etosuximida	
	Clarithromicina	Oxcarbazepina	
	Eritromicina	Fenobarbital	
	Fluoxamina	Fenitoína	
	Fluoxetina	Primidona	
	Ibuprofeno	Rifampicina	
	Fenotiazinas		
	Topiramato		
	Troleandomicina		
	Cimetidina	Felbamato	
	Ciprofloxacina	Fenobarbital	
	Clarithromicina	Rifampicina	
	Diltiazem		
	Doxiciclina		
	Eritromicina		
	Fluconazol		
Carbamazepina	Fluoxetina		Antipsicóticos atípicos
	Fluoxamina		Benzodiazepínicos
	Suco de pomelo		Doxiciclina
	Isoniazida		Etosuximida
	Itaconazol		Fentanil
	Cetoconazol		Glucocorticóides
			Metadona
			Neurolepticos
			Anticoncepcionais orais
			Fenitoína
			Inibidores da protease
			ADTs (?)
			Teofilina

(Continua)

Tabela 5.4Interações medicamentosas dos estabilizadores do humor anticonvulsivantes (*continuação*)

Anticonvulsivante	Medicamentos que podem ↑ os níveis do anticonvulsivante	Medicamentos que podem ↓ os níveis do anticonvulsivante	Medicamentos cujos níveis sanguíneos ↓ com o uso concomitante de anticonvulsivante
Carbamazepina (<i>continuação</i>)	Nefazodona		
	Norfloxacina		
	Prednisolona		
	Propoxifeno		
	Inibidores da protease (p. ex., ritonavir, indinavir)		
	ADTs		
	Troleandomicina		
	Valproato		
	Verapamil		
	Warfarina		
	Valproato		Valproato
		Carbamazepina Etosuximida Anticoncepcionais orais Oxcarbazepina Fenobarbital Fenitoína Primidona	
			Etinilestradiol Levonorgestrel Anticoncepcionais orais
Oxcarbazepina			
Topiramato			

Nota: ADTs = antidepressivos tricíclicos; ↑ = aumento; ↓ = redução.

Por isso, o valproato deve, de modo geral, ser descontinuado antes da gravidez programada. Entretanto, se for necessário continuar o uso por causa de um risco significativo de recaída da doença bipolar durante a gestação, a paciente deve ser iniciada com folato, 1 mg/dia, no início da gravidez. Além disso, um ultra-som deve ser realizado por volta das 18 a 20 semanas para avaliar anormalidades fetais. Durante as últimas seis semanas de gestação, a vitamina K também deve ser prescrita para reduzir o risco de sangramento excessivo. Em virtude do risco de recaída no período pós-parto, o valproato deve ser reiniciado após o parto.

Relatos recentes de QI mais baixo em crianças expostas *in utero* ao valproato (Vinten et al., 2005) são muito inquietantes, e atualmente recomendamos evitar o uso do fármaco durante a gravidez, sempre que possível.

Carbamazepina

Originalmente, a carbamazepina foi sintetizada em 1957 e introduzida no mercado europeu no início da década de 1960, como um tratamento para a epilepsia, sobretudo aquela envolvendo o lóbulo temporal. Subseqüentemente, tornou-se bastante utilizada como tratamento para o “tique doloroso” – nevralgia do trigêmeo. Sua utilização no transtorno bipolar data do início da década de 1970, quando pesquisadores japoneses relataram sua eficácia em muitos pacientes com doença maníaco-depressiva, incluindo aqueles cuja condição era refratária ao lítio. Em 1980, Ballenger e Post relataram que a carbamazepina fora eficaz em um ensaio duplo-cego cruzado nos pacientes com transtorno bipolar agudo. Desde então, muitos outros estudos controlados documentam sua efetividade na mania aguda. Kishimoto e colaboradores (1983) descreveram que ela também foi eficaz na terapia de manutenção, e uma série de estudos controlados subseqüente confirmou esse dado. Entretanto, até então, a carbamazepina nunca fora aprovada pela FDA para o tratamento de qualquer aspecto do transtorno bipolar, até que uma fórmula de liberação prolongada (ER) do medicamento (Equetro) foi liberada em 2005 para a intervenção terapêutica da mania aguda. Preferimos considerar a carbamazepina como uma escolha inicial boa, mas o valproato, o lítio ou um atípico é mais indicado para o tratamento do transtorno bipolar por causa da propensão da carbamazepina de interações farmacocinéticas.

A carbamazepina apresenta interações medicamentosas e perfil de efeito colateral que a tornam mais inconveniente para o uso e, embora bem estudada, até o momento ainda é menos examinada do que o lítio ou o valproato. Muitos pacientes que passam bem com a carbamazepina

Eficácia	Mania aguda (aprovada pela FDA apenas para Equetro) Transtorno bipolar misto, ciclagem rápida (não-aprovada pela FDA) Convulsões (aprovada pela FDA)
Efeitos colaterais	Sedação Tontura Fadiga e náuseas Ataxia
Segurança na <i>overdose</i>	Sintomas graves podem ocorrer com níveis séricos 10-20 vezes acima do normal. Os sintomas incluem náuseas, vômitos, depressão do SNC, depressão respiratória e convulsões. O controle inclui lavagem gástrica, êmese forçada e ventilação assistida.
Dosagem e administração	Para a fórmula de XR: 200 mg duas vezes ao dia, para a faixa terapêutica de 800-1.200 mg/dia. Seguidos de níveis séricos até 6-10 µg/mL.
Descontinuação	A carbamazepina não está associada à síndrome de abstinência com descontinuação rápida. Entretanto, como outros estabilizadores do humor, a descontinuação rápida está associada ao aumento do risco de recaída rápida. Nos pacientes bipolares, reduzir a dose por mais de seis meses. Nos pacientes não-bipolares, a dose pode ser reduzida em 25% a cada três dias.
Interações medicamentosas	Substâncias que podem ↑ os níveis da carbamazepina incluem: Cimetidina, ciprofloxacina, diltiazem, fluoxetina, fluvoxamina, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, suco de pomelo, INH (isoniazida), cetoconazol, antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina, troleandomicina), nefazodona, norfloxacina, prednisolona, propoxifeno, inibidores da protease (p. ex., ritonavir), ADTs, valproato, verapamil e warfarina. Substâncias cujos níveis sanguíneos ficam ↓ pela co-administração com carbamazepina incluem: Antipsicóticos atípicos, benzodiazepínicos, doxiciclina, etosuximida, fentanil, glucocorticóides, haloperidol, metadona, contraceptivos orais, fenotiazinas, fenitoína, sertralina, ADTs e teofilina.
<i>Nota:</i> SNC = sistema nervoso central; FDA = Food and Drug Administration; ADTs = antidepressivos tricíclicos; XR = liberação prolongada.	

não apresentam uma resposta adequada ao valproato ou ao lítio, e a combinação da carbamazepina com outro estabilizador do humor ou antipsicótico atípico geralmente é eficaz.

Indicações clínicas

Atualmente estão disponíveis estudos múltiplos controlados sobre o uso da carbamazepina no tratamento da mania aguda e estudos adicionais controlados do seu uso como estabilizador do humor na terapia de manutenção do transtorno bipolar. A aprovação do Equetro pela FDA para o tratamento da mania aguda e dos estados mistos foi baseada nos dados de três ensaios controlados (Owen, 2006; Weisler et al., 2006). Muitos dos estudos anteriores estão comprometidos pela utilização concomitante de neurolépticos ou outros medicamentos. Evidências clínicas suficientes justificam o uso da carbamazepina nos pacientes com transtorno bipolar, com a expectativa razoável de que um percentual em torno de 50% demonstre claramente os benefícios clínicos. Entretanto, alguns pacientes que se beneficiam da carbamazepina apresentam sintomas residuais. O medicamento pode funcionar de forma muito mais rápida do que o lítio, mas mais lentamente do que os antipsicóticos, na mania aguda.

Alguns pacientes que respondem à carbamazepina melhoram ou estabilizam com o medicamento isolado; outros passam melhor com a carbamazepina associada a outro estabilizador do humor ou antipsicótico (ver Capítulo 9). O problema significativo na avaliação do valor clínico de um medicamento como a carbamazepina, que é empregada no tratamento de pacientes psiquiátricos gravemente sintomáticos cujas intervenções terapêuticas mais padronizadas falharam, é que todos os outros agentes são raramente descontinuados antes da carbamazepina ser adicionada. Mais tarde, se o paciente passar bem, outros medicamentos preexistentes podem ou não ser reduzidos e descontinuados. Clinicamente, é difícil ter certeza de quando a carbamazepina por si só está de fato funcionando e quando a terapia anterior começou a funcionar.

Algumas evidências sugerem que a carbamazepina age melhor do que o lítio na produção da estabilidade nos pacientes bipolares com ciclagem rápida – aqueles com quatro ou mais episódios afetivos em um ano. Embora haja algumas evidências preliminares da superioridade da carbamazepina em relação ao lítio na ciclagem rápida, está claro que esse subtipo bipolar é difícil de tratar com qualquer agente. Em um estudo grande, os pacientes sem doença bipolar de ciclagem rápida apresentaram uma probabilidade maior de responder à carbamazepina isolada

do que os indivíduos com doença bipolar de ciclagem rápida (Okuma, 1993). Da mesma forma, a carbamazepina pode ser mais eficaz do que o lítio no tratamento de manutenção dos pacientes com episódios mistos ou de ciclagem rápida (Greil et al., 1998). Algumas evidências indicam que a carbamazepina é preferencialmente eficaz nos pacientes paranóicos e maníacos raivosos de forma mais grave do que naqueles maníacos com sintomas de euforia, hiperatividade, verborragia e amabilidade excessiva. Outras indicações potenciais para o fármaco incluem doença bipolar de ciclagem contínua, em que não há períodos de eutímia entre os episódios bipolares. No geral, os dados sobre os indicadores da resposta à carbamazepina são mistos.

A carbamazepina não está bem estudada no tratamento da depressão maior. Vários estudos de pequeno porte sugeriram que a carbamazepina pode ser eficaz no tratamento da depressão bipolar, especialmente quando o lítio é adicionado ao regime. Em geral, a carbamazepina não parece ser tão efetiva na depressão aguda quanto é na mania aguda. Da mesma forma, alguns relatos de casos sugerem que a carbamazepina é eficaz no tratamento do transtorno de pânico, mas há medicamentos antipânico muito melhores do que ela, e o único ensaio controlado produziu resultados negativos.

Um fator complicador na adição da carbamazepina a um antipsicótico é que ela induz as enzimas hepáticas e acelera o metabolismo de outros medicamentos. Os níveis do haloperidol são clara e significativamente reduzidos. Da mesma forma, é sabido que a carbamazepina induz o metabolismo de uma série de agentes atípicos, entre eles a olanzapina, a risperidona e a clozapina. Os níveis de outros antipsicóticos devem ser verificados antes de 2 a 4 semanas após a carbamazepina ter sido adicionada para observar se eles foram alterados. A piora em alguns pacientes (e melhora em outros) pode ser muito mais atribuída à redução do nível sanguíneo do neuroléptico do que aos efeitos diretos da carbamazepina. Similarmente, a carbamazepina pode baixar os níveis plasmáticos do ADT e de outros antidepressivos, o que torna essa combinação difícil.

Os estudos-piloto da carbamazepina demonstram alguma eficácia promissora para esse medicamento no tratamento de pacientes violentos não-psicóticos e naqueles na fase de abstinência do álcool ou de benzodiazepínico.

Um curioso estudo realizado por Cowdry e Gardner (1988) envolveu pacientes com TPB e histórias de atitudes impulsivas frequentes. Nesse estudo pequeno, duplo-cego, a carbamazepina foi significativa na redução substancial da impulsividade. Os terapeutas foram unânimes em afirmar que os pacientes estavam muito melhor. Entretanto, os próprios pacien-

tes não acharam que esse fármaco havia sido muito eficaz. No mesmo estudo, eles sentiram-se melhor – mas ficaram muito mais impulsivos – durante o uso do alprazolam. Por isso, pode haver um papel para a carbamazepina no tratamento de portadores de TPB. No entanto, o valproato também parece ser efetivo na intervenção terapêutica desses pacientes e pode ser de uso mais fácil.

Outros transtornos também podem ser caracterizados por impulsividade, acessos de agressividade e instabilidade afetiva. Os portadores de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), às vezes, apresentam essas dificuldades, e vários estudos abertos sugerem que a carbamazepina é eficaz no tratamento de alguns desses pacientes. Ela também demonstrou eficácia na abordagem dos acessos de agitação e de violência associados à demência. É possível que ela seja efetiva no diabetes insípido nefrogênico, porque aumenta a liberação da vasopressina. Infelizmente, a capacidade da carbamazepina de produzir esse aumento é bloqueada pelo lítio, o que a torna ineficaz na poliúria e na polidipsia induzidas por tal fármaco. A carbamazepina pode causar hiponatremia e intoxicação por água, mas é um efeito raro.

Dosagem e administração

Os níveis sanguíneos da carbamazepina devem ser monitorados, pelo menos, semanalmente por todo o período das primeiras oito semanas de tratamento, porque o medicamento induz as enzimas hepáticas, que aceleram o metabolismo do próprio fármaco. O nível sanguíneo estabilizado em três semanas pode reduzir um terço em seis semanas, mesmo quando a dose da carbamazepina é mantida constante. É sugerido iniciar com 100 mg (metade de um comprimido) na hora de deitar para verificar se o paciente está supersedado. Se o fármaco for bem tolerado, sua dosagem deverá ser de 100 mg duas vezes ao dia no segundo dia e depois de 200 mg duas vezes ao dia nos dias seguintes. Uma fórmula de liberação prolongada da carbamazepina, Tegretol-XR, geralmente é administrada uma vez ao dia. Os níveis séricos devem ser obtidos duas vezes na semana nas primeiras duas semanas, quando possível – sempre 12 horas após a última dose.

A dose deve ser ajustada para manter um nível sérico de 4 a 12 µg/mL. Níveis mais elevados em geral não são mais eficazes e são difíceis de alcançar por causa da indução hepática. Normalmente objetivamos níveis na faixa de 6 a 10 µg/mL. Ajustar os níveis na direção ascendente significa maior risco de efeitos colaterais. Os sinais mais comuns de níveis sanguíneos com excesso de carbamazepina são diplopia, descoorde-

nação e sedação. Geralmente a tolerância também ocorre. Administrar toda a dose diária, ou a maior parte, na hora de deitar pode ajudar a amenizar os problemas com a sedação.

A carbamazepina de ER (Equetro) normalmente é iniciada com 400 mg/dia em doses divididas, e as doses são aumentadas em 200 mg/dia até a dosagem-alvo de 600 a 1.200 mg/dia. Nos ensaios bipolares associados, a dosagem para os homens foi de 707 mg/dia. A dosagem máxima estudada foi de 1.600 mg/dia.

Efeitos colaterais

A maior preocupação com o uso clínico da carbamazepina é o perigo da agranulocitose e da anemia aplásica, condições potencialmente letais. Como o habitual com reações medicamentosas adversas muito raras e graves, estima-se que a incidência varie bastante, nesses casos de 1 em 10.000 pacientes tratados até uma estimativa mais recente de 1 em 125.000. É crescente o consenso de que o freqüente monitoramento da contagem sangüínea apresenta limitado valor para os pacientes na terapia com carbamazepina. A anemia aplásica, a trombocitopenia e a agranulocitose ocorrem tão rapidamente que seria necessário uma contagem sangüínea diária para detectá-las. Mais recentemente, alguns especialistas adotaram a posição de que contagens sangüíneas regulares são desnecessárias e que instruir o paciente e/ou pessoas relacionadas a observar os sintomas evidentes de supressão da medula óssea (p. ex., febre, machucados, sangramento, dor de garganta, petéquias) apresentam uma relação custo-benefício melhor.

A prática clínica em relação à clorpromazina, com a qual a agranulocitose pode ser mais freqüente do que com a carbamazepina, tem sido, há muito tempo, a de evitar a contagem sangüínea regular. Com a clozapina, cuja taxa de agranulocitose talvez seja de 1 a 2%, a contagem semanal é uma exigência da FDA. É óbvio que não é possível qualquer recomendação obrigatória em relação à carbamazepina. Uma solução conciliatória seria uma contagem sangüínea completa para cada nível sangüíneo do fármaco.

Depois que os pacientes iniciaram o uso da carbamazepina, um número surpreendente apresentou leucopenia relativa, com ou sem queda nos eritrócitos, durante as primeiras semanas. Aproximadamente 7% dos pacientes adultos e 12% das crianças desenvolveram leucopenias durante o uso desse agente (Sobotka et al., 1990). Indivíduos que apresentaram baixa contagem de células brancas do sangue da linha de base pareceram ter particular risco de desenvolver leucopenias significativas.

Quedas no número de leucócitos (em células/mm³) até 3.500 são comuns. Se o diferencial for normal (mais de 1.000 leucócitos polimorfonucleares) e o paciente parecer se beneficiar do tratamento, a carbamazepina poderá ser continuada. Entretanto, os pacientes de alto risco devem ser monitorados freqüentemente nos primeiros três meses de terapia. Depois de observar um número de leucócitos abaixo de 3.000 células/mm³, com certeza o médico vai solicitar a obtenção de contagem com mais freqüência. Solicitar a orientação de um hematologista é um recurso para os médicos que trabalham com fármacos como a carbamazepina e a clozapina.

Os efeitos colaterais mais comuns da carbamazepina são: sedação, fadiga, náuseas e tontura. Em doses mais elevadas, podem ficar evidentes: ataxia, diplopia, descoordenação muscular e nistagmo. A *overdose* de carbamazepina pode resultar em estupor com progressão para coma e morte.

Ocasionalmente, a carbamazepina também pode causar elevações nas enzimas hepáticas, mas a hepatotoxicidade grave é muito rara. A γ -glutamil transferase (GGT), um índice de atividade hepática, freqüentemente fica elevada (até 100%) e, em geral, não é motivo de preocupação, exceto se o nível for maior do que três vezes o normal. A carbamazepina compartilha com os ADTs a capacidade de retardar a condução cardíaca. *Rashes* com carbamazepina são um pouco mais comuns do que com outros medicamentos psiquiátricos; uma revisão estimou a incidência de 5% durante a fase inicial da terapia com carbamazepina.

Interações medicamentosas

A carbamazepina pode influenciar o metabolismo de uma série de medicamentos (Tabela 5.4), uma característica que complica sua utilização clínica. É freqüente a impossibilidade de avaliar o efeito da carbamazepina na terapia medicamentosa concomitante.

A carbamazepina é metabolizada quase que totalmente pela enzima 3A3/4 do citocromo P450 e pode ser aumentada pelos medicamentos que inibem essa enzima, incluindo a eritromicina, o cetoconazol, a fluvoxamina, a fluoxetina e os bloqueadores do canal de cálcio. Os níveis séricos da carbamazepina deverão ser monitorados intensamente quando houver o uso concomitante desses medicamentos.

Por sua vez, a carbamazepina induz o metabolismo hepático de muitos medicamentos que são metabolizados pela enzima 3A3/4 do citocromo P450, incluindo esteróides, anticoncepcionais orais, ADTs, sertralina, benzodiazepínicos e bloqueadores do canal de cálcio. Essa interação reduz os níveis séricos desses medicamentos e pode diminuir sua eficácia.

Para alguns fármacos, como os ADTs, os níveis sanguíneos podem ser monitorados. Para a maioria dos outros medicamentos, o monitoramento dos níveis séricos não ajuda. Existe pouca informação a respeito dos efeitos da carbamazepina nos níveis dos ISRSs. Há casos de falha do anticoncepcioanl oral com o uso concomitante da carbamazepina, e os pacientes poderão precisar de doses mais elevadas de benzodiazepínicos ou de antipsicóticos se ela também for empregada.

Existem alguns relatos de toxicidade do SNC associada à combinação de carbamazepina com lamotrigina (Besag et al., 1998). Os sintomas incluem tontura e diplopia e parecem estar relacionados às alterações no nível sérico da lamotrigina. Adicionar lamotrigina à carbamazepina parece mais problemático do que o contrário.

É provável que o uso da clozapina em combinação com a carbamazepina seja imprudente. Embora não esteja claro se a combinação aumenta substancialmente os riscos de leucopenias, outras opções devem ser praticadas antes do uso combinado desses dois fármacos.

Uso na gravidez

No passado, acreditava-se que a carbamazepina fosse mais segura do que os anticonvulsivantes e os estabilizadores do humor para uso durante a gravidez. Entretanto, ficou evidente que a carbamazepina está associada à ocorrência de anormalidades fetais do tipo observado com a hidantoína: um aumento na incidência de defeito craniofacial, hipoplasia das unhas, defeitos no tubo neural e retardo no desenvolvimento. Por isso, a carbamazepina deve ser descontinuada, se possível, durante o primeiro trimestre de gestação. Assim como o divalproato sódico, os suplementos de folato podem reduzir o risco de alguns dos efeitos no tubo neural produzidos pela carbamazepina.

A carbamazepina é excretada no leite materno, e as concentrações séricas nos lactentes podem ser altas, em torno de 15% do nível sérico materno (Brent e Wisner, 1998). Embora não esteja claro quais efeitos esse nível sérico tem no desenvolvimento do lactente, a amamentação deve ser desencorajada, exceto se não houver outra alternativa aceitável.

Lamotrigina

A lamotrigina já era usada há alguns anos na Europa quando foi introduzida nos EUA. Está aprovada pela FDA para indicação no tratamento das convulsões parciais complexas e generalizadas. No início da década

da de 1990, quando a lamotrigina estava começando a ser pesquisada como tratamento para o transtorno bipolar, pacientes epiléticos relataram uma melhora na sensação geral de bem-estar, independentemente do controle da convulsão. Enquanto ensaios controlados anteriores focados na mania aguda falharam em demonstrar benefícios, ensaios subsequentes do tratamento de manutenção do transtorno bipolar demonstraram que a lamotrigina retarda o tempo para um novo episódio depressivo ou maníaco. Esses ensaios levaram à aprovação da lamotrigina pela FDA em 2003, apenas como segundo medicamento, depois do lítio, para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar I, a fim de retardar o tempo de uma nova ocorrência de episódios do humor.

A lamotrigina apresenta uma série de efeitos farmacodinâmicos que podem explicar suas propriedades de estabilizador do humor. Por exemplo, quando adicionada para reduzir a liberação do glutamato, ela também parece modular a recaptação da serotonina e geralmente bloqueia a recaptação das monoaminas, incluindo a dopamina (Xie e Hagan, 1998). Independentemente da evidência de que a lamotrigina possui um perfil que pode conferir-lhe efeitos antidepressivos, além dos efeitos anticlagem, a taxa de virada parece muito baixa nos pacientes bipolares tratados com esse fármaco. De fato, ensaios-piloto de manutenção da lamotrigina no transtorno bipolar não sugeriram qualquer taxa mais elevada do que a do placebo.

Indicações clínicas

A lamotrigina é indicada para retardar o início de um novo episódio de humor no tratamento de manutenção do transtorno bipolar. Dois estudos-piloto concluídos, envolvendo mais de 500 pacientes bipolares I, revelaram evidências da eficácia da lamotrigina na terapia de manutenção. O primeiro iniciou com pacientes na fase depressiva da doença. Depois que os sintomas agudos de humor desapareceram, os pacientes foram randomizados para receber lamotrigina e placebo por 12 meses. Esses estudos demonstraram que os indivíduos que receberam lamotrigina passaram melhor por mais tempo do que aqueles que receberam placebo. O intervalo de tempo para um novo episódio de depressão ou mania foi retardado nos pacientes tratados com lamotrigina – às vezes em duas vezes – em relação ao placebo, e esse retardo foi mais pronunciado para os episódios depressivos.

A lamotrigina pode ser eficaz em outros aspectos do transtorno bipolar. Por exemplo, vários ensaios abertos sugeriram que ela é efetiva na

terapia combinada ou na monoterapia nos pacientes que não responderam aos ensaios tradicionais de lítio, geralmente em combinação com outros estabilizadores do humor (Calabrese et al., 1999a, 1999b; Fogelson e Sternbach, 1997; Koek e Yerevanian, 1998; Kotler e Matar, 1998; Kusumakar e Yatham, 1997a, 1997b). Estudos de casos sinalizam que a lamotrigina pode ser eficaz no tratamento da ciclagem rápida e dos eventos mistos do transtorno bipolar (Fatemi et al., 1997; Kusumakar e Yatham, 1977a).

Em um estudo aberto de grande porte ($N = 75$), envolvendo pacientes bipolares, Calabrese e colaboradores (1999b) relataram que 48% dos indivíduos em um episódio depressivo apresentaram melhora acentuada dos sintomas, enquanto 20% demonstraram melhora moderada. Dos pacientes em estado hipomaniaco ou maniaco, 81% apresentaram melhora significativa enquanto usavam a lamotrigina. Entretanto, em estudos controlados (cujos resultados ainda não foram publicados), a lamotrigina não demonstrou eficácia no tratamento da mania.

Existem algumas evidências de que a lamotrigina também pode ser eficaz no tratamento da depressão bipolar. Em um estudo realizado por Calabrese e colaboradores (1999b), 175 pacientes com depressão bipolar foram randomizados para 200 e 50 mg de lamotrigina e para placebo por sete semanas. Os autores observaram que a lamotrigina foi bem tolerada e efetiva em 56% do grupo que recebeu dose alta e em 48% nos grupos que receberam dose mais baixa, resultando em uma melhora acentuada nos sintomas da depressão, conforme índices da escala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. Apenas 29% dos pacientes tratados com placebo experimentaram a mesma melhora acentuada. Essas melhoras ocorreram nas primeiras três semanas do tratamento e continuaram por todo o período do estudo (sete semanas). Entretanto, em comparação com a OFC (Symbyax), a lamotrigina não foi tão eficaz na melhora da depressão bipolar aguda (Brown et al., 2006). Todavia, ela foi muito mais bem tolerada do que a OFC. Além disso, potencializar as combinações de estabilizador do humor e antidepressivo com lamotrigina também pareceu ser um pouco benéfico em relação à adição de risperidona ou inositol, segundo análise STEP-BD da depressão bipolar refratária (Nierenberg et al., 2006b). Finalmente, conforme já relatado neste capítulo, a lamotrigina também é eficaz no retardo da recorrência de depressão e mania nos pacientes bipolares. Por isso, em 2003, tornou-se o segundo medicamento aprovado para a terapia de manutenção do transtorno bipolar. Além disso, ela não está associada a uma virada significativa para mania ou hipomania.

Em um estudo cruzado de pacientes com ciclagem rápida refratária (principalmente), a lamotrigina (52% de taxa de resposta), mas não a

gabapentina (26% de taxa de resposta), foi mais eficaz do que o placebo (23% de taxa de resposta) na redução dos sintomas (Frye et al., 2000).

A evidência preliminar sugere que, além do seu potencial uso no tratamento do transtorno bipolar, a lamotrigina pode desempenhar um papel na intervenção de condições relacionadas. Relatos de casos sugerem que ela pode ser eficaz na ciclotimia, na depressão unipolar resistente, no transtorno esquizoafetivo (Erfurth et al., 1998a, 1999b) e, até mesmo, no TPB (Pinto e Akiskal, 1998).

Efeitos colaterais

A lamotrigina, quando dosada conservadoramente, parece ser bem tolerada, de modo geral, pela maioria dos pacientes. Na verdade, comparada com outras terapias de manutenção do transtorno bipolar aprovadas e disponíveis, a lamotrigina é a menos provável de estar associada ao ganho de peso (Sachs et al., 2006) ou aos efeitos colaterais cognitivos. Entretanto, uma advertência de tarja preta no PDR indica que a lamotrigina está associada a um aumento do risco de *rash* em até 10% dos pacientes. Mais preocupante é o risco de reações graves na pele, que ocorrem na proporção de 1 para 1.000 adultos e de 1 para 100 crianças. Esses *rashes* graves, que incluem a síndrome de Stevens-Johnson, podem ser fatais. Nossa recomendação geral é de que os pacientes sejam informados em relação aos riscos de *rashes*. Fornecemos aos pacientes uma relação de antígenos a serem evitados. Por exemplo, nos primeiros três meses de tratamento, recomendamos que evitem novos alimentos ou desodorantes, cosméticos, amaciantes de roupas, etc. Os pacientes também devem ser solicitados a evitar exposição excessiva ao sol no início do tratamento. Além do mais, qualquer paciente com *rash* acompanhado de sintomas sistêmicos, como febre ou desconforto na boca, olhos ou bexiga, deve ser instruído a descontinuar a lamotrigina e ir a uma unidade de tratamento emergencial para avaliação. Os indivíduos sem sintomas sistêmicos devem ser orientados a consultar um dermatologista imediatamente. O risco de *rash* parece ser potencializado quando a dose de lamotrigina é titulada muito rapidamente ou quando ela é adicionada ao valproato, que dobra o seu nível sérico. Além disso, os pacientes que desenvolvem *rash* durante o uso da lamotrigina também podem apresentar recorrência quando reestimulados com o fármaco (Buzan e Dubovsky, 1998).

Os efeitos colaterais comuns incluem (por ordem de frequência): tontura, cefaléia, visão dobrada, desequilíbrio, sedação e *rash* não-complicado. Esses sintomas ocorrem em mais de 10% dos pacientes tratados,

parecem ser dose-dependentes e podem aumentar com o tempo. Há relatos de que talvez a lamotrigina possa, por causa das suas propriedades serotoninérgicas, reduzir a libido e retardar o orgasmo tanto nos homens como nas mulheres. Não está claro se algum dos antídotos considerados para os ISRSs relatados no Capítulo 3 ajudará na disfunção sexual induzida pela lamotrigina. O ganho de peso parece menos comum com a lamotrigina do que com o lítio ou o valproato.

As *overdoses* podem ser graves e estão associadas à ingestão de 5 g ou mais de lamotrigina de uma única vez. Os sintomas de *overdose* podem incluir: *delirium*, edema periorbital, eritema generalizado, hepatite e falência renal (Briassoulis et al., 1998; Mylonakis et al., 1999). O controle da *overdose* inclui lavagem gástrica e cuidados médicos de suporte.

Dosagem e administração

Tradicionalmente, a lamotrigina é iniciada com 25 mg/dia na primeira semana, e a dose é elevada de forma típica em 25 a 50 mg a cada duas semanas. Se o paciente também usa valproato, a lamotrigina deve ser iniciada com 12,5 mg/dia e aumentada para 25 mg/dia no final da terceira semana. Depois, a dosagem deve ser aumentada no máximo em 12,5 a 25 mg a cada duas semanas. A maioria dos estudos do transtorno bipolar tem uma dosagem-alvo em torno de 200 mg/dia. Contudo, temos observado pacientes bipolares e unipolares passarem bem com dosagens de 50 a 100 mg/dia. Entretanto, a dosagem máxima para a lamotrigina pode ser mais alta, por exemplo, 500 mg/dia.

Não há uma clara associação entre os níveis séricos da lamotrigina e as respostas encontradas. Por isso, o monitoramento de rotina dos níveis séricos não é recomendado. No entanto, em uma pequena série de casos envolvendo a lamotrigina no tratamento do transtorno esquizoaletivo, os níveis séricos acima de 10 mg/mL estiveram associados a uma melhor resposta do que com níveis mais baixos.

Assim como os estabilizadores, a lamotrigina deve ser gradualmente reduzida em vez de descontinuada de forma súbita, se possível. Embora não haja síndromes de abstinência relatadas até o momento com a lamotrigina, convulsões são registradas ocasionalmente com a descontinuação repentina de qualquer anticonvulsivante.

Interações medicamentosas

Conforme observado anteriormente, as interações primárias com a lamotrigina são: a duplicação dos níveis séricos com a adição do valproato e a

redução de pelo menos 25% nos níveis séricos em associação com a carbamazepina. Da mesma forma, o fenobarbital e a primidona reduzem os níveis séricos da lamotrigina em cerca de 40%. Por isso, doses mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias com carbamazepina, primidona e fenobarbital; entretanto, a dose da lamotrigina deve ser reduzida pela metade com o valproato associado. Além disso, parece que a lamotrigina reduz os níveis séricos do valproato em torno de 25%.

Parece que o valproato aumenta os níveis da lamotrigina, em consequência, é preciso empregar uma estratégia mais conservadora de dosagem quando o paciente está sob o uso do fármaco. Um relato indicou que a sertralina aumentou substancialmente os níveis da lamotrigina, causando toxicidade por esta (Kaufman e Gerner, 1998). Suspeitou-se da inibição da sertralina pela glucuronidação da lamotrigina, e os níveis desta aumentaram em 25% exatamente com 25 mg de sertralina. Nesse momento, recomenda-se ajustar as doses iniciais e de manutenção da lamotrigina no sentido decrescente com o uso concomitante de sertralina.

A tolerabilidade ao álcool pode exacerbar a sedação associada à lamotrigina. As interações com medicamentos *over-the-counter* são desconhecidas.

Uso na gravidez

A lamotrigina é classificada na categoria C sobre teratogenicidade. Estudos com animais sugerem a possibilidade de anormalidade fetal, todavia não foram realizadas pesquisas em humanos. Assim como outros agentes, os riscos conhecidos da descontinuação do medicamento em uma gestante devem ser avaliados junto com o risco desconhecido da continuação do fármaco. Até o momento, a maioria das pacientes deve ser orientada para descontinuar o medicamento antes da concepção, se possível.

Outros anticonvulsivantes

Vários outros anticonvulsivantes tornaram-se disponíveis nos últimos anos, como o valproato, a carbamazepina e a lamotrigina, e estão sendo pesquisados no tratamento do transtorno bipolar e de outras condições psiquiátricas (Tabela 5.5). A gabapentina está bem estudada no transtorno bipolar e, de modo geral, é um tratamento benigno, embora ineficaz. Além disso, estudos preliminares estão sendo realizados sobre a oxcarbazepina, o topiramato e a tiagabina no tratamento do transtorno bipolar,

Tabela 5.5
Anticonvulsivantes novos

	Pregabalina (Lyrica)	Oxcarbazepina (Trileptal)	Gabapentina (Neurontin)	Lamotrigina (Lamictal)	Topiramato (Topamax)	Tiagabina (Gabitril)
Nível plasmático sérico, ng/mL	NA	NA	NA	NA	NA	1-234
Dosagem adulto, mg/dia	150-600	600-2.400	900-2.400 (para terapia de manutenção na epilepsia)	300-500 (para terapia de manutenção na epilepsia) 200 (para mo- noterapia do transtorno bipolar)	200-400 (para terapia de manutenção da epilepsia)	4-32
Ligação protéica	–	40% ligante	Ligação mínima (< 3%)	55% ligante	20% ligante	96% ligante
Meia-vida, horas	–	2-9	5-7	25-32	20-30	7-9

(Continua)

Tabela 5.5Anticonvulsivantes novos (*continuação*)

	Pregabalina (Lyrica)	Oxcarbazepina (Trileptal)	Gabapentina (Neurontin)	Lamotrigina (Lamictal)	Topiramato (Topamax)	Tiagabina (Gabitril)
Via metabólica	–	Enzima hepática CYP 3A	Não é expressiva- mente meta- bolizada pelo fígado	Glucuronidação/ conjugação	20% metabo- lizado hepaticamente	Oxidação/ glucuronidação
Rotas de eliminação	–	Renal (95%); fecal (5%)	Renal	Renal	Renal	Urinária (25%); fecal (63%)
Interações medicamen- tosas comuns	Sem interações medicamento- sas significa- tivas conhe- cidas; os antiácidos reduzem a absorção e a biodisponibi- lidade da pregabalina	Induz metabolismo da CYP 3A3/4 – medicamentos dependentes (mais fracos do que a carbamazepina); reduz níveis do fenobarbital, da fenitoína, dos esteróides sexuais, do haloperidol, do ácido valpróico, dos bloqueadores do canal de cálcio e de outros (ver Tabela 5.4)	Sem interações medicamentosas significativas; conhecidas; os antiácidos reduzem a biodisponibilidade da gabapentina em 20%; a cimetidina diminui a depuração renal em 13%	O valproato dobra os níveis séricos; a carbamazepina reduz os níveis séricos em 50%; a fenitoína diminui os níveis séricos em 50%	O fenobarbital reduz os níveis séricos em 40%; a carbama- zepina diminui os níveis do topiramato em 50-60%; o valproato reduz os níveis do topiramato em 15%; a fenitoína reduz os níveis do topiramato em 48%	A carbama- zepina reduz os níveis da tiagabina; a fenitoína diminui os níveis da tiagabina; a tiagabina reduz os níveis do valproato

(Continua)

Tabela 5.5Anticonvulsivantes novos (*continuação*)

	Pregabalina (Lyrica)	Oxcarbazepina (Trileptal)	Gabapentina (Neurontin)	Lamotrigina (Lamictal)	Topiramato (Topamax)	Tiagabina (Gabitril)
Efeitos adversos comuns	Sonolência, tontura, ataxia, fadiga	Tontura, sonolência, ataxia, ganho de peso	Sonolência, tontura, fadiga, ataxia	<i>Rash</i> : 1 para 10 (<i>rashes</i> graves, como a síndrome de Stevens- Johnson: 1 para 1.000), tontura, ataxia, náuseas, vômitos	Retardo psi- comotor, concentração reduzida, sonolência, fadiga, anorexia, formação de cálculo renal	Tontura, depressão, astenia, nervosismo, tremores, sonolência, déficits cognitivos
Indicação (aprovada pela FDA)	Convulsões parciais, neuralgia pós- herpética	Convulsões parciais complexas	Convulsões parciais, neuralgia pós- herpética	Convulsões parciais Terapia de manutenção do transtorno bipolar I	Epilepsia	Epilepsia

Nota: CYP = citocromo P450; FDA = Food and Drug Administration; NA = não-aplicável.

Fonte: Adaptada, em sua maior parte, do Black Book de 2002.

com resultados variados. Em contrapartida, quase não havia dados sobre os benefícios psiquiátricos de anticonvulsivantes, como etosuximida, levetiracetam e zonisamida, na época deste trabalho.

Gabapentina e pregabalina

A gabapentina (Neurontin) foi liberada nos EUA, em 1994, como tratamento auxiliar para as convulsões focais. Em modelos animais, a gabapentina demonstrou ter propriedades ansiolíticas e, como outros anticonvulsivantes, passou a ser pesquisada no tratamento do transtorno bipolar. O seu mecanismo de ação parece ser via aumento dos níveis de GABA no cérebro, mas o modo pelo qual ela realiza tal elevação ainda não foi descoberto. A gabapentina e a pregabalina são mais promissoras no tratamento dos transtornos de ansiedade do que no dos transtornos do humor. Tanto a pregabalina quanto a gabapentina são conhecidas por ligarem-se à subunidade $\alpha_2\text{-}\delta$ de um canal de cálcio voltagem-dependente no cérebro e na coluna vertebral. O resultado é a redução do fluxo do cálcio dentro do axônio durante a despolarização, o que diminui a liberação de neurotransmissores desse neurônio. A pregabalina foi aprovada no tratamento da epilepsia e de dores neuropáticas e está em revisão para a abordagem terapêutica do transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os estudos mostram que o benefício da pregabalina no TAG parece atrativo, e é provável que ela seja finalmente aprovada para esse transtorno.

Indicações clínicas

Assim como todos os anticonvulsivantes empregados na psiquiatria, exceto o divalproato sódico e a lamotrigina, a única indicação aprovada pela FDA para a gabapentina e para a pregabalina é no tratamento coadjuvante dos pacientes com convulsões parciais complexas. Ambos os medicamentos estão liberados para as condições dolorosas.

Entretanto, logo após a sua liberação, começaram a surgir relatos sobre a possível eficácia da gabapentina para uma variedade de condições psiquiátricas e não-psiquiátricas. Muitas das pesquisas psiquiátricas da gabapentina nos últimos sete anos estiveram focadas em seu papel no tratamento do transtorno bipolar. Seus perfis muito benignos de efeito colateral e de interação medicamentosa tornaram esse agente uma alternativa potencialmente atrativa sobre outros estabilizadores do humor. Entretanto, muitos dos dados sobre a gabapentina são anedóticos, e estudos mais rigorosos sugeriram que ela possui efeitos modestos como estabilizador do humor.

Vários estudos abertos, a maioria deles de pequeno porte, sugerem um papel modesto da gabapentina no transtorno bipolar. Esses estudos também indicam que, nas dosagens tradicionais de 900 a 2.700 mg/dia, ela pode ajudar na depressão bipolar, nos estados mistos, na mania e na hipomania (Letterman e Markowitz, 1999).

Os dados de estudos duplos-cegos são muito mais limitados. Um estudo no NIMH (Frye et al., 2000) examinou a eficácia da gabapentina em um grupo pequeno de pacientes com transtorno bipolar resistente ao tratamento; por mais de seis semanas, 26% dos sujeitos recebendo gabapentina, comparados com 23% daqueles recebendo placebo, responderam. Um ensaio mais recente, não-publicado, multicêntrico, da gabapentina em associação com lítio ou ácido valproílico, realizado pela Parke-Davis, demonstrou que a gabapentina não foi mais eficaz do que o placebo. Os ajustes crescentes da dose do lítio no grupo do placebo podem ter obscurecido o efeito do medicamento.

O que se pode extrair dos estudos da gabapentina até hoje é que seus efeitos como estabilizador do humor são de modestos a insignificantes. Ela pode ajudar um pouco nas fases depressiva e maníaca do transtorno bipolar e tende a ser bem tolerada. No entanto, o seu uso como monoterapia no tratamento da mania ou da ciclagem rápida não parece justificado.

O papel da gabapentina no tratamento dos transtornos de ansiedade pode ser maior do que sua ação na intervenção terapêutica do transtorno bipolar. Relatos de casos e estudos duplos-cegos sustentam a possibilidade do papel da gabapentina nos transtornos de ansiedade, especialmente na fobia social e no transtorno de pânico. Em um ensaio randomizado, controlado, Pande e colaboradores (1999) revelaram que a gabapentina, nas dosagens de 900 a 3.600 mg/dia, foi superior ao placebo no tratamento de 69 pacientes com fobia social. Entretanto, a diferença na resposta da gabapentina em relação ao placebo, julgada estatisticamente significativa, não foi drástica. Mesmo assim, a gabapentina parece ser uma opção bem tolerada para alguns pacientes com fobia social. Ela também pode ser eficaz como potencializador nos pacientes que obtêm apenas uma resposta parcial aos antidepressivos no tratamento da fobia social.

Todavia, a pregabalina é muito bem estudada nos transtornos de ansiedade mas, com base na experiência com a gabapentina, ela não está sendo analisada ativamente no transtorno bipolar. A pregabalina em dosagens variando de 300 a 600 mg/dia parece ser tão eficaz quanto um benzodiazepínico no tratamento do TAG, mas sem o risco de dependência (Frampton e Foster, 2006). Esse medicamento também está sendo pesquisado para os transtornos de ansiedade, como a fobia social.

Outra utilização psiquiátrica da gabapentina pode ser no tratamento dos transtornos do movimento induzidos pelos neurolépticos. Hardoy e colaboradores (1999) observaram que 14 entre 16 pacientes com vários transtornos do humor que apresentavam discinesia tardia melhoraram com a adição da gabapentina em dosagens acima de 900 mg/dia. Os blefarosspasmos e a discinesia mandibular pareceram melhorar com a adição da gabapentina.

Finalmente, uma série de casos sugere que a gabapentina pode ajudar a aliviar os sintomas de abstinência da cocaína e do álcool (Chatterjee e Ringold, 1999; Latterman e Markowitz, 1999; Myrick et al., 1998).

Hoje em dia, a gabapentina é normalmente usada no tratamento da dor neuropática. Vários trabalhos, incluindo estudos duplos-cegos, atestam a eficácia da gabapentina na melhora da dor associada à neuralgia do trigêmeo (Cartazana e Schacter, 1998), à neuralgia pós-herpética (Coleman e Stadel, 1999; Rowbotham, 1998) e à neuropatia diabética (Backonja et al., 1998; Gorson et al., 1999; Morello et al., 1999). Também foi sugerido que a gabapentina é efetiva na profilaxia da enxaqueca (D'Andrea et al., 1999; Lampl et al., 1999).

Efeitos colaterais

A gabapentina e a pregabalina geralmente são bem toleradas. Os efeitos colaterais mais comuns de ambos os fármacos que levam à descontinuação do tratamento são a sonolência e a tontura. A extensão desses sintomas pode ser amenizada pela administração de um percentual maior do medicamento à noite.

Outros efeitos adversos possíveis com a gabapentina e com a pregabalina incluem ataxia, tremores, náuseas, visão dupla e cefaléia. A pregabalina pode estar associada a um maior ganho de peso do que a gabapentina. Em nossa experiência, esses efeitos tendem a ser dose-dependentes, leves e controláveis. Se possível, uma dose mais baixa deve ser experimentada antes de o medicamento ser descontinuado. Normalmente, a cefaléia responde a AINEs e tende a melhorar com o tempo. Os pacientes podem ganhar peso durante o uso da gabapentina, mas, aparentemente, esse ganho é muito menor do que com a maioria dos outros potenciais estabilizadores do humor. Os efeitos colaterais sexuais parecem ser raros.

Nem a gabapentina nem a pregabalina são extensivamente metabolizadas pelo fígado, e ambas são excretadas de modo abundante na forma não-alterada. Por isso, ambos os medicamentos podem ser usados pelos pacientes com doença hepática avançada.

Nenhum suicídio concluído foi relatado até o momento com doses de gabapentina ou de pregabalina isoladas. As *overdoses* não estão tradi-

cionalmente associadas a efeitos adversos significativos diferentes da sonolência.

Dosagem e administração

Normalmente a gabapentina é iniciada com 300 mg à noite. Se tolerada, a dose pode ser aumentada para 300 mg duas vezes ao dia no dia seguinte. Para algumas condições de ansiedade, o fármaco é iniciado com 300 mg 2 ou 3 vezes ao dia. Se o paciente se queixar de sonolência e tontura excessivas, a maior parte da dose pode ser administrada à noite, até o máximo de 1.200 mg, ingeridos de uma única vez. Doses acima de 1.200 mg de uma única vez não são bem-absorvidas. Para maximizar a adesão, sugerimos estabelecer uma dose duas vezes ao dia, até 1.200 mg duas vezes ao dia. Depois disso, pode ser necessária uma dose três vezes ao dia até o máximo de 3.600 mg/dia. Alguns pacientes passam muito bem com doses na faixa de 900 a 2.400 mg/dia. Em indivíduos tratados para dor, geralmente a dosagem é de até 3.600 mg/dia.

Normalmente, a pregabalina é iniciada com 100 a 150 mg/dia divididos em doses, e ela é aumentada até o máxima de 600 mg/dia em doses divididas (2 ou 3 vezes ao dia). A dose-alvo de 300 a 600 mg/dia é a mesma para o TAG e para a epilepsia. Os pacientes com neuralgia pós-herpética e dor neuropática associada ao diabetes em geral se beneficiam com 150 a 300 mg/dia.

Interações medicamentosas

Não há interação medicamentosa grave relatada com a gabapentina ou com a pregabalina. Nenhum dos dois medicamentos parece inibir as enzimas do citocromo P450 em qualquer grau nem alterar a cinética do lítio ou de anticonvulsivantes adicionais. Os antiácidos podem reduzir a biodisponibilidade da gabapentina e da pregabalina em 20%, sendo assim, esses agentes não devem ser consumidos simultaneamente com a gabapentina. O álcool e outros depressores do SNC teoricamente podem aumentar a sonolência e os efeitos cognitivos associados à gabapentina e à pregabalina.

Uso na gravidez

A gabapentina e a pregabalina são fármacos da categoria C e seus efeitos teratogênicos na gravidez não estão bem estudados. Em ratos expostos a doses relativamente muito mais elevadas do que as mais comuns usadas nos pacientes, a gabapentina pareceu inibir a ossificação nos fetos. Defei-

tos no tubo neural não parecem triviais. Como todos os anticonvulsivantes, os riscos de descontinuar a gabapentina devem ser avaliados contra o enorme risco desconhecido de continuar o uso do medicamento durante a gestação. Sempre que possível, a gabapentina deve ser descontinuada antes da concepção ou no primeiro trimestre na maioria das pacientes, até que dados adicionais estejam disponíveis sobre a segurança do fármaco durante a gestação.

Topiramato

O topiramato foi aprovado pela FDA em 1998 e tem a qualidade única entre os estabilizadores potenciais do humor de estar associado à perda de peso mais do que ao ganho em 20 a 50% dos pacientes. Alguns relatos preliminares sugerem que o topiramato pode apresentar efeitos de estabilizador do humor como terapia coadjuvante no transtorno bipolar, na ciclotimia e no transtorno esquizoafetivo (Gorden e Price, 1999; Stephen et al., 1998). Infelizmente, nenhum dos quatro ensaios duplos-cegos demonstrou qualquer benefício do topiramato no tratamento da mania, dos estados mistos ou de qualquer outro aspecto do transtorno bipolar (Kushner et al., 2006). Ensaios abertos e séries de casos indicaram que a adição do topiramato ao estabilizador do humor-padrão pode ajudar no tratamento da ciclagem rápida e do abuso de álcool co-mórbido, bem como na agressão co-mórbida nos pacientes bipolares. O topiramato também pode ajudar nos problemas de abuso de substância independentemente do transtorno bipolar.

Talvez o uso mais freqüente do topiramato na atual prática clínica seja como anorexígeno para amenizar o ganho de peso associado a outros agentes estabilizadores do humor, como a olanzapina. Em um estudo prospectivo, a adição de topiramato à olanzapina, por um ano, parece ter aliviado o ganho de peso esperado da olanzapina (Vieta et al., 2004). Outro ensaio controlado sugeriu que pacientes com os transtornos bipolar e do comer compulsivo beneficiaram-se do acréscimo do topiramato ao lítio (Kotwal et al., 2006). Mesmo nos indivíduos não-psiquiátricos, o topiramato parece promover perda de peso em muitos pacientes. Emagrecimento de até 25 kg em seis meses foi relatado para indivíduos que iniciaram o topiramato como aditivo ao seu estabilizador do humor. Em nossa experiência, geralmente 50 mg/dia é a dosagem ideal de topiramato para auxiliar na perda de peso.

Os efeitos mais comuns do topiramato são: sonolência, parestesias, tontura, problemas de visão, anorexia e alterações cognitivas. Os efeitos

colaterais cognitivos são muito desconfortáveis, com alguns pacientes relatando problemas de embotamento ou de memória. Esses efeitos geralmente ocorrem com dosagens acima de 100 mg/dia, mas temos observado que eles persistem nos indivíduos mais idosos, mesmo com redução da dosagem de até 25 mg/dia. Os efeitos colaterais do medicamento diminuem, nesses casos, com a retirada do fármaco. A descontinuação do topiramato costuma ocorrer de forma secundária ao retardo psicomotor, a problemas de memória, à fadiga e à sedação. Existe o aumento do risco de formação de cálculo renal com esse fármaco, especialmente quando o paciente está sob dieta cetogênica e/ou usando um inibidor da anidrase carbônica. Os pacientes devem ser instruídos a beber muita água.

A acidose metabólica hiperclorêmica também é um efeito colateral teórico que não observamos. O risco de desenvolver essa condição pode ser aumentado pelo uso concomitante de inibidores da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida), pela doença renal, pela diarreia, etc. O monitoramento do bicarbonato sérico é recomendado durante o tratamento com topiramato.

Os medicamentos com os quais o topiramato interage incluem carbamazepina e valproato, que reduzem seus níveis sanguíneos em 50 e 15%, respectivamente. De modo inverso, o topiramato pode diminuir os níveis do valproato em cerca de 15%. O álcool parece potencializar a sonolência e a ataxia associadas ao topiramato.

O topiramato normalmente é usado na dosagem de 12,5 a 25 mg/dia, aumentado em 25 mg por semana. Dosagens baixas, como 50 mg/dia, são anedoticamente adicionadas aos estabilizadores do humor-padrão ou à olanzapina para neutralizar o ganho de peso associado a esses agentes. Acreditamos que essa estratégia seja eficaz na dose de 50 a 150 mg/dia. Para os efeitos do humor, a dosagem média é de 100 a 200 mg/dia, administrada em doses divididas. A dosagem máxima usual de topiramato é de 400 mg/dia.

Tiagabina

A tiagabina foi aprovada pela FDA para o tratamento da epilepsia em 1998 e parece funcionar por meio do aumento dos níveis de GABA. Tudo indica que possui propriedades ansiolíticas em modelos animais. Em uma série pequena de casos, a adição de tiagabina pareceu ajudar três pacientes com transtorno bipolar resistente ao tratamento (Kaufman e Gerner, 1998). Em outro estudo aberto da mania aguda, a tiagabina foi rapidamente metabolizada e demonstrou ser ineficaz e tolerada de forma

insatisfatória (Grunze et al., 1999b). Nessa pequena série, um paciente apresentou convulsão, provavelmente relacionada à dosagem inicial mais elevada de tiagabina. Da mesma forma, em uma série de casos abertos sobre o uso de tiagabina em transtornos bipolares refratários, ela foi tolerada de forma insatisfatória e não foi especialmente eficaz (Suppes et al., 2002). No momento, parece não haver muitas evidências que sustentem sua eficácia no tratamento agudo dos sintomas maníacos nem na terapia de manutenção do transtorno bipolar (Young et al., 2006a, 2006b).

Os efeitos colaterais mais comuns da tiagabina incluem sonolência dose-dependente, tontura, síncope e náuseas.

Normalmente, ela é iniciada na dosagem de 4 mg/dia, aumentada em 4 a 8 mg por semana. A dosagem máxima de tiagabina é de 56 mg/dia administrados em 2 ou 4 doses divididas.

Oxcarbazepina

Outro anticonvulsivante, introduzido nos EUA em 2000, é a oxcarbazepina (Trileptal). Ela é estudada na Europa há anos, e seu uso no tratamento do transtorno bipolar data, pelo menos, do início da década de 1980. Entretanto, poucos estudos examinaram sua eficácia no transtorno bipolar. Estudos controlados nas populações bipolares pediátricas não encontraram eficácia especial da oxcarbazepina (MacMillan et al., 2006; Wagner et al., 2006). Alguns estudos pequenos e relatos de casos disponíveis sugerem que a oxcarbazepina é efetiva como terapia auxiliar no tratamento da mania aguda e talvez em outros aspectos do transtorno bipolar (Emrich, 1990; Pratoomsri et al., 2006). Usamos a oxcarbazepina no tratamento de pacientes bipolares que não toleraram a carbamazepina ou com os quais nos preocupamos em relação às interações medicamentosas. Assim como com a carbamazepina, às vezes usamos a oxcarbazepina para tratar a agitação.

As vantagens primárias da oxcarbazepina sobre seu análogo químico, a carbamazepina, são que ela é mais bem tolerada, não tende a auto-induzir seu metabolismo e apresenta poucas interações medicamentosas significativas. É importante observar que a oxcarbazepina não tende a induzir discrasia sangüínea, como a anemia aplásica, que é ocasionalmente relatada com a carbamazepina.

Geralmente a oxcarbazepina é um indutor fraco da enzima 3A3/4 do citocromo P450 comparada com a carbamazepina. Além do mais, a pode conferir menor eficácia aos anticoncepcionais orais e reduzir os níveis séricos

do valproato, da fenitoína e de outros medicamentos. Por isso, é importante avisar as pacientes que estão usando contraceptivos orais de que podem precisar trocar para um anticoncepcional oral mais potente ou para o suplemento de uma pílula com método de barreira.

A maior desvantagem da oxcarbazepina é o custo. A carbamazepina genérica é muito barata, a oxcarbazepina não.

Em geral, a oxcarbazepina é iniciada com uma dose em torno de 300 mg duas vezes ao dia, aumentada gradualmente até 2.400 mg/dia. Nossa experiência é de que as dosagens de oxcarbazepina necessárias para tratar sintomas psiquiátricos são em torno de 50% mais elevadas do que aquelas para a carbamazepina.

Levetiracetam, zonisamida e etosuximida

Com a disponibilização súbita de muitos anticonvulsivantes no mercado, passou a haver um interesse no papel potencial dos agentes mais recentes nos transtornos bipolares e outras psicopatologias. O levetiracetam é o anticonvulsivante mais benigno, com um perfil de efeito colateral bom. Em doses altíssimas, alguns pacientes experimentam sonolência e fadiga, mas ele parece ser totalmente neutro em relação ao peso e não está associado a muitos tipos de efeitos colaterais cognitivos e sexuais. A dosagem de 500 mg duas vezes ao dia até 1.500 mg duas vezes ao dia é considerada eficaz em alguns relatos de caso e em um pequeno estudo aberto no tratamento da mania e da depressão, com poucos efeitos colaterais (Post et al., 2005). Entretanto, não há evidência convincente da eficácia do fármaco no transtorno bipolar neste momento, e nossa experiência clínica limitada com tal agente não é consistente com os benefícios expressivos. Da mesma forma, a zonisamida em doses de 100 a 600 mg/dia é relatada por melhorar os sintomas maníacos e depressivos como tratamento auxiliar (Ghaemi et al., 2006b). Entretanto, a zonisamida também está associada à piora dos sintomas do humor em alguns pacientes (McElroy et al., 2005). Também consideramos que, em doses 200 a 400 mg/dia, a zonisamida, como o topiramato, pode facilitar a perda de peso nos pacientes bipolares. A etosuximida também desempenha um papel como anoréxico, mas sua ação no transtorno bipolar não foi avaliada. Nenhum desses anticonvulsivantes é justificado como monoterapia de qualquer fase do transtorno bipolar até o momento, mas eles podem ser de ajuda como terapia auxiliar em alguns pacientes bipolares.

ANTIPSICÓTICOS

Os antipsicóticos há muito tempo são reconhecidos como agentes importantes no tratamento da mania aguda (ver Capítulo 4). A clorpromazina foi o segundo fármaco aprovado para a mania aguda, depois do lítio. Uma vez que os estabilizadores do humor-padrão (lítio, valproato, carbamazepina) requerem monitoramento, apresentam início de ação lento e não são de ajuda durante a fase depressiva da doença, os antipsicóticos atípicos estão sendo cada vez mais usados como estabilizadores do humor. Na verdade, o maior emprego desses agentes já é no tratamento dos transtornos do humor. A olanzapina possui mais indicações da FDA para o tratamento do transtorno bipolar do que o lítio. Ela foi aprovada há muito tempo para a mania aguda e, mais recentemente, para uso na terapia de manutenção do transtorno bipolar e no tratamento agudo da depressão bipolar (em combinação com a fluoxetina). Comparados com o lítio e com a carbamazepina, os antipsicóticos tendem a funcionar mais rapidamente no controle do excitamento, da agitação, do transtorno do pensamento e da psicose que podem acompanhar a mania aguda. Entretanto, mesmo nos contextos em que os sintomas psicóticos não estão presentes, os antipsicóticos funcionam, pelo menos, tão bem quanto o lítio na mania aguda ou talvez até melhor. Como a olanzapina, os outros agentes atípicos também são mais versáteis do que fármacos como o lítio e o valproato na abordagem de aspectos diferentes do transtorno bipolar.

A olanzapina foi aprovada pela FDA para o tratamento da mania aguda em 2000 e, em 2003, para a terapia de manutenção. Por vários anos, alguns relatos de caso sugeriram que a olanzapina é eficaz nos estados mistos (Ketter et al., 1998; Zullino e Baumann, 1999), na depressão bipolar (Weisler et al., 1997) e na mania aguda (Ravindran et al., 1997). Um estudo-piloto, duplo-cego, com 139 pacientes bipolares maníacos indicou que 48% deles responderam à olanzapina, considerando que apenas a metade desse percentual respondeu ao placebo (Tohen et al., 1999). A olanzapina foi bem tolerada por esses pacientes. Agora, existem ensaios múltiplos positivos de olanzapina também nessa condição. Há dois ensaios comparativos com valproato na mania aguda (Tohen et al., 2003a; Zajecka et al., 2002). Em ambos, a olanzapina produziu eficácia melhor, mas apenas no estudo maior (Tohen et al., 2003a) a diferença teve significância estatística. A olanzapina pareceu produzir mais efeitos colaterais. Relatos esporádicos sugerem que a olanzapina pode induzir hipomania ou mania em alguns pacientes (Lindenmayer e

Klebanov, 1998; Reeves et al., 1998). Entretanto, ficou evidente que ela e outros agentes atípicos podem não resultar na virada para mania com frequência, bem como podem desempenhar um papel na terapia de manutenção de longo prazo do transtorno bipolar. Também parece que a olanzapina isolada age melhor do que o placebo no tratamento da depressão bipolar, mas a combinação com fluoxetina é mais eficaz (Tohen et al., 2003b). No entanto, a olanzapina em combinação com um ISRS é mais efetiva do que isolada (ver Capítulo 9).

Todos os agentes antipsicóticos atuais, com exceção da clozapina, foram pesquisados em pelo menos dois estudos duplos-cegos (p. ex., Keck et al., 2003a, 2003b), que indicam que os medicamentos são eficazes no tratamento da mania aguda. A quetiapina, a ziprasidona, a risperidona e o aripiprazol estão aprovados para a abordagem terapêutica da mania aguda. Ao mesmo tempo em que a olanzapina parece ser eficaz no retardo do período para um novo episódio do humor nos pacientes bipolares I, alguns indivíduos não toleram o tratamento crônico com esse medicamento. O ganho de peso ou as preocupações metabólicas são um problema para algumas pessoas. O aripiprazol também demonstra eficácia na terapia de manutenção do transtorno bipolar e é uma alternativa para a olanzapina em alguns pacientes. Além disso, os agentes atípicos são eficazes no tratamento da depressão bipolar aguda.

A olanzapina foi o primeiro fármaco aprovado em combinação com a fluoxetina para o tratamento da depressão bipolar, e, em 2006, a quetiapina também foi liberada como monoterapia para a depressão bipolar aguda. Tanto a ziprasidona quanto o aripiprazol continuam a ser pesquisados na abordagem terapêutica da depressão bipolar, e não será surpresa se ambos os medicamentos provarem ser iguais à quetiapina e à olanzapina. Da mesma forma, praticamente todos os agentes atípicos estão sendo pesquisados na terapia de manutenção do transtorno bipolar. É evidente que os antipsicóticos atípicos desempenham um papel muito grande na intervenção do transtorno bipolar em relação aos anticonvulsivantes ou a outras classes de agentes.

Embora a clozapina seja o único medicamento atípico sem ensaios-piloto no transtorno bipolar, ela deve ser considerada no tratamento de alguns pacientes bipolares. A clozapina parece ser eficaz na abordagem de portadores de transtorno bipolar mais refratário, incluindo o subtipo de ciclagem rápida e o transtorno bipolar acompanhado de psicose (Green et al., 2000; Kimmel et al., 1994; Suppes et al., 1994). A clozapina, devido à sua toxicidade, é usada como tratamento de terceira linha no caso de falha dos agentes-padrão.

BENZODIAZEPÍNICOS

Vários benzodiazepínicos, principalmente o clonazepam e o lorazepam, são relatados como eficazes no tratamento da mania aguda. Acreditava-se, inicialmente, que o clonazepam poderia ter propriedades antimaníacas únicas entre os benzodiazepínicos. No entanto, ficou bastante claro que esse pode não ser o caso. Todos os benzodiazepínicos parecem desempenhar um papel no tratamento da hipercinesia, da agitação e da insônia associadas à mania aguda. Chouinard e colaboradores, em Montreal, realizaram grande parte do trabalho relevante com o clonazepam na mania (ver, p. ex., Chouinard et al., 1983). Relatos sugerem que o clonazepam pode ser eficaz como coadjuvante do lítio ou de neurolépticos no tratamento da mania aguda. No entanto, Bradwejn e colaboradores (1990) revelaram que o clonazepam não demonstrou ser efetivo na abordagem da mania aguda e foi inferior ao lorazepam em relação a esse aspecto. Salzman e colaboradores (1991) indicaram que o lorazepam, 2 mg intramuscular, foi tão eficaz na redução da agressão e da agitação nos pacientes psicóticos quanto o haloperidol, 5 mg intramuscular. Os efeitos do lorazepam pareceram ser independentes das suas propriedades sedativas. Ele foi mais bem tolerado do que o haloperidol. Não há evidências, até o momento, que sustentem o uso de um benzodiazepínico isolado para a terapia de manutenção do transtorno bipolar. Um estudo que usou clonazepam isolado para profilaxia foi interrompido precocemente devido ao fato de todos os pacientes envolvidos terem apresentado recaída em três meses durante a utilização do medicamento.

A experiência com o clonazepam no tratamento da mania aguda é de que ele tende a levar os pacientes maníacos a um estado sedado, cuja mania fica inalterada quando a sedação passa. Não ficamos impressionados com as propriedades antimaníacas *versus* as propriedades sedativas do clonazepam. Quando um paciente bipolar precisa de um agente para dormir, para a ansiedade ou para a catatonia, o clonazepam ou outro benzodiazepínico deve ser considerado. O clonazepam está entre os benzodiazepínicos mais caros, e sua única vantagem sobre agentes como o lorazepam talvez seja a sua meia-vida mais longa.

As doses de clonazepam tradicionalmente empregadas são de 1 a 6 mg/dia, embora dosagens muito mais elevadas tenham sido usadas nos estudos originais. As doses do lorazepam são similares, variando de 1,5 a 8 mg/dia.

Os efeitos colaterais do clonazepam e do lorazepam são aqueles de todos os benzodiazepínicos atuais: sedação, ataxia e descoordenação. Com qualquer medicamento sedativo, em casos raros, os pacientes tornam-se desinibidos e agitados. Os indivíduos com história de transtorno de défi-

cit de atenção/hiperatividade na infância podem apresentar particular risco para agitação raivosa induzida pelo sedativo. Observamos pacientes que relataram o sentimento de mais raiva depois de usar o clonazepam. Nenhum dado prospectivo desse efeito colateral potencial está disponível.

BLOQUEADORES DO CANAL DE CÁLCIO

Os bloqueadores do canal de cálcio, entre eles o verapamil, a nifedipina, o diltiazem e uma série de agentes mais novos, são empregados primariamente no tratamento de hipertensão, angina e arritmias supraventriculares. A desregulação do cálcio intracelular pode estar envolvida em alguns transtornos afetivos, e esse conceito levou Dubovsky e colaboradores a iniciar um estudo da eficácia dos bloqueadores do canal de cálcio na abordagem terapêutica de pacientes bipolares (Dubovsky et al., 1982). Desde então, vários estudos sugeriram que os bloqueadores do canal de cálcio podem ter propriedades antimaníacas. A maioria desses estudos não foi controlada e foi de pequeno porte, e a interpretação dos seus achados foi complicada pela utilização de outros medicamentos.

Não há evidências de que seja mais provável que pacientes cuja condição seja resistente ao lítio ou a anticonvulsivantes respondam aos antagonistas do canal de cálcio. Ao contrário, os indivíduos não-responsivos aos agentes-padrão parecem ser também não-responsivos aos bloqueadores do canal de cálcio. Entretanto, pode haver exemplos em que os bloqueadores do canal de cálcio sejam valorosos no tratamento de um paciente bipolar. Por exemplo, indivíduos bipolares com doenças cardiovasculares (como arritmias supraventriculares e hipertensão), que podem ser ajudados por um bloqueador do canal de cálcio, também podem ser avaliados para o efeito antimaníaco durante o uso desses medicamentos a fim de determinar se podem ser substitutos dos agentes estabilizadores do humor-padrão. Da mesma forma, um bloqueador do canal de cálcio deve ser tentado com uma gestante bipolar, porque o risco teratogênico dessa categoria de fármacos parece ser substancialmente mais baixo do que o de qualquer um dos agentes-padrão. Os efeitos colaterais mais comuns dos bloqueadores do canal de cálcio são a tontura, a cefaléia e as náuseas.

Os efeitos colaterais mais significativos, que são raros, incluem arritmias malignas, hepatotoxicidade, hipotensão grave e síncope. Os bloqueadores do canal de cálcio podem produzir hipotensão ortostática nos idosos e um efeito adicional hipotensivo quando usados com outros medicamentos anti-hipertensivos. Em doses elevadas, há alguns relatos de anergia e sonolência.

A dosagem para os bloqueadores do canal de cálcio no tratamento da doença bipolar não está bem definida. A maioria dos pesquisadores usa as doses tradicionais empregadas para as indicações cardiovasculares. O verapamil é o agente mais estudado da sua classe. A dose inicial usual no tratamento da hipertensão é de 80 mg 2 ou 3 vezes ao dia, até a dosagem máxima de 480 mg/dia. Uma estratégia alternativa é iniciar com a metade ou um comprimido inteiro de liberação lenta de 240 mg e titular a dosagem no sentido ascendente até a dose máxima, conforme a tolerabilidade. É importante monitorar a pressão arterial e a frequência cardíaca regularmente à medida que a dose é titulada. Em virtude do risco de arritmias, um ECG no início do tratamento é recomendado. Os níveis sanguíneos nunca estiveram correlacionados com a eficácia ou a toxicidade para qualquer indicação de um antagonista do canal de cálcio. Alguns pesquisadores acreditam que os perfis bioquímicos novos da nimodipina e de outras diidropiridinas podem conferir maior penetração no cérebro e maior eficácia no tratamento do transtorno bipolar. Ensaio controlados estão em curso atualmente.

Embora a combinação de estabilizadores do humor-padrão seja sustentada pela literatura nos casos complexos de doença bipolar, não há evidência substancial de que a associação de um bloqueador do canal de cálcio ao lítio ou a outros agentes seja vantajosa. Na verdade, há relatos de melhora da neurotoxicidade quando o verapamil foi acrescido ao lítio ou à carbamazepina. Em geral, parece prudente evitar essas combinações até que saibamos mais sobre os riscos e benefícios.

ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

Os ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 são os construtores dos blocos de gordura da mesma forma que os aminoácidos são os construtores das proteínas. Vários relatos nos últimos 13 anos sugerem que a doença afetiva pode estar associada a deficiências de alguns ácidos graxos ômega-3. Por exemplo, parece haver alguma correlação de maior relação entre o ácido araquidônico e o ácido eicosapentaenóico (EPA) nos pacientes mais gravemente depressivos do que naqueles menos depressivos. Outros estudos sugeriram que deve haver níveis mais baixos de ácidos graxos ômega-3 nas membranas das hemácias dos pacientes depressivos do que nos sujeitos de controle. Além disso, existe evidência limitada sugerindo que os ácidos graxos ômega-3 podem causar impacto na transdução de sinal de uma maneira análoga a do lítio. As taxas mais baixas de depressão em alguns países da Ásia podem ser decorrentes da maior quantidade de peixe consumida regularmente.

Um estudo duplo-cego relatou que a associação de ácido graxo ômega-3 suplementar aos regimes medicamentosos de pacientes bipolares melhorou seus resultados (Stoll et al., 1999). Nesse estudo, 30 indivíduos bipolares foram randomizados para suplementos de 9,6 g/dia de ômega-3 ou de azeite de oliva (como controle) por quatro semanas. Eles continuaram usando os estabilizadores do humor-padrão. Os pacientes tratados com ômega-3 vivenciaram uma remissão mais prolongada e uma resolução mais completa dos sintomas do que aqueles tratados com placebo.

Desde o estudo de Stoll, foram realizados vários ensaios controlados dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento da depressão e do transtorno bipolar. Os dados que sustentam sua eficácia na abordagem terapêutica do transtorno bipolar são mistos. Por exemplo, dois outros ensaios controlados de ácidos graxos ômega-3 (até 6 g/dia de EPA) no transtorno bipolar falharam em demonstrar benefícios (Keck et al., 2006; Post et al., 2003). Da mesma forma, na depressão unipolar, os dados sobre os ácidos graxos ômega-3 também são imprecisos. Por exemplo, alguns estudos desses ácidos na depressão perinatal (Freeman et al., 2006) e na depressão pediátrica (Nemets et al., 2006) indicaram benefícios, considerando que outros estudos controlados falharam em demonstrar qualquer vantagem na suplementação dos ácidos graxos ômega-3 em pacientes depressivos adultos (Marangell et al., 2003). A maioria dos estudos usou de 1 a 6 mg/dia de EPA, enquanto outros, o ácido docosohexaenóico (DHA). Alguns relatos mencionaram o emprego da combinação de EPA com DHA.

O papel dos suplementos de ácidos graxos ômega-3 no tratamento da doença afetiva permanece incerto. Estudos sugerem, de forma remota, um efeito mais confiável desses ácidos em alguns tipos de depressão unipolar do que na terapia de manutenção do transtorno bipolar. Entretanto, a dose correta, a duração do tratamento e a fórmula dos ácidos graxos ômega-3 permanecem indefinidas. Uma vez que esses ácidos são completamente benignos e podem ter outros benefícios para a saúde, alguns médicos os utilizam para suplementar os regimes do estabilizador do humor e do antidepressivo. Os efeitos colaterais mais comuns relatados são arrotos e hálito de peixe. Não desencorajamos os pacientes a utilizar os ácidos graxos ômega-3 como fazemos com muitos outros suplementos. Entretanto, com a evidência limitada que sustenta sua utilização, a prescrição de rotina de qualquer suplemento não parece garantida.

REFERÊNCIAS

Abou-Saleh MT: Who responds to prophylactic lithium therapy? *Br J Psychiatry* (suppl 21):20-26, 1993

- Abraham G, Delva N, Waldron J, et al: Lithium treatment: a comparison of once- and twice-daily dosing. *Acta Psychiatr Scand* 85:65-69, 1992
- Altesman R, Cole JO: Lithium therapy: a practical review, in *Psychopharmacology Update*. Edited by Cole JO. Lexington, MA, Collamore Press, 1980, pp 3-18
- Ayd F: Carbamazepine for aggression, schizophrenia and nonaffective syndromes. *Int Drug Ther Newsl* 19:9-12, 1984
- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:1831-1836, 1998 [see comments]
- Baetz M, Bowen RC: Efficiency of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry* 43:73-77, 1998
- Bahk WM, Shin YC, Woo JM, et al: Topiramate and divalproex in combination with risperidone for acute mania: a randomized open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(1):115-121, 2005
- Ballenger JC, Post RM: Carbamazepine (Tegretol) in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 137:782-790, 1980
- Barzman DH, Delbello MP: Topiramate for co-occurring bipolar disorder and disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 163(8):1451-1452, 2006
- Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, et al: Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. *J Affect Disord* 79(1-3):273-277, 2004
- Besag FM, Berry DJ, Pool E, et al: Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* 39:183-187, 1998
- Biederman J, Lemer Y, Belmaker R: Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 36:327-333, 1979
- Bowden CL: Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 56 (3, suppl):25-30, 1995
- Bowden CL, McElroy SL: History of the development of valproate for treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 56 (3, suppl):3-5, 1995
- Bowden CL, Singh V: Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta psychiatr Scand Suppl* 426:13-20, 2005
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 271:918-924, 1994 [erratum: *JAMA* 271:1830, 1994]
- Bowden CL, Calabrese JK, McElroy SL, et al: A randomized placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57:481-489, 2000
- Bradwejn J, Shriqui C, Koszycki D, et al: Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 10:403-408, 1990
- Brent NB, Wisner KL: Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. *Clin Pediatr (Phil)* 37:41-44, 1998

- Briassoulis G, Kalabalikis Po, Tamolaki M, et al: Lamotrigine childhood overdose. *Pediatr Neurol* 19:239-242, 1998
- Brown EB, McElroy SL, Keck PE Jr, et al: A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 67(7):1025-1033, 2006
- Bschor T, Bauer M: Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des* 12(23):2985-2992, 2006
- Buzan RD, Dubovsky SL: Recurrence of lamotrigine-associated rash with re-challenge (letter). *J Clin Psychiatry* 59:87, 1998
- Cade JF: Lithium salts in treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 36:349-352, 1949
- Calabrese JR, Delucchi GA: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 147:431-434, 1990
- Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, et al: Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 12 (1, suppl):53S-56S, 1992
- Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, et al: Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 13:280-283, 1993
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, et al: Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 156:1019-1023, 1999a
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 60:79-88, 1999b
- Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, et al: The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *J Manag Care Pharm* 12(4):322-330, 2006
- Carrazana EJ, Schachter SC: Alternative uses of lamotrigine and gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia (letter; comment). *Neurology* 50:1192, 1998
- Casey DE, Tracy KA, Daniel D, et al: Divalproex sodium enhances antipsychotic-induced improvement in schizophrenia, in Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, HI, 2001, p 281
- Chatterjee CR, Ringold AL: A case report of reduction in alcohol craving and protection against alcohol withdrawal by gabapentin (letter). *J Clin Psychiatry* 60:617, 1999
- Chen CK, Shiah IS, Yeh CB, et al: Combination treatment of clozapine and topiramate in resistant rapid-cycling bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 28(3):136-138, 2005
- Chouinard G, Young S, Annable L: Antimanic effects of clonazepam. *Biol Psychiatry* 18:451-466, 1983
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 271:146-150, 1994 [erratum: *JAMA* 271:1485, 1994]
- Coleman E, Stadel BY: Gabapentin for postherpetic neuralgia (letter; comment). *JAMA* 282:134-135, 1999

- Conway CR, Chibnall JT, Nelson LA, et al: An open-label trial of adjunctive oxcarbazepine for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26(1):95-97, 2006
- Coryell W; Solomon D, Leon AC, et al: Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry* 155:895-898, 1998 [see comments]
- Cowdry R, Gardner D: Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 45:111-119, 1988
- Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C, et al: Cognitive functioning in bipolar patients receiving lamotrigine: preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 26(2):178-181, 2006
- D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, et al: Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia* 19:64-66, 1999
- Davanzo B, Nikore V, Yehya N, et al: Oxcarbazepine treatment of juvenile-onset bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14(3):344-345, 2004
- Deandrea D, Walker D, Mehlmauer M, et al: Dermatological reactions to lithium: a critical review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 2:199-204, 1982
- DeBattista C, Solomon A, Arnow B, et al: The efficacy of divalproex sodium in the treatment of agitation associated with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 25(5):476-479, 2005
- Deicken RF: Verapamil treatment of bipolar depression (letter). *J Clin Psychopharmacol* 10:148-149, 1990
- Deltito JA: The effect of valproate on bipolar spectrum temperamental disorders. *J Clin Psychiatry* 54:300-304, 1993
- Delva N, Letemendia F: Lithium treatment in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry* 141:387-400, 1982
- Denicoff KD, Meglathery SB, Post RM, et al: Efficacy of carbamazepine compared with other agents: a clinical practice survey. *J Clin Psychiatry* 55:70-76, 1994
- Di Costanzo E, Schifano F: Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 83:456-459, 1991
- Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, et al: The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J Psychiatry Neurosci* 18:61-66, 1993
- Donovan SJ, Susser ES, Nunes EV, et al: Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of 10 cases. *J Clin Psychiatry* 58:12-15, 1997
- Dubovsky SL, Franks RD, Lifschitz M, et al: Effectiveness of verapamil in the treatment of manic patients. *Am J Psychiatry* 139:502-504, 1982
- Dwight MM, Keck P Jr, Stanton S, et al: Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder (letter). *Lancet* 344:544-555, 1994
- Eberle AJ: Valproate and polycystic ovaries (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:1009, 1998 [see comments]

- Emrich HM: Studies with oxcarbazepine (Trileptal) in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 5(suppl):83-88, 1990
- Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, et al: An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res* 32:261-264, 1998a
- Erfurth A, Walden J, Grunze H: Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology* 38:204-205, 1998b
- Evans RW, Gualtieri CT: Carbamazepine: a neuropsychological and psychiatric profile. *Clin Neuropharmacol* 8:221-241, 1985
- Faedda GL, Tondo DD, Baldessarini RJ: Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment of bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 50:448-455, 1993
- Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, et al: Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58:522-527, 1997
- Fogelson DL, Sternbach H: Lamotrigine treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58:271-273, 1997
- Frampton JE, Foster RH: Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs* 20(8):685-693 [discussion 694-695], 2006
- Frankenburg FR, Tohen M, Cohen BM, et al: Long-term response to carbamazepine: a retrospective review. *J Clin Psychopharmacol* 8:130-132, 1988
- Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al: Randomized dose-ranging pilot trial of omega-3 fatty acids for postpartum depression. *Acta Psychiatr Scand* 113(1):31-35, 2006
- Freeman TW, Clothier IL, Pazzaglia P, et al: A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 149:108-111, 1992
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20:607-614, 2000
- Gelenberg AJ, Carroll JA, Baudhuin MG, et al: The meaning of serum lithium levels in maintenance therapy of mood disorders: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 50 (suppl 12):17-22, 1989a
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, et al: Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 321:1489-1493, 1989b
- Geraciotti TD Jr: Valproic acid treatment of episodic explosiveness related to brain injury (letter). *J Clin Psychiatry* 55:416-417, 1994
- Gerner RH, Stanton A: Algorithm for patient management of acute manic states: lithium, valproate, or carbamazepine? *J Clin Psychopharmacol* 12 (1, suppl):57S-63S, 1992
- Ghaemi SN, Schrauwen E, Klugman J, et al: Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder: One year outcome. *J Psychiatr Pract* 12(5):300-305, 2006a
- Ghaemi SN, Zablotsky B, Filkowski MM, et al: An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 26(4):385-388, 2006b
- Giles JJ, Bannigan JG: Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des* 12(12):1531-1541, 2006

- Gitlin MJ: Lithium-induced renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol* 13:276-279, 1993
- Gitlin M: Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf* 20:231-243, 1999
- Gobbi G, Gaudreau PO, Leblanc N: Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 26(5):467-473, 2006
- Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER, et al: Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: A systematic review. *J Clin Psychiatry* 67(7):1013-24, 2006
- Goodnick PJ: Verapamil prophylaxis in pregnant women with bipolar disorder (letter). *Am J Psychiatry* 150:1560, 1993
- Goodwin FK, Jamison KR: *Manic-Depressive Illness*. New York, Oxford University Press, 1990
- Goodwin GM: Recurrence of mania after lithium withdrawal. Implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder (editorial). *Br J Psychiatry* 164:149-152, 1994
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al: A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 65:432-441, 2004
- Gordon A, Price LH: Mood stabilization and weight loss with topiramate (letter). *Am J Psychiatry* 156:968-969, 1999
- Gorsion KC, Schott C, Herman R, et al: Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:251-252, 1999
- Green AI, Tohen M, Patel JK, et al: Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 157:982-986, 2000
- Greil W, Kleindienst N, Eraro N, et al: Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18:455-460, 1998
- Grunze H, Erfurth A, Amann B, et al: Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. *J Clin Psychopharmacol* 19:303-309, 1999a
- Grunze H, Erfurth A, Marcuse A, et al: Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 60:759-762, 1999b
- Guscort R, Taylor L: Lithium prophylaxis in recurrent affective illness: efficacy, effectiveness and efficiency. *Br J Psychiatry* 164:741-746, 1994
- Hardoy MC, Hardoy MJ, Carta MG, et al: Gabapentin as a promising treatment for antipsychotic-induced movement disorders in schizoaffective and bipolar patients. *J Affect Disord* 54:315-317, 1999
- Herrmann N: Valproic acid treatment of agitation in dementia. *Can J Psychiatry* 43:69-72, 1998
- Hilty DM, Rodriguez GD, Hales RE: Intravenous valproate for rapid stabilization of agitation in neuropsychiatric disorders (letter). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10:365-366, 1998

- Himmelhoch JM, Poust RI, Mallinger AG: Adjustment of lithium dose during lithium-chlorothiazide therapy. *Clin Pharmacol Ther* 22:225-227, 1977
- Hirschman S, Dolberg OT, Stern L, et al: The use of valproic acid in the treatment of borderline personality disorder [in Hebrew]. *Harefuah* 133:205-208, 1997
- Hollander E, Allen A, Lopez RE, et al: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 62(3):199-203, 2001
- Huguelet P, Morand-Collomb S: Effect of topiramate augmentation on two patients suffering from schizophrenia or bipolar disorder with comorbid alcohol abuse. *Pharmacol Res* 52(5):392-394, 2005
- Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al: Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 329: 1383-1388, 1993
- Jacobsen PM: Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 54:229-234, 1993
- Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, et al: *Lithium Encyclopedia for Clinical Practice*, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1987
- Joffe H, Cohen LS: Presentation at the 157rd annual meeting of the American Psychiatric Association, New York City, May 1-6, 2004
- Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al: Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: a preliminary report. *Biol Psychiatry* August 31; 2006 [Epub ahead of print]
- Joffe R, Post R, Roy-Byrne P, et al: Hematological effects of carbamazepine in patients with affective illness. *Am J Psychiatry* 142:1196-1199, 1985
- Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, et al: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 320:1661-1666, 1989
- Joje RS: Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 4: 117-128, 1999
- Kaufman KR, Gerner R: Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. *Seizure* 7: 163-165, 1998
- Keck P Jr, McElroy SL, Vuckovic A, et al: Combined valproate and carbamazepine treatment of bipolar disorder. *T Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4:319-322, 1992
- Keck P Jr, McElroy SL, Tugrul KC, et al: Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 54:305-308, 1993a
- Keck PE Jr, Taylor VE, Tugrul KC, et al: Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 33:542-546, 1993b
- Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, et al: A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 160:1651-1658, 2003a
- Keck PE Jr, Versiani M, Potkins S, et al: Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 160:741-748, 2003b

- Keck PE Jr, Mintz J, McElroy SL, et al: Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentanoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 60(9):1020-1022, 2006
- Kessel JB, Verghese C, Simpson GM: Neurotoxicity related to lithium and neuroleptic combinations? A retrospective review. *J Psychiatry Neurosci* 17:28-30, 1992
- Ketter TA, Pazzaglia PJ, Post RM: Synergy of carbamazepine and valproic acid in affective illness: case report and review of the literature. *J Clin Psychopharmacol* 12:276-281, 1992
- Ketter TA, Winsberg ME, DeGolia SG, et al: Rapid efficacy of olanzapine augmentation in non psychotic bipolar mixed states. *J Clin Psychiatry* 59:83-85, 1998
- Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, et al: Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *J Clin Psychiatry* 55:91-93, 1994
- Kishimoto A, Ogura C, Hazama H, et al: Long-term prophylactic effects of carbamazepine in affective disorder. *Br J Psychiatry* 143:327-331, 1983
- Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, et al: Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 13:268-275, 1993
- Koek RJ, Yerevanian BI: Is lamotrigine effective for treatment-refractory mania? (letter). *Pharmacopsychiatry* 31:35, 1998
- Kocler M, Matar MA: Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 21:65-67, 1998
- Kotwal R, Guerdjikova A, McElroy SL, et al: Lithium augmentation of topiramate for bipolar disorder with comorbid binge eating disorder and obesity. *Hum Psychopharmacol* 21(7):425-431, 2006
- Kunik ME, Puryear L, Orengo CA, et al: The efficacy and tolerability of divalproex sodium in elderly demented patients with behavioral disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry* 13:29-34, 1998
- Kushner SF, Khan A, Lane R, et al: Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results off our double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 8(1):15-27, 2006
- Kusumakar V, Yatham LN: Lamotrigine treatment of rapid cycling bipolar disorder (letter; comment). *Am J Psychiatry* 154:1171-1172, 1997a
- Kusumakar V, Yatham LN: An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 72:145-148, 1997b
- Lambert PA, Venaud G: A comparative study of valpromide versus lithium in the treatment of affective disorders. *Nervure* 5(2):57-65, 1992
- Lampl C, Buzath A, Klinger D, et al: Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura – a pilot study. *Cephalalgia* 19:58-63, 1999
- Lenox RH, Watson DG: Lithium and the brain: a psychopharmacological strategy to a molecular basis for manic depressive illness. *Clin Chem* 40:309-314, 1994
- Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, et al: Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam vs. haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 53:47-52, 1992

- Letterman L, Markowitz JS: Gabapentin: a review of published experience in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric conditions. *Pharmacotherapy* 19:565-572, 1999
- Li PP, Young LT, Tam YK, et al: Effects of chronic lithium and carbamazepine treatment on G-protein subunit expression in rat cerebral cortex. *Biol Psychiatry* 34:162-170, 1993
- Lin YH, Liu CY, Hsiao MC: Management of atypical antipsychotic-induced weight gain in schizophrenic patients with topiramate. *Psychiatry Clin Neurosci* 59(5):613-615, 2005
- Lindenmayer JP, Klebanov R: Olanzapine-induced manic-like syndrome. *J Clin Psychiatry* 59:318-319, 1998
- Lipinski JF, Pope HD Jr: Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. *Am J Psychiatry* 139:948-949, 1982
- Loneragan ET, Cameron M, Luxenberg J: Valproic acid for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003945, 2004
- Lott AD, McElroy SL, Keys MA: Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:314-319, 1995
- MacMillan CM, Korndorfer SR, Rao S, et al: A comparison of divalproex and oxcarbazepine in aggressive youth with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract* 12(4):214-222, 2006
- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al: A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 160:996-998, 2003
- Marcotte D: Use of topiramate, a new antiepileptic, as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 50:245-251, 1998
- Marcus WL: Lithium: a review of its pharmacokinetics, health effects, and toxicology. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 13:73-79, 1994
- Massot O, Rousselle JC, Pillon MP, et al: 5-HT_{1B} receptors: a novel target for lithium: possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 21:530-541, 1999
- McCoy L, Votolato NA, Schwarzkopf SB, et al: Clinical correlates of valproate augmentation in refractory bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 5:29-33, 1993
- McElroy SL, Keck P Jr: Treatment guidelines for valproate in bipolar and schizoaffective disorders. *Can J Psychiatry* 38 (3, suppl 2):S62-S66, 1993
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr: Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol* 7:16-24, 1987
- McElroy SL, Keck PE Jr, Tugrul KC, et al: Valproate as a loading treatment in acute mania. *Neuropsychobiology* 27:146-149, 1993
- McElroy SL, Suppes T, Keck PE Jr, et al: Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. *J Clin Psychiatry* 66(5):617-624, 2005
- Mishory A, Yaroslavsky Y, Bersudsky Y, et al: Phenytoin as an antimanic anticonvulsant: a controlled study. *Am J Psychiatry* 157:463-465, 2000

- Mitchell P, Withers K, Jacobs G, et al: Combining lithium and sodium valproate for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 28:141-143, 1994
- Modell J, Lenox R, Weiner S: Inpatient clinical trial of lorazepam for the management of manic agitation. *J Clin Psychopharmacol* 5:109-113, 1985
- Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al: Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 159:1931-1937, 1999
- Mork A, Geisler A, Hollund P: Effects of lithium on second-messenger systems in the brain. *Pharmacol Toxicol* 1:4-17, 1992
- Murray JB: Lithium maintenance therapy for bipolar I patients: possible refractoriness to reinstitution after discontinuation. *Psychol Rep* 74:355-361, 1994
- Mylonakis E, Vittorio CC, Hollik DA, et al: Lamotrigine overdose presenting as anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Ann Pharmacotherapy* 33:557-559, 1999
- Myrick H, Malcolm R, Brady KT: Gabapentin treatment of alcohol withdrawal (letter). *Am J Psychiatry* 155:1632, 1998
- Nemets H, Nemets B, Apter A, et al: Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 163(6):1098-1100, 2006
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al: A comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163(9):1519-1530, 2006a
- Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al: Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 163(2):210-216, 2006b
- Nilsson A, Axelsson R: Lithium discontinuers, II: therapeutic outcome. *Acta Psychiatr Scand* 84:78-82, 1991
- Okuma T: Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 27:138-145, 1993
- Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al: Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 23:143-150, 1990
- Ontiveros A, Fontaine R: Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 17:78-80, 1992
- Owen RT: Extended-release carbamazepine for acute bipolar mania: a review. *Drugs Today (Barc)* 42(5):283-289, 2006
- Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, et al: Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 19:341-348, 1999
- Pazzaglia PJ, Post RM: Contingent tolerance and response to carbamazepine: a case study in a patient with trigeminal neuralgia and bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4:76-81, 1992
- Pazzaglia P, Post R, Ketter T, et al: Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. *Psychiatry Res* 49:257-272, 1993

- Pinto OC, Akiskal HS: Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 51:333-343, 1998
- Pope HG Jr, McElroy SL, Keck P, et al: Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 48:62-68, 1991
- Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC: Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 149:191-201, 1986
- Post RM, Uhde T, Roy-Byrne P, et al: Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 21:71-83, 1987
- Post RM, Weiss SR, Chuang DM: Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 12 (1, suppl):23S-35S, 1992
- Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, et al: An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disord* 5(5):310-319, 2003
- Post RM, Altshuler LL, Frye MA, et al: Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66(3):370-374, 2005
- Pratoomsri W, Yatham LN, Sohn CH, et al: Oxcarbazepine add-on in the treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 (suppl 5):37-42, 2005
- Pratoomsri W, Yatham LN, Bond DJ, et al: Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder: a review. *Can J Psychiatry* 51 (8):540-545, 2006
- Prettyman R: Lithium neurotoxicity at subtherapeutic serum levels (letter; comment). *Br J Psychiatry* 164:123, 1994
- Price LH, Heninger GR: Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 331:591-598, 1994
- Prien RF, Caffey EM Jr: Long-term maintenance drug therapy in recurrent affective illness: current status and issues. *Dis Nerv Syst* 38:981-992, 1977
- Prien R, Kupfer D, Mansky P, et al: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 41:1096-1104, 1984
- Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D, et al: Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. 61:173-178, 2000
- Ravindran AV, Jones BW, al-Zaid K, et al: Effective treatment of mania with olanzapine. *J Psychiatry Neurosci* 22:345-346, 1997
- Reeves RR, McBride WA, Brannon GE: Olanzapine-induced mania. *J Am Osteopath Assoc* 98:549-550, 1998
- Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:1837-1842, 1998 [see comments]
- Ruedrich S, Swales T, Fossaceca C, et al: Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability: a retrospective review. *J Intellect Disabil Res* 43:105-111, 1999
- Sachs G, Rosenbaum J, Jones L: Adjunctive clonazepam for maintenance treatment of bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 10:42-47, 1990a

Sachs GS, Weilburg JB, Rosenbaum JF: Clonazepam vs neuroleptics as adjuncts to lithium maintenance. *Psychopharmacol Bull* 26:137-143, 1990b

Sachs G, Bowden C, Calabrese JR, et al: Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 8(2):175-181, 2006

Salzman C, Solomon D, Miyawaki E, et al: Parenteral lorazepam versus parenteral haloperidol for the control of psychotic disruptive behavior. *J Clin Psychopharmacol* 52:177-180, 1991

Saxena K, Howe M, Simeonova D, et al: Divalproex sodium reduces overall aggression in youth at high risk for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(3):252-259, 2006

Schatzberg AF, DeBattista C: Phenomenology and treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 60:17-20, 1999

Schatzberg AF, DeBattista CB, DeGolia S: Valproate in the treatment of agitation associated with depression. *Psychiatr Ann* 26:1-4, 1996

Schou M: The range of clinical uses of lithium, in *Lithium in Medical Practice*. Edited by Johnson FN, Johnson S. Baltimore, MD, University Park Press, 1978

Schou M: Artistic productivity and lithium prophylaxis in manic-depressive illness. *Br J Psychiatry* 135:97-103, 1979

Schou M: Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry* 51:410-413, 1990

Sheard JH, Marini JL, Bridges CI, et al: The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 133:1409-1413, 1976

Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, et al: Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 72(3):211-218, 2005

Simhandl C, Denk E, Thau K: The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum levels and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord* 28:221-231, 1993

Small JG, Klapper MH, Milstein V, et al: Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 48:915-921, 1991

Sobotka JL, Alexander B, Cook BL: A review of carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP* 24:1214-1219, 1990

Stein DJ, Simeon D, Frenkel M, et al: An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 56:506-510, 1995

Steiner H, Petersen ML, Saxena K, et al: Divalproex sodium for the treatment of conduct disorder: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 64:1183-1191, 2003

Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ: Lamotrigine and topiramate may be a useful combination (letter). *Lancet* 351:958-959, 1998

Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al: Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 56:407-412, 1999

Stromgren LS: The combination of lithium and carbamazepine in treatment and prevention of manic-depressive disorder: a review and a case report. *Compr Psychiatry* 31:261-265, 1990

Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al: Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:1082-1088, 1991

Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al: Discontinuation of maintenance treatment in bipolar disorder; risks and implication. *Harv Rev Psychiatry* 1:131-144, 1993

Suppes T, Phillips KA, Judd CR: Clozapine treatment of non psychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 36:338-340, 1994

Suppes T, Chisholm KA, Dhavale D, et al: Tiagabine in treatment refractory bipolar disorder: a clinical case series. *Bipolar Disord* 4(5):283-289, 2002

Teratogenic effects of carbamazepine (letter). *N Engl J Med* 321:1480-1481, 1989

Tilkian AG, Schroder JS, Kao JJ, et al: The cardiovascular effects of lithium in man. *Am J Med* 61:665-670, 1976

Tohen M, Castillo J, Cole JO, et al: Thrombocytopenia associated with carbamazepine: a case series. *J Clin Psychiatry* 52:496-498, 1991 [see comments]

Tohen M, Castillo J, Pope HG Jr, et al: Concomitant use of valproate and carbamazepine in bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 14:67-70, 1994

Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al: Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 156:702-709, 1999

Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al: Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 160:1263-1271, 2003a

Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:1079-1088, 2003b

Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ: Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness. a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 104:163-172, 2001

Tupin J: Management of violent patients, in *Manual of Psychiatric Therapeutics*. Edited by Shader RI. Boston, MA, Little, Brown, 1975, pp 125-133

Uhde T, Post R, Ballenger J, et al: Carbamazepine in the treatment of neuropsychiatric disorders, in *Anticonvulsants in Affective Disorders* (Excerpta Medica International Congress Series, No 626). Edited by Emrich H, Okuma T, Muller A. Amsterdam, Excerpta Medica, 1984, pp 111-131

Valproate and carbamazepine join lithium as primary treatments for bipolar disorder [news]. *Am J Health Syst Pharm* 52:358, 361, 1995

Valproate and mood disorders: perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 12:15-685, 1992

Valproate for bipolar disorder. *Med Lett Drugs Ther* 36:74-75, 1994

Vendsborg PB, Bech P, Rafaelson OJ: Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 53:139-147, 1976

- Vieta E, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, et al: Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24:374-378, 2004
- Vinten J, Adab N, Kini A, et al: Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 64:949-954, 2005
- Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163(7):1179-1186, 2006 [erratum: *Am J Psychiatry* 163(10):1843, 2006]
- Weisler RH, Ahearn EP, Davidson JR, et al: Adjunctive use of olanzapine in mood disorders: five case reports. *Ann Clin Psychiatry* 9:259-262, 1997
- Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, et al, SPD417 Study Group: Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs* 20(3):219-231, 2006
- Wilcox JA: Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 7:33-37, 1995
- Williams AL, Katz D, Ali A, et al: Do essential fatty acids have a role in the treatment of depression? *J Affect Disord* 93(1-3):117-123, 2006
- Woodman CL, Noyes R Jr: Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 55:134-136, 1994
- Wright BA, Jarrett DB: Lithium and calcium-channel blockers: possible neurotoxicity (letter). *Biol Psychiatry* 30:635-636, 1991
- Wroblewski BA, Joseph AB, Kupfer J, et al: Effectiveness of valproic acid on destructive and aggressive behaviours in patients with acquired brain injury. *Brain Inj* 11:37-47, 1997
- Xie X, Hagan RM: Cellular and molecular actions of lamotrigine: possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 38:119-130, 1998
- Young AH, Geddes JR, Macritchie K, et al: Tiagabine in the maintenance treatment of bipolar disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005173, 2006a
- Young AH, Geddes JR, Macritchie K, et al: Tiagabine in the treatment of acute affective episodes in bipolar disorder: efficacy and acceptability. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD004694, 2006b
- Zajacka JM, Weisler R, Sachs G, et al: A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63:1148-1155, 2002
- Zarate C Jr, Tohen M, Banov MD, et al: Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 56:108-112, 1995
- Zullino D, Baumann P: Olanzapine for mixed episodes of bipolar disorder (letter). *J Psychopharmacol* 13:198, 1999

Agentes ansiolíticos

Os agentes ansiolíticos – definidos no passado como benzodiazepínicos – são os medicamentos psicotrópicos mais comumente usados. A maioria das prescrições desses medicamentos é emitida por clínicos gerais, médicos de família e obstetras. Os psiquiatras são responsáveis por menos de 20% das prescrições de ansiolíticos nos EUA, refletindo, em parte, o fato de a maioria dos pacientes ansiosos nunca procurar psiquiatras. Além disso, os ansiolíticos são prescritos para uma grande variedade de pacientes que não apresenta um transtorno primário de ansiedade – isto é, indivíduos que consultam os médicos de cuidados primários com queixas somáticas ou doença somática real.

Os agentes ansiolíticos podem ser divididos em muitas subclasses, das quais os benzodiazepínicos são os mais freqüentemente prescritos. Várias dessas subclasses de ansiolíticos (p. ex., benzodiazepínicos) incluem agentes comercializados primariamente como hipnóticos (p. ex., flurazepam). Neste manual, separamos os tratamentos farmacológicos da ansiedade daqueles da insônia. A distinção, entretanto, é mais artificial, porque quase todo medicamento sedativo ou ansiolítico pode ser usado em uma dose baixa durante o dia para a ansiedade e em uma dose similar ou mais alta para as dificuldades de dormir.

O maior grupo de ansiolíticos é o dos *barbitúricos*, que foram desenvolvidos como sedativo-hipnóticos e antiepiléticos e introduzidos no início da década de 1900. Esses medicamentos também são discutidos no capítulo sobre hipnóticos (ver Capítulo 7). O meprobamato, um derivado do *carbamato*, foi introduzido quase 60 anos depois como agente sedativo-ansiolítico. Embora o uso das duas classes – barbitúricos e carbamatos – tenha diminuído nas últimas décadas, esses fármacos ainda são mais comumente prescritos do que se pode imaginar; no final da década de 1980, o meprobamato e o fenobarbital representaram cerca de 7% do mercado de ansiolíticos.

Os benzodiazepínicos, introduzidos no início da década de 1960, mudaram de forma considerável a abordagem farmacológica para a ansiedade. Primeiramente desenvolvidos como relaxantes musculares, suas propriedades ansiolítico-hipnóticas, com ampla margem de segurança na *overdose*, e potencial de induzir a dependência física logo ficaram evidentes. A buspirona, um agonista 1_A de serotonina (5-HT_{1A}) com alguns efeitos mistos dopaminérgicos, foi liberada nos EUA em 1987 para uso na ansiedade. Seu emprego pelos psiquiatras no tratamento da ansiedade e de condições relacionadas foi menor do que sua utilização no cuidado primário e nas casas de repouso (ver seção “Buspirona”, neste capítulo; Cole e Yonkers, 1995).

Cada vez mais os anticonvulsivantes passaram a ser usados no tratamento dos estados ansiosos. Agentes como gabapentina e pregabalina podem ser alternativas ou coadjuvantes dos antidepressivos e benzodiazepínicos mais comumente usados no tratamento de alguns transtornos de ansiedade.

As abordagens farmacológicas menos usadas para a ansiedade incluem os agentes anti-histamínicos e autonômicos (p. ex., β -bloqueadores). Os primeiros possuem uma ação geral primariamente sedativa; os últimos, que são mais usados do que os anti-histamínicos, agem pelo bloqueio periférico ou central da atividade noradrenérgica e de muitas das manifestações da ansiedade (p. ex., tremores, palpitações, transpiração). Várias fenotiazinas também possuem indicações na ansiedade, embora, nos EUA, elas tenham sido menos utilizadas nos últimos anos com esse objetivo; os antipsicóticos atípicos também parecem ter efeitos ansiolíticos. Seu uso em alguns transtornos de ansiedade, como na potencialização do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) resistente ao tratamento, no transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e no transtorno de pânico está aumentando, já que esses fármacos apresentam um risco mais baixo de produzir discinesia tardia.

Muitos dos antidepressivos mais recentes (principalmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRSs] e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina [IRSNs], como a venlafaxina) são os preferidos para o tratamento de todos os tipos de transtornos de ansiedade, exceto na abordagem terapêutica da insônia. Entretanto, a mirtazapina e a trazodona são normalmente usadas como agentes hipnóticos. A clomipramina é o único antidepressivo tricíclico (ADT) que mostrou eficácia no tratamento do TOC. No entanto, todos os ISRSs também são supostamente eficazes no tratamento desse transtorno (ver seção “Transtorno obsessivo-compulsivo”, mais adiante neste capítulo). Os ISRSs e os medicamentos mais novos relacionados e não-relacionados (p. ex., gabapentina e venlafaxina) têm se tornado os principais medicamentos

usados pelos psiquiatras para o tratamento de transtornos específicos de ansiedade, considerando que os benzodiazepínicos ainda podem ser os primeiros fármacos prescritos pelos médicos de cuidados primários.

Além dessa mudança importante nos padrões de tratamento dos transtornos de ansiedade, existe um considerável interesse na terapia cognitivo-comportamental (TCC), cuja eficácia é demonstrada em estudos bem elaborados, realizados principalmente por psicólogos. Programas específicos ou semi-específicos são desenvolvidos para direcionar os sintomas e as necessidades de tratamento dos transtornos de ansiedade individuais. Quase todos esses programas, entretanto, apresentam elementos de dessensibilização, exposição e reestrutura cognitiva e expõem ao paciente novas formas de lidar com as situações reais da vida.

Em uma visão geral, os benzodiazepínicos normalmente funcionam mais rápido no alívio dos sintomas; os antidepressivos (ISRSs e agentes mais novos) produzem resultados após várias semanas; e a TCC leva três meses ou mais para apresentar melhora. Existem algumas evidências de que os pacientes que demonstram melhora durante a participação nos programas de TCC a mantêm por um período maior após o término do tratamento do que aqueles que manifestam melhora sob medicamentos (Barlow et al., 2000).

Iniciamos o capítulo discutindo o uso dos benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade generalizada e do pânico. Depois direcionamos para o uso dos antidepressivos no tratamento de outros transtornos de ansiedade, como o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), a fobia social, o TOC e o transtorno dismórfico corporal. Finalmente, debatemos o uso de outras classes de medicamentos para a ansiedade e outras condições, como a catatonia, uma síndrome unicamente responsiva a medicamentos sedativos e à eletroconvulsoterapia (ECT).

Uma vez que os ISRSs já foram considerados de maneira minuciosa no Capítulo 3, aqui eles recebem atenção com menos detalhes. Vários dos ISRSs e a venlafaxina foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para um ou mais diagnósticos específicos de ansiedade, incluindo a paroxetina para TAG, TEPT, TOC, transtorno de pânico, transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) (apenas a fórmula de liberação controlada) e fobia social; a fluoxetina para TOC, bulimia, transtorno de pânico e TDPM; a sertralina para TOC, transtorno de pânico, TDPM, fobia social e TEPT; o escitalopram para TAG; e a venlafaxina (fórmula de liberação prolongada) para TAG e fobia social. Nossa posição é: até que estudos demonstrem claramente as diferenças na eficácia entre esses medicamentos no tratamento de transtornos específicos de ansiedade, todos os ISRSs e a venlafaxina são eficazes para esses transtornos. O uso em tais condições pode precisar de ajustes, mas tais agentes se aplicam

aos transtornos específicos e a toda a classe de ISRSs, por exemplo, o uso de dosagens muito baixas (especialmente no início) em pacientes com transtorno de pânico com agorafobia; e o emprego de dosagens mais elevadas, esperando por mais tempo por uma resposta clínica nos portadores de TOC.

BENZODIAZEPÍNICOS

Indicações

Além da ansiedade, os benzodiazepínicos são indicados para tensão muscular, insônia, estados epilépticos (diazepam), epilepsia mioclônica (clonazepam), anestesia pré-operatória e abstinência de álcool. Um benzodiazepínico, a triazolobenzodiazepina alprazolam, também é indicado para a ansiedade associada à depressão (como é o lorazepam), e alguns estudos demonstram que o alprazolam também se compara com a imipramina e a fenelzina nas propriedades antipânico e antidepressiva (ver Capítulo 3). Da mesma forma, o clonazepam demonstra alguns efeitos antipânico, assim como o lorazepam.

É provável que todos os benzodiazepínicos atualmente disponíveis sejam eficazes no tratamento da ansiedade crônica e ansiedade secundária aos estresses da vida ou às condições clínicas. É possível que a definição de TAG no DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) seja restritiva em abranger todas as formas de ansiedade para as quais os benzodiazepínicos podem ser eficazes. Também é provável que existam transtornos de “ansiedade dupla”, análogos ao conceito de depressão dupla; alguns pacientes apresentam sintomas de ansiedade por toda a vida, de brandos a moderados, com períodos episódicos de piora durante os quais procuram a terapia.

O transtorno de pânico com ou sem agorafobia é uma condição crônica, flutuante; alguns pacientes experimentam episódios da doença (como episódios de depressão), enquanto outros apresentam ataques brandos, ausentes durante algumas fases da vida, e sintomas incapacitantes em outros momentos. O alprazolam é o único benzodiazepínico oficialmente considerado eficaz e bem estudado no tratamento do transtorno de pânico com ou sem agorafobia, todavia outros benzodiazepínicos também podem ser eficazes.

O TAG e o pânico são condições que geralmente acompanham outros transtornos, como a depressão maior, o TEPT e o transtorno da per-

Eficácia	Ansiedade generalizada (aprovado pela FDA) Transtorno de pânico (aprovado pela FDA para alprazolam) Insônia (aprovado pela FDA) Epilepsia (aprovado pela FDA para clonazepam) Relaxamento muscular Anestesia
Efeitos colaterais	Sedação Letargia Dependência/abstinência
Segurança na <i>overdose</i>	Seguro na <i>overdose</i> até 30 vezes em dose diária normal. Sintomas habituais de <i>overdose</i> incluem sedação, sonolência, ataxia e fala pastosa. Pode resultar em depressão respiratória em combinação com outros depressores do SNC. O tratamento inclui lavagem gástrica, vômitos forçados e ventilação assistida.
Dosagem e administração	Varia de acordo com o benzodiazepínico e a indicação; ver Tabela 6.1.
Descontinuação	Reduzir não mais do que 25% da dose total semanal depois de administração a longo prazo. A abstinência inclui insônia, agitação, ansiedade e, raramente, convulsões.
Interações medicamentosas	Depressão potencializada do SNC com etanol, barbitúricos e outros depressores do SNC. Medicamentos que ↑ os níveis triazolobenzodiazepínicos incluem: inibidores do citocromo P450 3A4, cetoconazol, fluconazol, nefazodona. Medicamentos que ↓ os níveis triazolobenzodiazepínicos incluem: carbamazepina.
Nota: SNC = sistema nervoso central; FDA = Food and Drug Administration.	

sonalidade *borderline*, bem como todos os outros transtornos específicos de ansiedade (p. ex., fobia social).

É provável que os pacientes atendidos nas unidades de cuidados primários possam demonstrar mais sintomas mistos complexos de ansiedade e depressão brandos do que os indivíduos atendidos por psiquiatras. O

já ultrapassado diagnóstico misto de ansiedade e depressão ainda deve ter reconhecimento por causa de sua prevalência, embora os sistemas recentes de diagnóstico (DSM-III-R [American Psychiatric Association, 1987] e DSM-IV [American Psychiatric Association, 1994]) não tenham endossado totalmente a condição. Esses transtornos podem explicar por que os agentes antidepressivos e os ansiolíticos costumam funcionar nos mesmos tipos de pacientes (Rickels e Schweizer, 1995).

O clonazepam tem sido relatado como acelerador da resposta nos pacientes com depressão maior tratados com fluoxetina (Smith et al., 1998), bem como nos portadores de transtorno de pânico tratados com sertralina (Goddard et al., 2001). O medicamento demonstrou um efeito calmante e compensou qualquer manifestação ansiogênica associada ao início dos ISRSs. O benzodiazepínico foi usado por breves períodos (em torno de três semanas), em doses de 0,5 a 1,5 mg na hora de dormir, e depois foi descontinuado. Essas utilizações são discutidas no Capítulo 9 (“Estratégias de potencialização para os transtornos resistentes ao tratamento”).

Efeitos farmacológicos

Nos últimos anos, tem havido uma considerável atenção ao modo de ação dos benzodiazepínicos, empenhada na identificação dos sítios receptores específicos. Esses sítios, encontrados em várias regiões do cérebro, estão acoplados aos receptores do ácido γ -aminobutírico (GABA). Parece que esse complexo receptor medeia as ações ansiolíticas, sedativas e anticonvulsivantes dos benzodiazepínicos. A localização dos receptores específicos pode estar relacionada às relativas propriedades anticonvulsivante, ansiolítica ou sedativa dos diversos benzodiazepínicos.

Alguns farmacologistas defendem a hipótese de que seja possível desenvolver novos compostos que se liguem mais especificamente a certos receptores e que ajam como agonistas parciais para produzir tranquilidade sem sedação. Essas abordagens estão sendo pesquisadas. Até aqui, os medicamentos que se ligam de forma específica ao receptor benzodiazepínico₁ (p. ex., zolpidem) não aparentam ser especialmente singulares. Agonistas parciais ou medicamentos com ligação mais específica podem reduzir de forma substancial o risco de tolerância, a dependência e os efeitos da abstinência. Infelizmente, nem os agonistas parciais nem os medicamentos com ligações mais singulares parecem ser, até o momento, diferentes dos benzodiazepínicos disponíveis.

A triazolobenzodiazepina alprazolam também parece ter efeitos nos sistemas noradrenérgicos, causando *down regulation* dos receptores β -adre-

nérgicos pós-sinápticos em camundongos tratados com reserpina, bem como aumento na atividade da proteína N nos seres humanos (a proteína que acopla o receptor pós-sináptico ao sistema energético intraneuronal). Esses efeitos podem ajudar a explicar as ações antipânico e antidepressiva moderadas do medicamento, além dos efeitos mediados pelo complexo do receptor benzodiazepínico-GABA.

O adinazolam, um medicamento relacionado, agora improvável de tornar-se disponível, parece ter efeitos mais acentuados no sistema noradrenérgico e provavelmente no serotonérgico do que o alprazolam (ver Capítulo 3). Esses (e possivelmente outros) benzodiazepínicos também podem exercer efeitos no fator de liberação da corticotropina (CRF), um peptídeo que inicia a resposta ao estresse no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), e também afetar o sistema catecolaminérgico central. Por isso, alguns benzodiazepínicos apresentam efeitos neuroquímicos extremamente complicados.

Subclasses

Normalmente, os benzodiazepínicos ansiolíticos são divididos em três subclasses, com base na estrutura: 2-ceto (clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, prazepam e o hipnótico flurazepam); 3-hidroxi (lorazepam, oxazepam e o hipnótico temazepam); e triazolo (alprazolam, adinazolam, estazolam e o hipnótico triazolam) (ver Figura 6.1 e Tabela 6.1).

As propriedades farmacocinéticas (i. e., meias-vidas) variam entre essas classes, em parte refletindo as diferenças nas formas de metabolismo do medicamento, conforme resumido na Tabela 6.2. Os medicamentos 2-ceto e seus metabólitos ativos são oxidados no fígado, e, por isso, esse processo é relativamente lento; sendo assim, esses compostos possuem meias-vidas algo longas. Por exemplo, a meia-vida do diazepam é de aproximadamente 40 horas. Um metabólito ativo (desmetildiazepam) possui uma meia-vida mais longa (em torno de 60 horas). Além disso, em virtude de o desmetildiazepam ser, mais adiante, metabolizado para oxazepam, que também é ativo como um ansiolítico (Tabela 6.1), o diazepam produz efeitos sedativos e ansiolíticos em uma faixa abrangente. A meia-vida do clonazepam é de aproximadamente 40 horas. Muitos dos fármacos 2-ceto comercializados são pró-medicamentos – eles são por si só inativos, mas eventualmente formam metabólitos ativos. Por isso, o prazepam, o clorazepato e o halazepam são meros precursores do desmetildiazepam, como o diazepam. As diferenças entre esses compostos

2-ceto específicos recaem nas taxas de absorção e nos metabólitos ativos específicos formados.

Em contraste, os compostos 3-hidroxi são metabolizados via conjugação direta com um radical glucuronida, um processo mais rápido do que a oxidação que não envolve a formação de metabólitos ativos. Os dois exemplos mais importantes dessa subclasse são o oxazepam e o lorazepam, que possuem meias-vidas consideravelmente mais curtas (9 e 14 horas, respectivamente) do que suas contrapartes 2-ceto. Similarmente, o hipnótico temazepam hipnótico possui uma meia-vida (8 horas) muito mais curta do que o flurazepam.

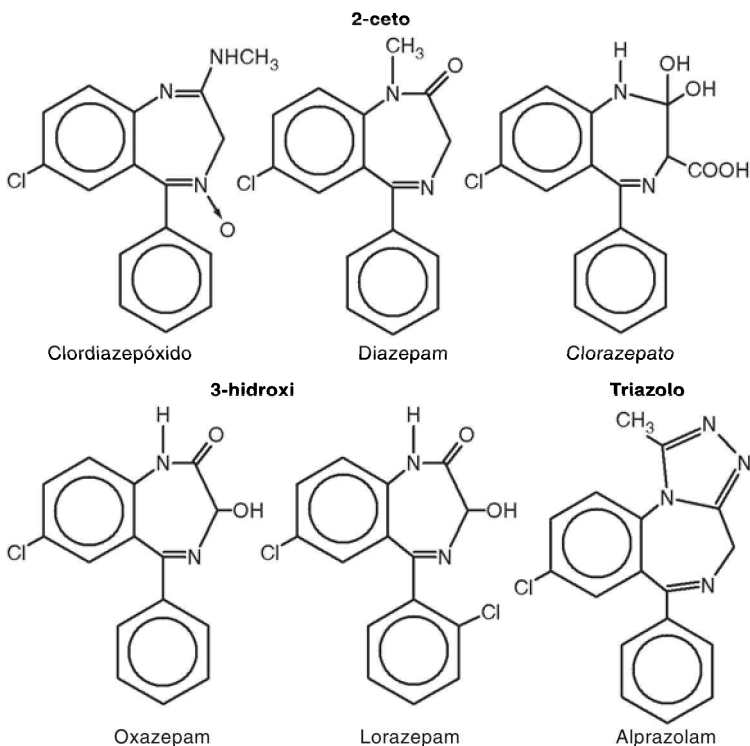


Figura 6.1 Estruturas químicas dos benzodiazepínicos ansiolíticos.

Tabela 6.1

Benzodiazepínicos: nomes, forma farmacêutica e concentrações e variação de dosagem ansiolítica

Nome genérico	Nome comercial ^a	Forma farmacêutica e concentrações	Variação de dosagem ansiolítica (mg/dia) ^b
2-Ceto			
Clordiazepóxido	Librium	Cápsulas: 5, 10, 25 mg Pó para injeção: ampola de 10 mg com 2 mL de diluente	15-40 50-100 IM
Clorazepato	Tranxene Tranxene-SD (dose única)	Comprimidos: 3,75, 7,5, 15 mg Comprimidos: 11,25, 22,5 mg	15-40
Diazepam	Valium	Comprimidos: 2, 5, 10 mg Solução oral: 5 mg/5 mL (30 mL) Injeção: 5 mg/mL seringa pré-preenchida de 2 mL; ampolas de 2 mL; frascos de 1, 2, 10 mL	11,25-45 5-40
Clonazepam	Klonopin	Comprimidos: 0,5, 1, 2 mg Comprimidos: 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2 mg	
3-Hidroxi			
Lorazepam	Ativan	Comprimidos: 0,5, 1, 2 mg Solução oral: 2 mg/mL (30 mL) Injeção: 2, 4 mg/mL (tanto em seringa pré-preenchida de 1 mL quanto frasco de dose única e frasco com multidoses de 10 mL)	1-6 1-2
Oxazepam	Serax	Cápsulas: 10, 15, 30 mg	15-120
Triazolo			
Alprazolam	Xanax	Comprimidos: 0,25, 0,5, 1, 2 mg Comprimidos solúveis: 0,25, 0,5, 1, 2 mg Solução oral: 1 mg/mL (30 mL)	1-4
Alprazolam XR	Xanax XR	1, 2, 3 mg	

^aExceto para Tranxene-SD, benzodiazepínicos disponíveis na forma genérica.^bVariações aproximadas de doses. Alguns pacientes requerem doses mais altas; outros podem responder a dosagens abaixo da variação.

Tabela 6.2

Benzodiazepínicos: absorção e farmacocinética

Nome genérico	Absorção oral	Principais componentes ativos	Meias-vidas aproximadas (horas) ^a
2-Ceto			
Clordiazepóxido	Intermediária	Clordiazepóxido	20
		Desmetilclordiazepóxido	30
		Demoxepam	Desconhecido
		Desmetildiazepam	60
Clorazepato	Rápida	Desmetildiazepam	60
Diazepam	Rápida	Diazepam	40
		Desmetildiazepam	60
		Metiloxazepam	10
Halazepam	Intermediária	Desmetildiazepam	60
Prazepam	Lenta	Desmetildiazepam	60
3-Hidroxi			
Lorazepam	Intermediária	Lorazepam	14
Oxazepam	De lenta a intermediária	Oxazepam	9
Triazolo			
Alprazolam	Intermediária	Alprazolam	14
Alprazolam XR			

^aCom base nas variações das meias-vidas relatadas para voluntários jovens psiquiátrica e fisicamente saudáveis.

Os compostos triazolo também são oxidados; entretanto, parecem ter metabólitos ativos mais limitados, resultando em meias-vidas relativamente mais curtas. A meia-vida do alprazolam é de cerca de 14 horas; do adinazolam, de duas horas; e do *N*-desmetiladinazolam (metabólito ativo do adinazolam), de quatro horas; a meia-vida do hipnótico triazolam é de 3 a 4 horas.

As propriedades farmacocinéticas dos benzodiazepínicos, que são oxidados no fígado, podem ser afetadas por outros medicamentos. É importante observar que a nefazodona, a fluoxetina, a fluvoxamina, a sertralina, a cimetidina (Tagamet) e as pílulas anticoncepcionais inibem as enzimas oxidativas do fígado 3A3/4 do citocromo P450, tornando lenta a degradação dos compostos 2-ceto e triazolo. Os médicos devem lembrar

disso ao tratar pacientes ansiosos que também estejam usando esses fármacos. Os efeitos da fluoxetina no metabolismo do alprazolam não aparentam ser clinicamente significativos.

Outras diferenças entre os benzodiazepínicos estão em suas taxas de absorção e de distribuição. Por exemplo, embora o prazepam e o clorazepato sejam similares na estrutura e ambos sejam pró-medicamentos do desmetildiazepam, os dois diferem em termos de processos metabólicos necessários para a absorção e, por isso, nas taxas em que aparecem no sangue (Tabela 6.2). O clorazepato e o diazepam são velozmente absorvidos e produzem picos plasmáticos mais rápido do que o prazepam, cuja absorção é mediada em processos mais lentos. A conversão do halazepam para desmetildiazepam é ainda mais lenta. As propriedades lipofílicas e hidrofílicas desses fármacos também variam, resultando em diferenças acentuadas em relação à rapidez com que funcionam e à duração desse funcionamento. Os medicamentos que são mais lipofílicos (p. ex., diazepam) entram no cérebro mais rapidamente, “ligando” o efeito de forma imediata, mas “desligando” o efeito também mais rapidamente, na medida em que eles desaparecem na gordura corporal. Os compostos menos lipofílicos (p. ex., lorazepam) produzem efeitos clínicos mais lentos, mas podem fornecer um alívio mais sustentado. Essas propriedades são extremamente independentes da farmacocinética. Alguns medicamentos com meias-vidas longas (p. ex., diazepam) também podem ser altamente lipofílicos, produzindo alívio rápido, mas por períodos mais curtos que o previsto analisando-se apenas os dados da meia-vida. Em oposição, o lorazepam é menos lipofílico, fazendo e deixando de fazer efeito de forma mais lenta, fornecendo efeitos potencialmente mais sustentados, independentemente da sua meia-vida mais curta, comparada à meia-vida do diazepam. Resumindo, as farmacocinéticas tradicionais da meia-vida podem ser enganosas e fornecer apenas uma parte do processo de funcionamento dos medicamentos.

Além disso, os pesquisadores começaram a dar mais atenção à afinidade relativa do receptor, uma propriedade que pode desempenhar um papel mais importante do que se imaginava na determinação da duração da ação. Os benzodiazepínicos de alta potência, como o lorazepam e o alprazolam, podem ter esse receptor de alta afinidade, e os sintomas de abstinência podem ser muito mais intensos do que o esperado a partir de verificações de outras variáveis, como as meias-vidas. É interessante observar que o oxazepam, que é similar na solubilidade lipídica e na meia-vida ao lorazepam, parece produzir menos sintomas de abstinência. Essa posição é defendida por Lader (1982), do Reino Unido, de forma mais eloquente. Infelizmente, há poucos dados para confirmar ou refutar tal afirmação.

Embora diversos benzodiazepínicos estejam disponíveis para uso parenteral (ver Tabela 6.1), existe uma grande variabilidade nas propriedades de absorção desses compostos quando administrados por via intramuscular. Por exemplo, o lorazepam é absorvido algo mais rápido quando administrado por essa via. Entretanto, o clordiazepóxido e o diazepam são absorvidos lentamente. O lorazepam tornou-se muito popular como tratamento auxiliar na agitação de pacientes psicóticos agudos e, em geral, alivia o estupor catatônico e depressivo. As fórmulas de concentrado oral de alguns benzodiazepínicos, como o diazepam, o lorazepam e o alprazolam, estão disponíveis nos EUA. Além disso, os comprimidos de lorazepam e clonazepam são administrados sublingualmente em algumas situações nas unidades de tratamento de emergência para promover a absorção rápida do medicamento através da mucosa oral. O clonazepam está disponível como um comprimido sublingual de desintegração rápida, e alguns pacientes ansiosos ou aqueles com pânico acham tal apresentação eficaz. Em um estudo, o alprazolam administrado como *spray* nasal no início dos ataques de pânico demonstrou eficácia em sua absorção. De acordo com nosso conhecimento, essa via de administração ainda não foi estudada o suficiente.

Dosagem e administração

A eficácia dos benzodiazepínicos no tratamento de pacientes com ansiedade sintomática ou transtornos de ansiedade diagnosticáveis foi estabelecida em estudos duplos-cegos, randomizados, comparados com placebo. Ao tratar um paciente com TAG, o médico deverá iniciar com um benzodiazepínico (p. ex., diazepam na dose aproximada de 2 mg três vezes ao dia, com incrementos conforme a necessidade até uma dose máxima diária regular de 40 mg). Uma dosagem média de diazepam para o TAG é de 15 a 20 mg/dia. O clordiazepóxido tem uma variação de dosagem muito mais ampla: a dose inicial recomendada é de 5 a 10 mg via oral três vezes ao dia, com uma dosagem máxima de 60 mg/dia para a ansiedade. A dosagem do clordiazepóxido para a abstinência aguda de álcool é muito mais alta: 50 a 200 mg/dia. Geralmente, os médicos prescrevem clordiazepóxido de 25 mg a cada 1 a 2 horas até que aconteça o alívio sintomático ou a sedação, até a dosagem máxima de 200 mg/dia. Para o lorazepam, a dose inicial é de 0,5 mg três vezes ao dia, com titulação ascendente, conforme a necessidade, até 6 mg/dia. As doses diárias mais elevadas estão aprovadas, mas são frequentemente associadas à sedação intensa. As variações da dosagem para os benzodiazepínicos ansiolíticos estão relacionadas na Tabela 6.1.

O clonazepam geralmente é iniciado com 0,5 a 1 mg/dia. As doses até 4 mg/dia são, às vezes, necessárias para controlar os ataques de pânico, mas a maioria dos pacientes responde bem com 1 a 2 mg/dia. Os comprimidos de clonazepam também podem ser administrados em doses pequenas, como 0,125 mg, para tratar um ataque agudo de pânico. O regime ideal de dosagem, entretanto, evita os ataques de pânico e a necessidade de usar os comprimidos sublinguais. O clonazepam, como os outros benzodiazepínicos, funciona mais rápido do que os antidepressivos. Em geral o transtorno de pânico é abordado nas primeiras 4 a 6 semanas com um benzodiazepínico, como o clonazepam, enquanto simultaneamente é iniciado um antidepressivo. Estudos sugerem que a adição de clonazepam a um ISRS acelera os efeitos do tratamento no transtorno de pânico (Pollack et al., 2003).

O uso do alprazolam em pacientes com transtorno de pânico em geral requer doses mais elevadas do que aquelas usadas no TAG. Atualmente, o alprazolam está aprovado nas doses de até 10 mg/dia, mas normalmente 4 a 5 mg/dia ou menos é a dosagem empregada. Em nossos estudos anteriores da depressão, usamos regime de doses muito mais altas, mas ficamos impressionados com o fato de os pacientes, de modo geral, não terem precisado de mais que 4 mg/dia para a resposta, e alguns terem ficado superados com 2 a 3 mg/dia. Em virtude da preocupação com a dependência, esse medicamento deve ser empregado na dose eficaz mais baixa possível. Estudos controlados, com dose fixa, evidenciaram que os níveis sanguíneos do alprazolam na faixa de 20 a 40 ng/mL são excelentes para a melhora nos portadores de transtorno de pânico. Em níveis plasmáticos mais elevados (40 a 60 ng/mL), alguns pacientes podem melhorar, mas os efeitos colaterais do tipo sedativo e a ataxia aumentam (Greenblatt et al., 1993). O alprazolam está disponível na fórmula de liberação prolongada (XR*) para doses 1 ou 2 vezes ao dia (Glue et al., 2006). Normalmente, a fórmula XR possibilita a dose uma vez ao dia e pode mitigar alguns dos efeitos de abstinência associados às doses faltantes. Entretanto, o alprazolam XR ainda pode resultar em sintomas de abstinência. Várias companhias de biotecnologia iniciaram a tentativa de desenvolver fórmulas de absorção mais rápida e de ação mais prolongada.

A dose inicial do alprazolam no TAG e no transtorno de pânico deve ser 1,5 mg/dia ou menos, em doses divididas, com aumento gradual na dosagem conforme tolerado pelo paciente. No tratamento de portadores do transtorno de pânico, a dose do alprazolam pode ser aumentada a fim

* N. de R.T.: Não disponível no Brasil.

de bloquear não apenas os ataques de pânico, mas também a ansiedade antecipatória. Normalmente, isso requer doses mais elevadas (4 a 5 mg/dia) nas primeiras seis ou mais semanas. Embora o alprazolam tenha propriedades antipânico singulares, os relatos subseqüentes indicam que o lorazepam, o clonazepam e o diazepam podem ser eficazes na melhora ou prevenção dos sintomas de pânico. O clonazepam é usado na dosagem de 1 a 3 mg/dia.

Embora seja provável que os ADTs, os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e os ISRSs sejam tão eficazes quanto o alprazolam no tratamento dos pacientes com transtorno de pânico com agorafobia, apenas os benzodiazepínicos produzem alívio rápido; os outros grupos de medicamentos precisam de 4 a 6 semanas, comparados com uma semana ou menos para o alprazolam. Com os antidepressivos mais convencionais, muitos indivíduos desistem do tratamento por causa dos efeitos colaterais, e acredita-se que algumas pessoas com pânico sejam mais sensíveis aos efeitos colaterais dos medicamentos antidepressivos do que os pacientes deprimidos. Nos indivíduos com surtos ocasionais de ansiedade moderada, ocorrendo apenas a cada poucos dias ou semanas, os benzodiazepínicos são preferíveis aos antidepressivos de manutenção, já que funcionam como medicamento ocasional, usado de acordo com a necessidade. A capacidade do diazepam de agir de forma rápida sem sedação prolongada torna-o especialmente útil em tais situações, no caso de pacientes que não apresentam tendência para o abuso de medicamento. É claro que outros benzodiazepínicos também podem ser empregados dessa maneira. A taxa de absorção lenta do oxazepam aumenta a preocupação em relação à sua utilidade como um medicamento ocasional. Entretanto, a aceitação dos pacientes ao oxazepam é muito boa, e sua pouca probabilidade de abuso torna-o uma escolha aceitável para alguns indivíduos.

Nos pacientes com histórias de determinado tipo de transtorno de pânico com agorafobia de longa duração, a terapia com alprazolam, durante 6 e 18 meses, foi estudada em termos de taxas de recaída/recorrência depois que o alprazolam foi reduzido e retirado; o período mais longo esteve associado a alívio sintomático (Ballenger et al., 1993).

Uma área de debate importante é o tempo de uso desses medicamentos em pacientes com ansiedade significativa. Para os indivíduos cuja ansiedade é muito aguda e relacionada a estressores específicos, o emprego desses agentes deve objetivar a redução dos sintomas agudos, e, nesse caso, o uso prolongado, além de 1 a 2 semanas, geralmente não é necessário ou recomendado. Nos pacientes cujos sintomas de ansiedade duram vários meses ou mais, recomendamos o tratamento por 4 a 6 se-

manas com doses que produzam alívio, depois a redução da dosagem até o mínimo necessário para a manutenção pelos próximos meses, seguida da descontinuação assim que possível. Os pacientes que satisfazem os critérios do DSM-IV-TR para o TAG apresentam, por definição, uma condição mais crônica e precisam de um tratamento mais prolongado (p. ex., 4 a 6 meses ou mais) antes que a descontinuação seja tentada. Para esses indivíduos, os ISRSs são os agentes preferenciais para uso inicial. Infelizmente, os psiquiatras em geral avaliam os pacientes com histórias compatíveis com TAG pela primeira vez somente após eles estarem usando benzodiazepínicos receitados por outros médicos há anos; muitos dos pacientes que obtêm alívio com esses medicamentos recaem quando eles são descontinuados. Além do mais, em virtude de muitos pacientes passar bem por longos períodos com doses razoáveis, o médico fica diante de uma decisão difícil: por quanto tempo manter o uso do benzodiazepínico. Esse dilema é intensificado pela observação de que a tolerância pode se desenvolver para alguns efeitos dos benzodiazepínicos (p. ex., hipnótico), sugerindo que o alívio aparente experimentado pelos pacientes pode refletir um efeito psicológico não-específico.

Embora possa ocorrer a tolerância, acreditamos que a maioria dos pacientes não a desenvolve, mas está ainda respondendo. Baseamos essa observação no número de pacientes que tratamos ao longo dos anos, os quais passam bem com determinada dose diária de benzodiazepínico e que não aumentam a mesma por conta própria. Dados de estudos de longo prazo do alprazolam indicam que os pacientes com pânico não aumentam suas doses diárias, na verdade, frequentemente as diminuem ao longo do tempo. Não parece haver perda da eficácia do alprazolam nos pacientes depois de um ano. A nossa impressão é que modelos animais e humanos de tolerância podem não ser totalmente aplicáveis para a ansiedade crônica por si só. Além disso, tais modelos enfatizam a auto-administração de um medicamento ou uma ataxia induzida pelo fármaco produzida em espécimes “normais”, mas não levam totalmente em conta o estado biológico e clínico do paciente ansioso. Se possível, o médico deve tentar reduzir gradualmente os benzodiazepínicos, usando a psicoterapia, a terapia comportamental ou farmacoterapias para ajudar os pacientes a lidar com sua ansiedade (ver a subseção “Descontinuação”, mais adiante neste capítulo). Alguns pacientes, entretanto, podem ter de continuar a terapia com benzodiazepínico. Associar um ISRS com um benzodiazepínico por várias semanas, na esperança de que o paciente se sinta mais aliviado em relação aos sintomas, antes de reduzir o benzodiazepínico, pode ser uma estratégia útil, mas não foi sistematicamente estudada.

Os efeitos verdadeiramente prejudiciais a longo prazo dos benzodiazepínicos não foram descritos de forma convincente. Por exemplo, Lader (1982) relatou anormalidades na tomografia computadorizada (TC) em uma série de pacientes que haviam usado benzodiazepínicos por um longo tempo. No entanto, essas observações podem ser interpretadas como indícios de que esses medicamentos produzem alterações orgânicas ou estruturais no tecido cerebral (como o uso crônico do álcool produz), uma explicação igualmente aceitável é que alguns pacientes ansiosos, que precisam de tratamento crônico com benzodiazepínicos, podem apresentar condições neuropsiquiátricas evidenciadas pelas anormalidades na TC. Um estudo realizado por Lucki e colaboradores (1986) com pacientes em tratamento de longo prazo com benzodiazepínicos não demonstrou deficiência cognitiva permanente significativa nos testes psicométricos. O estudo controlado mais recente nessa área não encontrou efeitos cognitivos significativos de longo prazo para o alprazolam XR nos pacientes com pânico (Gladsjo et al., 2001). No entanto, alguns pesquisadores acreditam que tal deficiência possa ocorrer, especialmente nos idosos. Com certeza pacientes geriátricos sob uso de benzodiazepínicos de ação prolongada (ou antidepressivos) possuem um maior risco de cair, sofrendo fraturas pélvicas.

Os benzodiazepínicos viciam? Eles produzem sintomas de abstinência? Estudos em animais indicam que os benzodiazepínicos podem reforçar o uso e produzir dependência física e tolerância. Dados disponíveis de uma pesquisa e de uma unidade de tratamento sugerem que os benzodiazepínicos são raramente procurados depois ou desejados como a heroína e a cocaína são. Além disso, são usados como parte de um modelo de abuso de polissubstâncias para modular os efeitos das substâncias primárias de abuso (p. ex., cocaína) ou como medicamento reserva quando fármacos que produzem euforia não estão disponíveis.

Os fatores de risco para o abuso de benzodiazepínicos incluem uma história de abuso de álcool ou de outra substância e a presença de transtorno da personalidade. Nos pacientes com história de abuso de substâncias, os benzodiazepínicos, de modo geral, não devem ser prescritos rotineiramente. Entretanto, em alguns usuários recreativos de drogas ansiosos, eles podem ser usados, especialmente se ensaios com outros agentes não foram bem-sucedidos. Nos pacientes com transtorno de eixo II, os benzodiazepínicos devem ser administrados apenas se necessário e por períodos breves, em doses baixas. A dependência de benzodiazepínicos é, sobretudo, ou pelo menos parcialmente, um problema iatrogênico em que os pacientes recebem o medicamento dos médicos por razões legítimas, mas podem mais tarde usá-lo por um período muito maior e em

dosagem bem mais elevada. O tempo adequado de tratamento com esses medicamentos deve ser analisado antes da sua prescrição, e ensaios de longo prazo devem ser monitorados com cuidado.

Em virtude do atual clima médico-legal e da existência de especialistas e conselhos médicos destinados ao “calvinismo farmacológico”, os médicos que planejam recomendar que pacientes, especialmente aqueles com história passada de abuso de substâncias, continuem consumindo benzodiazepínicos por longo tempo devem procurar uma consultoria externa para auxiliá-los na confirmação ou alteração dos seus planos de tratamento.

Descontinuação

O médico deve retirar os benzodiazepínicos dos pacientes que os usam regularmente por longos períodos? De acordo com a regra, essa abordagem é sensata; a redução deve ser realizada a uma taxa máxima de cerca de 10% por dia. Rickels e colaboradores (1983), em seu estudo clássico da retirada de benzodiazepínicos, observaram que, quando os benzodiazepínicos foram subitamente descontinuados em contexto duplo-cego, os sintomas de abstinência apresentaram-se mais nos pacientes que estavam recebendo benzodiazepínicos por período superior a oito meses (43%) do que naqueles que os estavam consumindo por períodos menores (5%). Em um estudo subsequente, esse grupo relatou taxas similares de sintomas de abstinência nos pacientes que estavam em tratamento de manutenção com clorazepato por seis meses (Rickels et al., 1988). Os pacientes que haviam recebido tratamento prolongado com buspirona não experimentaram sintomas de abstinência quando o medicamento foi descontinuado. Pecknold e colaboradores (1988) relataram que a descontinuação súbita, depois de um ensaio de oito semanas com alprazolam, resultou em sintomas de ansiedade em cerca de 35% dos pacientes com transtorno de pânico. Alguns desses indivíduos podem ter vivenciado o ressurgimento dos seus sintomas de pânico mais do que os da abstinência.

Os sintomas comuns de abstinência de benzodiazepínicos incluem agitação, ansiedade, palpitações, pele úmida e pegajosa, transpiração, náuseas, confusão e sensibilidade elevada a luz e som. As convulsões representam as piores reações de abstinência, mas felizmente são raras. Nenhum paciente do estudo de Rickels e colaboradores (1983) vivenciou convulsões. Com a retirada súbita do diazepam, ocorrem convulsões em cerca de 5 a 7 dias após a descontinuação do medicamento e não durante as 24 horas, refletindo as meias-vidas longas do diazepam e do des-

metildiazepam. Com medicamentos de ação mais curta (p. ex., lorazepam e alprazolam), os sintomas de abstinência surgem mais rapidamente – dentro de 2 a 3 dias. Por isso, com o diazepam, os médicos não podem afirmar que as convulsões não ocorrerão, exceto se o paciente deixou de usar o medicamento por, pelo menos, uma semana. Quaisquer sinais de abstinência (mesmo no quinto dia) devem ser revistos cuidadosamente, e análises devem ser realizadas para a reinstituição do medicamento e a posterior retirada de forma mais gradual. Poucos dias após a descontinuação dos benzodiazepínicos, alguns pacientes vivenciaram novamente seus sintomas originais de ansiedade, mas de forma mais grave (a chamada ansiedade rebote). (No caso de hipnóticos, a forma é de insônia rebote.) Normalmente essa síndrome é transitória, durando de 48 a 72 horas.

Conforme Rickels e Schweizer (1995) sugeriram, os sintomas de retirada normalmente ocorrem durante a redução do benzodiazepínico, na semana seguinte à cessação e depois do paciente ter estado sem benzodiazepínico por três semanas. Os sintomas do transtorno de ansiedade preexistente em geral ressurgem de forma mais rápida.

Está cada vez mais claro que muitos pacientes abandonam os regimes de abstinência dos benzodiazepínicos precocemente durante o processo, bem antes de sintomas significativos de abstinência ocorrerem (ver Rickels et al., 1999 e o suplemento completo do jornal com seus artigos para mais detalhes). Esse fato sugere fortemente uma crença psicológica de que os medicamentos são necessários e a forte super-reação aos sintomas somáticos relacionados à ansiedade. Não é surpresa que a terapia cognitivo-comportamental (TCC) do tipo usado no tratamento do transtorno de pânico com agorafobia e instituída bem antes da redução dos benzodiazepínicos possa ser muito útil na retirada, facilitando a redução e possibilitando que o paciente fique livre desses medicamentos (Spiegel, 1999).

Durante o acompanhamento de indivíduos que participaram de ensaios de redução do benzodiazepínico 2 a 3 anos antes, Rickels e colaboradores (1999) encontraram pacientes que estavam livres dos benzodiazepínicos e pareciam menos sintomáticos do que aqueles que não concluíram a redução ou que haviam retornado ao uso. Esses dados, infelizmente, não ordenam a causa e o efeito. É de admirar que, nestes dias de publicidade convincente do emprego de ISRSs em uma variedade de transtornos de ansiedade e de um sentimento geral de que o uso do benzodiazepínico promove a adicção (não exatamente à dependência física), os benzodiazepínicos estejam sendo subutilizados e que alguns desses medicamentos menos seguros, como o meprobamato, a glutetimida e os barbitúricos, possam estar inadequadamente os substituindo quando os ensaios com ISRSs falham. Esse pode ser o caso em alguns estados norte-

americanos (p. ex., Nova York) onde os benzodiazepínicos precisam de prescrições triplas.

Os fatores que tornam a retirada do benzodiazepínico mais difícil incluem dose diária mais alta, meia-vida mais curta, duração mais longa da terapia anterior ao benzodiazepínico e redução mais rápida. Em relação ao paciente, diagnóstico de transtorno de pânico, níveis pré-redução mais elevados de ansiedade ou depressão, outro transtorno da personalidade e concomitante abuso de álcool ou substâncias tornam a redução mais difícil. O sucesso da retirada dos benzodiazepínicos geralmente demanda tempo e energia do médico (Rickels et al., 1999). O médico precisa estar disponível todo o tempo para dar conselhos, apoio e garantias.

Geralmente a primeira metade da dose do benzodiazepínico pode ser diminuída depois de quatro semanas, mas a redução da metade remanescente pode ser um processo demorado. Os pacientes podem ter de ser mantidos na dose de 50% por vários meses antes de outras reduções serem realizadas. Entretanto, muitos desistem das tentativas de redução bem antes de qualquer sintoma de abstinência ocorrer, principalmente por razões pessoais.

Até o momento, a terapia com outros medicamentos não-benzodiazepínicos – cabamazepina, trazodona, valproato, buspirona e imipramina – não demonstrou ser útil na diminuição dos sintomas de abstinência, embora alguns desses medicamentos – imipramina e valproato – possam ajudar alguns pacientes a permanecerem livres dos benzodiazepínicos por algumas semanas.

Se um paciente está para ser submetido à retirada do benzodiazepínico com qualquer perspectiva real de sucesso, os sintomas de ansiedade e de depressão da pré-retirada precisam ser rapidamente tratados com terapia farmacológica ou psicológica.

O tratamento de controle do pânico (TCP), um tipo de TCC, é uma abordagem educacional-experimental centrada no ensino ao paciente para que este tolere os sintomas somáticos do pânico sem excessiva ansiedade. Um estudo controlado demonstrou que o uso da TCP em combinação com a redução muito lenta e cautelosa do benzodiazepínico (inicialmente 0,125 mg de alprazolam a cada dois dias para pacientes que consomem mais de 1 mg/dia ou 0,25 mg a cada oito dias uma vez que a dose tenha sido reduzida para 1 mg/dia) é eficaz. Em outro estudo, a redução foi mais lenta. Em ambos, a TCP em combinação com a redução muito lenta foi substancialmente mais eficaz que o controle médico mais a redução lenta, embora as amostras tenham sido pequenas. A maioria dos pacientes cujo uso de benzodiazepínico foi reduzido com sucesso com a TCP ficou livre desse medicamento por mais três anos (Spigel, 1999). Algumas experiências clínicas informais sugerem que a TCC deve ser con-

tinuada por, pelo menos, algumas semanas após a redução completa do benzodiazepínico para um melhor sucesso a longo prazo.

Conforme observado anteriormente neste capítulo, outras formas de TCC estão agora sendo utilizadas com sucesso no tratamento da maioria dos transtornos de ansiedade, e também são úteis na abordagem primária de pacientes sem o uso de medicamentos, bem como na assistência à retirada do benzodiazepínico.

Efeitos colaterais

Comparados com muitas outras classes de agentes psicotrópicos, os benzodiazepínicos apresentam perfis de efeitos colaterais relativamente favoráveis. O efeito colateral mais comum é a sedação, que, em parte, está relacionada à dose e pode ser controlada pela redução desta. Outros efeitos colaterais incluem tontura, fraqueza, ataxia, amnésia anterógrada (especialmente com benzodiazepínicos de curta ação, como o triazolam), desempenho motor reduzido (p. ex., dirigir automóveis), náuseas e hipotensão leve. As quedas nos idosos são relatadas como relacionadas ao uso de benzodiazepínicos de ação prolongada, bem como ao de antidepressivos (ver Capítulo 12, “Farmacoterapia em situações especiais”). Na imprensa popular, há relatos de síndromes graves de descontrole em pacientes sob uso de certos benzodiazepínicos, especialmente o triazolam. Pessoalmente, não encontramos qualquer uma dessas síndromes em nossa prática clínica.

Overdose

Felizmente, esses medicamentos possuem uma margem de segurança um tanto ampla, e os óbitos decorrentes da ingestão de benzodiazepínicos isolados são raros. A maioria dos óbitos envolveu o fato de esses medicamentos estarem associados à ingestão concomitante de outras substâncias (p. ex., álcool ou ADTs).

ANTIDEPRESSIVOS

Uma vez que os ISRSs já foram considerados em detalhes no Capítulo 3, aqui eles recebem um pouco menos atenção. Embora vários ISRSs te-

tenham sido aprovados pela FDA para um ou mais diagnósticos específicos de ansiedade (p. ex., paroxetina para fobia social, TAG, TOC, transtorno de pânico, TDPM e TEPT; sertralina para transtorno de pânico, TOC, TDPM, fobia social e TEPT), a nossa posição, conforme dito anteriormente, é de que, até que estudos demonstrem claramente as diferenças entre esses medicamentos no tratamento de transtornos específicos de ansiedade, todos os ISRSs são racionalmente eficazes para todas as faixas desses transtornos. O uso em tais condições pode precisar de ajustes, mas eles se aplicam ao transtorno específico e a toda a classe de ISRSs; por exemplo, no tratamento de portadores de pânico com agorafobia, iniciar com dosagens muito baixas; no tratamento de pacientes com TOC, usar dosagens mais elevadas e esperar por mais tempo por uma resposta clínica.

Agorafobia e pânico

Vários antidepressivos exercem efeitos ansiolíticos importantes. A imipramina foi a primeira a ser relatada, por Klein e colaboradores na década de 1960 (Klein, 1967), como tendo efeitos ansiolíticos potentes nos pacientes agorafóbicos com pânico. Clinicamente, parece que a maioria, se não todos, os ADTs e os ISRSs exercem efeitos antipânico similares. Além disso, o IMAO fenelzina é um agente antipânico potente, como provavelmente o são outros IMAOs e a trazodona. Entretanto, nem todos os antidepressivos são eficazes no tratamento do pânico. Mais especificamente, a bupropiona não parece exercer efeitos antipânico de forma confiável. Os efeitos noradrenérgicos de vários antidepressivos (sobretudo os ADTs e os IMAOs) no *locus ceruleus* geralmente são invocados para esclarecer sua atividade antipânico. Ainda não está claro se tal modo de ação explica os possíveis efeitos antipânico da trazodona.

A fluoxetina e outros ISRSs parecem bloquear os ataques de pânico. Na verdade, agora, a paroxetina e a sertralina estão aprovadas pela FDA para uso no transtorno de pânico. De modo geral, as doses da paroxetina são mais elevadas no tratamento do pânico do que no da depressão maior. A dose inicial é de 10 mg/dia, e a variação da dose terapêutica é de 40 a 60 mg/dia.

Antigamente, a regra prática geral era que os portadores de pânico requeriam apenas doses baixas de ADTs (p. ex., 50 mg/dia de imipramina) para a ocorrência de uma resposta. Com o passar dos anos, ficou mais evidente que, como na depressão, muitos pacientes com pânico precisam de doses relativamente mais elevadas de ADTs ou de IMAOs, embora uma proporção pequena seja mais sensível aos ADTs, tolerando apenas

10 a 25 mg/dia de imipramina. Recomendamos, quando indicado, o uso dos mesmos regimes de dosagens dos ADTs normalmente usados para a depressão (ver Capítulo 3).

Klein (1993) sugeriu que os ADTs fossem eficazes no transtorno de pânico ao alcançar um limiar supersensível para a sensação de asfixia. Em um segundo estudo colaborativo internacional, comparando a imipramina com o alprazolam e o placebo em pacientes com pânico, os sujeitos com sintomas respiratórios proeminentes de pânico (p. ex., respiração curta, sensação de asfixia) mostraram maior melhora com a imipramina, considerando que os pacientes que não apresentaram esses sintomas durante os ataques de pânico passaram melhor com alprazolam. Não temos conhecimento de quaisquer dados similares sobre os ISRSs.

Parece que os portadores de transtorno de pânico podem ser mais sensíveis às propriedades estimulantes de alguns ISRSs e, portanto, requerem doses extremamente mais baixas de fluoxetina (5 a 10 mg/dia) no início do tratamento. As dosagens de 20 mg/dia de fluoxetina são freqüentemente eficazes.

Transtorno de ansiedade generalizada

Estudos antigos demonstram que os ADTs também exercem efeitos no TAG. Em um estudo de grande porte, a imipramina foi tão eficaz em 4 a 6 semanas quanto o benzodiazepínico clordiazepóxido nos pacientes com esse transtorno. Entretanto, nas duas primeiras semanas, o benzodiazepínico foi mais eficaz. Estudos mais recentes levaram a FDA a aprovar a venlafaxina e a paroxetina para o tratamento desse transtorno.

Em virtude dos atuais critérios do DSM-IV-TR para o TAG como um transtorno crônico – que provavelmente requer tratamento a longo prazo –, o papel dos benzodiazepínicos está reduzido ao alívio a curto prazo dos sintomas, se clinicamente necessário, enquanto um programa terapêutico de longo prazo, induzindo a não-dependência é implementado. Atualmente, a venlafaxina, o escitalopram e a paroxetina estão aprovados pela FDA para uso no TAG, mas é possível que todos os ISRSs sejam eficazes e que todos os medicamentos mais recentes sejam mais benignos do que os ADTs mais antigos, embora não tenhamos conhecimento de quaisquer comparações entre os antidepressivos mais novos e os mais antigos no tratamento dessa condição. As abordagens de TCC estão disponíveis para os sintomas do TAG. Mais uma vez, não temos conhecimento de quaisquer comparações diretas de medicamentos específicos e abordagens de TCC especiais para o TAG, mas a utilização de abordagens multimodais ocorre

em função do custo, da resposta do paciente ao ensaio do tratamento inicial e da disponibilidade de terapeutas peritos em TCC na área geográfica.

Fobia social

Os pacientes gravemente sintomáticos com fobia social vivenciam ansiedade acentuada em situações “sociais”, como comer e falar em público, assinar cheques e, até mesmo, estar em grandes grupos. A condição, conforme definida no DSM-IV-TR, também pode incluir medos mais limitados de atuar ou falar em público, em geral chamados de *ansiedade de desempenho*. A ansiedade de desempenho é menos incapacitante do que a fobia social generalizada, mas pode afetar uma área vital da carreira ou dos interesses do paciente. Existe uma evidência aceitável de que os graus mais brandos de ansiedade de desempenho estudados em voluntários (p. ex., estudantes de música) responderam a β -bloqueadores administrados duas horas antes da atuação. Vários β -bloqueadores, incluindo o propranolol, o oxprenolol, o alprenolol e o atenolol, demonstram ser um pouco mais eficazes do que o placebo nos estudos controlados. O atenolol é cardiosseletivo e não pode atravessar a barreira hematoencefálica facilmente, sugerindo que os β -bloqueadores podem agir, pelo menos em parte, pela supressão da taquicardia e dos tremores.

A fobia social tem sido extensivamente estudada ao longo dos últimos anos. Em geral, esse transtorno é co-mórbido com uma variedade de outras psicopatologias de eixo I, como o transtorno de pânico, o transtorno depressivo maior, o transtorno dismórfico corporal e o abuso de substâncias. Em virtude da fobia social parecer iniciar na infância ou adolescência, a identificação e o tratamento precoces são de especial valor na prevenção do início de outros transtornos complicadores.

No momento, há uma boa evidência de que algumas terapias medicamentosas são mais eficazes do que o placebo, sendo o IMAO convencional fenelzina o mais efetivo e o mais bem estudado dos antidepressivos de primeira geração. A moclobemida, um IMAO reversível, de ação curta, disponível no Canadá e na Europa, parece ser um pouco menos eficaz. A brofaromina, outro IMAO reversível, foi relatada como não sendo diferente do placebo na fobia social. O clonazepam foi bem estudado por Davidson (2000) e é substancialmente mais eficaz do que o placebo. O alprazolam, em outros estudos, apresentou efeito mais fraco. A paroxetina foi muito bem estudada e recebeu da FDA aprovação para indicação no tratamento da fobia social. As dosagens de 20 a 60 mg/dia pareceram igualmente eficazes em um estudo multicêntrico. Outros ISRSs também

são considerados efetivos, e vários deles demonstraram eficácia em estudos menores duplos-cegos ou abertos. Os β -bloqueadores (ou pelo menos o atenolol) não foram muito melhores do que o placebo em estudos controlados do tratamento da fobia social generalizada, independentemente da sua eficácia na melhora de ansiedade de desempenho.

Apenas alguns estudos de pequeno porte compararam a TCC com a farmacoterapia e demonstraram eficácia equivalente. Razões interessantes têm sido sugeridas quanto ao porquê de a “exposição” dos pacientes socialmente fóbicos, suscetíveis a situações criadoras de ansiedade durante suas vidas, não eliminar a ansiedade; programas de TCC que abordam esse problema têm sido desenvolvidos e bem-sucedidos.

Um algoritmo de tentativa para o tratamento de pacientes novos com fobia social generalizada é começar com um benzodiazepínico para reduzir a apreensão inicial; após adicionar um ISRS, retirando o benzodiazepínico depois que o ISRS começar a funcionar; e só então adicionar a TCC antes de interromper o ISRS.

A duração do tratamento de pacientes com fobia social generalizada não está bem estudada. Uma vez que a condição em geral é crônica, a farmacoterapia de pelo menos um ano de duração com evidência de que o paciente pode lidar com situações temidas previamente parece razoável antes que tentativas sejam realizadas para reduzir o medicamento. Alguns indivíduos podem precisar do medicamento indefinidamente.

Deve ser observado que a gabapentina na dosagem média de 3.000 mg/dia mostra-se mais eficaz do que o placebo no tratamento da fobia social. A razão para essa presumida eficácia é obscura.

Para pacientes que não responderam aos ISRSs e à TCC, a experiência com um IMAO é obviamente a próxima etapa. A clomipramina também pode ser eficaz no tratamento da fobia social.

Com base nas evidências disponíveis, as ansiedades social e/ou de desempenho leves podem ser tratadas primeiro com um β -bloqueador, e os pacientes com prejuízo mais grave podem receber um ISRS antes do ensaio com a fenelzina. A clomipramina pode ser experimentada nos indivíduos adversos à tentativa com IMAOs, que não apresentaram uma resposta aos ISRSs tanto por causa da descontinuação devido aos efeitos colaterais quanto por causa da ausência de melhora. Uma vez que o clonazepam e o alprazolam são eficazes no tratamento da fobia social, o clonazepam deve ser tentado primeiro em função de sua meia-vida mais longa. É provável que os benzodiazepínicos rapidamente exerçam efeito na fobia social; os ISRSs ou IMAOs podem levar semanas para atingirem o efeito total.

Transtorno dismórfico corporal

Os pacientes com transtorno dismórfico corporal vivem preocupados com a convicção de que uma ou mais características do seu físico – nariz, pele, orelhas, cabelos, etc. – são tão “horrríveis” que farão com que sejam rejeitados pelas outras pessoas. Os portadores desse transtorno podem passar horas verificando seus defeitos e sofrendo muito com esse processo. As abordagens comportamentais, algumas tão simples quanto virar para a parede todos os espelhos, de forma que os doentes não possam se visto-riar, podem ser de grande ajuda. Phillips e colaboradores (1994) relataram que os ISRSs, normalmente em doses mais elevadas, eram bastante eficazes no tratamento dessa condição. Além disso, disseram que os pacientes com a variante delirante desse transtorno também responderam aos ISRSs, mas não aos neurolépticos. Mais recentemente, esses autores demonstraram uma taxa de resposta de 53% com a fluoxetina contra apenas 18% com placebo (Phillips et al., 2002). Phillips não conseguiu replicar os estudos abertos anteriores, sugerindo que a pimozida era o tratamento de escolha para os delírios hipocondríacos monossintomáticos.

É importante observar que várias condições classificadas como transtornos de ansiedade no DSM-IV-TR, como o transtorno dismórfico corporal (Phillips et al., 2001), podem existir como psicopatologia única ou como condição co-mórbida por anos, sem nunca terem sido relatadas até mesmo para o psiquiatra que trata o paciente com depressão ou alguma outra doença mais evidente de eixo I. Apenas quando o paciente é especificamente questionado sobre as manifestações das condições, como transtorno dismórfico corporal, TOC, TEPT, pânico com agorafobia ou fobia social, é que ficará evidente que possui uma ou mais dessas psicopatologias.

Por exemplo, um dos nossos pacientes, conhecido de muitos anos e tendo sido atendido durante várias internações por causa de depressão aguda psicótica recorrente, finalmente confessou ter uma convicção crônica, restritiva de vida, de que seu nariz era muito feio. Tivemos pacientes reconhecidos para as manifestações que satisfazem os critérios do DSM para outras condições apenas quando uma entrevista diagnóstica formal completa (como a entrevista clínica estruturada do DSM-IV) foi realizada após meses ou anos de tratamento.

Transtorno de estresse pós-traumático

O transtorno de estresse pós-traumático é considerado um transtorno de ansiedade com uma suposta causa: exposição a um evento ou uma série de eventos acentuadamente traumáticos. Em geral, os estudos demonstram que cerca de 20% das pessoas expostas a um estresse intenso desenvolvem o transtorno. Provavelmente, vários fatores predis põem as pessoas a desenvolver a síndrome completa e a precisar de tratamento, incluindo a exposição preexistente a outros estresses, antes das psicopatologias, a gravidade e a duração da(s) experiência(s) traumática(s). A coesão do grupo durante os estresses maiores pode oferecer alguma proteção. A maioria dos pacientes com TEPT apresenta um ou mais transtornos co-mórbidos; depressão, vários outros transtornos de ansiedade, transtornos dissociativos e abuso de substâncias são, todos, relativamente comuns e tanto aumentam a morbidade quanto complicam o tratamento. Além disso, as síndromes de TEPT que ocorrem depois de eventos adversos singulares – raptos, incêndio, acidente de automóvel, erupção vulcânica – podem ser diferentes do TEPT observado nos militares veteranos combatentes ou nos pacientes que foram sexual ou fisicamente abusados quando crianças.

Embora assumam-se que o TEPT seja uma seqüela cronológica restrita a um evento ruim (e às vezes é), alguns pacientes podem funcionar bem ou, pelo menos, atuar de forma satisfatória por meses ou anos até que algum fator – conhecido, hipotético ou desconhecido – cause um súbito surgimento ou ressurgimento dos padrões típicos dos sintomas. Estima-se que um episódio de TEPT tenha a duração aproximada de sete anos; entretanto, alguns indivíduos adaptam-se às memórias e aos sintomas e recuperam-se antes, já outros apresentam sintomas que variam na intensidade e parecem persistir por décadas. O TEPT foi relatado em alguns veteranos da Primeira Guerra Mundial nos estudos publicados na década de 1980.

Em geral, presume-se que os portadores de TEPT apresentam uma superativação do sistema nervoso autônomo e que suas respostas de cortisol ao estresse ou a dexametasona são bruscas – o oposto do estado na depressão grave. Alguns pacientes com TEPT sentem-se muito melhores com uma dose única de um antagonista opióide (nalmeffene), e outros sentem-se muito piores (Glover, 1993). Em um estudo de pacientes com TEPT, um agonista serotoninérgico, *m*-clorofenilpiperazina, induziu a exacerbação dos sintomas, enquanto a ioimbina, um agonista adrenérgico, desencadeou sintomas de pânico e *flashback* (Southwick et al., 1997). Em um estudo similar de pequeno porte, o antagonista benzodiazepínico

puro flumazenil aliviou os sintomas nos portadores desse transtorno (Coupland et al., 1997).

Além disso, a maioria dos ensaios clínicos publicados do TEPT envolveu pacientes ambulatoriais que não estavam usando qualquer medicamento e cuja doença era presumidamente menos grave do que a dos pacientes na sua sétima hospitalização psiquiátrica, cujas condições pioraram independentemente de receberem ensaios prolongados de uma variedade de medicamentos concomitantes e terapias psicossociais. No atual tempo de estadas hospitalares limitadas, não é mais uma opção retirar medicamentos dos pacientes para ver se algum deles está ajudando ou atrapalhando. Pelo menos no McLean Hospital, essas readmissões por TEPT grave normalmente envolvem mulheres com história de abuso sexual na infância que satisfazem os critérios para, além do TEPT, um série de outros transtornos. Esses pacientes com frequência dissociam bastante, apresentam alucinações auditivas, insônia grave, depressão significativa e abuso de substância recorrente; além disso, exibem um comportamento auto-agressivo. Provavelmente usam clonazepam, ácido valpróico, gabapentina, olanzapina, ISRSs, bupropiona, clonidina ou lamotrigina, bem como Fioricet para cefaléias, e, independentemente de seus medicamentos, ainda se sentem terríveis. Pode ser que os sintomas graves e o comportamento autodestrutivo induzam a superprescrição por parte dos psiquiatras e que a presença desses indivíduos no ambiente psiquiátrico protegido encoraje outros pacientes mais simples a emular um vasto repertório de sintomas. Embora algumas histórias relatadas de traumas pareçam inacreditáveis, a maioria delas é válida e provavelmente verdadeira.

Devido a todos esses fatores, os principais fármacos estudados para o tratamento do TEPT são os ISRSs. Frequentemente, eles são mais eficazes do que o placebo, embora apenas 40 a 50% dos pacientes que os usam para o TEPT demonstrem melhora significativa. Os IMAOs mais antigos e a brofaromina, um IMAO reversível de ação rápida que não é mais fabricado, podem ser mais eficazes do que os ISRSs, mas os graves efeitos adversos desses fármacos nos pacientes ambulatoriais instáveis e autodestrutivos fazem com que seja difícil arriscar a sua prescrição. O uso da nefazodona demonstrou ser benéfico em vários pequenos estudos abertos, e a lamotrigina foi de grande ajuda em um estudo pequeno, controlado por placebo. Estudos não-controlados de moclobemida, fluvoxamina, paroxetina, mirtazapina, venlafaxina, valproato e carbamazepina indicam alguns benefícios. Tanto a paroxetina quanto a sertralina foram significativamente mais eficazes do que o placebo nos pacientes com TEPT, e ambas já estão aprovadas pela FDA para o transtorno. Talvez os anticonvulsivantes sejam melhores para a raiva e a insta-

bilidade, e os antidepressivos sejam melhores para a depressão e para a ansiedade. A clonidina e a guanfacina são reconhecidas por eliminar os pesadelos. Todavia, elas não estão bem estudadas (Pearlstein, 2000).

A maioria dos pacientes com TEPT apresentando alucinações auditivas e idéias “paranóicas” (p. ex., medo de estar sendo atacado quando exposto em lugares públicos) beneficia-se com os antipsicóticos (p. ex., perfenazina 16 mg/dia), embora os sintomas do tipo psicótico não sejam completamente eliminados. Os antipsicóticos mais novos ainda não estão bem estudados. Muitos pacientes contestam enfaticamente o ganho de peso. A ziprasidona também é muito recente para ser julgada. A quetiapina é usada em um grande número de pacientes no McLean Hospital sem quaisquer resultados negativos.

Os medicamentos autonômicos – clonidina, guanfacina, propranolol – são recomendados para o tratamento dos sintomas do TEPT sem haver qualquer evidência clara da sua eficácia. Será espantoso se os pacientes clínicos de metadona, especialmente os veteranos, falarem sobre os efeitos dos opióides sobre os sintomas do TEPT.

Um estudo demonstrou que, entre os sobreviventes de trauma recente, o uso agudo de um benzodiazepínico por várias semanas, depois da experiência traumática, tende a aumentar a probabilidade de desenvolvimento do TEPT. Depois do estabelecimento do TEPT, os pacientes em geral apresentam insônia inicial e ansiedade graves, e quase invariavelmente são prescritos benzodiazepínicos. Existe até mesmo evidência sugestiva de que o uso regular do álcool pode retardar o início do TEPT; por isso, o papel dos sedativos nesse transtorno é totalmente obscuro.

Nos pacientes com depressão grave com características melancólicas mais TEPT, a ECT pode ser totalmente adequada.

Resumindo, para a forma mais leve de TEPT intratável, os ISRSs são o medicamento de escolha. Em um estudo com portadores de TEPT, o tratamento de longo prazo com fluvoxamina levou a um melhor resultado, com um grau de melhora dos sintomas do TEPT maior depois de um ano do que o observado em seis semanas. Em virtude de, na maioria dos pacientes, o TEPT parecer ter um curso prolongado, crônico, é sensato o uso de longo prazo de qualquer medicamento substancialmente benéfico.

A opinião atual de especialistas sobre as abordagens psicossociais (Foa, 2000; Hembree e Foa, 2000) favorece as terapias de exposição (embora a experiência freqüente de *flashbacks* não seja claramente benéfica), talvez com alguns aspectos da terapia cognitiva para encorajar a aceitação. Não há dúvidas de que os portadores de TEPT em geral têm cognições “ruins”: tipicamente, que o mundo é muito mais perigoso do que é na realidade e que eles são muito mais desamparados e inadequa-

dos do que são na verdade. A terapia por dessensibilização e reprocessamento dos movimentos oculares (EMDR) – em que o paciente revive as memórias traumáticas enquanto os dedos do terapeuta se movem para a frente e para trás diante dos olhos do paciente, e este move seus olhos de um lado para o outro – tem sido avaliada em ensaios controlados e parece ser uma forma de terapia de exposição. Manter os olhos imóveis não simula o benefício conseguido pela EMDR.

No final das contas, o tratamento do TEPT está agora no mesmo estado em que estivera a abordagem terapêutica do TOC antes do advento da clomipramina. Não há qualquer farmacoterapia definitiva muito eficaz. Talvez os ISRSs sejam os medicamentos mais bem estudados e relativamente eficazes, e, nesse ponto, se dá a semelhança com o TOC; tanto o TEPT quanto o TOC são condições de longo prazo, e a terapia medicamentosa prolongada, pelo menos com ISRSs, talvez produza melhores resultados ao longo do tempo. Uma grande variedade de outros agentes às vezes é considerada útil, mas eles não estão bem estudados. No TEPT, a consolidação da memória e os sistemas de excitação do estresse provavelmente não estão funcionando de forma correta. Os benzodiazepínicos são, talvez, contra-indicados, mas muitos pacientes com TEPT já os consomem por um bom tempo, e não há evidência de que sua descontinuação resulte em melhora a longo prazo para compensar o provável desconforto causado pela retirada.

As abordagens comportamentais, destacando-se as de exposições limitadas com alguma terapia cognitiva, podem ser de grande auxílio principalmente nos pacientes com trauma mais recente.

Transtorno obsessivo-compulsivo

Quando a segunda edição deste manual foi publicada, em 1991, apenas um medicamento, a clomipramina, estava aprovado pela FDA para uso no tratamento do TOC. Em 1996, a fluoxetina e a paroxetina foram aprovadas para a abordagem terapêutica do TOC e da depressão, e a fluvoxamina foi aprovada apenas para uso no TOC. Agora, existe evidência de que todos os ISRSs são essencialmente eficazes na depressão e no TOC.

Independentemente dessa sobreposição das indicações, há forte evidência de que a forma como todos os ISRSs funcionam no TOC seja diferente da maneira como eles agem na depressão. A depressão tende a responder relativamente rápido – em 2 a 6 semanas –, e a maioria dos pacientes melhora; existe uma resposta substancial ao placebo. No TOC, a melhora é demorada e pode levar de 6 a 12 semanas, sendo que apenas a metade

dos pacientes melhora, e a resposta ao placebo é menor. A presença de depressão coexistente ou co-mórbida nos pacientes com TOC não afeta a resposta do transtorno aos antidepressivos serotoninérgicos. Geralmente os pacientes com TOC passam melhor com doses mais elevadas de ISRSs (p. ex., 40 a 80 mg de fluoxetina), considerando que os indivíduos com depressão respondem com 20 mg. Os fármacos noradrenérgicos (desipramina, nortriptilina e bupropiona), que são totalmente eficazes na depressão, são ineficazes no TOC.

Se aceitarmos que todos os ISRSs hoje aprovados para prescrição são eficazes no TOC, será difícil escolher um deles. Todos causam evidente disfunção sexual. Existem algumas diferenças em seus graus de ligação aos vários receptores e suas interações com o metabolismo dos fármacos. É difícil comparar a eficácia desses medicamentos, mesmo nas metanálises, porque os tipos dos pacientes recrutados provavelmente mudaram ao longo do tempo. Em estudos anteriores da clomipramina, a maioria dos pacientes nunca havia tido um ensaio adequado com um medicamento eficaz, e as taxas de resposta ao fármaco e ao placebo eram em torno de 50 e 5%, respectivamente. Desde então, as taxas de placebo subiram, ao passo que as de melhora com o medicamento diminuíram.

Os princípios de tratamento de pacientes com qualquer um dos ISRSs permanecem claros: iniciar com uma dose de antidepressivo-padrão e aumentar gradativamente para 3 a 4 vezes essa dose inicial se não ocorrer melhora evidente. Deve-se preparar o paciente para pelo menos 8 a 12 semanas de ensaio antes de mudar os medicamentos ou adicionar outros ao ISRS.

Ao longo dos anos, vários fármacos foram experimentados de forma isolada ou em conjunto com a clomipramina ou com um ISRSs a fim de induzir ou aumentar o efeito terapêutico. Até agora, nenhum – lítio, buspirona, L-triptofano, fenfluramina, neurolépticos, clonazepam – conseguiu sucesso regular substancial, embora relatos de casos sugiram que pacientes ocasionais possam melhorar com o acréscimo de um desses fármacos. A buspirona pareceu muito eficaz como potencializador em ensaios abertos, mas não se diferenciou do placebo em um estudo duplo-cego. Deve ser observado que a buspirona *poderá* induzir uma síndrome serotoninérgica quando adicionada a um ISRS (embora isso não seja normalmente notado) e que o L-triptofano e a fenfluramina não estão mais disponíveis nos Estados Unidos. Nos últimos anos, à medida que aumentou a evidência da sobreposição do TOC com o transtorno de Tourette, os antipsicóticos atípicos mais novos foram sendo adicionados aos ISRSs nos portadores de TOC, com melhoras significativas nos sintomas observados em pacientes ocasionais. Talvez essa resposta seja mais provável no caso de o paciente também apresentar características esquizotípicas

ou ter história individual ou familiar de tiques. Nesse ponto, a risperidona, nas dosagens de até 3 mg/dia, parece mais segura em termos de ganho de peso e supersedação. No entanto, hipotensão ortostática ocorreu em indivíduos depressivos mais velhos quando a risperidona e um ISRS foram combinados. Até o momento, a ziprasidona tem sido considerada informalmente para esses casos. Por sua vez, considerando que quase nenhum fármaco ou classe de fármacos se estende além dos limites definidos pelo DSM-IV, um estudo controlado mostrou que a fluvoxamina foi substancialmente mais eficaz do que o placebo em cerca de metade de um grupo de adultos autistas do sexo masculino, melhorando sua sociabilidade, bem como as compulsões autísticas (McDougle, 1997). O ponto principal a ser considerado é que cerca de metade dos pacientes com TOC passa melhor com o uso de um ISRS ou de clomipramina, e cerca de 15 a 20% desistem da terapia medicamentosa por causa dos efeitos colaterais. Essa não é uma situação ideal.

Em contrapartida, a TCC (Baer e Greist, 1997) é tão eficaz quanto a farmacoterapia se realizada adequadamente; a terapia de relaxamento não ajuda, mas as terapias envolvendo a exposição *in vivo* e a prevenção dos rituais são de eficácia total. Os pacientes com TOC com rituais de limpeza ou de contagem respondem melhor do que aqueles com obsessões mentais puras e sem comportamentos compulsivos, armazenadores ou com atrasos compulsivos. Talvez todos os portadores de TOC devam receber TCC e medicamento. Entretanto, os terapeutas capazes de realizar a TCC estão principalmente nos centros universitários importantes com programas especializados de TOC, sendo assim, a disponibilidade da TCC (e às vezes o custo) é um grande problema. Esforços anteriores, que incluem programas computadorizados e livros que os pacientes podem usar para realizar sua própria TCC com a supervisão presencial de um profissional, foram considerados eficazes (Baer e Greist, 1997).

Com ou sem TCC, os pacientes com TOC devem receber, em uma dose e duração adequadas, ensaios separados de pelo menos dois dos ISRSs e da clomipramina antes de continuar com terapias mais elaboradas. Para o TOC extremamente resistente ao tratamento, tanto a terapia com clomipramina intravenosa (não disponível nos EUA) quanto a psicocirurgia estereotáxica (Jenike et al., 1995; Mindus e Jenike, 1992) apresentam alguns benefícios relatados e podem ser tentadas.

Se um paciente apresenta sintomas de TOC há muito tempo estabelecidos e melhora com um regime medicamentoso, é aconselhável que a terapia de manutenção de longo prazo seja baseada nesse regime. Os pacientes que estão sem medicamento tendem a recair muito rapidamente. Com a TCC – 12 sessões –, aumenta a probabilidade de uma série de tratamentos com melhora comportamental acentuada. Deve-se assegu-

rar a manutenção da melhora até depois de a TCC ser suspensa, embora as sessões “potencializadoras” ocasionais possam ser eficazes.

ANTICONVULSIVANTES

Vários anticonvulsivantes estão sendo empregados com mais frequência no tratamento dos transtornos de ansiedade. A opinião inicial foi de que muitos desses medicamentos agiam no sistema GABAérgico e seria esperado que possuísem propriedades ansiolíticas. Eles também tendem a ser eficazes no tratamento da dor neuropática. Entre esses anticonvulsivantes estão a gabapentina, a tiagabina e a pregabalina. É possível que os anticonvulsivantes funcionem mais lentamente do que os benzodiazepínicos e mais rapidamente que os antidepressivos no tratamento da ansiedade. Entre as vantagens dos anticonvulsivantes em relação aos benzodiazepínicos está o risco mais baixo de dependência e de abstinência.

A gabapentina (Neurontin) é usada há muitos anos no tratamento do transtorno bipolar, embora haja poucas evidências da sua eficácia nessa condição. Certa vez foi cogitado ser primariamente GABAérgica, agora parece que se liga a uma subunidade α_2 - δ dos canais de cálcio encontrados no cérebro, e esse é o mecanismo mais relevante de ação. Entretanto, existem mais evidências de que a gabapentina seja, pelo menos, modestamente eficaz no tratamento da fobia social, incluindo o falar em público, a ansiedade generalizada e o transtorno de pânico. Nossa experiência é de que ela é muito menos eficaz do que os benzodiazepínicos e os antidepressivos no tratamento da ansiedade. Entretanto, produz poucos efeitos colaterais ou interações medicamentosas e não está associada ao risco de dependência. Doses baixas, de 300 a 400 mg, podem ser eficazes no tratamento da fobia social, mas a maioria dos pacientes parece precisar de doses entre 900 e 2.700 mg/dia (divididas) no tratamento de pânico ou de ansiedade mais grave. Os efeitos colaterais primários são a sonolência e a fadiga.

A tiagabina (Gabitril) é um fármaco mais potente do que a gabapentina e os inibidores seletivos da recaptação do GABA e do transportador GABA GAT1. A tiagabina tem sido estudada primariamente no TAG, como monoterapia e em combinação com ISRSs. Em um estudo, a tiagabina foi tão eficaz quanto a paroxetina e mais eficaz do que o placebo no tratamento do TAG. Há relatos anedóticos da eficácia da tiagabina como um agente coadjuvante no tratamento do TEPT e do transtorno de pânico. Normalmente, iniciamos a tiagabina com doses de 2 mg/dia e trabalhamos na direção da dosagem-alvo de 2 mg duas vezes ao dia até 8 mg duas vezes ao dia. Ao mesmo tempo em que as doses mais baixas são

bem toleradas, alguns pacientes queixam-se de sedação, sonolência, problemas cognitivos ou de sensação de embriaguez com dosagens mais elevadas.

A pregabalina (Lyrica), um análogo do GABA que está relacionado à gabapentina, tem sido extensivamente estudada no tratamento do TAG, da dor neuropática e das convulsões parciais complexas. Ela parece agir mais seletivamente na subunidade $\alpha_2\text{-}\delta$ dos canais de cálcio encontrados no cérebro do que a gabapentina. A pregabalina foi aprovada pela FDA no final do ano de 2004 para utilização no tratamento da dor neuropática e da epilepsia. Entretanto, sua aprovação para o tratamento da ansiedade generalizada ainda está pendente. Na época deste trabalho, havia pelo menos cinco ensaios controlados por placebo sugerindo que a pregabalina pode ser, no mínimo, tão eficaz quanto o alprazolam e a venlafaxina e mais efetiva do que o placebo no tratamento do TAG. A pregabalina agiu mais rapidamente do que a venlafaxina e controlou os sintomas somáticos tão bem quanto o alprazolam (Montgomery, 2006). Além disso, parece ser tão eficaz quanto a venlafaxina no tratamento do TAG, mas é mais bem tolerada e provavelmente age de forma mais rápida (Montgomery et al., 2006). A dosagem inicial de pregabalina no tratamento da ansiedade é, espera-se, de 150 mg/dia, sendo elevada até 300 mg/dia. A maioria dos pacientes deve responder bem com 300 a 400 mg/dia, mas a dosagem pode ser aumentada para 150 mg a cada poucos dias até o máximo de 600 mg/dia. Embora os estudos sugiram que a pregabalina deverá ser um bom agente de primeira linha para o tratamento do TAG, outros ansiolíticos promissores, como a buspirona, não corresponderam a essas expectativas. Estamos esperando que a pregabalina venha a inaugurar um nicho importante. Observamos alguns pacientes que não toleraram nem responderam aos ISRSs, mas passaram bem com a pregabalina. Os indivíduos que requerem alívio imediato da ansiedade em uma sala de emergência ainda recebem benzodiazepínicos. No entanto, a pregabalina é uma alternativa de ação mais rápida e provavelmente melhor para os ISRSs em alguns pacientes. Os efeitos colaterais mais comuns são a tontura e a sonolência. Esse fármaco, assim como a gabapentina e a tiagabina, não produz os efeitos colaterais sexuais causados pela maioria dos antidepressivos.

ANTIPSICÓTICOS

Há muito tempo os antipsicóticos são empregados como agentes coadjuvantes no tratamento da ansiedade associada a psicopatologias, como esquizofrenia e transtorno bipolar (Hirschfield et al., 2006; Keck et al.,

2006). Além disso, o trabalho anterior com agentes como a trifluoperazina sugeriu que os antipsicóticos poderiam ser tão eficazes quanto os benzodiazepínicos no tratamento do TAG. Os atípicos, com seus efeitos 5-HT₂, poderiam apresentar alguns benefícios nos transtornos de ansiedade. A maioria dos estudos controlados de antipsicóticos nos estados de ansiedade envolveu o uso coadjuvante de agentes atípicos para potencializar o efeito antidepressivo no TOC e no TEPT. Apesar de os dados serem um pouco conflitantes, a maioria dos estudos sugere que os antipsicóticos atípicos, especialmente a risperidona, a olanzapina e a quetiapina, podem ser agentes auxiliares eficazes no tratamento do TOC e do TEPT refratários (Gao et al., 2006). Outrossim, os atípicos são, às vezes, considerados eficazes no tratamento coadjuvante do transtorno de pânico e do TOC.

Observamos exemplos de atípicos sendo bem tolerados e eficazes como monoterapia nos estados de ansiedade, quando outros agentes convencionais não o foram. Na época da preparação deste livro, não havia estudos adequadamente controlados de antipsicóticos atípicos na monoterapia de qualquer transtorno de ansiedade. Até que haja, recomendamos o emprego de antipsicóticos no tratamento da ansiedade apenas quando fármacos mais bem estabelecidos já tenham sido descartados.

AGENTES NORADRENÉRGICOS

Nos últimos anos, uma série de estudos sugeriu o potencial uso dos β -bloqueadores (p. ex., propranolol) e dos agonistas do receptor α_2 , principalmente pré-sinápticos, mas pós-sinápticos também (p. ex., clonidina), para melhorar os sintomas de ansiedade. A utilização desses agentes a partir da observação de certos sintomas da ansiedade (p. ex., palpitações, transpiração) sugere o envolvimento do sistema nervoso simpático. Primeiramente, as pesquisas estiveram direcionadas para o uso dos β -bloqueadores nos músicos ansiosos. Anos depois, a clonidina demonstrou, em um estudo realizado por Gold e colaboradores (1978), ser eficaz no bloqueio dos sintomas fisiológicos associados à abstinência de opióides, resultando em seu eventual estudo em pacientes com transtornos de ansiedade e possivelmente na abstinência de nicotina. Esse fármaco exerce efeitos agonistas no receptor α_2 (pré-sináptico); no entanto, por também ser um agonista α_2 pós-sináptico, suas ações farmacológicas são complexas.

Os nomes genéricos e comerciais dos agentes-chave noradrenérgicos estão resumidos na Tabela 6.3, mais adiante neste capítulo.

Indicações

Os β -bloqueadores (p. ex., propranolol) são indicados para a hipertensão e a profilaxia contra angina, arritmias, enxaquecas e estenose subaórtica hipertrófica. Em geral, eles são completamente eficazes no alívio da acatisia nos pacientes que usam neurolépticos, embora não estejam aprovados pela FDA para essa utilização (ver Capítulo 4). Eles também não estão aprovados pela FDA para utilização na ansiedade, embora vários estudos sugiram que o propranolol possa ser eficaz. Esses estudos, originalmente conduzidos na Grã-Bretanha, indicaram que os β -bloqueadores possuem efeitos potentes nas manifestações somáticas de ansiedade (p. ex., palpitações, tremores) e menos efeitos no componente psíquico da ansiedade. As propriedades antitremor desses fármacos resultam no fato de eles serem empregados no tratamento de pacientes nos quais o tremor das mãos é desenvolvido secundariamente ao uso do carbonato de lítio (ver Capítulo 5).

Vários relatos sugeriram que embora os β -bloqueadores fossem de alguma eficácia na ansiedade generalizada, eles não eram especialmente eficazes no bloqueio dos ataques de pânico. Na verdade, Gorman e colaboradores (1983) relataram que o propranolol não bloqueou os ataques de pânico induzidos pelo lactato. Entretanto, alguns pesquisadores observaram que o propranolol poderia bloquear a ansiedade do pânico, resultante da infusão de isoproterenol (um agonista adrenérgico), e também poderia ser eficaz no tratamento de alguns pacientes com ataques de pânico. O pindolol, um agonista misto do receptor β -adrenérgico e antagonista com propriedades serotoninérgicas, tem sido citado por aumentar a resposta antidepressiva aos ISRSs (ver Capítulo 9).

Os β -bloqueadores são considerados por estudantes de medicina, equipes de empresas, músicos e artistas como sendo eficazes em atenuar a ansiedade durante o falar ou atuar em público. Essa utilização indica que tanto os vários estudos fracamente positivos, controlados, da eficácia dos β -bloqueadores em tais situações são um pouco falhos quanto os placebos que possuem razões convincentes de eficácia podem apresentar um efeito poderoso.

A clonidina está aprovada pela FDA para indicação no tratamento da hipertensão. Conforme já observado, ela tem sido largamente estudada como uma forma de bloquear os sintomas fisiológicos da abstinência dos opióides (p. ex., palpitações, transpiração). Esse fármaco também é estudado na ansiedade e no transtorno de pânico e mostra-se eficaz em ambas as situações, embora a tolerância para os efeitos ansiolíticos frequentemente ocorra. É admissível que as propriedades dos agonistas

mistos do receptor parcial pré e pós-sináptico possam influenciar o desenvolvimento da tolerância. A clonidina também é empregada para testar os vários aspectos da hipótese catecolaminérgica dos transtornos afetivos e de ansiedade. Estudos sobre a abstinência de nicotina produziram resultados mistos (Franks et al., 1989; Glassman et al., 1988). A clonidina também é usada para bloquear a taquicardia e a salivação excessiva devidas ao uso da clozapina (ver Capítulo 4).

Dosagem e administração

Ao empregar o propranolol como modelo, os médicos podem iniciar os pacientes com sintomas periféricos de ansiedade ou aqueles com tremores induzidos pelo lítio ou com tremores familiares com 10 mg duas vezes ao dia e aumentar a dose em incrementos de até 30 a 120 mg/dia (ver Tabela 6.3). Embora a dose usual de manutenção nos pacientes com hipertensão seja de 240 mg/dia, ela raramente é necessária para os indivíduos ansiosos ou trêmulos. Geralmente, o uso desses agentes nos pacientes com transtornos de ansiedade deve equiparar-se àquele dos benzodiazepínicos; ensaios devem ser realizados para que os pacientes possam cessar o medicamento depois de algumas semanas de tratamento.

Muitos pacientes com tremores secundários do carbonato de lítio tratados com um β -bloqueador apresentam reaparecimento dos seus tremores depois da descontinuação do β -bloqueador, resultando na continuação do uso de um β -bloqueador por um período prolongado. Não conhecemos quaisquer efeitos adversos importantes; entretanto, alguns pacientes podem ficar letárgicos e até mesmo depressivos durante o uso de β -bloqueadores, por isso os médicos precisam lembrar desse fato ao tratar pacientes com transtorno afetivo maior (ver a seção “Efeitos colaterais”, adiante). Esse efeito potencial é assunto para alguns debates. Também usamos o propranolol para os tremores induzidos por ADT sem afetar a depressão na maioria dos pacientes.

Se o propranolol ou outro β -bloqueador devem ser usados, de acordo com a necessidade, para reduzir os efeitos fisiológicos e, talvez, os psicológicos da fase de medo ou outra situação fóbica social circunscrita e previsível, o paciente deve tentar a dose proposta (em geral 10 ou 20 mg) 1 ou 2 vezes antes de empregá-la previamente a uma atuação, a fim de bloquear a apreensão e ter certeza de que pode tolerar o medicamento de forma confortável naquela dosagem (Jefferson, 1995). A clonidina deve ser iniciada na dose de 0,1 mg duas vezes ao dia, e a dose deve ser

aumentada em 0,1 mg a cada 1 a 2 dias até uma dose diária total de 0,4 a 0,6 mg (Tabela 6.3). Em virtude de alguns estudos indicarem a ocorrência de tolerância a esse medicamento, os médicos devem tentar limitar a duração da exposição, se possível.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais dos β -bloqueadores incluem bradicardia, hipotensão, fraqueza, fadiga, diminuição do sensorio, impotência, desconforto gastrointestinal e broncoespasmo. Para o psiquiatra, poucas advertências parecem justificadas. Os médicos precisam lembrar que esses fármacos são contra-indicados para os asmáticos, porque eles podem produzir broncoespasmo, e para os pacientes com a doença de Raynaud, por causa do risco de aumento da vasoconstrição periférica. O pindolol, que age como agonista e antagonista misto do receptor β -adrenérgico, possui menos efeito nos receptores que controlam a constrição brônquica e é considerado potencialmente seguro nos pacientes com asma. Entretanto, seus efeitos agonistas acentuados podem resultar em estimulação desagradável, e não achamos que ele seja particularmente eficaz no tratamento de pacientes ansiosos. Quanto à capacidade dos β -bloqueadores de causar depressão, não temos observado pacientes que produziram transtornos depressivos verdadeiros. Mas notamos que alguns indivíduos podem se sentir “exaustos” ou letárgicos. Entretanto, os médicos de outras instituições relataram casos de depressão induzida por propranolol com características endógenas que remitiram na descontinuação do medicamento. Uma estratégia é trocar para um β -bloqueador que seja menos lipofílico e que exerça pouquíssimos efeitos no sistema nervoso central (SNC) (p. ex., atenolol). Essa tática pode ser especialmente eficaz em homens que vivenciaram redução na potência sexual enquanto usavam o propranolol. Ao suspender os β -bloqueadores, é sensato reduzir a dose para evitar qualquer fenômeno de rebote, que pode resultar em efeitos adversos cardíacos ou na pressão arterial.

A clonidina possui um perfil misto de efeito colateral. Seus efeitos colaterais mais importantes incluem boca seca, sedação ou fadiga e hipotensão. Esses efeitos são geralmente julgados inaceitáveis pelos pacientes ansiosos. Nos indivíduos hipertensos, a escala de dosagem de duas vezes ao dia (com dois terços da dose consumidos na hora de dormir) é recomendada para administrar seus efeitos sedativos. A descontinuação deve ser gradual para evitar sintomas autonômicos de rebote ou crises de

hipertensão no caso de pacientes hipertensos que tiveram o medicamento retirado de forma súbita.

ANTI-HISTAMÍNICOS

O anti-histamínico hidroxizina possui indicações para o tratamento da ansiedade e da tensão associadas às condições psiconeuróticas ou aos estados de doença física. Ele também é indicado no tratamento de pruridos devido a condições alérgicas e para a sedação pré e pós-operatória. Na prática psiquiátrica, os anti-histamínicos são menos comumente usados no tratamento de pacientes ansiosos, refletindo seu efeito ansiolítico menos potente (Tabela 6.3). Os efeitos colaterais importantes da hidroxizina são a sonolência e a boca seca. Ela não produz dependência física; pode desencadear depressão do SNC quando adicionada a álcool, analgésicos narcóticos, depressores do SNC ou ADTs. Outro anti-histamínico, a difenidramina, é normalmente empregado na medicina e na psiquiatria como um sedativo-hipnótico (ver Capítulo 7).

BUSPIRONA

O desenvolvimento da buspirona – um ansiolítico não-benzodiazepínico geralmente não-sedativo – incitou um considerável entusiasmo nos círculos psicofarmacológicos uma década ou mais atrás. Ela foi o primeiro ansiolítico proeminente a ser introduzido desde os benzodiazepínicos. O fármaco foi originalmente desenvolvido como um agente de potencial antipsicótico. Embora ensaios clínicos anteriores tenham revelado sua pequena potência antipsicótica, finalmente ficou demonstrado que a buspirona possui efeitos antiagressivos nos primatas e efeitos ansiolíticos em humanos. A estrutura da buspirona está ilustrada na Figura 6.2. Ela teve sua patente expirada em 2001 e agora está disponível na forma genérica nos EUA.

O fármaco não se liga com alta afinidade aos receptores benzodiazepínicos ou GABAérgicos, embora possa agir no canal do cloro acoplado ao complexo do receptor benzodiazepina-GABA. A buspirona possui um efeito anticonvulsivante pequeno. Seus efeitos ansiolíticos foram originalmente postulados para ocorrerem via propriedades dopaminérgicas, embora os efeitos dopaminérgicos centrais do medicamento não estivessem esclarecidos por completo. Mais tarde, a buspirona mostrou exercer seus efeitos ansiolíticos por agir como um agonista parcial do receptor 5-

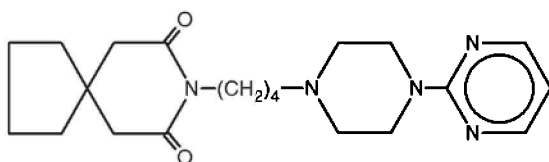


Figura 6.2 Estrutura química da bupiriona.

HT_{1A}. Essa ação é compartilhada pela gepirona e pela ipsapirona, fármacos ansiolíticos relacionados que não possuem efeitos no sistema dopaminérgico.

A bupirona é um fármaco interessante, preventivo (Cole e Yonkers, 1995), com propriedades que devem torná-la o medicamento de escolha no tratamento do TAG e dos transtornos de ansiedade relacionados (p. ex., fobia social, ansiedade e depressão mistas, ansiedade nos pacientes com história de abuso de substância). A bupirona é tão eficaz quanto o diazepam e superior ao placebo nos ensaios duplos-cegos envolvendo pacientes ambulatoriais ansiosos. Os dados disponíveis desses estudos não demonstram que o diazepam tenha uma ação mais rápida do que a bupirona, embora a maioria dos médicos assuma que os benzodiazepínicos apresentam uma ação mais rápida. Uma subanálise pequena mostrou que os pacientes com história de tratamento com benzodiazepínico não passavam tão bem durante o uso da bupirona em relação àqueles que nunca haviam usado um benzodiazepínico. Embora a diferença fosse estatisticamente significativa, metade dos pacientes com história de uso de benzodiazepínico melhorou durante o emprego da bupirona.

A maioria dos psiquiatras e muitos médicos assumem que a bupirona é mais fraca e mais lenta em relação ao início de ação do que os benzodiazepínicos, e alguns acreditam que ela nunca foi eficaz nos pacientes que usaram um benzodiazepínico antes. Essas suposições simplesmente não são verdadeiras. A bupirona está isenta dos efeitos do tipo benzodiazepínico e não alivia os sintomas de abstinência desses fármacos. Se os pacientes gostam da sedação que sentem depois de uma única dose de benzodiazepínico (a maioria não gosta), eles não obtêm essa “pausa que revigora” com a bupirona. Infelizmente, tanto a bupirona quanto os benzodiazepínicos levam de 2 a 4 semanas para causar um efeito ansiolítico total. Os psiquiatras raramente atendem pacientes ansiosos que nunca

usaram um benzodiazepínico e, por isso, nunca tratam indivíduos apropriados para a buspirona e não acreditam que ela seja eficaz. Os médicos de cuidados primários tendem a aprender com os psiquiatras sobre os medicamentos com necessidades complexas de dosagem que levam semanas para agir. Por isso, a buspirona raramente é empregada nas dosagens adequadas – até 30 mg/dia ou mais por 4 a 6 semanas – por conseguinte, é considerada pela maioria como não-eficaz. Alguns estudos mais recentes demonstram que a buspirona é mais eficaz do que o placebo nos pacientes com depressão, fobia social e ansiedade e alcoolismo combinados, em 30 a 60 mg/dia, os quais não são tolerados como dosagens iniciais. Por isso, o melhor da buspirona raramente é alcançado.

Pacientes que recebem terapia medicamentosa para os transtornos de ansiedade freqüentemente não precisam de anos de medicamento de manutenção. Os benzodiazepínicos podem criar problemas quando são reduzidos (especialmente de forma súbita) e suspensos. Os pacientes ansiosos acham que os sintomas de abstinência dos benzodiazepínicos assemelham-se aos sintomas de ansiedade que os levaram ao médico, sentem-se desconfortáveis e em geral terminam usando diazepam ou alprazolam novamente. Se, no entanto, o paciente tivesse usado a buspirona, nenhum sintoma de abstinência teria ocorrido; na verdade, os pacientes tendem a melhorar um pouco mais nas primeiras duas semanas depois que a buspirona é suspensa. Por isso, ela é um fármaco muito mais flexível para uso no tratamento de pacientes ansiosos: pode ser reduzida e retirada facilmente e possibilita ao médico saber de imediato se ainda é necessária – sem que o paciente precise lutar com os sintomas físicos de abstinência.

A buspirona deve ser iniciada na dosagem de 5 mg duas vezes ao dia, e a dose deve ser aumentada gradualmente para 30 a 60 mg/dia. Ela não é de auxílio nos pacientes que acabaram de retirar um benzodiazepínico. Entretanto, se for adicionada ao benzodiazepínico por 2 a 6 semanas, o paciente pode se sentir “muito melhor” por causa dos dois medicamentos ansiolíticos agindo por mecanismos diferentes. Mesmo que esse efeito não ocorra, o benzodiazepínico pode ser lentamente reduzido, em geral de forma tranqüila (Udelman e Udelamn, 1990), e o paciente pode ser estabilizado enquanto usa a buspirona.

A buspirona é bem tolerada pelos idosos clinicamente doentes, não produz depressão respiratória nos pacientes com doença pulmonar e é algo eficaz nos indivíduos com transtornos impulsivos orgânicos e nos pacientes ansiosos portadores de SIDA. Ela não afeta adversamente a coordenação ou a cognição. Em resumo, pode ser um progresso importante em relação aos benzodiazepínicos. Entretanto, sua utilização na psiquiatria é limitada ao tratamento coadjuvante.

Os efeitos colaterais da bupiriona incluem cefaléias, náuseas, tontura e tensão, que geralmente não são os problemas principais. Na verdade, o fármaco parece apresentar um perfil de efeito colateral mais desejável do que os benzodiazepínicos. Parece que a bupiriona não prejudica a coordenação motora e apresenta pouca interação medicamentosa adversa com o álcool. De acordo com um relato recente, pode exacerbar a psicose nos pacientes com transtorno esquizoafetivo, um efeito que reflete as propriedades complexas pró-dopaminérgicas. Isso não é um problema na utilização clínica nos EUA. Todavia, as doses altas são relatadas por aumentar a discinesia nos pacientes com discinesia tardia grave. Conforme apresentado no Capítulo 11, o uso da bupiriona também pode resultar na redução do consumo de bebidas alcoólicas nos pacientes ambulatoriais.

Os relativos méritos e efeitos colaterais da bupiriona *versus* os ISRSs no tratamento do TAG, segundo nosso entendimento, não estão sendo estudados, de forma que não é possível opinar claramente sobre esse assunto. Parece seguro dizer que a bupiriona tem menos efeitos de descontinuação que os ISRSs. Existe um ensaio controlado em que a venlafaxina XR, nas dosagens de 75 e 150 mg/dia, demonstrou ser mais eficaz do que 30 mg/dia de bupiriona e de placebo nos pacientes com TAG (Davidson et al., 1999).

BARBITÚRICOS

Há 50 ou 60 anos, os únicos medicamentos amplamente utilizados nos pacientes psiquiátricos para o tratamento da ansiedade ou agitação eram os barbitúricos. Embora os barbitúricos ainda sejam amplamente empregados na anestesia, o seu uso na psiquiatria é bastante raro. Os barbitúricos de ação prolongada, como o fenobarbital ou o barbital, eram extensivamente usados para a sedação diurna, e os barbitúricos de ação mais curta com possível início de ação mais rápido, como o secobarbital, o amobarbital ou o pentobarbital, eram bastante empregados como hipnóticos. (Para mais discussão sobre hipnóticos, ver Capítulo 7.) O amobarbital, em particular, também foi largamente utilizado como um sedativo diurno e, em combinação com a D-anfetamina, como um sedativo e estimulante misto bastante usado, chamado de Dexamy, mas não está mais disponível nos EUA. O fenobarbital é o único barbitúrico atualmente empregado na prática clínica geral, sendo utilizado apenas no tratamento da epilepsia. Ele apresenta alguma eficácia como sedativo diurno e possivelmente como agente ansiolítico, na dosagem de 15 a 30 mg 3 ou 4 vezes ao dia. Tam-

bém foi empregado como sedativo de ação prolongada em alguns programas de desintoxicação (como a “metadona” do grupo dos barbitúricos), nas retiradas dos sedativos de ação mais curta ou, ocasionalmente, do álcool. Entretanto, a janela terapêutica pequena e o alto potencial de abuso em relação aos benzodiazepínicos conferiram aos barbitúricos de uso por via oral vários atributos, exceto o de serem obsoletos. Os barbitúricos ainda são amplamente utilizados na anestesia e, ocasionalmente, nas unidades hospitalares.

Nos ensaios clínicos duplos-cegos, controlados, comparando fenobarbital com placebo, bem como com benzodiazepínico ou meprobamato, o fenobarbital foi, de modo geral, discretamente mais eficaz do que o placebo e inferior aos agentes ansiolíticos mais recentes. Em muitos desses estudos, a dose de fenobarbital usada foi fixa e baixa, e sua eficácia pode ter sido reduzida pelas condições do ensaio. Entretanto, muitos pacientes acham o efeito sedativo do fenobarbital muito mais disfórico e desagradável, por isso sua eficácia como medicamento ansiolítico é limitada. Nos pacientes que usam fenobarbital para a epilepsia e, mais surpreendentemente, nas crianças ou mesmo nos adultos com história de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), o fenobarbital pode, de fato, agravar a hiperatividade e o comportamento desorganizado. Ocasionalmente, o aumento da hiperatividade e o comportamento perturbado em algumas crianças e adolescentes podem ser pesquisados para medicamentos anti-histamínicos que contêm fenobarbital. O meprobamato e os benzodiazepínicos também podem exacerbar os sintomas do TDAH.

É bem possível que o amobarbital ou outros barbitúricos de ação relativamente mais curta, diferentes do fenobarbital, possam ser tão eficazes quanto os benzodiazepínicos no tratamento diurno da ansiedade. Vários possuem indicações para a sedação diurna, entre eles o butabarbital (Butisol), ocasionalmente empregado nesse tipo de tratamento. (Ver Tabela 6.3 para formas farmacêuticas e concentrações e a Figura 6.3 para a estrutura química dos barbitúricos.) Nenhum ensaio clínico controlado adequado fez comparações de barbitúricos de ação mais curta, possivelmente menos disfóricos e mais eufóricos, com os benzodiazepínicos. No entanto, existe um pequeno ponto na realização desses ensaios, porque está claro que a adicção e a possibilidade de abuso de barbitúricos são substancialmente maiores do que aquelas da maioria dos benzodiazepínicos, incluindo o diazepam. Os barbitúricos, como o amobarbital, também possuem as desvantagens de uma dose relativamente baixa ser letal, talvez 1.000 mg ingeridos em uma única *overdose*. Além disso, os barbitúricos induzem as enzimas que metabolizam outros medicamentos importantes. Também é possível, mas não provado, que a tolerância aos

Tabela 6.3

Outros agentes ansiolíticos/sedativos diurnos

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações	Variação da dosagem (mg/dia)
Barbitúricos			
Amobarbital	Amytal	Pó para injeção: frascos de 250, 500 mg	60-150
Butobarbital	Butisol	Comprimidos: 15, 30, 50, 100 mg Elixir: 30 mg/5 mL (480 mL)	45-120
Mefobarbital	Mebaral	Comprimidos: 32, 50, 100 mg	150-200
Pentobarbital	Nembutal	Injeção: 50 mg/mL (frascos de 20, 50 mL)	150-200 uma vez (até 500 mg)
Fenobarbital	Vários genéricos	Comprimidos: 15, 30, 60, 100 mg Comprimidos: 16,2, 32,4, 64,8, 97,2 mg ^a Elixir: 20 mg/5 mL (480 mL) Injeção: 65, 130 mg/mL (seringas pré-preenchidas de 1 mL, frascos de dose única)	30-120
Carbamato			
Meprobamato	Miltown	Comprimidos: 200, 400 mg	1.200-1.600
Agentes noradrenérgicos			
Clonidina	Catapres Catapres-TTS Duracron	Comprimidos: 0,1, 0,2, 0,3 mg Adesivo transdérmico: 0,1, 0,2, 0,3 mg/dia Injeção: 0,1, 0,5 mg/mL (frasco de 10 mL)	0,2-0,6
Propranolol	Inderal	Comprimidos: 10, 20, 40, 60, 80, 90 mg Concentrado: 80 mg/mL (30 mL) Solução oral: 20 mg/5 mL, 40 mg/5 mL (500 mL) Injeção: 1 mg/mL (ampola de 1 mL)	60-160

(Continua)

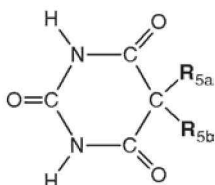
Tabela 6.3Outros agentes ansiolíticos/sedativos diurnos (*continuação*)

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações	Variação da dosagem (mg/dia)
Anti-histamínicos			
Hidroxizina HCl	Inderal LA ^b Atarax	Cápsulas: 60, 80, 120, 160 mg Comprimidos: 10, 25, 50, 100 mg Xarope: 10 mg/5 mL (120, 480 mL)	200-400
	Vistaril	Injeção: 25, 50 mg/mL (frasco de dose única de 1 mL, frasco multidosado de 10 mL)	50-100
Pamoato de hidroxizina	Vistaril	Cápsulas: 25, 50, 100 mg Suspensão: 25 mg/5 mL (120, 480 mL)	200-400
Outros			
Bupiriona	BuSpar	Comprimidos: 5, 7,5, 10 mg; comprimidos de doses divididas: 15, 30 mg	15-60

Nota: para informações em relação aos antidepressivos como ansiolíticos, ver Capítulo 3, "Antidepressivos".

^a16,2 mg equivalem a ¼ de granulado, 32,4 a ½ de granulado, e assim por diante.

^bLiberação sustentada.



Composto	R _{5a}	R _{5b}
Amobarbital	Etil	Isopentil
Aprobarbital	Alil	Isopropil
Butobarbital	Etil	Sec-butil
Pentobarbital	Etil	L-metilbutil
Fenobarbital	Etil	Fenil
Secobarbital	Alil	L-metilbutil

Figura 6.3 Fórmulas químicas gerais dos barbitúricos.

barbitúricos desenvolva-se um pouco mais rapidamente quando eles são ingeridos em doses incrementadas de forma gradual. Em um estudo clássico conduzido por Isbell e colaboradores (1950), realizado no Addiction Research Center, na cidade de Lexington, Kentucky, na década de 1940, pacientes usando doses diárias muito elevadas de barbitúricos queixaram-se de ser conduzidos para a abstinência enquanto ainda estavam atáxicos e descoordenados, fazendo com que caíssem quando tentavam andar e apresentassem fala pastosa. Isso sugere que a tolerância ao efeito ansiolítico e/ou de euforia dos barbitúricos desenvolve-se mais rapidamente do que a tolerância aos efeitos dos fármacos nas funções psicomotoras.

Amobarbital sódico (Amytal) como solução parenteral

O amobarbital sódico (Amytal) como solução parenteral é de extrema significância histórica, mas ainda pode ter algum valor limitado na psiquiatria. Quando o fármaco é administrado por via intramuscular para agitação grave em pacientes perturbados ou psicóticos, a dose de 100 mg é o

normal, com uma variação entre 50 e 250 mg, dependendo do peso do paciente e do grau de agitação.

O amobarbital sódico parenteral tem uma grande vantagem sobre os antipsicóticos parenterais, como a clorpromazina, o haloperidol ou a loxapina, uma vez que ele age mais rapidamente, talvez em 10 a 20 minutos, e tende a produzir mais sono do que tranquilização. Não temos nenhum conhecimento de qualquer estudo sistemático sobre a eficácia relativa do amobarbital comparada com a do lorazepam, da clorpromazina ou do haloperidol no tratamento agudo do comportamento perturbado requerendo apenas uma única injeção. A vantagem do amobarbital, conforme observado, é que ele produz sono relativamente rápido. A desvantagem é que, quando o paciente desperta, não há qualquer resíduo da atividade antipsicótica para modular seu comportamento subsequente. Embora, no passado, o amobarbital fosse administrado por via intramuscular várias vezes ao dia durante a agitação psicótica prolongada, não há razão real para acreditar que ele seja de fato um antipsicótico regular ou que tenha qualquer benefício mais longo. Existem algumas sugestões de que o uso muito freqüente pode resultar em tolerância ou, ocasionalmente, em *delirium*. A experiência local sugere que o lorazepam, administrado por via intramuscular em doses de 1 a 2 mg, é tão eficaz e mais seguro do que o amobarbital.

O amobarbital intravenoso é usado em condições de extrema emergência na psiquiatria, para produzir um tipo de sono anestésico dentro de poucos minutos. É normalmente administrado em um solução de 50 mg/mL na proporção de 1 mL para cada 60 segundos até a dose total de 350 mg, sendo a dosagem titulada de acordo com a resposta do paciente. Se essa utilização “anestésica” do amobarbital for prescrita, o médico deverá observar cuidadosamente a respiração e os sinais vitais do paciente e administrar o medicamento de forma lenta para certificar-se de que a respiração não está suprimida. O maior perigo nesse tratamento, além da supressão do centro respiratório, é a produção ocasional de laringoespasma potencialmente letal nos pacientes com irritação da laringe e do sistema respiratório superior. Os barbitúricos também podem produzir crises nos pacientes com porfiria intermitente aguda.

O amobarbital intravenoso nas doses de 100 a 300 mg, e às vezes maiores, também é usado para conduzir as entrevistas com Amytal em pacientes com condições psiquiátricas. Quando o amobarbital é injetado lentamente por mais de 5 a 10 minutos, pode-se conseguir um estado de relaxamento e intoxicação branda com fala pastosa, durante o qual os pacientes psiquiátricos, em geral, falam mais facilmente e de forma mais volúvel sobre seus problemas e suas experiências passadas. Às vezes, os

pacientes nessas condições revelam conteúdo antes não mencionado ao psiquiatra. Embora o amobarbital seja chamado de “soro da verdade”, não significa de forma alguma que as narrativas realizadas pelos pacientes sob sua influência sejam mais verdadeiras do que aquelas contadas no estado de plena consciência. A entrevista com o uso do Amytal foi desenvolvida durante a Segunda Guerra Mundial por Griker e Spiegel (1945) como tratamento para a fadiga de combate significativa. Na situação típica, os soldados retornavam dos combates essencialmente mudos, chocados, paralisados pelo medo e com semblante peculiar, bloqueado e disfórico. Devido à mudez, eram incapazes de responder a perguntas sem ser por monossílabos e pareciam inábeis para lutar emocionalmente com os eventos traumáticos vividos. Sob a influência do amobarbital intravenoso, esses soldados eram capazes de dar relatos vívidos e emocionalmente carregados de suas horríveis experiências, e essa forma de catarse em geral descarregava suas tensões internas e capacitava-os para a função, por conseguinte, de maneira mais normal e organizada, com um nível substancialmente reduzido de ansiedade. É racional acreditar que o amobarbital pode ser usado em condições similares que se assemelham a algum tipo de síndrome de estresse traumático agudo encontrado na prática clínica.

As entrevistas com o uso do Amytal também são conduzidas, geralmente com algum sucesso, em pacientes apresentando amnésia histérica. Esses indivíduos com frequência podem recuperar as memórias reprimidas de eventos passados e relatar fatos relevantes dessa época. A entrevista pode ser utilizada em pacientes com episódios isolados de amnésia – por exemplo, no caso de rapto, assalto ou assassinato – e para indivíduos que referem amnésia total por toda a vida.

A administração intravenosa do amobarbital também é ocasionalmente eficaz na solução da paralisia histérica e de outros sintomas de conversão. Nos casos de TEPT agudo e depois de combate ou trauma grave, o efeito é tão significativo que parece improvável que o placebo tenha o mesmo efeito. O mesmo aplica-se ao uso nos estados de fuga ou anestésicos ou de paralisia histérica. Um benzodiazepínico, como o lorazepam disponível em solução (mg/mL), é mais apropriado e pode ser tão eficaz e envolver menos risco de causar supressão respiratória. Nenhum estimulante está legalmente disponível para uso parenteral, e relatos do seu valor em facilitar a terapia de conversação, em geral misturada ao amobarbital, são anedóticos.

É interessante observar que, durante o início da década de 1960, o amobarbital intravenoso era usado para estabelecer um “limiar de sedação” – a dose em que a fala pastosa ou as alterações no eletrencefalograma

(EEG) ou outros pontos terminais eram alcançados. Os pacientes com depressão psicótica, conforme descrita no DSM-III (American Psychiatric Association, 1968) (p. ex., grave, com retardo psicomotor, talvez delirante), alcançaram o limiar de sedação com dosagens mais baixas do que aqueles com depressão “neurótica” (p. ex., ansiosa, menos grave) (Shagass et al., 1956).

Desde que a entrevista usando o Amytal foi introduzida, uma série de outros medicamentos surgiu para facilitar a conversa na psicoterapia. Esses medicamentos incluíam a metanfetamina, antes comercializada em ampolas para o uso intravenoso exatamente com esse propósito, e o tiopental sódico, um barbitúrico de ação mais curta e rápida. Esses foram seguidos de dietilamida do ácido lisérgico (LSD) em doses orais de 50 a 300 μg (ver adiante), outros alucinógenos como psilocibina e, mais recentemente, *ecstasy* (MDMA; metilenodioximetanfetamina). Todos esses agentes apresentam uma grande probabilidade de fazer os pacientes falarem mais. É muito difícil demonstrar de forma convincente que eles produzem uma alteração para melhor ou mais rápida na psicoterapia.

Os alucinógenos ainda em estudo apresentam resultados mistos; nenhum deles está atualmente disponível para uso médico. O estudo comparativo com acompanhamento, realizado por Shagass e Bittle (1967), do uso de LSD no tratamento de pacientes hospitalizados sociopáticos, sugeriu que o *insight* e a melhora do comportamento desapareciam depois de cerca de seis meses.

Catatonia

Geralmente, a catatonia, uma “enteada” da psiquiatria, só é reconhecida quando o paciente fica mudo e imobilizado, embora outros sinais possam estabelecer o diagnóstico da síndrome. É costume considerar a catatonia como uma forma de esquizofrenia, mas, agora, está claro que, na maioria dos casos, um diagnóstico de transtorno afetivo acaba sendo realizado, embora ela possa ocorrer como parte da esquizofrenia, da mania delirante ou dos transtornos tóxicos. A catatonia recebe uma menção especial neste manual, em um capítulo sobre os agentes ansiolíticos, em virtude de, normalmente, responder muito bem aos medicamentos sedativos – amobarbital sódico na década de 1950 e benzodiazepínicos nos últimos anos – e por não responder a neurolépticos. Talvez a síndrome neuroléptica maligna (SNM) seja, de fato, uma variante da catatonia produzida por neurolépticos. Se os sedativos em doses altas, sistemáticas (ver adiante)

não aliviarem os sintomas de forma rápida (em minutos ou horas), em geral a ECT funciona nessa condição e pode ser usada como um tratamento de manutenção para prevenir a recorrência (Fink, 2001b).

Com a administração do amobarbital sódico intravenosa e lentamente (50 mg/mL, 1 mL/min) e do lorazepam intravenosamente, 1 a 2 mg também em velocidade lenta, o médico tem a chance de titular de forma cuidadosa a dose da sedação, para assistir o despertar do paciente do estupor e evitar a depressão respiratória. Mesmo quando o medicamento é administrado dessa forma, o procedimento deve ser feito apenas em uma unidade médica com oxigênio e maca e onde haja disponibilidade de recursos para intubação e traqueostomia. Raramente esses recursos são necessários, mas o laringoespasma pode ser um efeito colateral letal do amobarbital sódico se o paciente possuir a laringe e a faringe irritadas. Ninguém sabe se o lorazepam está totalmente isento desse risco.

Depois de tal informação, é notável que muitos pacientes em estupor catatônico relaxem, acordem, falem, alimentem-se e hidratem-se por si só e ajam de forma totalmente normal por 1 a 4 horas depois da injeção de amobarbital – um dos mais incríveis eventos terapêuticos na psiquiatria. Na experiência de um dos autores (J.O.C), a maioria dos pacientes em estupor agudo quando acordou estava não-psicótica e não tinha idéia do porquê de ter estado incapaz de mover-se ou falar. Alguns, é claro, estiveram delirantes e tinham suspeita de esquizofrenia. As infusões repetidas de amobarbital, quando administradas duas vezes ao dia, possibilitaram que a equipe alimentasse e hidratasse os pacientes catatônicos, mas elas não pareceram produzir qualquer alteração duradoura no estupor recorrente.

O lorazepam, como terapia única, geralmente parece tratar o estupor de forma eficaz. Fink e colaboradores, no hospital de Stony Brook, Nova York, iniciam com 3 mg/dia de lorazepam em doses divididas, mas aumentam em etapas diárias ou em dias alternados até 16 mg/dia. Os pacientes que se apresentam com catatonia devem receber imediatamente um plano para ECT e, se o ensaio com lorazepam falhar, devem ser consideradas, pelo menos, seis sessões de ECT, mesmo que o paciente pareça muito melhor depois de, por exemplo, três sessões. Uma regressão depois da melhora inicial após 2 ou 3 convulsões poderá ocorrer se a ECT for suspensa (Petrides e Fink, 1996).

A excitação catatônica e a mania delirante respondem igualmente bem aos benzodiazepínicos seguidos da ECT, se necessário.

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) também responde aos benzodiazepínicos. Esses medicamentos podem ser menos tóxicos do que

o dantolene ou a bromocriptina. O resfriamento inicial dos pacientes febris com SNM é a primeira regra do procedimento, e a ECT pode ser eficaz se as terapias medicamentosas falharem.

O tratamento de manutenção por seis meses, usando qualquer medicamento que tenha funcionado na intervenção aguda da catatonía, é indicado. O lorazepam na dosagem de 2 a 6 mg/dia, bem como ECT de manutenção como potencializador (bissemanal, mensal ou bimensal), podem ser necessários. Uma opção é selecionar uma escala regular; uma alternativa é reiniciar a ECT dentro de 48 horas a qualquer sinal de recorrência.

Uma cautela interdisciplinar: neurologistas podem usar o EEG interictal anormal, observado nos pacientes submetidos à ECT, para o diagnóstico de encefalite e suspender a terapia (Petrides et al., 2001).

É óbvio que a entrevista com o uso de Amytal pode, ocasionalmente, ser eficaz naqueles raros casos em que o paciente catatônico mudo é admitido em unidade de tratamento emergencial ou psiquiátrica, sem histórico e sem identificação, e o médico é incapaz de descobrir seu nome e seu endereço, muito menos sua história ou o provável diagnóstico psiquiátrico. Nessas situações, a administração de amobarbital intravenosamente pode ser de grande ajuda para colher dados. Entretanto, esse fármaco só deverá ser administrado depois que todas as causas médicas e farmacológicas plausíveis para o estado de mudez ou de não-responsividade forem descartadas. O lorazepam, administrado intramuscularmente, pode ser tão eficaz quanto o amobarbital sódico no alívio do estupor.

MEPROBAMATO

O meprobamato é outro agente de importância histórica raramente empregado em qualquer condição atual. Ele ocupa uma posição intermediária entre os benzodiazepínicos e os barbitúricos, tanto farmacológica quanto historicamente. Começou a ser comercializado em torno do ano de 1956, tendo evoluído de um relaxante muscular quimicamente relacionado, a mefenesina. O meprobamato, cuja estrutura é apresentada na Figura 6.4, possui propriedades de relaxante muscular e sedativo, mas

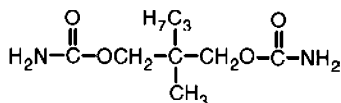


Figura 6.4 Estrutura química do meprobato.

foi inicialmente avaliado como um agente ansiolítico. Com base em um pequeno número de achados entusiásticos de estudos controlados de ansiedade, ele foi liberado para o mercado na época em que a FDA exigia apenas a evidência de segurança, sem a necessidade da de eficácia. Ele transformou-se em sucesso nacional imediato e foi divulgado amplamente pela mídia leiga. O meprobamato apresenta atividade anticonvulsivante, principalmente contra crises de ausência. Seus efeitos ansiolíticos em animais de laboratório podem ser bloqueados pelo naloxone. Entretanto, embora não tão tóxico quanto os barbitúricos, o meprobamato demonstrou ser menos seguro do que os benzodiazepínicos. Em virtude do número de alternativas atualmente disponíveis, é bastante difícil justificar sua prescrição.

Depois de uma dose oral, o pico do nível sangüíneo ocorre em 1 a 3 horas. Ele é hidroxilado pelo fígado, depois alterado para glucuronida e excretado pelos rins. Sua meia-vida é de 6 a 17 horas na administração aguda e maior com a administração crônica. Na *overdose* suicida, os comprimidos de meprobamato formam um bolo (*bezoar*) no estômago que, se não removido pela gastroscopia, pode se dissolver e reinduzir o coma depois de o paciente ter demonstrado recuperação.

O meprobamato não afeta os receptores de benzodiazepínicos ou do GABA. Parece que age potencializando a ação da adenosina liberada endogenamente; bloqueia a recaptção da adenosina, que por si só é um sedativo. A cafeína é um antagonista da adenosina.

Após 50 anos, está claro que o meprobamato é eficaz como agente ansiolítico da mesma forma que o diazepam e o clordiazepóxido (Cole e Yonkers, 1995), embora estudos controlados de comparação direta de sua eficácia com a dos benzodiazepínicos sejam praticamente inexistentes.

A dosagem clínica do meprobamato é de cerca de 400 mg 3 ou 4 vezes ao dia, sendo aproximadamente equivalente a 5 mg de diazepam 3 ou 4 vezes ao dia (Tabela 6.3).

Os efeitos colaterais mais importantes são a sedação e a descoordenação. O fármaco é relativamente seguro na *overdose* – menos letal do que os barbitúricos de ação intermediária, como o pentobarbital, mas muito menos seguro do que o diazepam. Ele produz dependência física e tolerância de forma muito parecida com a dos barbitúricos e dos benzodiazepínicos. Os efeitos significativos de abstinência, como convulsões, agitação e *delirium*, ocorrem depois de doses clínicas relativamente mais baixas de meprobamato – por exemplo, depois de 3.200 mg ou oito comprimidos de 400 mg ao dia.

Atualmente, é difícil identificar quaisquer vantagens únicas do meprobamato como um medicamento ansiolítico (Cole e Yonkers, 1995). Ele é eficaz e satisfatoriamente hipnótico na dosagem de 400 a 800 mg/

dia na hora de dormir. Raras vezes observamos indivíduos ansiosos que apresentam intolerância subjetiva acentuada aos benzodiazepínicos, ficando agitados, disfóricos e impacientes sob o uso de qualquer um deles. Alguns desses pacientes toleram o meprobamato perfeitamente bem, talvez porque sua ação seja bem diferente daquela dos benzodiazepínicos. De acordo com nosso entendimento, não houve qualquer avaliação do meprobamato no tratamento de condições como acatisia ou transtorno de pânico, para as quais alguns benzodiazepínicos parecem ser eficazes. A introdução das prescrições triplas para os benzodiazepínicos no estado de Nova York (essencialmente as classificando na lista II) produziu aumento nas prescrições do meprobamato, que permaneceu na lista IV – uma infeliz consequência da ação legislativa. O medicamento é menos seguro do que os benzodiazepínicos.

Alguns idosos recebem meprobamato como terapia de manutenção por muitos anos; ele parece clinicamente sensível pelo fato de esses pacientes continuarem a usá-lo. Um estudo demonstrou que um grande número de pacientes geriátricos, na Flórida, considerou seus regimes de meprobamato como sendo totalmente eficazes (Hale et al., 1988).

O Deprol, um medicamento combinado contendo meprobamato, não mais produzido, merece ser mencionado aqui. Essa combinação de benactizina e meprobamato foi comercializada para emprego na depressão. Cada comprimido continha 400 mg de meprobamato e 1 mg de hidrocloreto de benactizina. Não há evidência essencial de que a benactizina por si só seja um antidepressivo eficaz, embora o composto seja anticolinérgico e possa conceitualmente possuir algumas propriedades antidepressivas. Um ensaio realizado há muitos anos, envolvendo pacientes esquizofrênicos, mostrou que a benactizina isolada melhorou o comportamento alucinatório e psicótico. Entretanto, vários estudos sugeriram que o Deprol foi eficaz no tratamento de algumas depressões e que talvez seja mais efetivo do que outros dos seus componentes isolados. A questão permanece em debate, uma vez que o medicamento não está mais disponível.

REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1968
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition, Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000

Baer L, Greist JH: An interactive computer administered self-assessment and self-help program for behavior therapy. *J Clin Psychiatry* 58 (12, suppl):23-28, 1997

Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, et al: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial, I: efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 45:413-422, 1988

Ballenger JC, Pecknold J, Rickels K, et al: Medication discontinuation in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 54 (10, suppl):15-21, 1993

Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, et al: Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 238:2529-2536, 2000

Baxter LR, Thompson JM, Schwartz JM, et al: Trazodone treatment response in obsessive-compulsive disorders correlated with shifts in glucose metabolism in the caudate nuclei. *Psychopathology* 20:114-122, 1987

Benzodiazepine seizures: an update. *Int Drug Ther News* 24:5-7, 1989

Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, et al: A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 11 (7):622-632, 2006 [erratum: *Mol Psychiatry* 11 (8):795, 2006]

Bogan AM, Koran LM, Chuong HW, et al: Quetiapine augmentation in obsessive-compulsive disorder resistant to serotonin reuptake inhibitors: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 66(1):73-79, 2005

Braestrup C, Squires RF: Brain specific benzodiazepine receptors. *Br J Psychiatry* 133:249-260, 1978

Bystritsky A, Ackerman DL, Rosen RM, et al: Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 65(4):565-568, 2004

Chao IL: Olanzapine augmentation in panic disorder: a case report. *Pharmacopsychiatry* 37(5):239-240, 2004

Cole JO, Yonkers KA: Non-benzodiazepine anxiolytics, in *American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 231-244

Coupland NJ, Lillywhite A, Bell CE, et al: A pilot controlled study of the effects of flumazenil in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 41: 988-990, 1997

Davidson JRT: Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: treatment options, long-term follow-up, and predictors of outcome. *J Clin Psychiatry* 61 (5, suppl):52-56, 2000

Davidson JR, Dupont RL, Hedges D, et al: Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended-release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 60:528-535, 1999

deBeurs E, van Balkom AJ, Lange A, et al: Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 152:683-691, 1995

DeVeugh-Geiss J, Landau P, Katz R: Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 25:36-40, 1989

Fink M: Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment. *J Neural Transm* 108:637-644, 2001a

Fink M: Treating neuroleptic malignant syndrome as catatonia. *J Clin Psychopharmacol* 21:121-122, 2001b

Fluvoxamine for obsessive-compulsive disorder. *Med Lett Drugs Ther* 37(942): 13-14, 1995

Foa EB: Psychosocial treatment of post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 61 (5, suppl):43-48, 2000

Frank JB, Kosten TR, Giller EL, et al: A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for PTSD. *Am J Psychiatry* 145:1289-1291, 1988

Franks P, Harp J, Bell B: Randomized, controlled trial of clonidine for smoking cessation in a primary care setting. *JAMA* 262:3011-3013, 1989

Freeman CP, Trimble MR, Deakin JF, et al: Fluvoxamine vs clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 55:301-305, 1994

Friedman MJ: Toward a rational pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: an interim report. *Am J Psychiatry* 145:281-285, 1988

Friedman MJ: What might the psychobiology of post-traumatic stress disorder teach us about future approaches to pharmacotherapy? *J Clin Psychiatry* 61 (7, suppl):44-51, 2000

Fyer AJ, Liebowitz MR, Gorman JM, et al: Discontinuation of alprazolam treatment in panic patients. *Am J Psychiatry* 144:303-308, 1987

Gao K, Muzina D, Gajwani P, et al: Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. *J Clin Psychiatry* 67(9):1327-1340, 2006

Gelpin E, Bonne O, Peri T, et al: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. *J Clin Psychiatry* 57:390-394, 1996

Gladso JA, Rapaport MH, McKinney R, et al: Absence of neuropsychological deficits in patients receiving long-term treatment with alprazolam-XR for panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 21:131-138, 2001

Glassman AH, Stetner F, Walsh BJ, et al: Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *JAMA* 259:2863-2866, 1988

Glover H: A preliminary trial of nalmefene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 30:255-263, 1993

Glue P, Fang A, Gendelman K, et al: Pharmacokinetics of an extended release formulation of alprazolam (Xanax XR) in healthy normal adolescent and adult volunteers. *Am J Ther* 13(5):418-422, 2006

Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al: Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58:681-686, 2001

Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD: Clonidine in opiate withdrawal. *Lancet* 1:929-930, 1978

Goldberg HL: Buspirone hydrochloride: a unique new anxiolytic agent: pharmacokinetics, clinical pharmacology, abuse potential, and clinical efficacy. *pharmacotherapy* 4:315-324, 1984

Gorman JM, Levy GF, Liebowitz MR, et al: Effect of acute beta-adrenergic blockade on lactate induced panic. *Arch Gen Psychiatry* 40:1079-1082, 1983

Granville-Grossman KL, Turner P: The effect of propranolol on anxiety. *Lancet* 1:788-790, 1966

Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR: Current status of benzodiazepines [first of two parts]. *N Engl J Med* 309:354-359, 1983a

Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR: Current status of benzodiazepines [second of two parts]. *N Engl J Med* 309:410-415, 1983b

Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al: Alprazolam pharmacokinetics, metabolism, and plasma level: clinical implications. *J Clin Psychiatry* 54 (10, suppl):4-11, 1993

Grinker R, Spiegel J: *Men Under Stress*. Philadelphia, PA, Blakiston, 1945

Hale WE, May F, Moore M, et al: Meprobamate use in the elderly: a report from the Dunedin Program. *J Am Geriatr Soc* 30:1003-1005, 1988

Heimberg RG: Current status of psychotherapeutic interventions for social phobia. *J Clin Psychiatry* 62 (1, suppl):36-42, 2001

Hembree EA, Foa EB: Posttraumatic stress disorder: psychological factors and psychosocial interventions. *J Clin Psychiatry* 61 (7, suppl):33-39, 2000

Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW: The alprazolam to clonazepam switch for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 7:175-178, 1987

Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, et al, for the BOLDER Study Group: Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 67:355-362, 2006

Insel TR (ed): *New Findings in Obsessive-Compulsive Disorder*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1984

Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, et al: Obsessive-compulsive disorder: a double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry* 40:605-612, 1983

- Isbell H, Altschul S, Kometsky C, et al: Chronic barbiturate intoxication: an experimental study. *AMA Archives of Neurology and Psychiatry* 64:1-28, 1950
- Jefferson JW: Social phobia: a pharmacological treatment overview. *J Clin Psychiatry* 56 (5, suppl):18-24, 1995
- Jenike MA, Baer L, Ballantine T, et al: Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52:384-392, 1995
- Kahn R, McNair D, Covi L, et al: Effects of psychotropic agents in high anxiety subjects. *Psychopharmacol Bull* 17:97-100, 1981
- Kavirajan H: The amobarbital interview revisited: a review of the literature since 1966. *Harv Rev Psychiatry* 7:153-165, 1999
- Keck PE Jr, Strawn JR, McElroy SL: Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 67 (suppl 1):8-15, 2006
- Klein DF: Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Arch Gen Psychiatry* 16:118-126, 1967
- Klein DF: False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 50:306-317, 1993
- Lader M: Summary and commentary, in *Pharmacology of Benzodiazepines*. Edited by Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, et al. New York, Macmillan, 1982, pp 53-60
- Liebowitz MR, Fyer AJ, McGrath P, et al: Clonidine treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 17:122-123, 1981
- Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al: Social phobia: review of a neglected anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 42:729-736, 1985
- Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, et al: Phenelzine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 6:93-98, 1986
- Lucki I, Rickels K, Geller AM: Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. *Psychopharmacology (Berl)* 88:426-433, 1986
- Lydiard RB, Falsetti SA: Treatment options for social phobia. *Psychiatr Ann* 17:409-423, 1994
- Marazziti D, Pfanner C, Dell'Osso B, et al: Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. *J Psychopharmacol* 19(4):322-324, 2005
- McDougle CJ: Update on pharmacologic management of obsessive-compulsive disorder: agents and augmentation. *J Clin Psychiatry* 58 (12, suppl): 11-22, 1997
- McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DT, et al: A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53:1001-1008, 1996
- Meltzer HY, Fleming R, Robertson A: The effect of buspirone on prolactin and growth hormone secretion in man. *Arch Gen Psychiatry* 40:1099-1102, 1983
- Menza M, Harris D: Benzodiazepines and catatonia: an overview. *Biol Psychiatry* 26:842-846, 1989
- Mindus P, Jenike MA: Neurosurgical treatment of malignant obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 15:921-938, 1992

- Montgomery SA, Tobias K, Zomberg GL, et al: Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 67:771-782, 2006
- Mooney JJ, Schatzberg AF, Cole JO, et al: Enhanced signal transduction by adenylate cyclase in platelet membranes of patients showing antidepressant responses to alprazolam: preliminary data. *J Psychiatr Res* 19:65-75, 1985
- Nemeroff CB: Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 66 (suppl 8):13-21, 2005
- Noyes R, Anderson DJ, Clancy J, et al: Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 41:287-292, 1984
- Noyes R Jr, DuPont RL Jr, Pecknold JC, et al: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial, II: patient acceptance, side effects, and safety. *Arch Gen Psychiatry* 45:423-428, 1988
- Nutt DJ: The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 61 (5, suppl):24-29, 2000
- Pande AC, Davidson JR, Jefferson JJ, et al: Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 19:341-348, 1999
- Pearlstein T: Antidepressant treatment of post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 61 (7, suppl):40-43, 2000
- Pecknold JC, Swinson RE, Kuch K, et al: Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial, III: discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry* 45:429-436, 1988
- Pettides G, Fink M: Choosing a dosing strategy for electrical stimulation in ECT. *J Clin Psychiatry* 57:487-488, 1996
- Petrides G, Fink M, Husain MM, et al: ECT readmission rates in psychotic vs non-psychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 17:244-253, 2001
- Phillips KA, McElroy SL, Keck PE, et al: A comparison of delusional and nondelusional body dysmorphic disorder in 100 cases. *Psychopharmacol Bull* 30:179-186, 1994
- Phillips KA, McElroy SL, Dwight MM, et al: Delusionality and response to open-label fluoxetine in body dysmorphic disorder. *J Clin Psychiatry* 62:87-91, 2001
- Phillips KA, Albertini RS, Rasmussen SA: A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59:381-388, 2002
- Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D: Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 175(4):451-456, 2004
- Pollack MH, Tesar GE, Rosenbaum JF, et al: Clonazepam in the treatment of panic disorder and agoraphobias: a one-year follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 6:302-304, 1986
- Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, et al: Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol* 17(3):276-282, 2003

- Pollack MH, Simon NM, Zalta AK, et al: Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 59(3):211-215, 2006
- Problems associated with alprazolam therapy. *Int Drug Ther Newsl* 23:29-31, 1988
- Riba J, Rodriguez-Fornells A, Strassman RJ, et al: Psychometric assessment of the Hallucinogen Rating Scale. *Drug Alcohol Depend* 62:215-223, 2001
- Rickels K: Alprazolam extended-release in panic disorder. *Expert Opin Pharmacother* 5(7):1599-1611, 2004
- Rickels K, Schweizer E: Maintenance treatment studies in anxiety disorders: some methodological notes. *Psychopharmacol Bull* 31:115-123, 1995
- Rickels K, Chase WG, Downing RW: Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 250:767-771, 1983
- Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, et al: Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal: prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 45:444-450, 1988
- Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, et al: Pharmacologic strategies in discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 19(suppl 2):12S-16S, 1999
- Ries RK, Roy-Byrne PP, Ward NG, et al: Carbamazepine treatment for benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 146:536-537, 1989
- Sathananthan GL, Sanghavi I, Phillips N, et al: MJ 9022: correlation between neuroleptic potential and stereotypy. *Curr Ther Res Clin Exp* 18:701-705, 1975
- Schneier FR: Treatment of social phobia with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 62(1, suppl):43-48, 2001
- Schweizer E, Rickels K, Lucki I: Resistance to the antianxiety effect of buspirone in patients with a history of benzodiazepine use (letter). *N Engl J Med* 314:719-720, 1986
- Shagass C, Bittles RM: Therapeutic effect of LSD: a follow-up study. *J Nerv Ment Dis* 144:471-478, 1967
- Shagass C, Naiman J, Milhalik J: An objective test which differentiates between neurotic and psychotic depression. *Arch Neurol Psychiatry* 75:461-471, 1956
- Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 37:51-59, 1980
- Smith WT, Londeborg PD, Glaudin V, et al: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 155:1339-1345, 1998
- Solomon SD, Gerrity ET, Muff AM: Efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder: an empirical review. *JAMA* 268:633-638, 1992
- Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, et al: Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:749-758, 1997
- Spiegel DA: Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 19 (suppl 2):17S-23S, 1999

- Strassman RJ: Hallucinogenic drugs in psychiatric research and treatment: perspectives and prospects. *J Nerv Ment Dis* 183:127-138, 1995
- Sutherland SM, Davidson JRT: Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 17:409-423, 1994
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, et al: A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *N Engl J Med* 321:497-501, 1989
- Tesar GE, Rosenbaum JF: Successful use of clonazepam in patients with treatment resistant panic disorder. *J Nerv Ment Dis* 174:447-482, 1986
- Tyrer PJ, Lader MH: Clinical response to propranolol and diazepam in somatic and psychic anxiety. *BMJ* 2:14-16, 1974
- Tyrer P, Shawcross C: Monoamine oxidase inhibitors in anxiety disorders. *J Psychiatr Res* 22 (suppl 1):87-98, 1988
- Udelman HD, Udelman DL: Concurrent use of buspirone in anxious patients during withdrawal from alprazolam therapy. *J Clin Psychiatry* 51 (9, suppl):46-50, 1990
- Uhlenhuth EH (ed): Benzodiazepine dependence and withdrawal: myths and management. *J Clin Psychopharmacol* 19 (suppl 2):1S-29S, 1999
- van der Kolk BA: The drug treatment of post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord* 13:203-213, 1987
- van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, et al: Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 55:517-522, 1994
- Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG: Treatment of phobias, I: comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 40:125-138, 1983

Hipnóticos

INSÔNIA

A insônia é um problema comum. Várias pesquisas populacionais mostram um padrão de auto-relato de sintomas de insônia em cerca de um terço dos adultos. Praticamente um décimo dos adultos norte-americanos diz que seu problema de dormir é de ocorrência regular, crônica, e quase a mesma proporção tem dificuldade de dormir, o que justifica um diagnóstico de insônia.

A maior parte da literatura médica sobre esse assunto recomenda que os médicos e as pessoas evitem o uso regular de hipnóticos e supõe que os indivíduos com insônia procurarão médicos ou clínicas do sono, onde serão encontrados tipos de insônia que respondem à terapia comportamental ou a outras abordagens médicas não-sedativas. Certamente, condições como apnéia do sono, narcolepsia e síndrome das pernas inquietas ocorrem, podendo ser tratadas de várias maneiras. A apnéia do sono é uma condição que pode ameaçar a vida. Algumas insônias podem responder ao tratamento da doença subjacente (p. ex., hipertireoidismo, depressão e mania). Um consenso realizado em conferência do National Institutes of Health (NIH) passou grande parte do tempo debatendo a respeito dos possíveis efeitos colaterais dos hipnóticos e sugeriu que a maioria deles fosse prescrita por períodos breves ou usada apenas a cada três noites. Lasagna (1996), em um editorial congênere documentando os efeitos adversos da insônia não-tratada em acidentes automobilísticos, desempenho no trabalho e qualidade de vida, mencionou que os norte-americanos com insônia raramente consultavam psiquiatras e, quando o faziam, muito poucos mencionavam a insônia. Cerca de 3% da população usam regularmente hipnóticos *over-the-counter* contendo anti-histamínicos sedativos ou anti-histamínicos sedativos mais analgésicos leves. Há muitos anos que as vendas dos dois tipos de auxiliares do sono aumentam gradualmente, sobretudo daqueles não estudados.

Atualmente, um número crescente de hipnóticos está disponível para prescrição, mas são menos populares com alguns polissonografistas e sobretudo especialistas em sono, bem como com médicos em geral. A impressão é de que muitas pessoas com insônia crônica passam bem com difenidramina ou com a própria insônia sem o uso de hipnóticos mais efetivos. É necessário um estudo de grande porte para nova análise dos efeitos de longo prazo dos medicamentos soníferos *over-the-counter* e da insônia não-tratada, bem como do uso crônico de zolpidem, eszopiclone ou temazepam, possivelmente os três melhores hipnóticos de prescrição disponíveis.

A disponibilidade do ramelteon alterou um pouco o discurso sobre os hipnóticos. Esse agonista da melatonina não apresenta o potencial de formação de uso habitual dos hipnóticos tradicionais e não é sedativo. Todavia, talvez não seja tão eficaz no tratamento do espectro das dificuldades do sono como os hipnóticos benzodiazepínicos e os não-benzodiazepínicos.

Quando a insônia leva os pacientes a procurar ajuda de um psiquiatra ou de um especialista no transtorno do sono, eles se queixam, quase sempre desesperadamente, de sono muito insatisfatório ou de insônia total; apesar disso, parecem, segundo os registros do sono de toda a noite ou as observações dos enfermeiros ou dos familiares, dormir a maior parte da noite. As tentativas de objetivar a insônia em termos do tempo para a pessoa dormir ou do tempo precisamente dormido com frequência não são úteis. Além do mais, os psiquiatras normalmente estão diante de pacientes que, de fato, passam a noite acordados, sobretudo aqueles com depressão ou ansiedade acentuadas, cujo sono é tão perturbado que estão exaustos no dia seguinte e queixam-se de que “não podem trabalhar” ou, melhor, não conseguem atuar adequadamente.

Os médicos de cuidados primários geralmente atendem pacientes com insônia não-tratada e não-diagnosticada. Dois dos transtornos tratáveis do sono podem ser detectados pelas perguntas do médico ao paciente e ao seu/sua parceiro(a) de quarto, por exemplo, a apnéia do sono é provável quando o parceiro observa que o paciente pára de respirar durante a noite e depois bufa e respira com dificuldade, além de roncar. O paciente pode perceber sonolência diurna em vez de insônia à noite. A síndrome das pernas inquietas é subjetivamente óbvia para o indivíduo, apresentando-se como uma agonia em seus membros que é liberada por um movimento muito parecido com acatisia. A agitação é pior no final do dia e pode perturbar o sono ou o parceiro, uma vez que os movimentos espasmódicos das pernas parecem pontapés. O transtorno periódico do movimento das pernas é diagnosticado quando os movimentos ocorrem principalmente durante o sono e podem causar o despertar.

Ter muito sono durante o dia pode ser um sintoma de narcolepsia, o qual responde bem aos estimulantes mais antigos e ao modafinil (Provigil), novo medicamento francês que já está aprovado para uso nos EUA no tratamento dessa condição.

Entretanto, a maioria dos pacientes com insônia que vai ao psiquiatra ou a clínicas psiquiátricas já está usando um medicamento. Nesses casos, os problemas clínicos são os seguintes:

1. Um transtorno especial do sono diagnosticável não está sendo notado? É aplicável a indicação para uma clínica do sono?
2. Algum dos medicamentos prescritos ou auto-administrados do paciente (inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRSs], broncodilatadores, cafeína, cocaína) está causando o problema, ou esse se deve a uma condição médica (i. e., dor crônica, frequência urinária)?
3. A insônia é devida a uma condição psiquiátrica subtratada ou recorrente?
4. Se o paciente já está usando um hipnótico e está (ou não) funcionando, o medicamento deve ser continuado ou interrompido, e se o remédio for interrompido, nova farmacoterapia deverá ser iniciada?

Entre os pacientes psiquiátricos, geralmente o problema da insônia é uma característica de um sintoma complexo mais abrangente, que também pode incluir distúrbios do ritmo diurno de atividades, transtorno do humor, etc. Os indivíduos depressivos, classicamente, experimentam insônia no início da manhã e variação diurna. Entretanto, muitos apresentam dificuldade acentuada de dormir e ficam acordados. Os pacientes com insônia inicial pronunciada podem ser agrupados com aqueles que dormem de forma oscilante e insatisfatoriamente mesmo depois de adormecer e com aqueles que dormem bem mesmo depois de várias horas de insônia inicial. Esses indivíduos podem dormir das 4h até o meio-dia. Poucos pacientes com depressão muito grave queixam-se de insônia quase completa, relatando que ficam deitados na cama toda a noite sem dormir, geralmente experimentando ruminções disfóricas e tristonhas.

Outras condições psiquiátricas também são manifestadas pelos distúrbios do sono. Os pacientes com transtornos de ansiedade apresentam maior probabilidade de problemas para dormir. Os indivíduos com mania ou hipomania podem ficar acordados a noite toda, tanto de forma superativa e felizes quanto disfórica e agitada, como muitos portadores de esquizofrenia ou psicose esquizofreniforme. Classicamente, os pacientes

maníacos não se queixam de insônia; é mais freqüente dizerem que não estão dormindo muito e não parecem perder o sono habitual. Os indivíduos com demência podem ficar mais confusos e agitados ao anoitecer (*sundowning**) e também noite a dentro depois de dormir durante todo o dia. A fadiga é uma característica do *sundowning*. Os pacientes muito agitados devido a estressores significativos, por exemplo, perdas, rejeição ou trauma físico, podem apresentar insônia como parte de uma resposta ao estresse agudo. Os portadores de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) normalmente têm medo de dormir, o que, com o tempo, se transforma em insônia.

A insônia em todas as condições psiquiátricas relativamente agudas já mencionadas pode estar evidente e ser tratada. Como parte de um transtorno depressivo, ela costuma responder a um antidepressivo-padrão; na verdade, alguns dos antidepressivos mais sedativos (mirtazapina, amitriptilina, doxepina e trazodona) podem ser hipnóticos eficazes mesmo na ausência da depressão (ver a seção “Anti-histamínicos sedativos e outros medicamentos psicoativos não-benzodiazepínicos com propriedades hipnóticas”, mais adiante neste capítulo). Para a depressão com sono insatisfatório, é sensato iniciar com um antidepressivo sedativo (ver Capítulo 3), todavia, os antidepressivos com efeitos mais estimulantes, como a bupropiona e a fluoxetina, normalmente aumentam o sono à medida que a síndrome depressiva melhora. A protriptilina foi relatada como sendo um bom tratamento para a apnéia do sono. Em um estudo no McLean Hospital com mais de 100 pacientes depressivos recebendo fluoxetina, observamos que a insônia na admissão não estava associada a uma resposta clínica mais insatisfatória à fluoxetina, mesmo considerando o fato de que esse fármaco pode causar insônia como efeito colateral. Nos casos de excitação maníaco e esquizofrênico e em alguns de agitação orgânica, a insônia responde bem aos medicamentos antipsicóticos de qualquer classe, embora um dos mais novos antipsicóticos atípicos, a clorpromazina, ou a loxapina possam inicialmente ser mais eficazes como hipnótico antes de a síndrome geral melhorar.

Por isso, a melhor abordagem é tratar a condição psiquiátrica subjacente à insônia, com medicamentos que são apropriados àquela condição, antes de prescrever um benzodiazepínico ou outro agente hipnótico para a insônia e depois de tratar a depressão ou psicose. No caso de

*N. de T.: *sundowning*, o caminhar sem rumo durante a noite.

um paciente que precise receber um medicamento que possa agravar ou causar insônia, o uso em curto prazo de um hipnótico ou um fármaco como a trazodona ou mirtazapina pode ser eficaz.

Em princípio, um psiquiatra pode prolongar o tempo de internação do paciente ou tratá-lo ambulatorialmente sem prescrever um hipnótico. Na prática, entretanto, a vida frequentemente é (ou parece ser) mais complicada. Os outros pacientes, familiares e membros da equipe de enfermagem ficam muito frustrados se os doentes não vão para a cama e dormem sem perturbá-los. Geralmente, os hipnóticos acabam sendo prescritos para diminuir a aflição do paciente e a angústia no seu meio ambiente. Tal prescrição é justificável, mas pode criar problemas. Primeiro, o hipnótico pode não fazer com que o paciente durma, ao contrário, pode deixá-lo (imprevisível) tonto, confuso e até mesmo mais agitado. Segundo, um hipnótico de ação prolongada, como o flurazepam, pode deixar o paciente grogue no dia seguinte. Terceiro, uma vez que o paciente está habituado a usar um hipnótico (e o médico está acostumado a prescrevê-lo), essa prática pode continuar por semanas ou até meses, até bem depois da fase inicial da doença ou do estresse da hospitalização ter passado. Quando, finalmente, o medicamento para dormir for suspenso, haverá a possibilidade de ocorrer a insônia de rebote, e o uso do hipnótico talvez fique limitado ao controle dessa insônia. (*Insônia de rebote* é uma piora transitória do transtorno do sono que ocorre logo após a descontinuação do hipnótico.) De fato, com hipnóticos de ação curta, como o triazolam (ou álcool), a insônia de rebote pode ocorrer até quatro horas depois da ingestão do medicamento (ou da substância). Esse efeito pode precipitar a superutilização do composto: alguns pacientes farão uso de doses adicionais para ajudá-los a voltar a dormir.

Outra situação problemática é a do paciente novo, que está sendo admitido no hospital (ou se consultando com um novo psiquiatra), absolutamente acostumado a tomar 10 mg de zolpidem, 60 mg de flurazepam ou 3 mg de eszopiclone na hora de dormir (que usa o medicamento por meses ou anos), mas que ainda se queixa de sono insatisfatório. Conforme é esperado, a qualidade do sono será relatada como pior se o hipnótico for suspenso. Nesse momento, duas opções óbvias estão disponíveis: reduzir o hipnótico gradualmente, enquanto tratando o transtorno mais importante, ou continuar com o hipnótico enquanto se trata o transtorno. A dificuldade com a segunda opção, interpessoalmente mais fácil, é o risco de o hipnótico nunca ser descontinuado. Uma versão mais complicada desse quadro é quando o paciente, no momento em que visita o psiquiatra para tratamento, está consumindo vários medicamentos psicoativos de diferentes classes: todos eles devem ser descontinuados ou mudados. Nessa situação, é comum deixar o hipnótico na dose estável e

reduzir ou parar os outros medicamentos primeiro. Tal estratégia evita a combinação e a confusão dos efeitos de abstinência do hipnótico com os efeitos já potencialmente complexos de descontinuar um antidepressivo ou um antipsicótico.

No presente, as únicas indicações amplamente aprovadas para os hipnóticos no tratamento da insônia são: uso por pouco tempo (3 a 7 dias) ou emprego ocasional para a insônia transitória causada por estressores agudos da vida ou alterações importantes no ritmo diurno (p. ex., *jet lag* ou mudança de um emprego para outro). O hipnótico eszopiclone (Lunesta) está aprovado para uso mais crônico.

Embora seja prudente evitar o uso prolongado de hipnóticos, os benzodiazepínicos podem ser menos perigosos do que geralmente se pensa e produzir algum benefício. É geral a crença de que a perda do sono às vezes precipita os episódios maníacos ou depressivos. A evidência disponível dos laboratórios do sono sugere que os hipnóticos melhoram o sono de forma mensurável por apenas poucas semanas, embora estudos controlados por placebo não demonstrem qualquer redução na eficácia dos hipnóticos por até 24 semanas, e estudos duplos-cegos mostram eficácia em até um ano. Assim, nenhum estudo estabeleceu claramente a duração do tratamento depois que os hipnóticos benzodiazepínicos deixaram de “funcionar”. Muitos usuários declaram que os hipnóticos são sempre auxiliares e até mesmo vitais por anos. Talvez a sedação inicial no pico dos níveis sanguíneos forneça uma sugestão familiar, condicionada, que conduz ao sono. Existe também evidência de que os benzodiazepínicos fazem o paciente esquecer os episódios de insônia; quando o paciente não está mais usando benzodiazepínicos, seu sono pode, objetivamente, não ser pior, mas ele o percebe (lembra) assim. Certamente alguns pacientes que usaram um hipnótico toda noite por vários anos continuam a se queixar de sono insatisfatório e fadiga diurna e disforia por meses após a suspensão do hipnótico.

A evidência atual é de que o triazolam, o zolpidem, o zaleplon e o eszopiclone continuam a ser eficazes (i. e., melhoram o sono conforme exigido pelos critérios do padrão polissonográfico) por 4 a 5 semanas em estudos controlados por placebo e por seis meses em estudos duplos-cegos. Estudos usando outros critérios menos formais (taxas de sono de pessoas ou observadores) mostram benefício por um ano. Não há dados disponíveis além desses. Desde as edições anteriores deste manual, os especialistas do sono tornaram-se mais permissivos em relação aos possíveis benefícios do uso de longo prazo de hipnóticos do tipo benzodiazepínicos (Buysse e Dorsey, 2002). Entretanto, as bulas das embalagens ainda limitam o emprego de tais hipnóticos ao tempo de uso validado pelos estudos controlados por placebo. A exceção dessa recomendação é

o eszopiclone, que está aprovado para os tratamentos agudo e de manutenção da insônia. Às vezes os pacientes interpretam tais restrições como significando que toxicidade grave ocorre quando o hipnótico é usado por um período maior do que o especificado no *Physicians' Desk Reference* (PDR). Essa interpretação não parece precisa. A supersedação, o prejuízo da coordenação e os problemas de memória geralmente ocorrem no início do tratamento. A evidência de toxicidade grave comportamental ou outras (p. ex., déficit no desempenho psicomotor no início do tratamento, acidentes de automóveis, quedas em idosos) é mista e inconclusiva (Buysse e Dorsey, 2002).

Abordagens comportamentais

A terapia cognitivo-comportamental é uma das abordagens mais consistentemente eficazes para o controle a longo prazo da insônia primária (Edinger e Means, 2005). As abordagens mais clínica e cientificamente validadas (não-farmacológicas) para a insônia são as seguintes:

1. *Terapia de controle do estímulo* (higiene do sono). O paciente aprende a associar o deitar-se na cama apenas com o dormir (ou sexo) e a sair da cama quando não adormece rapidamente, a fim de evitar relacionar a cama e o quarto com noites desagradáveis de insônia.
2. *Terapia de restrição do sono*. O paciente reduz o tempo na cama progressivamente (com a proibição de sonecas diurnas), até que fique acordado por 80 a 90% do tempo, quando é permitido ir para a cama.
3. *Pressão positiva contínua nas vias aéreas* (para indivíduos com apnéia do sono). O paciente aprende a usar uma máscara que emite uma pressão de ar positiva, suave e constante para a faringe e, dessa forma, evita a obstrução das vias aéreas.
4. *Terapia por luz brilhante*. O paciente que dorme uma quantidade de tempo adequada, mas em horário impróprio da noite ou do dia, pode ter seu ritmo de sono-vigília novamente estabelecido por meio de exposição à caixa de luz.

É óbvio que as abordagens comportamentais exigem o envolvimento e a cooperação do paciente e são mais bem conduzidas pelos especialistas em transtornos do sono.

Abordagens farmacológicas

Durante os últimos 30 anos, os maiores esforços em desenvolver os melhores hipnóticos estiveram totalmente focados em químicas que se ligam a alguma forma de receptor de benzodiazepínicos. Espera-se que esses agentes sejam melhores do que o temazepam, por serem de ação mais rápida, com menor probabilidade de causar ressaca matinal, sem tendência de abuso ou adicção e sem causar qualquer alteração nos registros do sono do padrão polissonográfico ou, talvez, produzindo apenas um aumento nas fases do sono 3 e do movimento rápido dos olhos (REM).

Até agora, essa abordagem semi-sistêmica engendra uma plethora de benzodiazepínicos, um dos quais, o quazepam, pode ser seletivo para receptores de benzodiazepínico₁, e três agentes (zolpidem, zaleplon e eszopiclone) ativos nos receptores benzodiazepínicos, mas não quimicamente benzodiazepínicos. Sendo assim, nenhum desses medicamentos demonstra ser acentuadamente diferente no efeito dos hipnóticos benzodiazepínicos mais antigos, embora o zolpidem, o eszopiclone e o zaleplon possam ser um pouco melhores do que o triazolam, pois são menos prováveis de causar insônia de rebote e exacerbação dos problemas obstrutivos das vias aéreas pelo relaxamento muscular e por demonstrar eficácia contínua quando administrados à noite por muito tempo.

Nesse intervalo de tempo, na verdade décadas, medicamentos desenvolvidos com outros objetivos terminaram sendo usados para a insônia, pelo menos pelos psiquiatras. Suspeitamos que a trazodona em doses de 50 a 200 mg/na hora de dormir seja usada mais frequentemente para insônia do que para seu objetivo original, a indicação para a depressão aprovada pela Food and Drug Administration (FDA). Infelizmente, o emprego da trazodona para a insônia iniciou apenas quando a patente da companhia estava expirando, e nenhum estudo sistemático ou extensivo dos seus efeitos no sono e na insônia foi feito. Entretanto, a maioria dos médicos concorda que ela funciona. Seus problemas são a sonolência matinal e o priapismo, mas muito raramente. A tolerância ao efeito hipnótico ocorre apenas depois de meses ou anos. O medicamento não apresenta potencial conhecido de abuso e não tem sintomas evidentes de abstinência. A nefazadona, um agente relacionado, também pode melhorar o sono, mas, no nosso julgamento clínico, é um hipnótico muito mais fraco do que a trazodona e apresenta risco de hepatotoxicidade. Por essa razão, hoje a nefazadona é raramente usada como antidepressivo e quase nunca como hipnótico.

Entre os antidepressivos tricíclicos mais antigos (ADTs), a amitriptilina, a imipramina, a dozepina, a trimipramina e, provavelmente, a nortriptilina são bons hipnóticos, embora sejam raramente estudados como tal. Katz e colaboradores (1991), em um relato do National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Depression Study, observou que as taxas de sono aumentaram acentuadamente nas duas primeiras semanas com amitriptilina, mas esse efeito hipnótico não indicou uma melhora geral na depressão que estava sendo tratada. A trimipramina é o mais bem estudado e parece ser o único ADT que facilita o sono sem afetar a latência REM ou a tumescência peniana noturna. Se não causar sonolência matinal, boca seca, constipação e ganho de peso, a trimipramina poderá ser o hipnótico ideal nas doses de 25 a 100 mg na hora de dormir. Seu consumo por pacientes suicidas não é seguro.

Desde que a gabapentina foi liberada para uso nas convulsões, sua utilização estendeu-se para o tratamento da dor, do transtorno bipolar, da ansiedade e da insônia. Ela aparenta ser totalmente segura nas doses de 100 a 900 mg na hora de dormir e talvez em doses mais elevadas. Ela não é metabolizada pelo corpo e parece completamente segura, já que o intestino aparenta não ser capaz de absorver mais do que cerca de 900 mg em qualquer tempo. Como não indica potencial para abuso, a gabapentina é, às vezes, usada nos pacientes com dependência alcoólica, como alternativa para os benzodiazepínicos. Um estudo aberto observou que, nos alcoolistas com transtorno do sono, a gabapentina pareceu mais eficaz do que a trazodona como hipnótico (Karam-Hage et al., 2003). Embora seja comumente prescrita pelos neurologistas e psiquiatras para o tratamento da insônia, a gabapentina não está aprovada pela FDA para essa indicação.

Todos esses não-benzodiazepínicos (bem como a difenidramina e talvez a melatonina e a valeriana) podem ser de uso não-abusivo, relativamente seguros e apresentados em formas eficazes de tratar a insônia, mas os médicos que os prescrevem ficariam mais tranquilos – talvez o NIH ou, no caso da gabapentina, a companhia farmacêutica – se ela fosse submetida aos estudos necessários para documentar seu potencial de segurança e de eficácia.

HIPNÓTICOS BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos são os sedativo-hipnóticos mais amplamente prescritos nos EUA hoje em dia. Embora a maioria dos benzodiazepínicos apresente propriedades hipnóticas, na época da preparação deste livro,

apenas cinco tinham aprovação da FDA para indicação como hipnótico: flurazepam, temazepam, estazolam, quazepam e triazolam. Quatro não-benzodiazepínicos, zolpidem, zaleplon, eszopiclone e ramelteon, também estão liberados pela FDA com esse propósito.

Os princípios para a distinção entre esses medicamentos são similares àqueles descritos, no Capítulo 6, para os benzodiazepínicos ansiolíticos: estrutura, farmacocinética, absorção e distribuição (Tabela 7.1). Por exemplo, a maioria dos hipnóticos benzodiazepínicos pertence a subclasses estruturais diferentes: 2-ceto (flurazepam), 3-hidroxi (temazepam) e triazolo (triazolam e estazolam) (Figura 7.1).

O metabolismo e as meias-vidas desses membros da subclasse igualam-se àqueles dos seus contrapartes ansiolíticos. O flurazepam é oxidado no fígado e, como o diazepam, tem uma meia-vida relativamente longa (40 horas). Ele também forma um metabólito de ação prolongada (100 horas), o desalquilflurazepam, o qual é compartilhado com o quazepam. O temazepam é conjugado a um radical glucuronida no fígado e possui uma meia-vida muito curta (8 horas) e nenhum metabólito ativo. O triazolam e o estazolam são oxidados, mas sem metabólitos claramente ativos; o triazolam possui uma meia-vida muito curta (3 a 6 horas) (Tabela 7.1), enquanto o estazolam é como o temazepam. O flurazepam e o triazolam possuem absorção mais rápida (pico dos níveis plasmáticos em 30 e 20 minutos, respectivamente) do que o temazepam, que pode não ser absorvido em 45 a 60 minutos. A absorção mais lenta é responsável pelos “pacientes” não adormecerem rapidamente depois de ingerir o medicamento. Os médicos devem avisar os pacientes para tomar o temazepam aproximadamente uma hora antes de ir para a cama, para evitar o desconforto antecipatório e a apelação para uma dosagem repetida prematura.

Um hipnótico benzodiazepínico, o quazepam, foi liberado no início da década de 1990. Quimicamente ele não está em qualquer uma dessas três classes descritas no Capítulo 6. Entretanto, as farmacocinéticas do medicamento estão na mesma faixa daquelas do flurazepam, e ele é metabolizado para desalquilflurazepam no corpo; tanto o fármaco como seu metabólito possuem meias-vidas em torno de 40 horas. O metabolismo e a eliminação são mais lentos nos idosos. Esse modelo sugere que a sedação da manhã seguinte seja um problema maior do que a insônia de rebote prematura. A única característica especial do quazepam é que ele une-se seletivamente aos receptores benzodiazepínicos, considerando que o flurazepam e outros benzodiazepínicos mais antigos ligam-se da mesma forma aos sítios dos tipos 1 e 2 no cérebro. Não há evidências de que essa propriedade especial de ligação seja de valor particularmente

Tabela 7.1
Hipnóticos benzodiazepínicos

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações		Dosagem (mg/dia)	Absorção	Metabólitos mais ativos	Meia-vida aproximada (h)
Flurazepam ^a	Dalmane	Cápsulas: 15, 30 mg		15-30	Intermediária	Hidroxietilflurazepam Desalquilflurazepam Nenhum	1 100 8
Temazepam ^a	Restoril	Cápsulas: 7,5, 15, 22,5, 30 mg		15-30	Intermediária		
Quazepam	Doral	Comprimidos: 7,5, 15 mg		7,5-15	Intermediária	Oxoquazepam Desalquiloquazepam	39 73
Triazolam ^a	Halcion	Comprimidos: 0,125, 0,25 mg		0,125-0,5	Intermediária	–	3
Estazolam ^a	ProSom	Comprimidos: 1, 2 mg		1-4	Intermediária	–	16

^aDisponível na forma genérica.

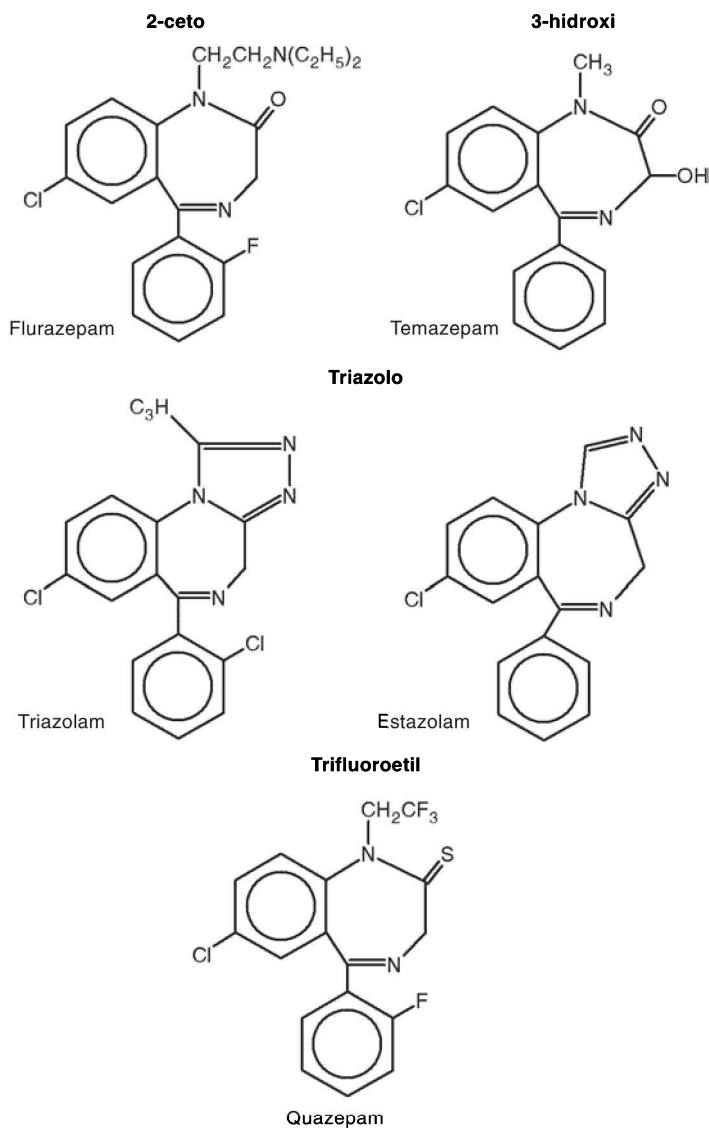


Figura 7.1 Estruturas químicas dos hipnóticos benzodiazepínicos.

clínico. O metabólito ativo do quazepam não se conecta aos receptores de ambos os tipos. O quazepam é um hipnótico de ação prolongada, provavelmente similar ao flurazepam em sua eficácia clínica. Ele está disponível em comprimidos de 7,5 e 15 mg.

A distribuição dos benzodiazepínicos sedativos é relativamente rápida. Na verdade, a formação aguda do pico alto dos níveis plasmáticos é considerada a responsável pelo adormecimento relativamente rápido dos pacientes que usam esses medicamentos. Já o declínio do pico pode ser responsável pelo fato de os pacientes acordarem freqüentemente, mesmo quando os níveis plasmáticos significativos do medicamento ainda são aparentes. Além disso, o declínio do pico dos níveis e a necessidade desse pico para induzir o sono também explicam o porquê de os indivíduos tratados com benzodiazepínicos de ação prolongada, como o flurazepam, precisarem de doses noturnas.

Alguns pesquisadores e médicos argumentam que um composto de ação não-prolongada (p. ex., temazepam ou zolpidem) oferece grandes vantagens sobre os agentes de ação prolongada, porque ele é excretado de forma abundante antes da manhã seguinte. Embora pelo menos um estudo indique o uso seguro do triazolam para a indução do sono durante vôos transatlânticos, evitando o *jet lag*, pode haver desvantagens associadas a hipnóticos de ação muito curta, especialmente a insônia de rebote e a amnésia anterógrada. Com alguns hipnóticos de curta ação, a insônia de rebote ocorre dentro das duas primeiras noites depois da descontinuação e pode ser um problema para os pacientes. Embora aparentemente aguda com compostos de curta ação, ela pode ocorrer em 5 a 7 dias após a descontinuação dos benzodiazepínicos com meias-vidas mais longas, podendo ser interpretada de forma errônea, mais como uma nova aparição da insônia subjacente do que como um fenômeno de rebote. Aparentemente, é menos provável que ela ocorra com o zolpidem e o zaleplon. Quando a insônia de rebote ocorrer, os médicos devem evitar a retomada do medicamento. É preferível a transmissão de confiança e a prescrição de anti-histamínicos sedativos (p. ex., 50 mg de difenidramina), de antidepressivos sedativos (p. ex., 50 a 100 mg de trazodona) ou gabapentina (100 ou 300 mg na hora de dormir) por alguns dias, o que pode ser mais benéfico. Quando isso não funcionar, a reinstituição do benzodiazepínico e a redução gradual da dose constituem uma estratégia alternativa.

Os efeitos colaterais dos benzodiazepínicos sedativo-hipnóticos são similares àqueles das suas contrapartes ansiolíticas. Eles incluem sedação, ataxia, amnésia anterógrada, fala pastosa e náuseas. Os efeitos colaterais não são particularmente perigosos, embora a sedação possa ser um problema se a pessoa tentar dirigir, operar maquinário pesado, etc. Existem

evidências fracas que sugerem que os compostos de meias-vidas mais longas causam problemas cognitivos clinicamente significativos no dia seguinte; no entanto, essa área não está bem estudada. Os testes psicológicos detalhados e aperfeiçoados normalmente podem detectar déficit da função cognitiva ou psicomotora pela manhã, após o hipnótico benzodiazepínico ter sido usado para induzir o sono. A verdadeira questão é se essa condição é clinicamente importante; a maioria dos usuários de hipnóticos não observa déficit comportamental no dia seguinte, exceto no caso de sedação persistente. Entretanto, conforme observado anteriormente, há vários relatos de amnésia anterógrada pronunciada (*blackouts*) nos indivíduos tratados com triazolam. Na verdade, algumas pessoas saudáveis que usam o triazolam para induzir o sono durante um voo transatlântico descreveram não se lembrar de ter chegado à Europa ou o que fizeram no dia seguinte. Nas poucas considerações pessoais dos pacientes e dos seus amigos e colegas sobre *blackouts* depois do uso de um benzodiazepínico, eles pareceram desempenhar suas atividades habituais corretamente durante o período de que não lembraram. Reações similares são observadas com outros benzodiazepínicos e com o zolpidem e o zaleplon. De longe, o maior número de publicações ou de relatos da FDA sobre amnésia anterógrada diz respeito ao triazolam, mas é difícil afirmar se essa diferença é real ou devida à grande publicidade da mídia sobre esse fármaco (Bunney et al., 1999).

Um possível problema com os benzodiazepínicos de ação prolongada é ilustrado no caso de um paciente que foi tratado com flurazepam à noite durante anos, mas foi trocado para uma dose equivalente de temazepam. Ele desenvolveu uma evidente síndrome de abstinência de benzodiazepínicos; o medicamento de ação mais curta não substituiu adequadamente o anterior durante as 24 horas entre as doses.

Além das diferenças explicáveis na troca de um hipnótico para outro do ponto de vista farmacológico, alguns pacientes declaram (de forma enérgica) que o lorazepam funciona muito bem, considerando que o temazepam, em sua nova fórmula, não funciona. Além disso, o zolpidem ou o zaleplon são freqüentemente rejeitados ou criticados pelos pacientes que estão acostumados com o triazolam ou o flurazepam; nesses casos, esses agentes podem ser diferentes em seus efeitos subjetivos dos benzodiazepínicos, deixando o paciente preocupado com o fato de o hipnótico “não funcionar”, embora esses mesmos medicamentos funcionem bem como hipnóticos nos insones que nunca usaram benzodiazepínicos. Os mais novos medicamentos afetam principalmente a latência do sono; eles podem fazer o paciente dormir, mas podem não mantê-lo adormecido por um período suficiente. O zolpidem, o zaleplon e o eszopiclone parecem ser diferentes

dos benzodiazepínicos o bastante para não causar a insônia de rebote, mas podem não ser menos perigosos quanto ao abuso do que os benzodiazepínicos mais antigos (Rush e Griffiths, 1996; Rush et al., 1999).

O tempo (e outros estudos) dirá se esses mais novos hipnóticos, não exatamente um benzodiazepínico, serão eficazes e bem tolerados por pacientes jovens e idosos. Eles merecem o benefício da dúvida como sendo mais seguros do que o hidrato de cloral ou o pentobarbital, provavelmente melhores do que os hipnóticos benzodiazepínicos e talvez mais eficazes do que os anti-histamínicos *over-the-counter* do tipo Benadryl.

A melatonina, recentemente anunciada, hormônio que induz o sono de forma natural, e a valeriana, um preparado herbáceo antigo, são abordadas no final deste capítulo.

HIPNÓTICOS NÃO-BENZODIAZEPÍNICOS

Medicamentos como zolpidem, zaleplon e eszopiclone carecem da estrutura química dos benzodiazepínicos (Figura 7.2), entretanto, ainda agem nos receptores benzodiazepínicos₁. Os hipnóticos não-benzodiazepínicos não agem nos receptores benzodiazepínicos₂ e periféricos benzodiazepínicos₃, por isso, carecem das propriedades relaxantes musculares e anticonvulsivantes dos benzodiazepínicos. Os efeitos hipnóticos específicos desses medicamentos apresentam vantagens distintas em alguns pacientes. Por exemplo, as propriedades relaxantes musculares dos benzodiazepínicos podem comprometer mais as vias aéreas dos indivíduos com apnéia do sono. Da mesma forma, preferimos que os pacientes submetidos à eletroconvulsoterapia (ECT) usem um hipnótico não-benzodiazepínico em vez de um hipnótico benzodiazepínico à noite antes da ECT, porque é um pouco menos provável que o não-benzodiazepínico eleve o limiar convulsivo.

Os não-benzodiazepínicos têm a reputação de ser menos adictivos do que os benzodiazepínicos. Mesmo que doses altas de não-benzodiazepínicos possam induzir euforia (Gelenberg, 2000), pouquíssimos casos de dependência são descritos na literatura mundial. Em uma pesquisa da literatura científica, apenas 36 casos de dependência de zolpidem e 22 casos de dependência de zopiclone (relacionados ao eszopiclone) foram descritos em 2003 (Hajak et al., 2003). Enquanto esse tipo de pesquisa sub-relata significativamente a verdadeira incidência da dependência, os não-benzodiazepínicos parecem ser menos problemáticos em relação a isso do que os benzodiazepínicos.

Na época da preparação deste livro, o zolpidem era responsável pela maioria dos dólares gastos com hipnóticos nos EUA. Provavelmente

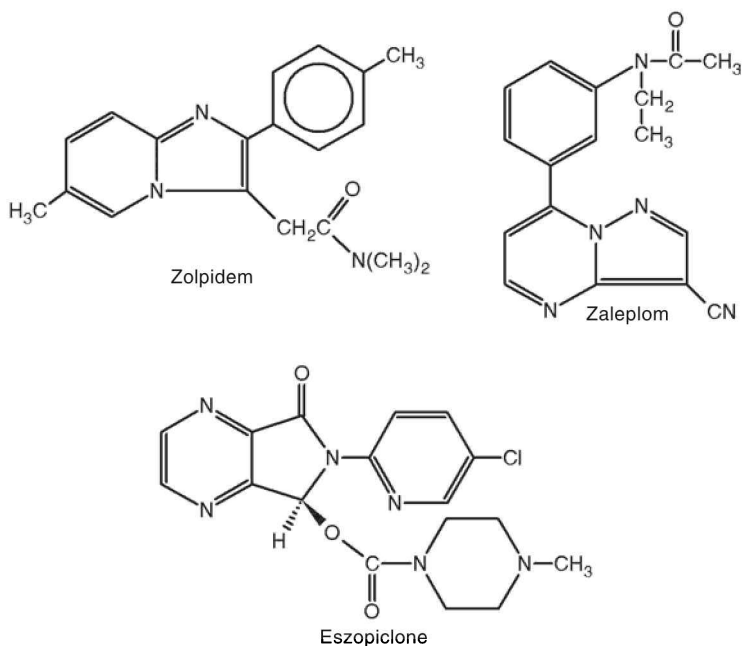


Figura 7.2 Estruturas químicas dos hipnóticos não-benzodiazepínicos zolpidem, zaleplon e eszopiclone.

existem mais prescrições emitidas para os hipnóticos benzodiazepínicos, mas esses estão disponíveis na forma genérica, mais barata. Enquanto todos os não-benzodiazepínicos possuem meias-vidas curtas em pessoas saudáveis (o zaleplon, cerca de 1 a 2 horas; o zolpidem, 2 a 4 horas; o eszopiclone, 4 a 5 horas), muitos pacientes que usam esses medicamentos, especialmente o zolpidem e o eszopiclone, são capazes de dormir por toda a noite. O zaleplon é um pouco mais suave, e alguns indivíduos queixam-se de não serem capazes de adormecer ou dormir tão bem quando sob uso de zolpidem. Entretanto, o zaleplon é o único hipnótico que pode ser efetivamente consumido no meio da noite sem causar atordoa-mento pela manhã.

A maioria dos efeitos colaterais dos não-benzodiazepínicos são sonolência e tontura. Outros efeitos colaterais dos não-benzodiazepínicos,

como ataxia, fala pastosa e sintomas de amnésia, são mais raros com os hipnóticos não-benzodiazepínicos. No entanto, os sintomas de abstinência, incluindo insônia, espasmos musculares e convulsões, são (raramente) relatados.

Os hipnóticos não-benzodiazepínicos devem ser ingeridos com o estômago vazio para induzir mais rapidamente o início do sono. Em geral, o zolpidem é usado na dose de 5 a 10 mg à noite. Alguns pacientes observados precisavam de 20 mg, embora exista pouca evidência de que essa dose seja muito mais eficaz do que 10 mg. Mas há pouco indício de que ela seja um problema maior do que as doses pequenas. O zaleplon pode ser ingerido em doses de 10 a 20 mg à noite. Se o paciente acordar no meio da noite, uma dose de 10 mg pode ser administrada. Geralmente, o eszopiclone é iniciado na dose de 1 a 2 mg para facilitar o adormecer e 3 mg para manter o sono, se 2 mg forem inadequados. Nos idosos, a dose recomendada é de 1 a 2 mg/dia. Diferentemente da maioria dos hipnóticos, o eszopiclone tem sido estudado no controle da insônia por períodos de 12 meses sem evidência substancial de tolerância.

Agonista do receptor de melatonina: ramelteon

Apesar de a melatonina estar disponível como *over-the-counter* há muitos anos como potencial tratamento da insônia e dos transtornos do ciclo sono-vigília, os suplementos de melatonina não estão sujeitos à manufatura cuidadosa e compatível. Além disso, a eficácia da maioria dos suplementos de melatonina parece variar de modesta a mínima. O ramelteon (Rozerem) é um agonista do receptor de melatonina MT₁ e MT₂ liberado em 2005 como o primeiro hipnótico aprovado pela FDA que não é uma substância controlada. Ele parece agir nos receptores de melatonina nos núcleos supraquiasmáticos responsáveis pelo ciclo sono-vigília. Uma vez que não produz efeitos colaterais no receptor benzodiazepínico, o ramelteon não está associado a potencial de abuso, insônia de rebote, déficits motores ou exacerbação de condições como doença pulmonar obstrutiva crônica ou apnéia obstrutiva do sono. Outrossim, ele não apresenta probabilidade de contribuir para a confusão ou na memória em idosos como os agentes benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos fazem. Todavia, a utilidade primária do ramelteon é a redução da latência do sono ou do tempo para adormecer; ele pode ser menos benéfico do que os hipnóticos-padrão em relação a manter os pacientes dormindo. Estudos de dose única e doses repetidas indicaram que 8 mg de ramelteon reduzem o

tempo do sono persistente em relação ao placebo e podem aumentar o tempo total do sono (Erman et al., 2006). Estudos preliminares também demonstram que o ramelteon pode ser útil nos transtornos associados ao atraso da fase do ciclo do sono, como o *jet lag*, na insônia em idosos e naquela associada a outras patologias neuropsiquiátricas (McGechan e Wellington, 2005).

Os efeitos colaterais primários do ramelteon incluem cefaléias, sonolência, fadiga, tontura e náuseas, mas, geralmente, são leves e podem melhorar depois de várias semanas de tratamento. As refeições muito ricas em gorduras podem reduzir a absorção; por isso, os pacientes devem ser informados para não ingerir o ramelteon logo após uma refeição desse tipo. Ele é metabolizado via citocromo P450 3A4, e os níveis séricos podem ser aumentados pela fluvoxamina e reduzidos pela carbamazepina.

Não é irracional perguntar que benefícios do ramelteon estão acima dos suplementos de melatonina mais baratos. Certamente a conformidade da fabricação do ramelteon acima da fabricação muito mais variável dos suplementos alimentares *over-the-counter*, como a melatonina, é uma vantagem. Também pode-se esperar que a potência desse fármaco seja maior do que a da melatonina *over-the-counter*, mas isso não está estabelecido, e não há comparações diretas de ramelteon e melatonina *over-the-counter* relatadas. Entretanto, o ramelteon está em um nicho único entre os hipnóticos atualmente disponíveis, como um agente bem tolerado sem potencial de abuso. Nos pacientes com história de abuso, idosos e indivíduos com insônia inicial, pode valer a pena tentar o ramelteon antes de outros agentes. Nosso senso geral é de que esse agente pode não ser tão consistentemente eficaz quanto os hipnóticos mais tradicionais, mas também é muito menos provável que ele cause prejuízos.

ANTI-HISTAMÍNICOS SEDATIVOS E OUTROS MEDICAMENTOS PSICOATIVOS NÃO-BENZODIAZEPÍNICOS COM PROPRIEDADES HIPNÓTICAS

Os compostos de hidroxizina são os únicos anti-histamínicos com alguma eficácia documentada no tratamento dos transtornos de ansiedade. Eles também possuem indicação para a sedação pré e pós-operatória. Esses medicamentos estão disponíveis em cápsulas ou comprimidos variando de 10 a 100 mg cada um. Entretanto, nossa experiência clínica com pa-

cientes psiquiátricos sugere que esses medicamentos não são muito apreciados pelos pacientes nem foram especialmente eficazes nas poucas ocasiões em que tentamos usá-los. Eles são razoavelmente isentos de efeitos colaterais, mas a hidroxizina e os outros anti-histamínicos exercem efeitos anticolinérgicos. Quando ingeridos com outros agentes anticolinérgicos, a hidroxizina e os compostos relacionados podem criar problemas, sobretudo em doses altas. Seu principal valor pode ser como um retardador de ação para pacientes que estão inclinados ao abuso de sedativo-hipnóticos ou benzodiazepínicos, porque eles não produzem dependência física nem psicológica.

A difenidramina (Benadryl) é outro anti-histamínico às vezes usado por seus efeitos sedativos ou supostamente hipnóticos. Sua capacidade não está bem estudada, mas apresenta algumas propriedades sedativas e é ocasionalmente considerada aceitável pelos pacientes. Existe um estudo controlado mostrando alguma eficácia da difenidramina no tratamento da insônia (Rickels et al., 1983). A dose para dormir é de 50 a 100 mg. A difenidramina está agora disponível *over-the-counter* em fórmulas de 25 mg. O medicamento é anticolinérgico e pode ser usado para as reações distônicas agudas aos antipsicóticos (ver Capítulo 4). A prometazina (Phenergan) é uma fenotiazina sem propriedades antipsicóticas comercializada como um anti-histamínico com características sedativas. É ocasionalmente útil como sedativo leve em doses de 25 a 100 mg, mas não é um medicamento psiquiátrico importante. A doxilamina, outro anti-histamínico, é usada na maioria dos preparados *over-the-counter* (p. ex., Unisom) empregados como tranquilizantes ou hipnóticos.

Vários ADTs exercem efeitos anti-histaminérgicos acentuados e são excelentes hipnóticos. Assim é a trazodona, um antidepressivo heterocíclico. A doxepina, a amitriptilina e a trimipramina podem ser usadas em doses de 25 a 75 mg na hora de dormir. A trazodona é mais bem iniciada, como hipnótico, na dose de 50 mg na hora de dormir, com incrementos de 50 a 200 mg. Em algumas faixas de doses em que o sono apresentou melhora pode ocorrer sedação indesejada na manhã seguinte. Alguns pacientes não sofrem esse efeito se a dose for mantida estável por 3 a 5 dias; outros exigem uma dose mais baixa que, espera-se, seja efetiva sem induzir ressaca. Algumas vezes, pacientes adultos que ingerem trazodona com o estômago vazio poderão desmaiar devido à hipotensão postural se não forem para a cama logo após o consumo do medicamento como hipnótico. Ocasionalmente, os idosos desenvolvem hipotensão ortostática no dia seguinte ao uso desse agente na hora de dormir. Há alguns estudos sobre os efeitos da trazodona no sono e a sua

utilidade em outras áreas inesperadas (p. ex., agitação nos idosos, se administradas doses de 25 mg, e TEPT [Hertzberg et al., 1996]). Até hoje, conforme nossa experiência, a trazodona é líder em misturar-se inofensivamente com todos os outros psicofármacos, incluindo os ISRSs e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Existe um estudo mostrando que, em relação ao triazolam ou ao zolpidem, a trazodona não possui efeitos de euforia em indivíduos com história de abuso de substâncias (Rush et al., 1999). A mirtazapina também pode ser um hipnótico efetivo nas dosagens de 7,5 a 15 mg/dia. O medicamento é um potente antagonista do receptor da serotonina₂ (5-HT₂) e também possui propriedades anti-histamínicas.

A gabapentina e a pregabalina também são tão seguras e eficazes quanto a trazodona no tratamento da insônia. Elas apresentam o benefício de efeitos analgésicos e hipnóticos, conforme demonstrado em estudos de grande porte controlados por placebo envolvendo pacientes com neuralgia pós-herpética ou diabética, e são relatadas como sendo potencialmente eficazes na abordagem terapêutica de outras condições dolorosas que interferem no sono. A dose a ser usada é um problema a mais, podendo variar entre 300 e 1.200 mg administrados na hora de dormir para a gabapentina e entre 150 e 600 mg/dia para a pregabalina. Os análogos do ácido γ -aminobutírico (GABA), como a gabapentina e a pregabalina, parecem ser mais efetivos para os sintomas da insônia ou da ansiedade nos pacientes psiquiátricos do que como estabilizadores primários do humor, embora os indivíduos com transtorno bipolar pareçam passar perfeitamente bem durante o uso da gabapentina (ver Capítulo 5) (Ketter et al., 1999). Existe um relato descrevendo os sintomas de abstinência (ansiedade, agitação e disforia) que foram piores do que aqueles ocorridos no período inicial (Cora-Locatelli et al., 1998), mas nenhum de nós sabe ou ouviu falar sobre esse fenômeno ter sido observado localmente. Mais uma vez, a gabapentina tem sido combinada com uma variedade de outros medicamentos psicoativos, principalmente no tratamento dos pacientes bipolares, sem evidência de interações adversas (Chouinard et al., 1998).

Os ADTs também podem ser eficazes como hipnóticos (Gursky e Krahn, 2000) e, como a gabapentina e a pregabalina, podem ter propriedades analgésicas se administrados em um ensaio prolongado em pacientes com dor crônica e insônia. A maioria dos ADTs e dos outros antidepressivos elimina ou retarda o sono REM. A nefazodona e a mirtazapina não parecem fazer isso, e a importância da supressão (ou encorajamento) das várias fases do sono em pacientes depressivos é ainda obscura, independentemente dos inúmeros estudos. A trimipramina, entre os ADTs, pode

ser a menos provável de afetar a arquitetura do sono, mas ela pode causar boca seca, constipação e ganho de peso. Ademais, parece ser menos provável que ela cause hipotensão ortostática ou afete a tumescência peniana do que outros ADTs, em doses de 25 a 100 mg na hora de dormir. A evidência independente de que os ADTs (pelo menos a amitriptilina e a imipramina) podem melhorar o sono sem aliviar a depressão vem do NIMH Collaborative Depression Study (Katz et al., 1991).

É difícil esclarecer as recomendações sobre o uso dos benzodiazepínicos ou dos hipnóticos relacionados *versus* trazodona, mirtazapina, gabapentina ou pregabalina. Claramente, os pacientes com potencial de abuso podem correr maior risco de dependência durante o uso de benzodiazepínicos e de agentes relacionados. Aqueles com ansiedade ou depressão significativas podem passar melhor quando um agente como a pregabalina ou a mirtazapina também for usado para ajudar no sono. Os ADTs são menos seguros na *overdose* do que outros hipnóticos potenciais e devem, de modo geral, ser evitados para emprego hipnótico.

BARBITÚRICOS

Uma série de barbitúricos tem ou tinha indicação aprovada da FDA para uso como sedativos-hipnóticos (Tabela 7.2). Agora, seu emprego como hipnóticos orais é raramente justificado. Entretanto, os barbitúricos continuam a ser usados como agentes intravenosos de escolha na anestesia e ocasionalmente nas unidades de cuidado intensivo. As estruturas desses compostos estão ilustradas na Figura 6.3 (ver Capítulo 6). O fenobarbital, o secobarbital, o amobarbital e a combinação de secobarbital e amobarbital são mais comumente utilizados para a sedação à noite. Além disso, vários desses agentes têm indicações para sedação diurna e noturna. (O uso de amobarbital, butabarbital e outros barbitúricos para a sedação diurna é discutido no Capítulo 6). As dosagens desses compostos variam, e as vias de administração estão relacionadas na Tabela 7.2.

Durante muitos anos, os barbitúricos foram amplamente usados por seus efeitos hipnóticos, mas seu emprego tem declinado com a introdução de benzodiazepínicos, os quais são mais seguros. As meias-vidas dos barbitúricos determinam suas aplicações clínicas. Os barbitúricos de ação extremamente curta (p. ex., hexobarbital) são usados para pré-anestesia ou anestesia. Os barbitúricos de duração intermediária (p. ex., pentobarbital) são empregados para a indução e a manutenção do sono. Já os compostos de ação prolongada podem ser utilizados para agitação ou ansiedade (ver Capítulo 6). As formulações barbitúricas são variações de

Tabela 7.2

Barbitúricos para a insônia

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações	Dose noturna (mg) ^a
Butabarbital sódico	Butisol Sodium	Comprimidos: 16,2, 30, 32,4, 50 mg Elixir: 30 mg/5 mL (frasco com 480 mL)	50-100
Pentobarbital	Nembutal	Injeção: 50 mg/mL (ampolas de 20 mL e 50 mL) Cápsula: 100 mg	150-200
Fenobarbital	Vários genéricos	Comprimidos: 15, 30, 60, 100 mg Comprimidos: 16,2, 32,4, 64,8, 97,2 mg ^b Concentrado: 20 mg/5 mL (480 mL) Injeção: 65 mg/mL (seringa pré-preenchida ^c e ampola de dose única de 1 mL), 130 mg/mL (seringa pré-preenchida de 1 mL)	
Secobarbital	Seconal	Cápsula: 100 mg	100
Secobarbital e amobarbital	Tuinal	Cápsula: 50 mg cada	50-200

^aDosagens para adultos. No caso de crianças, consultar a edição mais recente do *Physicians' Desk Reference* (PDR) ou uma referência similar.

^b16,2 mg equivalem a ¼ de granulado, e assim por diante.

^cTubex, Carpuject.

uma estrutura do ácido barbitúrico com substituições em uma ou mais posições-chave (ver Figura 6.3), resultando em diferenças na lipofilia e nas meias-vidas.

Os barbitúricos tornaram-se menos usados por causa da sua margem limitada de segurança na *overdose*, do seu potencial de dependência e do grau de depressão do sistema nervoso central (SNC) que induzem. Esses medicamentos são hipnóticos extremamente potentes, sobretudo para pacientes que não receberam barbitúricos antes. Na verdade, alguns indivíduos podem apresentar sonolência considerável 24 horas depois da

ingestão. Mais ainda, esses agentes produzem problemas potenciais quando misturados ao álcool ou a outros depressores do SNC e são contraindicados para portadores de porfíria intermitente aguda ou transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH).

Nos pacientes depressivos, a administração dos barbitúricos geralmente resulta em redução acentuada nos níveis plasmáticos do ADT e diminuição dos efeitos do antidepressivo, porque induzem as enzimas microsossomais do fígado e a degradação acelerada do ADT. Os médicos devem ter isso em mente quando considerarem o uso auxiliar de hipnóticos nos indivíduos depressivos. Na verdade, assistimos pacientes depressivos que eram tratados cronicamente com barbitúricos para o sono e falharam em responder à amitriptilina e outros ADTs, mas responderam posteriormente à descontinuação dos seus barbitúricos (ver Capítulo 9).

Hoje, o principal uso remanescente nos pacientes psiquiátricos ambulatoriais dos barbitúricos de ação intermediária, sedativo-hipnóticos, como o pentobarbital, está limitado ao idoso que ocasionalmente precisa de um hipnótico para insônia e, por causa de uma experiência pretérita prolongada com barbitúricos, acha que esse fármaco para dormir é preferível a qualquer benzodiazepínico mais recente. Essa prescrição, naturalmente, recai muito mais na experiência e na preferência do paciente do que em uma manobra clínica necessária. (Para discussão dos vários usos do amobarbital, incluindo seu emprego no tratamento da datatonia e nas entrevistas analiticamente orientadas, ver Capítulo 6).

Para os pacientes que ficaram dependentes de barbitúricos, a desintoxicação é necessária. A retirada súbita deve ser evitada porque resulta em convulsões, *delirium* e, até mesmo, óbito. Quando a dose diária de barbitúricos não é conhecida, os médicos podem dar doses-teste (observando para o surgimento de nistagmo, fala pastosa, ataxia e sedação) a fim de determinar a dosagem necessária atual. A dose-teste pode depois agir como um barômetro da dose para começar o programa de desintoxicação (ver Capítulo 11).

HIPNÓTICOS NÃO-BARBITÚRICOS

No final das décadas de 1940 e 1950, vários medicamentos hipnóticos não-barbitúricos foram desenvolvidos na esperança de que pudessem ser mais seguros e melhores do que os barbitúricos. Infelizmente, essa esperança não foi concretizada, pois, de maneira geral, os fármacos hipnóticos não-barbitúricos provaram ter tantas limitações quanto os barbitúricos.

Apenas um desses medicamentos atualmente disponíveis para uso – o hidrato de cloral (Figura 7.3) – demonstrou ser eficaz de modo geral. Os demais não estão mais disponíveis. O hidrato de cloral é um medicamento indutor do sono algo eficaz e razoavelmente seguro nas doses entre 500 e 1.500 mg na hora de deitar (Tabela 7.3). Antigamente, 500 mg na hora de deitar provavam ser inadequados para produzir sedação, e os profissionais que mais prescreviam são a favor de 1.000 mg, sobretudo nos pacientes adultos jovens. O medicamento é em geral usado em ensaios duplos-cegos de outros psicofármacos, como um agente coadju-

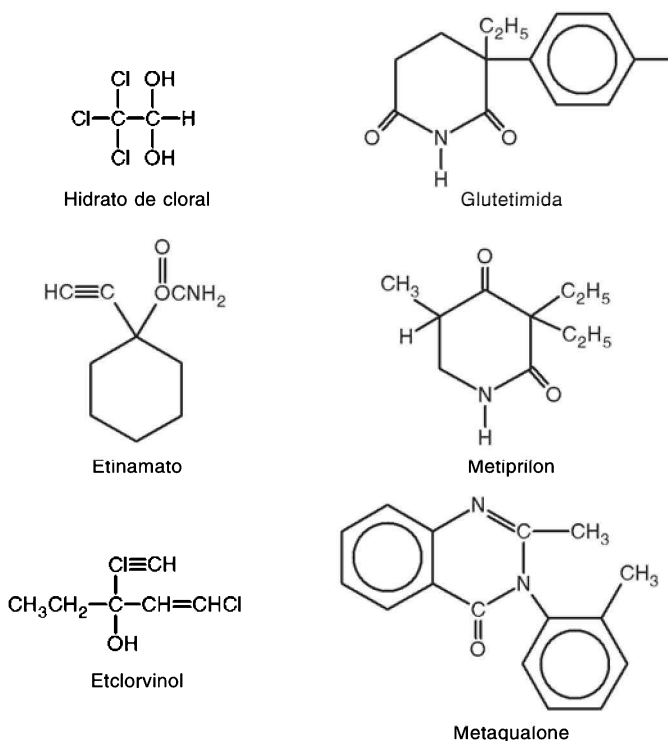


Figura 7.3 Estruturas químicas dos hipnóticos não-barbitúricos.

Tabela 7.3

Outros agentes hipnóticos noturnos

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações	Dosagem (mg/dia) ^a
Zolpidem	Ambien ^b	Comprimidos: 5, 10 mg	5-10
Zaleplon	Sonata ^b	Cápsulas: 5, 10 mg	5-10
Eszopiclone	Lunesta ^b	Comprimidos: 1, 2, 3 mg	1-3
Ramelteon	Rozerem	Comprimido: 8 mg	8
Hidrato de cloral	Noctec	Cápsula: 500 mg Xarope: 500 mg/5 mL (480 mL)	500-1.500

^aDosagens para adultos. Os pacientes podem necessitar de doses levemente mais elevadas de hidrato de cloral ou etclorvinol. No caso de crianças, consultar a edição mais recente do *Goodman & Gilman's*.

^bDoses mais baixas podem ser indicadas quando combinadas com inibidores potentes do citocromo P450 3A4 (p. ex., fluoxetina).

vante por causa da sua presumida segurança e “depuração”. É improvável que essa reputação seja totalmente merecida, sobretudo porque o hidrato de cloral em si foi bastante usado de forma abusiva na Inglaterra no início da década de 1900. Ele também tem uma margem muito baixa de segurança, a dose letal é em torno de 10 vezes a dose hipnótica. O hidrato de cloral irrita o estômago. Também era usado com álcool como um “boa-noite cinderela” para adormecer as vítimas, que eram forçadas a fazer algo ilícito. O álcool e o tricloretoanol, metabólito e principal ativo do hidrato de cloral, presumivelmente interagem para aumentar a potência da combinação. O tricloretoanol reduz o metabolismo do etanol, enquanto o etanol aumenta a velocidade de conversão do hidrato de cloral para tricloretoanol (Rall, 1993).

Outro hipnótico, o paraldeído, é um líquido incolor com um odor muito pungente e um sabor queimante e desagradável. A dose hipnótica oral é de 5 ou 10 mL. Entretanto, o medicamento não apresenta vantagens e pode ser totalmente tóxico se o conteúdo estiver velho ou deteriorado. Ele é muito irritante para ser administrado parenteralmente, embora a administração intramuscular e retal seja comum. O uso original do paraldeído na desintoxicação de pacientes com alcoolismo crônico foi suplantado pelo uso de benzodiazepínicos de ação prolongada e mais seguros.

Outros hipnóticos não-barbitúricos, incluindo a glutetímida, o etinamato, o metiprilon e o etclorvinol, foram desenvolvidos por causa dos

riscos conhecidos de adicção e letalidade na ingestão suicida de barbitúricos. Infelizmente, nenhum desses medicamentos provou ser mais seguro ou menos capaz de produzir dependência física ou psicológica do que os fármacos que supostamente iriam substituir. Hoje, não há razões lógicas para seu uso em preferência aos benzodiazepínicos, mais seguros.

METAQUALONE

O metaqualone (Quaalude), um medicamento que ainda merece menção (Figura 7.3), foi um hipnótico não-barbitúrico comercializado como substituto seguro e eficaz das pílulas mais antigas e perigosas para dormir. Ele foi usado de forma extremamente abusiva no mercado negro ilícito e adquiriu grande publicidade como a “droga do amor” na década de 1960. O metaqualone foi citado como tendo propriedades afrodisíacas, uma proposição que nunca foi especificamente testada de forma científica. O fármaco, entretanto, pode causar parestesia, o que pode aumentar um pouco as sensações sexuais.

O metaqualone adquiriu uma reputação acentuadamente corrompida e agora não está mais disponível para prescrição de uso nos EUA. Se o medicamento realmente levava ao abuso ou era mais eufórico do que os barbitúricos não está claro. O único estudo relevante disponível sobre o assunto sugeriu que ele não era, de fato, diferente do pentobarbital em seus efeitos subjetivos. Em nossa experiência clínica local, encontramos pacientes ocasionais com insônia grave que disseram que o metaqualone era muito superior como hipnótico – em termos de velocidade de início de ação e falta de ressaca – do que os outros hipnóticos disponíveis, até mesmo os barbitúricos comparáveis. De qualquer maneira, o metaqualone, para o bem ou para o mal, não está mais disponível.

AGENTES DO SONO *OVER-THE-COUNTER*

L-triptofano

O aminoácido L-triptofano é um medicamento hipnótico considerado isento de dependência ou de possibilidade de abuso. Ele não está formalmente aprovado para uso médico como um agente hipnótico nos EUA, mas estava disponível nas farmácias e lojas de alimentos naturais como suple-

mento dietético, tanto na forma pura quanto na combinada com outros nutrientes. Havia uma razoável evidência de que, nas doses de 1 a 6 g na hora de deitar, o L-triptofano tinha alguma eficácia como hipnótico em alguns indivíduos com insônia. Ele não era tão poderoso quanto os hipnóticos importantes nem, presumidamente, tão perigoso. Ele seria, entretanto, uma forma mais cara de conseguir dormir à noite, porque o valor habitual do medicamento é de quase US\$ 1,00 por grama.

Em 1989, uma série pequena de pacientes gravemente doentes com febre, mialgia e eosinofilia maciça foi identificada. Todos haviam sido expostos ao L-triptofano, e a maioria tinha doença persistente exigindo esteróides para o alívio. Havia pelo menos 37 óbitos e 1.500 casos da síndrome de eosinofilia-mialgia relatados. Considerou-se como causa uma produção estranha do fabricante de uma variante tóxica do composto. Com base nisso, a FDA retirou todos os L-triptofanos do mercado. Atualmente, ele está disponível apenas como um novo fármaco em pesquisa ou por encomenda nas farmácias do Canadá.

O risco dessa doença grave é desconhecido, mas o L-triptofano foi usado por anos sem evidência de eosinofilia maciça. Se ele for considerado seguro para ser usado novamente, a dose inicial deve ser de 1 a 2 g na hora de dormir, com um aumento para 3 a 4 g depois de 2 ou 3 noites. A quantidade de L-triptofano disponível no leite – especialmente quando quente – concorre a uma dose de 2 g, e alguns médicos advogam essa abordagem consagrada pelo tempo para a insônia. Alguns pesquisadores observaram que os carboidratos facilitam a absorção do L-triptofano, sugerindo que o leite e os biscoitos podem ser melhores do que o leite sozinho. Não temos conhecimento de qualquer estudo duplo-cego dessa abordagem.

O uso do L-triptofano para abordar a insônia nos pacientes que estão sendo tratados com fluoxetina ou IMAOs é considerado desfavorável e deve ser evitado. A síndrome serotoninérgica manifestada por espasmos mioclônicos, hiperpirexia, confusão e coma pode ser precipitada se doses de 1 a 4 g forem administradas inicialmente para pacientes que recebem fluoxetina ou IMAOs. O fabricante da fluoxetina observa que a adição de L-triptofano ao regime de pacientes é contra-indicada. Não está esclarecido se iniciar com 500 mg de L-triptofano na hora de dormir e titular de forma ascendente é clinicamente eficaz ou seguro nos pacientes que usam IMAOs. Tentamos L-triptofano para insônia relacionada a IMAO nas doses de 1 a 2 g na hora de deitar com pouco sucesso, mas sem efeitos adversos.

Nos últimos anos, um substituto para o triptofano, o 5-hidroxitriptofano (5-HTP), foi comercializado nos EUA para o tratamento da de-

pressão e da ansiedade. Ao longo dos anos, surgiu uma série de ensaios pequenos, abertos e controlados sustentando o uso do 5-HTP. A maioria desses ensaios envolveu menos de 20 pacientes, e estudos definitivos são necessários.

Melatonina

A melatonina, um hormônio que ocorre naturalmente, é usado em geral na forma *over-the-counter* para tratar a insônia e o *jet lag*. O medicamento de prescrição, ramelteon, é um agonista melatonina disponibilizado em 2006 como um hipnótico sem potencial de abuso. Em humanos, pelo menos, a melatonina parece ser excretada precocemente pela glândula pineal durante o ciclo do sono e pode contribuir positivamente para os ritmos circadianos “naturais”. Pessoas cegas não possuem ritmos regulares de 24 horas conforme observado. Os padrões de excreção da melatonina nesses indivíduos também são irregulares. Os idosos com insônia apresentam níveis baixos de melatonina.

A melatonina agiu como hipnótico em estudos de pequeno porte e de curta duração da insônia devido a fatores como *jet lag* ou ritmo diurno ruim, mas a dose correta e os efeitos da administração crônica (i. e., acima de sete dias) são desconhecidos. Doses entre 0,2 e 5 mg foram eficazes; entretanto, doses mais elevadas podem ser menos efetivas (Zhdanova et al., 1997).

A substância está disponível na forma *over-the-counter* nas farmácias em, pelo menos (localmente), unidades com doses de 0,2 e 3 mg. Ela é vendida como um suplemento dietético. É citado que a ingestão oral de melatonina não tem efeito na produção diária da glândula pineal da substância – um estado peculiar para um hormônio. O *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (“Melatonin”, 1995) relata que a melatonina comercial pode ser sintética ou extraída da glândula pineal do porco. Algumas formulações contêm impurezas indefinidas. Os especialistas em melatonina atestam que ela é um antioxidante acentuadamente eficaz, mais potente do que qualquer outro disponível hoje. Existe uma considerável variação nos níveis da melatonina produzida por formulações específicas.

Relatos informais de amigos e pacientes que tentaram a melatonina *over-the-counter* para insônia leve ou *jet lag* são favoráveis; ela dá a impressão de ser um sedativo brando. Também parece ajudar a superar a insônia nas pessoas mais idosas. Entretanto, até o momento, nenhuma melatonina de qualquer produtor confiável foi adequadamente testada para eficácia ou segurança. Essa falta de estudo adequado lembra a lição

objetiva desanimadora dos efeitos desastrosos da L-triptofano mal produzido em poucas lojas de alimentos naturais. A melatonina pode ser experimentada como um hipnótico, mas efeitos adversos imprevisíveis podem ocorrer (“Melatonin”, 1995).

Extrato de valeriana

A valeriana tornou-se popular como preparado herbáceo eficaz para melhorar o sono ou reduzir a ansiedade. Ela se liga aos receptores GABA, talvez porque o extrato contenha o ácido γ -aminobutírico. O GABA inato da valeriana não pode atravessar a barreira hematoencefálica; por isso, não age na insônia ou ansiedade. O extrato de valeriana também pode ligar-se aos receptores da serotonina e da adenosina (Houghton, 1999; Wong et al., 1998). O receptor da adenosina pode ser responsável pelas ações sedativo-hipnóticas do meprobamato.

Vários estudos de pequeno porte sugerem que o extrato da valeriana pode afetar positivamente o sono, mas os achados foram inconsistentes (Buysse e Dorsey, 2002). Conforme a advertência do L-triptofano, “suplementos dietéticos”, categoria em que a valeriana está classificada, não são avaliados para segurança e para eficácia, e o usuário corre o risco de efeitos adversos imprevisíveis. Contudo, se um médico assiste um paciente que usa extrato de valeriana por meses ou anos para insônia periódica com resultados satisfatórios, o melhor para esse indivíduo é continuar a consumir a valeriana em vez de trocá-lo por um hipnótico do tipo benzodiazepínico.

Se for provado que a valeriana é eficaz na insônia, esse fato será uma lição muito tardia para o doutor Harry Gold, um antigo farmacologista clínico que foi o pioneiro em estudos duplos-cegos da angina e da dor, do Cornell Medical College, na década de 1940. Ele costumava declarar que o extrato de valeriana era o placebo ideal – tinha cor e sabor interessantes e múltiplas utilizações (a farmacopéia da época listava cerca de 50 utilizações para ele), poderia ser administrado em gotas ou em xícaras e era perfeitamente benéfico e sem efeitos farmacológicos. Talvez ele estivesse errado.

CONCLUSÕES

Para os médicos que acompanham um paciente com insônia recentemente estabelecida, sem evidente diagnóstico médico primário, psiquiátrico

ou do sono (p. ex., pernas inquietas e apnéia do sono) que seria responsável pela insônia, prescrever uma quantidade pequena de um hipnótico de ação muito curta (zolpidem, temazepam, lorazepam) em doses muito baixas, ingerida a cada três dias por até quatro semanas, parece uma abordagem razoável, assumindo-se que o paciente não apresente história de abuso de substâncias.

Para o alívio de curto prazo da insônia, 5 a 10 mg de zolpidem na hora de dormir geralmente são satisfatórios, embora seja difícil provar que seja o melhor dos medicamentos disponíveis do tipo benzodiazepínico. O zaleplon provavelmente produz um efeito hipnótico mais breve do que o zolpidem, mas não tem sido tão bem aceito como este. O eszopiclone pode vir a ser uma importante adição – efetivo no uso agudo, assim como no emprego por longos períodos. Os pacientes que acordam muito cedo depois de tomar zolpidem podem se sentir melhor consumindo temazepam como sedativo de ação prolongada. Entretanto, qualquer benzodiazepínico pode ser eficaz quando a dose certa para o paciente é determinada, embora o flurazepam, o quazepam e, possivelmente, o clonazepam possam ter meias-vidas longas o suficiente para produzir sedação pela manhã e, talvez, déficit psicomotor.

Para os pacientes com insônia há muito estabelecida, que já estão acostumados a um hipnótico da classe dos benzodiazepínicos à noite, é provável que haja a dependência física, e uma lenta, mas significativa, redução na dosagem por meses, não dias ou semanas, pode ser necessária. A troca para um hipnótico não-benzodiazepínico (p. ex., trazodona) pode ser realizada se houver sensibilidade à primeira adição do novo hipnótico e a certeza de que ele melhora o sono por pelo menos duas semanas antes de iniciar a redução do benzodiazepínico.

A trazodona de 50 mg, a mirtazapina de 7,5 a 15 mg, a trimipramina de 25 a 50 mg ou a gabapentina de 300 a 500 mg, todas administradas na hora de dormir, podem fazer tanto bem quanto um benzodiazepínico com pouca preocupação em relação à dependência física. Pelo fato de serem usos “*off-label*” (não-aprovados pela FDA), as justificativas para seu emprego devem ser escritas no registro médico. O Benadryl *over-the-counter* (difenidramina), em cápsulas de 25 mg, pode ser quase tão eficaz. A rara ocorrência de priapismo com trazodona merece menção para os homens, com a orientação de procurar a emergência se uma ereção persistir além de quatro horas (Thompson et al., 1999).

Todos os medicamentos citados, exceto os do tipo benzodiazepínico, podem ser usados nos pacientes com história de abuso de substâncias, embora tais indivíduos possam, às vezes, aumentar a dose de qualquer fármaco rápida e insensatamente. Em pessoas muito instáveis

e impulsivas, a gabapentina ou a trazodona são muito mais seguras. Todavia, se um alcoolista em remissão prolongada vai a um consultório médico com história confiável de insônia persistente, grave, não-tratada ou história de uso seguro, cauteloso e apropriado de um hipnótico do tipo clonazepam por meses ou anos, é provável que seja seguro continuar ou iniciar um hipnótico do tipo benzodiazepínico com monitoramento cuidadoso.

Para os pacientes com insônia de longo prazo tratados com hipnóticos e sem problemas diagnosticáveis de sono que exijam intervenção terapêutica com não-hipnóticos é sensato deixá-los continuar o uso do hipnótico enquanto se avalia e trata quaisquer transtornos do eixo I concomitantes. Uma vez que a condição e a relação médico-paciente estão estáveis, as alternativas podem ser consideradas. Entre elas estão a troca para medicamentos não-benzodiazepínicos indutores do sono, a redução do hipnótico original muito lentamente, indicando o paciente para um programa do sono para um diagnóstico mais especializado e possíveis tratamentos comportamentais ou outro não-sedativo, ou fazer e documentar um plano terapêutico consciente, responsável, em que o paciente continue a tomar uma dose estável de benzodiazepínico por um período definido, ou seja, um ano, por razões sensíveis (p. ex., esperar pelo término de um divórcio, finalizar um trabalho importante e recuperar-se totalmente de um episódio maníaco).

No outro extremo, um médico examina um paciente com uma necessidade desesperada, frenética, de um sono completo à noite, que tem consumido grandes doses de vários medicamentos (p. ex., temazepam, 90 mg, mais trazodona, 200 mg, mais gabapentina, 600 mg, por noite) com poucos benefícios. Em nossa experiência, tais pacientes precisam ser encaminhados para um programa do sono. Se o programa falhar ou não estiver disponível, eles precisam saber que os agentes hipnóticos não são a resposta, que mesmo 90 mg de temazepam não só não funcionarão como prejudicarão, e que eles precisam que seus medicamentos na hora de deitar sejam reduzidos, de forma gradual e firme, enquanto estiverem comprometidos com a psicoterapia; além disso, uma pesquisa deve ser feita para outras condições mais tratáveis.

REFERÊNCIAS

Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 280:1831-1836, 1998

- Bunney WE, Azarnoff DL, Brown BW, et al: Report of the Institute of Medicine Committee on the Efficacy and Safety of Halcion. *Arch Gen Psychiatry* 56:349-352, 1999
- Buyse DJ, Dorsey CM: Current and experimental therapeutics of insomnia, in *American College of Neuro-Psychopharmacology: A Fifth Generation of Progress*. Edited by Davis JM, Charney D, Coyle J, et al. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp 1931-1943
- Chouinard G, Beauclair L, Belanger M: Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders (letter). *Can J Psychiatry* 43:305, 1998
- Cora-Locatelli G, Greenberg BD, Martin JD, et al: Rebound psychiatric and physical symptoms after gabapentin discontinuation (letter). *J Clin Psychiatry* 59:131, 1998
- Dement W, Seidel W, Carskadon M, et al: Changes in daytime sleepiness/alertness with nighttime benzodiazepines, in *Pharmacology of Benzodiazepines*. Edited by Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, et al. New York, Macmillan, 1982, pp 219-228
- Earley CJ, Allen RP: Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep* 19:801-810, 1996
- Edinger JD, Means MK: Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev* 25(5):539-558, 2005
- Ehrenberg BL, Eisensher I, Corbett KE, et al: Valproate for sleep consolidation in periodic limb movement disorder. *J Clin Psychopharmacol* 20:574-578, 2000
- Elie R, Ruther E, Farr I, et al: Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry* 60:536-544, 1999
- Erman M, Seiden D, Zammit G, et al: An efficacy, safety, and dose-response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med* 7(1):17-24, 2006
- Falco M: Methaqualone misuse: foreign experience and US drug control policy. *Int J Addict* 11:597-610, 1976
- Garfinkel D, Laudon M, Nof D, et al: Improvement in sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 346:541-544, 1995
- Gelenberg A (ed): Zaleplon: a new nonbenzodiazepine hypnotic. *Biological Therapies in Psychiatry* 23:5-6, 2000
- Gillin JC, Byerley WF: Drug therapy: the diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 322:239-248, 1990
- Gillin JC, Reynolds CF, Shipley JE: Sleep studies in selected adult neuropsychiatric disorders, in *Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review*, Vol 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 352-360
- Greenblatt DJ, Shader RI, Abemethy DR: Current status of benzodiazepines, I. *N Engl J Med* 309:354-359, 1983a

Greenblatt DJ, Shader RI, Abemethy DR: Current status of benzodiazepines, II. *N Engl J Med* 309:410-415, 1983b

Gursky IT, Krahn LE: The effects of antidepressants on sleep: a review. *Harv Rev Psychiatry* 8:298-306, 2000

Hajak G, Muller WE, Wittchen H-U, et al: Abuse and dependence potential for the nonbenzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 98:1371-1378, 2003

Hauri PI, Sateia MI: Nonpharmacological treatment of sleep disorders, in *Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review*, Vol 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 361-378

Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, et al: Trial of trazodone for posttraumatic stress disorder using a multiple baseline group design. *J Clin Psychopharmacol* 16:294-298, 1996

Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J, et al: Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 322:869-873, 1990

Houghton PJ: The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J Pharm Pharmacol* 51:505-512, 1999

Hughes RJ, Sack RL, Lewy AJ: The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia assessment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep* 21:52-68, 1998

Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR: Ramelteon: a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry* 63(10):1149-1157, 2006

Kales A: Benzodiazepines in the treatment of insomnia, in *Pharmacology of Benzodiazepines*. Edited by Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, et al. New York, Macmillan, 1982, pp 199-217

Kales A: Quazepam: hypnotic efficacy and side effects. *Pharmacotherapy* 10:1-12, 1990

Karam-Hage M, Brower KJ: Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 57(5):542-544, 2003

Katz MM, Koslow SH, Maas JW, et al: The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. *Psychol Med* 17:297-309, 1987

Katz MM, Koslow SH, Maas JW, et al: Identifying the specific clinical actions of amitriptyline: interrelationships of behavior, affect and plasma level in depression. *Psychol Med* 21:599-611, 1991

Ketter TA, Post RM, Theodore WH: Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 53 (5, suppl 2):S53-S67, 1999

Lasagna L: Over-the-counter hypnotics and chronic insomnia in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 15:383-386, 1996

McGechan A, Wellington K: Ramelteon. *CNS Drugs* 19(12):1057-1065 [discussion: 1066-1067], 2005

Melatonin. *Med Lett Drugs Ther* 37:111-112, 1995

Mendelson WB (ed): Current strategies in the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 53 (12, suppl):1-45, 1992

National Center on Sleep Disorders Research: Insomnia: Assessment and Management in Primary Care (NIH Publ No 98-4088). Washington, DC, National Center on Sleep Disorders Research, 1998

Rall TW: Hypnotics and sedatives, ethanol, in Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 8th Edition. Edited by Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al. New York, McGraw-Hill, 1993, pp 345-382

Regenstein Q: Specific effects of sedative/hypnotic drugs in the treatment of incapacitating insomnia. *Am J Med* 83:909-916, 1987

Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, et al: A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 18:1-11, 1995

Reynolds CF, Buysse DJ, Kupfer DJ: Disordered sleep: developmental and biopsychosocial perspectives on the diagnosis and treatment of persistent insomnia, in *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Edited by Bloom FE, Kupfer DJ. New York, Raven, 1995, pp 1617-1629

Rickels K, Morris RJ, Newman H, et al: Diphenhydramine in insomnia. *J Clin Psychiatry* 23:235-242, 1983

Rickels K, Ginsberg J, Morris RJ, et al: Doxylamine succinate in insomniac family practice patients: a double-blind study. *Current Therapeutic Research* 35:532-540, 1984

Roffwarg H, Erman M: Evaluation and diagnosis of the sleep disorders: implications for psychiatry and other clinical specialties, in *Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review*, Vol 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 294-328

Roth T, Seiden D, Sainati S, et al: Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med* 7(4):312-318, 2006

Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al: Gabapentin for the treatment of post-herpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA* 280:1837-1842, 1998

Rush C, Griffiths R: Zolpidem, triazolam, and temazepam: behavioral and subject-rated effects in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 16:146-157, 1996

Rush CR, Baker RW, Wright K: Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem and triazolam in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 144:220-233, 1999

Scharf MB, Mayleben DW, Kaffeman M, et al: Dose response effects of zolpidem in normal geriatric subjects. *J Clin Psychiatry* 52:77-83, 1991

Schneider-Helmert D: Why low-dose benzodiazepine dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatr Scand* 78:706-711, 1988

Seidel WF, Roth T, Roehrs T, et al: Treatment of a 12-hour shift of sleep schedule with benzodiazepines. *Science* 224:1262-1264, 1985

Shamir E, Landon M, Barak Y, et al: Melatonin improves sleep quality in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 61:373-377, 2000

Thompson JW, Ware M, Blashfield R: Psychotropic medications and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 51:430-433, 1999

Wang MY, Wang SY, Tsai PS: Cognitive behavioural therapy for primary insomnia: a systematic review. *J Adv Nurs* 50(5):553-564, 2005

Wong AH, Smith M, Boon HS: Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 55:1033-1044, 1998

Zhdanova IV, Lynch JH, Wurtman RJ: Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep* 20:899-907, 1997

Estimulantes e outros medicamentos de ação rápida

Assim como todas as outras classificações de medicamentos na psicofarmacologia clínica, o termo *estimulantes* abrange uma variedade de agentes, com a sobreposição de algumas ações, que podem ser eficazes no tratamento de determinados transtornos, síndromes ou sintomas (Tabela 8.1). Carecemos, no entanto, de uma grande correlação fármaco-fármaco sobre eficácia e síndrome.

O conceito de estimulantes surgiu há muito tempo com a cafeína e depois, provavelmente, com a efedrina extraída de um remédio herbáceo chinês, na década de 1930. A efedrina é um estimulante que causa euforia, ativação simpática e aumento do estado de alerta; mesmo sendo usada essencialmente no tratamento da asma, nunca foi testada para eficácia no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), na obesidade ou, conforme nosso conhecimento, na narcolepsia. A partir da efedrina, K.K. Chen sintetizou uma variante, a anfetamina (Benzedrina), que foi, em 10 anos, separada em dois estereoisômeros, D-anfetamina (Dexedrine) e L-anfetamina. O isômero destrógero (dextro) é muito mais potente e praticamente o único usado na clínica hoje em dia. Passou a ser eficaz em focar a atenção e/ou reduzir os comportamentos mal-adaptativos nas crianças que, hoje, seriam diagnosticadas como portadoras de TDAH; em diminuir a sonolência (i. e., na narcolepsia); e em reduzir o abatimento no comportamento induzido pela fadiga. Ela diminui o apetite e tem sido amplamente usada como medicamento antiobesidade. Por alguns anos, a D-anfetamina era vendida como remédio frio, inalante, para reduzir o inchaço das membranas nasais. Também era usada no tratamento da depressão e dos estados de fadiga relacionados, até que o abuso do seu análogo D-metanfetamina (*speed*)* por auto-injeção, na década

* N. de T.: *speed*, gíria para anfetamina.

Tabela 8.1

Estimulantes: nomes, forma farmacêutica e concentrações

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações
D-anfetamina ^a	Dexedrine	Comprimidos: 5, 10 mg
	Dexedrine Spansule	Spansules: 5, 10, 15 mg
Anfetamina/ dextroanfetamina ^b	Adderall	Comprimidos: 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 30 mg
	Adderall XR	Cápsulas: 5, 10, 15, 20, 25, 30 mg
D-metanfetamina	Desoxyn	Comprimido: 5 mg
Metilfenidato ^a	Ritalin	Comprimidos: 5, 10, 20 mg
	Metylin	Comprimidos mastigáveis: 2,5, 5, 10 mg Solução oral: 5 mg/5 mL, 10 mg/5 mL (500 mL)
	Ritalin SR	Comprimido: 20 mg
	Ritalin LA	Cápsulas: 10, 20, 30, 40 mg
	Metadate ER	Comprimidos: 10, 20 mg
	Metadate CD	Cápsulas: 10, 20, 30 mg
	Concerta	Comprimidos: 18, 27, 36, 54 mg
	Daytrana	Adesivo transdérmico: 10, 15, 20, 30 mg/9 horas ^c
Dexmetilfenidato	Focalin	Comprimidos: 2,5, 5, 10 mg
	Focalin XR	Cápsulas: 5, 10, 20 mg
Modafinil	Provigil	Comprimidos: 100, 200 mg

^aDisponível na fórmula genérica.^bDisponível na fórmula genérica, exceto para a fórmula de liberação prolongada.^cTaxa de liberação de 1,1, 1,6, 2,2 e 3,3 mg/hora para os adesivos de 10, 15, 20 e 30 mg, respectivamente. A taxa de liberação *in vivo* está baseada no uso por 9 horas nos pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade.

de 1960, ocasionou sua inclusão na relação das substâncias controladas da Drug Enforcement Agency (DEA) da lista II, dos maiores estimulantes, junto com a morfina e os opióides potentes. Essa decisão foi tomada independentemente de quase todas as metanfetaminas ilícitas serem fabricadas de modo ilegal e não desviadas das companhias farmacêuticas, das drogarias ou dos médicos.

Em virtude da inclusão na relação das substâncias controladas, o uso de estimulantes na medicina diminuiu drasticamente, ficando estes

sancionados apenas para o tratamento do TDAH, da narcolepsia e da obesidade. O metilfenidato (Ritalin) foi comercializado antes das mudanças na lei e passou a ser mais usado do que a D-anfetamina para o TDAH. Há poucos anos, o Adderall, um medicamento “antigo”, por ter sido eficaz no tratamento da obesidade, quando todos os fármacos antigos foram avaliados no início da década de 1960, foi reintroduzido como abordagem terapêutica para o TDAH (Horrigan e Barnhill, 2000). O Adderall contém três sais diferentes da D-anfetamina e um sal da L-anfetamina. Até hoje não há estudos disponíveis comparando o Adderall com outras D-anfetaminas ou metilfenidato no tratamento do TDAH, mas é provável que seja quase tão ativo quanto o somatório dos seus sais de D-anfetamina em qualquer uma das situações em que ela seja eficaz. O Adderall está disponível em comprimidos de várias concentrações (ver Tabela 8.1); é possível que sua potência seja discretamente mais baixa do que a da mesma dose de D-anfetamina, mas seu tempo de ação talvez seja mais longo. Ele representou mais de 33% do mercado em 2001 (Rosack, 2001). Sua fórmula de ação prolongada, o Adderall XR, com duração de 10 horas, é administrada na dosagem de 10 a 30 mg/dia pela manhã.

A D-metanfetamina ainda está disponível na fórmula de liberação intermediária, quando prescrito o Desoxyn. Sua fórmula de liberação sustentada foi considerada por Wender superior no tempo de ação tanto em relação ao atual Ritalin SR (disponível na dose de 20 mg) quanto para o também atual Dexedrine Spansule. Estes têm a reputação de descarregar sua dose principal de estimulante na primeira ou segunda hora, e talvez não tenham o efeito prolongado que seus fabricantes imaginam. Infelizmente, o Abbott Laboratories há pouco deixou de distribuir o Desoxyn de ação prolongada, em virtude de seus possíveis benefícios serem irrelevantes. (Na época da publicação deste livro, uma fórmula de liberação rápida ainda estava sendo fabricada pela Ovation Pharma.) Alternativamente, é possível que o cérebro responda apenas à elevação dos níveis estimulantes e que um aumento prolongado do nível sanguíneo, por horas, possa ocasionar a rápida perda de todo o efeito comportamental. Fórmulas muito recentes e melhores de ação prolongada do metilfenidato e da anfetamina estão disponíveis. Uma delas, a do composto metilfenidato de ação prolongada, que age por 12 horas, foi liberada em julho de 2000 e está disponível nas concentrações de 18, 27, 36 e 54 mg; ela demonstra ser realmente de longa duração.

Uma série de novas opções de dosagens de estimulantes foi disponibilizada nos últimos anos, e estudos relevantes sobre esses agentes foram discutidos pelo doutor Lawrence Greenhill, em 2001, no encontro

da American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, conforme relatado no *Psychiatric News* (Rosack, 2001). O metilfenidato está disponível em sua velha e familiar fórmula de liberação rápida, a mistura racêmica *d,l*-metilfenidato, com eficácia nos sintomas do TDAH por 3 a 4 horas, e o *l*-metilfenidato na fórmula de liberação sustentada (Ritalin SR), que já está disponível há vários anos e é considerado mais fraco em relação ao início da ação e possivelmente à duração do que o Ritalin de liberação rápida. O Novartis, fabricante do Ritalin e do Ritalin SR, desenvolveu o Ritalin LA (de ação prolongada), programado para liberar metade de cada dose única rapidamente e a outra metade de forma lenta. Entretanto, esse laboratório também obteve o *d*-metilfenidato puro (Focalin), que é duas vezes mais potente que o Ritalin – 2,5 mg de Focalin equivalem a 5 mg de *d,l*-metilfenidato. O isômero *d* parece ser pouco – mas estatisticamente – mais eficaz do que o dobro da dose do *d,l*-metilfenidato.

Para aumentar as opções e talvez a confusão na área, a Celltech Pharmaceuticals apresentou um metilfenidato de ação prolongada (Metadate CD), que produz cerca de oito horas de efeito, comparado com as 12 horas de ação do Concerta. Ambos são vistos como “melhores” no tempo de ação do que o Ritalin SR, e supostamente do que o Focalin. Além disso, outra companhia recentemente desenvolveu um adesivo de metilfenidato transdérmico (Daytrana).

O Adderall XR também libera metade da sua dose de metabólitos mistos da anfetamina rapidamente e a outra metade de forma lenta, as duas metades são compostas de unidades esféricas revestidas, como aquelas da Dexedrina Spansule.* Essas esferas podem ser retiradas da cápsula e pulverizadas no purê de maçã e engolidas (mas não mastigadas).

Todos esses compostos de ação prolongada não podem ser quebrados sem ocorrer a perda da ação prolongada. Os comprimidos de Concerta ou seu resíduo podem, às vezes, ser detectados nas fezes do consumidor.

A idéia original subjacente a essa tática foi evitar o consumo do medicamento no meio do dia, fato que pode constranger as crianças em idade escolar, complicar suas vidas pelas idas à enfermaria da escola ou torná-las alvo de zombarias dos colegas. Ademais, pacientes mais jovens com TDAH precisam do efeito contínuo do medicamento para serem capazes de fazer o dever de casa ou outras atividades noturnas. Essas várias fórmulas permitem que a prescrição médica ajuste-se à forma do remédio para as necessidades e os efeitos colaterais de cada paciente. Se um

*N. de T.: Fórmula farmacêutica *spansule*, consiste em cápsulas cheias de esferas revestidas que se dissolvem em tempos diferentes.

paciente perde o apetite no jantar e tem insônia, talvez não precise de um estimulante de 12 horas como o Concerta.

Uma abordagem genérica é determinar a dose de 2 ou 3 vezes ao dia do *d,l*-metilfenidato ou da D-anfetamina e depois substituir essas múltiplas doses por uma fórmula de ação prolongada.

Acreditava-se que o tempo de ação do Adderall era de cinco horas no TDAH e que a ação do Adderall XR estendia-se até 10 horas.

Nem todos os estimulantes funcionam da mesma forma. O metilfenidato, a D-anfetamina e a cocaína aumentam a liberação da dopamina na fenda pós-sináptica. A D-anfetamina também afeta os receptores pré-sinápticos, mas o metilfenidato não. A pemolina (Cylert), que se parece com o metilfenidato em seu mecanismo de ação, agia por mais tempo do que a D-anfetamina ou o metilfenidato e estava apenas na lista IV. Entretanto, causava rara, mas letal, toxicidade hepática (ver adiante), o que a tornava indesejável como medicamento de primeira escolha, tendo sido, portanto, retirada do mercado.

Os médicos tiveram experiências com a D-anfetamina, o metilfenidato, a pemolina e vários medicamentos anorexígenos, como a fentermina, durante muitos anos. Está claro que pacientes ocasionais passam muito bem durante o uso de um desses medicamentos, mas não respondem a um ou outro por uma razão oculta. O uso de estimulantes na prática psiquiátrica tem sido revisto extensivamente (Chiarello e Cole, 1987; Klein e Wender, 1995; Satel e Nelson, 1989; Wilens et al., 1995). Também deve ser observado que, nas farmácias dos hospitais, os estimulantes estão disponíveis na forma de supositórios de administração retal para os pacientes incapazes de engolir pílulas.

A fenfluramina (Pondimin), que, em 1997, estava disponível para uso na redução do apetite, exercia seus efeitos por meio de um mecanismo serotoninérgico, mas não era um estimulante. Em 1987, a *d*-fenfluramina, um de seus isômeros, foi introduzida nos EUA depois de ter sido disponibilizada na Europa por algum tempo e foi amplamente usada isolada ou em combinação com a fentermina (Ionamin), como “fen-fen”, nos programas para obesidade. A *d*-fenfluramina foi associada a alterações nas válvulas cardíacas com ocasionais hipertensões pulmonares fatais e, portanto, foi retirada do mercado norte-americano.

Quase na mesma época, a sibutramina (Meridia) foi apresentada para o tratamento da obesidade de leve a moderada. Ficou isenta de qualquer evidência para abuso nos estudos de *pré-marketing*, mas, de qualquer forma, foi classificada na lista IV pela Food and Drug Administration (FDA), por causa dos outros medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade que apresentavam potencial para abuso. Inicialmente, a sibutramina era um antidepressivo potencial; ela bloqueia a

recaptação da noradrenalina, da serotonina e da dopamina. Entretanto, nos seus dois primeiros ensaios na depressão, a perda de peso nos pacientes foi mais expressiva do que seus efeitos na depressão. Por conseguinte, ganhamos um medicamento supressor do apetite que não é especialmente um estimulante nos outros aspectos.

Mais tarde, em 1998, o modafinil (Provigil) foi comercializado para o tratamento da sonolência diurna relacionada à narcolepsia. Esse medicamento esteve em uso na França por vários anos e não foi observado potencial para abuso. Estudos relataram que o modafinil era tido como um estimulante com potencial de abuso por algumas pessoas, mas ele apresenta um início de ação lento e duração da ação mais longa do que a D-anfetamina. Além disso, parece não ter efeito detectável em qualquer receptor ou amina biogênica no cérebro. O modafinil radioativo concentra-se no hipotálamo, mas os estimulantes convencionais não. Sendo assim, novamente temos um outro “estimulante” não-convencional. Uma série de estudos sugeriu que o modafinil poderia ajudar a reduzir a fadiga e a sonolência associadas a uma variedade de condições, como o trabalho em turnos e a apnéia obstrutiva do sono. Ademais, um estudo também preliminar indica que o modafinil pode ser eficaz no tratamento do TDAH. Estudos recentes realizados por nosso grupo e por outros propõem que a dosagem de 100 a 200 mg/dia de modafinil junto com um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) ajuda na fadiga e hipersonia associadas à depressão.

O atual dilema é que o TDAH e a narcolepsia (e a depressão quando ela responde) podem exigir anfetaminas como terapia de manutenção por anos ou pelo menos meses, de forma que a restrição DEA para a lista II, que determina que cada prescrição deva ser reescrita a cada mês, gera um ônus para o médico e para o paciente.

Conforme mencionado, este capítulo abrange os medicamentos usados para as indicações principais dos estimulantes mais antigos – TDAH, narcolepsia e obesidade – que apresentam ou não óbvios efeitos estimulantes nos homens ou nos animais. Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) foram incluídos aqui, mas os medicamentos cuja indicação principal é no tratamento da depressão são apresentados no Capítulo 3, “Antidepressivos”.

ABUSO DE ANFETAMINA

A D-anfetamina e o metilfenidato, mas não a pemolina de magnésio ou o modafinil, são, de forma espontânea, auto-administrados intravenosamente pelos animais de laboratório, e são bastante conhecidos pela proba-

bilidade de abuso em humanos. Um estudo não-publicado realizado pelo segundo autor deste livro demonstrou que a pemolina, em doses únicas de 75 mg e de 150 mg, não apresentou efeito de euforia em usuários recreacionais eventuais. A sibutramina também é isenta de efeitos de euforia (Cole et al., 1998).

Um dos estimulantes de maior abuso é a metanfetamina. Essa substância foi usada intravenosamente em doses muito altas durante o período inicial da década de 1960, tornando algumas pessoas, conhecidas como “*speed freaks*”,* muito dependentes. Em geral, esses indivíduos usavam o medicamento em doses relativamente grandes no decorrer de poucos dias e depois o retiravam por 1 ou 2 dias, experimentando um impacto antes de recomeçar. Os padrões do abuso oral eram menos intensos e dramáticos (Grinspoon e Hedblom, 1975).

O abuso de metanfetamina ressurgiu há poucos anos. A fórmula original, conhecida como “*speed*”, era o hidróclorido. A base cristalina da metanfetamina, conhecida como “cristal”, é de amplo abuso no Havaí e na Califórnia. Ela é principalmente fumada, mas também é administrada por via intravenosa, a preferida durante a década de 1960. Quando fumada, parece causar euforia (sentimento de prazer imediato) similar àquela da cocaína, mas com duração mais prolongada do estado eufórico. Esse efeito encaixa-se com a conhecida farmacocinética relativa: a metanfetamina é metabolizada mais lentamente do que a cocaína. Em macacos, a cocaína é mais abusiva intravenosamente do que a metanfetamina; os macacos trabalham duro e por longo tempo para conseguir a cocaína e continuam a auto-administração por dias sem interrupção, até a morte. Em contrapartida, as anfetaminas são menos reforçantes. Ainda é muito cedo para dizer se o cristal fumado será um problema maior ou menor que a cocaína. Cho (1990) reviu a farmacologia do cristal, mas praticamente nenhum estudo e pouquíssimos outros relatos sobre ele estão disponíveis.

Há evidências convincentes de que doses muito altas de D-anfetamina, em geral superiores a 80 mg/dia e, às vezes, de 1.000 a 2.000 mg/dia, podem produzir psicose aguda que normalmente se assemelha à esquizofrenia paranóide, mas pode, de forma ocasional, incluir *delirium* e outros sinais convencionais de psicose tóxica por substância. Essa condição é, às vezes, um modelo para a esquizofrenia ou pelo menos para a psicose paranóide aguda. Além disso, a administração parenteral do metilfenidato é usada como teste para predizer o risco de recaída psicótica nos esquizofrênicos.

*N. de T.: *freak*, gíria para doidão, chapado. *Speed-freaks*, ficar doidão com anfetamina.

A pemolina de magnésio era um pouco diferente dos outros dois agentes, com início e término de ação um pouco mais lentos, e por algum tempo foi preferida no tratamento de pacientes ocasionais, que apresentavam alívio do sintoma em 3 a 4 horas com uma única dose de metilfenidato ou D-anfetamina, mas que experimentavam uma mudança brusca em seu estado, como se o medicamento tivesse enfraquecido. Para esses indivíduos, a pemolina de magnésio é mais bem tolerada. Infelizmente, o risco de lesões graves no fígado com o uso da pemolina de magnésio em crianças e adultos foi considerado muito mais significativo (Young e Findling, 1998), e o medicamento, então, foi retirado do mercado.

Embora o modafinil seja um medicamento da lista IV, não houve qualquer evidência de potencial para abuso nas pesquisas *pós-marketing* desde 1998. Uma vez que o modafinil, diferente da anfetamina, não afeta os sistemas dopaminérgicos que medeiam a satisfação no córtex, não há base fisiológica para abuso ou dependência. A descontinuação rápida do fármaco não está associada a sintomas de abstinência.

USO DE ESTIMULANTES

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

O TDAH é a única condição diferente de narcolepsia e redução do peso para a qual os estimulantes estão atualmente aprovados pela FDA. Nas crianças, a síndrome é manifestada por períodos muito curtos de atenção, superatividade, irritabilidade, relações sociais insatisfatórias, impulsividade, raiva ocasional ou comportamento agressivo, desempenho escolar insatisfatório e aparente inabilidade para seguir instruções ou respeitar limites. Algumas crianças com a síndrome possuem um dos pais com história ou sintomas atuais de condição similar. Ocasionalmente, crianças com a síndrome apresentam clara evidência de lesões no sistema nervoso central (SNC) no nascimento ou após; a maioria desses pacientes, entretanto, não manifesta sinais neurológicos graves de lesões ou anormalidade cerebrais de diagnóstico indiscutível.

Nas crianças com TDAH, qualquer um dos três medicamentos é melhor que o placebo em cerca de 70 a 80% dos pacientes tratados; cerca de 30% demonstraram um grau significativo de clara melhora clínica, e outros 40% demonstraram alguma modulação no comportamento que pode ser de importância clínica. Em algumas ocasiões, as crianças ficaram mais ativas por causa desses medicamentos. Geralmente, nas primeiras

semanas de tratamento, as crianças apresentam abatimento e, até mesmo, um pouco de depressão, raras vezes demonstrando efeito de euforia decorrente do medicamento. Não está claro se os fármacos reduzem drasticamente o nível da atividade. É provável que ajam pela melhora dos períodos curtos de atenção e pela organização mais eficaz do comportamento. Ocasionalmente, algum percentual de aumento da inibição ou perda de peso é relatado nas crianças, mas não representam problemas significativos. (Ver Capítulo 12 para mais detalhes sobre o uso de estimulantes em crianças.)

Huesey (1979), da Universidade de Vermont, Ratey e colaboradores (1994) e Spencer e colaboradores (1995), em Boston, e Wender e colaboradores (1985), da Universidade de Utah, identificaram adultos com sintomas semelhantes àqueles observados nas crianças com TDAH e demonstraram que eles respondiam à terapia com estimulante. Os pacientes que responderam a esses medicamentos em geral eram descritos por seus pais como hipercinéticos na infância. Algumas pessoas que manifestaram benefícios clínicos claros com os estimulantes na infância continuam a precisar e a beneficiar-se do medicamento estimulante por toda a vida adulta. Entretanto, em muitas crianças com TDAH, foi observado o aumento das manifestações principais da doença em algum momento da adolescência, mas essas manifestações geralmente deixam sintomas residuais de deficiência na concentração ou na capacidade de enfrentamento que podem ou não ser beneficiadas pela administração de outros estimulantes. Esse assunto é bastante discutido por Klein e Wender (1995). Além disso, Ward e colaboradores (1993) desenvolveram um questionário eficiente auto-aplicável para ser usado nos pacientes com suspeita de TDAH na infância.

Um aspecto interessante e clinicamente útil dos estimulantes no tratamento de crianças e adultos com TDAH é que os efeitos clínicos com frequência são claros e consideráveis em 1 a 2 dias após a obtenção da dosagem apropriada. A terapia com estimulante, com essa resposta clínica rápida, contrasta significativamente com os antidepressivos e antipsicóticos mais convencionais, que, em geral, levam dias ou semanas para alcançar um resultado clínico satisfatório.

Na prática clínica, os adultos com transtorno da personalidade, períodos curtos de atenção, agitação, hiperatividade, irritabilidade, impulsividade e sintomas relacionados às vezes apresentam-se com história de abuso de drogas. No tratamento dessas pessoas, a experiência com um estimulante cria um problema ético: quando ficar claro que qualquer estimulante será consumido de forma abusiva, o medicamento não poderá ser usado. Os estimulantes podem ser empregados nos pacientes com história de abuso de substâncias em determinadas circunstâncias:

1. Quando o medicamento estimulante é evidentemente usado para melhorar o funcionamento mais do que para “ficar alto” (produzir euforia).
2. Quando existe boa aliança terapêutica.
3. Quando é possível monitorar de perto o medicamento, como, por exemplo, no ambiente hospitalar.
4. Quando outras abordagens falharam.
5. Quando os problemas do paciente estão interferindo consideravelmente com sua vida funcional.

Algumas crianças e adultos com TDAH respondem à bupropiona, à venlafaxina ou à desipramina, que podem ser usadas em pacientes com probabilidade de abuso de estimulante. A clonidina, a atomoxetina e a guanfacina também constituem alternativas para os indivíduos que não podem usar estimulantes. Os dados disponíveis sugerem que o não-estimulante modafinil também pode ser efetivo no tratamento do TDAH.

A eficácia dos estimulantes no tratamento dos usuários abusivos de substâncias com história evidente de TDAH, incluindo cocainômanos (Schubiner et al., 1995), está documentada em estudos abertos, assim como a ineficácia desses medicamentos no tratamento de usuários de cocaína sem TDAH durante o período inicial após a retirada desta; o metilfenidato facilita o retorno ao uso de tal droga nesses pacientes. Sabe-se superficialmente da existência de estudos em relação ao uso de vários antidepressivos (desipramina, fenelzina, bupropiona, ISRSs, selegilina e venlafaxina) no tratamento de pacientes com TDAH, tanto na infância como na vida adulta. A desipramina e a bupropiona são os medicamentos mais bem documentados para esse propósito. A maioria dos estudos controlados é positiva. Alguns médicos acreditam que, pelo menos nas crianças, a desipramina tende a perder sua eficácia ao longo do tempo. No caso de todos esses fármacos, é melhor iniciar com doses baixas (p.ex., 10 mg/dia de desipramina, 75 mg/dia de bupropiona de liberação sustentada [SR]), na suposição de que alguns pacientes com TDAH provavelmente responderão a doses baixas e mostrarão efeitos colaterais desagradáveis com doses mais elevadas.

A questão da existência de transtorno de déficit de atenção (com ou sem hiperatividade) em adultos recebeu maior atenção nos últimos anos. Ratey e colaboradores (1994), em um relato clínico, descreveram pacientes com essas condições e suas respostas a vários medicamentos, e Spencer e colaboradores (1995), no Massachusetts General Hospital, relataram resultados positivos em um estudo controlado por placebo do

metilfenidato no tratamento de adultos com tal patologia. A eficácia superior dos estimulantes, comparada com o tratamento psicossocial nas crianças com TDAH, recebeu forte sustentação de um estudo multicêntrico patrocinado pelo governo federal (Jensen et al., 2001). Além disso, a extensão do efeito estimulante no transtorno da conduta em crianças foi extremamente bem embasado pelos resultados de um estudo realizado por Klein e colaboradores (1997).

A atomoxetina é um bloqueador da recaptação da noradrenalina pura e está aprovada pela FDA para o tratamento do TDAH em crianças e adultos. Ela não apresenta probabilidade de potencial abuso e demonstra ser significativamente mais eficaz do que o placebo em crianças e adolescentes, bem como em adultos com o transtorno. Em um pequeno estudo com adultos, Spencer e colaboradores (1998) relataram que o medicamento foi significativamente mais efetivo do que o placebo. A dosagem média foi de 76 mg/dia. Depois disso, vários ensaios positivos em adultos têm sido relatados (Michelson et al., 2003). Similarmente, o medicamento foi considerado, em um estudo de grande porte, eficaz com crianças e adolescentes (Michelson et al., 2002) (ver Capítulo 12). A atomoxetina parece ser mais efetiva na melhora da atenção do que no controle da hiperatividade. Em comparação aos efeitos dos estimulantes, os efeitos da atomoxetina no TDAH são mais graduais, uma vez que os estimulantes tendem a demonstrar benefícios mais rápidos.

A dose diária para adultos é de 40 a 100 mg; para crianças, é de aproximadamente 1,2 mg/kg e não deve exceder a 1,4 mg/kg ou 100 mg. Os efeitos colaterais primários parecem ser perda do apetite e desconforto gastrointestinal; em adultos, desconforto gastrointestinal, alterações na pressão arterial ortostática e insônia. Ao contrário dos estimulantes mais antigos, a dosagem da atomoxetina precisa ser aumentada lentamente para evitar efeitos colaterais somáticos.

Depressão

A literatura mais antiga sobre o uso das anfetaminas na psiquiatria trazia uma série de relatos de casos de pessoas que se apresentaram com os sintomas totais da depressão endógena e que responderam à anfetamina racêmica. Alguns ensaios duplos-cegos concluídos desde o início da década de 1970 demonstraram algumas evidências da eficácia clínica dos estimulantes em pacientes depressivos ambulatoriais. Os achados de alguns estudos foram fracamente positivos, e outros foram negativos.

Em virtude da má reputação que os estimulantes ganharam, não é sensato conduzir outros ensaios com esses fármacos em pacientes com o primeiro episódio de depressão não resistente ao tratamento. Entretanto, nos indivíduos com depressão crônica resistente ao tratamento, que não responderam a uma variedade de antidepressivos-padrão, ocasionalmente os estimulantes produzem excelente alívio sintomático e, em geral, capacitam os pacientes de forma adequada para as funções, por períodos prolongados, sem os efeitos colaterais ou qualquer indicação de que o medicamento está sendo usado de modo abusivo ou equivocado. Desses pacientes, uns apresentam redução evidente dos sintomas endógenos; outros, depressões atípicas; e alguns terceiros, sintomas maiores de fadiga ou neurastenia. Uma pesquisa dos padrões de prescrição de estimulantes em uma amostra de psiquiatras de Massachusetts (Cole et al., 1993) e uma investigação mais recente com os psiquiatras canadenses (Beck et al., 1999) confirmaram que essas indicações heterogêneas ainda são aplicadas na prática clínica.

É impossível dizer com antecedência se os indivíduos depressivos obterão benefícios com os estimulantes. Rickels e colaboradores (1970) sugeriram, há algum tempo, que o consumo relativamente intenso de café (quatro xícaras ou mais por dia) era um indicador de boa resposta clínica, pelo menos para a pêmola de magnésio. Em oposição, os pacientes intolerantes à cafeína às vezes não suportavam estimulantes.

No entanto, uma experiência no McLean Hospital, em um estudo informal com 30 sujeitos que passaram bem durante o uso de estimulantes prescritos por mais de dois anos, indicou que alguns pacientes depressivos com resposta excelente aos estimulantes não gostavam ou evitavam as bebidas com cafeína. Apenas três dos sujeitos do estudo apresentaram histórias sugestivas de TDAH na infância, mas muitos manifestaram um “transtorno do pensamento” significativo (i. e., dificuldade em organizar seus pensamentos e atuar efetivamente no trabalho ou na escola). Quase todos tinham depressão significativa, e vários apresentavam bulimia. Quase todos (exceto três) obtiveram benefícios persistentes dos estimulantes por um período que variou de 2 a 30 anos.

Os casos dos três pacientes com resultados insatisfatórios podem ser resumidos como: um ingeriu estimulantes em doses muito altas por 20 anos, inicialmente para perder peso, mas, ao contrário, ganhando peso de forma significativa, tendo de submeter-se a cirurgia de derivação intestinal. Provavelmente sua carreira foi afetada, houve um desastre familiar, resultando em uma depressão maior, o que o levou de volta ao McLean Hospital por um outro estado. O outro caso, um profissional com claros sintomas TDAH desde a infância, que obteve sucesso na vida acadêmica

sem terapia com estimulantes, usou metilfenidato de 80 a 120 mg/dia, o que, paradoxalmente, causou fadiga e incapacidade funcional profissional. Já no terceiro caso, a paciente, depois de uma resposta favorável por 10 anos, começou a experimentar estresse matinal e desenvolveu hipomania paranóica alternada com depressão. Cada novo teste com um estimulante para aliviar sua depressão crônica levava-a à hospitalização, com presença de excitação paranóica.

Os resultados insatisfatórios nesses três casos devem ser ponderados, levando em conta o alívio substancial do sintoma e a melhora do papel funcional em todos os demais pacientes observados. Muitos foram acompanhados por 15 anos com contínuos benefícios (Cole et al., 1993).

Os estimulantes também agem no controle da crise de pessoas cuja funcionalidade é prejudicada pela depressão, para as quais a situação de vida deterioraria rapidamente se não fossem capazes de reassumir sua função em poucos dias. A experiência com metilfenidato, D-anfetamina ou Adderall é uma iniciativa importante para tentar tirar o paciente da crise quando a falha funcional ocasionar a perda do emprego ou a reprovação escolar. Nesses casos, estimulantes mais fracos, como a bupropiona, não agem tão rapidamente quanto o necessário. Em geral, a pemolina seria o primeiro estimulante ideal a ser tentado, mas os problemas no fígado tornaram-na uma escolha indesejável. No futuro, o modafinil, classificado na lista IV e, por isso, com o reabastecimento permitido, poderá ser eficaz. Hoje, a D-anfetamina em sua forma genérica custa menos e talvez seja um pouco mais eficaz do que o metilfenidato. Pode-se iniciar com a D-anfetamina em 5 mg pela manhã e aumentar a dose em 5 mg a cada manhã até que o paciente sinta-se melhor ou estimulado de forma desagradável. O paciente deve ser avaliado diariamente durante esse processo. Se a dose matinal for eficaz, uma segunda, com a mesma quantidade, deverá ser adicionada 4 a 6 horas depois. Se a D-anfetamina produzir um efeito desagradável, ela deverá ser descontinuada e o metilfenidato de 10 mg (5 mg para os pacientes geriátricos ou hipertensivos) poderá ser tentado. O Adderall, mistura de sais de anfetamina, na dose inicial de 10 mg, também pode ser experimentado. As dosagens até 20 ou 30 mg/dia de D-anfetamina ou duas vezes essa quantidade de metilfenidato também podem ser empregadas para obter uma resposta.

O maior problema na recomendação de estimulante por outro psiquiatra para determinado paciente é a probabilidade de que este seja tratado como uma dosagem ineficaz (i. e., dose inicial de 5 a 10 mg, 1 ou 2 vezes ao dia) por algumas semanas, até que o medicamento seja interrompido por falta de eficácia. O uso de um estimulante em pacientes

psiquiátricos adultos exige monitoramento intensivo – quase que diário – pelo menos por telefone, de forma que o psiquiatra possa determinar se o medicamento na dosagem recomendada apresentou algum efeito. Na falta de qualquer efeito, positivo ou negativo, a dosagem deve ser constantemente aumentada até que algo aconteça – até 40 mg/dia de D-anfetamina ou 80 mg/dia de metilfenidato. Esse método de dosagem dificilmente é usado, talvez por causa do medo do potencial abuso do medicamento (raro nos pacientes psiquiátricos) ou porque os psiquiatras estão muito acostumados a empregar fármacos que levam 7 a 30 dias para agir, e não mudam seu comportamento de prescrição quando usam agentes não-familiares de ação rápida, como a D-anfetamina.

Alguns pacientes demonstram uma resposta inicial excelente a um medicamento estimulante e depois desenvolvem tolerância rápida e todo o efeito é perdido, considerando que outros continuam se beneficiando da mesma dose baixa por meses ou até anos. Além disso, outros pacientes sentem-se ansiosos, agitados e desagradavelmente “drogados” sob consumo de algum ou todos os estimulantes. Se o medicamento precisar ser suspenso, ele poderá ser descontinuado subitamente ou sua dosagem reduzida. Pode ocorrer depressão de rebote (ver Capítulo 11). Os pacientes com história de transtorno do humor significativo podem precisar de hospitalização.

A D-anfetamina está disponível nas fórmulas de 5 e 10 mg e *spansule* de 15 mg (de liberação lenta); a metanfetamina (Desoxyn), em comprimidos de 5 mg; o Adderall, em comprimidos de 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20 e 30 mg, praticamente equivalentes em eficácia à dose da dextroanfetamina.

O metilfenidato está disponível em fórmula SR de 20 mg. Na verdade, os compostos de ação prolongada dos vários estimulantes recentemente comercializados ou que estão em desenvolvimento (ver discussão anterior do capítulo) são os mais adequados. Um desses, o Concerta, está disponível em comprimidos de 18, 27, 36 e 54 mg e na fórmula SR de 12 horas. Há vários anos, o crescente aumento do uso comum do metilfenidato foi uma preocupação para muitos médicos, e debates consideráveis sobre se esse medicamento está sendo abusivamente usado ainda ocorrem. A frequência dos debates vem diminuindo nos últimos anos.

Alguns pacientes depressivos preferem os comprimidos tradicionais de D-anfetamina ou metilfenidato e podem ingerir a dose total diária de uma vez ao levantar, mesmo que a dose seja de 30 a 60 mg/dia. Esses pacientes não se sentem agitados ou embriagados, mas aliviados da depressão por pelo menos 24 horas. Outros usam comprimidos únicos de liberação rápida várias vezes ao dia, ingerindo outro comprimido à medida que termina o efeito da primeira dose. Alguns não gostam desse efeito ativo-inativo e preferem usar os compostos de SR.

Depois de décadas em que apenas as fórmulas de dosagem única de D-anfetamina e metilfenidato estavam disponíveis, existem agora várias fórmulas de metilfenidato com diferentes tempos de duração e de liberação sustentada. Várias delas foram desenvolvidas para evitar a necessidade de a criança com TDAH ingerir a segunda dose do estimulante próximo ao meio-dia, o que requer o envolvimento da escola, tornando o “problema” da criança óbvio para professores e colegas. A mais recente variante, o adesivo, evita a via oral e oferece uma abordagem do tipo “band-aid”; ainda é muito cedo para dizer se essa ou aquela fórmula disponível é melhor ou pior do que as demais fórmulas estabelecidas. Sugere-se que as pílulas tradicionais de liberação imediata sejam usadas inicialmente, e que a dose e a fórmula sejam ajustadas para melhorar a resposta ao medicamento (p. ex., capacidade para estudar depois da escola) ou para evitar os efeitos colaterais (i. e., anorexia ou insônia inicial).

A fenilpropanolamina foi comercializada como uma pílula *over-the-counter* antiobesidade nas concentrações de 37,5 e 75 mg, normalmente na forma de SR. Ocasionalmente, observamos alguns pacientes com depressão e TDAH, que consideram a fenilpropanolamina eficaz como um estimulante-padrão, o que às vezes ocorre. Entretanto, a maioria dos pacientes e usuários recreacionais de drogas acha os efeitos subjetivos da pseudo-efedrina ou fenilpropanolamina algo desagradáveis. Quando a fenilpropanolamina foi usada de forma abusiva em pílulas ilícitas de “tripla ameaça”, contendo também efedrina e cafeína, provavelmente a efedrina ou a combinação destas foram responsáveis pelas propriedades do tipo anfetamina. A fenilpropanolamina isolada pode reduzir o apetite e aumentar ligeiramente o pulso e a pressão arterial, mas ela não é um estimulante eficaz. Deve ser observado que o medicamento comercializado na Europa como fenilpropanolamina é um estereoisômero diferente e provavelmente apresenta efeitos estimulantes do tipo anfetamina.

Em novembro de 2000, a FDA emitiu uma advertência para a saúde pública em relação à fenilpropanolamina nos produtos medicinais prescritos e *over-the-counter* (medicamentos isentos de prescrição – MIP). Havia uma crescente evidência de que a fenilpropanolamina aumentava o risco de acidente vascular cerebral hemorrágico em mulheres e, talvez, em homens (parece que o risco é menor). O comitê consultivo recomendou que as companhias farmacêuticas descontinuassem a comercialização dos produtos medicinais contendo fenilpropanolamina. Depois, em dezembro de 2005, a FDA firmou sua posição em um boletim: “A Food and Drug Administration (FDA) está tomando providências para a remoção da fenilpropanolamina [...] de todos os produtos medicinais e solicita que todas as companhias farmacêuticas descontinuem os produtos medicinais contendo a fenilpropanolamina”. Atualmente, os produtos medicinais (MIP

e de prescrição) não contêm fenilpropanolamina (ver a página informativa da FDA – www.fda.gov/cder/drug/infopage/ppa).

Síndrome da imunodeficiência adquirida

Os portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) apresentam uma mistura de depressão, fadiga e dificuldade de iniciar as atividades, talvez uma forma de acinesia (ver Capítulo 12). Esses pacientes podem apresentar complicações do SNC ocasionadas pela síndrome, incluindo retração do gânglio basal. Os antidepressivos tricíclicos-padrão (ADTs) podem ou não ser insatisfatoriamente tolerados, mas alguns médicos temem que eles possam causar aumento dos problemas de memória ou *delirium*. Parece que o metilfenidato é amplamente usado no tratamento dos adicticos, com resultados excelentes, embora haja poucos relatos escritos sobre esse uso. Os pacientes podem iniciar com dosagens baixas (p. ex., 5 mg duas vezes ao dia), tituladas para um nível de alívio dos sintomas sem causar efeitos colaterais. Às vezes, é necessário aumentar a dose gradualmente à medida que a doença progride. Especialistas da cidade de Boston deram-nos a impressão de que o metilfenidato no tratamento da depressão, da inércia e da confusão relacionadas à SIDA é parecido com a L-dopa no tratamento do parkinsonismo – uma terapia de reposição necessária devido às alterações no cérebro. É claro que essa idéia é puramente especulativa.

Outros estimulantes, segundo nosso entendimento, não devem ser experimentados nos portadores de SIDA, mas não há razão óbvia da D-anfetamina, da D-metanfetamina ou do Adderall não serem tentados. Algumas crianças com TDAH passam melhor com um do que com outro, e os pacientes depressivos responsivos ao estimulante geralmente apresentam, de forma evidente, respostas melhores a um desses medicamentos do que a outros, por algum motivo desconhecido.

Os inibidores do apetite, como fenmetrazina, fentermina e bifeetamina, às vezes funcionam como antidepressivos. Existem evidências preliminares de que o modafinil ajuda a aliviar a depressão quando adicionado a um ISRS (Monza et al., 2000); casos similares têm sido observados no McLean Hospital. A sibutramina, um inibidor do apetite na dosagem de 5 a 15 mg/dia, foi originalmente desenvolvida para ser um antidepressivo; não seria surpresa se ela também fosse eficaz no tratamento da depressão “comum”, bem como na anedonia nos portadores de SIDA. Existem, entretanto, algumas evidências de que os antidepressivos-padrão, ADTs e ISRSs, são eficazes no tratamento dos transtornos depres-

sivos nos pacientes com teste positivo para HIV, com ou sem SIDA, sendo bem tolerados (Markowitz et al., 1994).

Os estimulantes podem ter capacidades únicas para aumentar a energia ou o funcionamento cognitivo dos portadores de AIDS, mas todos os estudos dessa importante área são não-controlados, e os achados são relativamente impressionistas (Angrist et al., 1992).

Outras condições médicas

Há crescentes relatos documentando os casos de benefícios dos estimulantes no tratamento dos pacientes internados em hospitais gerais. Esses pacientes apresentam várias combinações de depressão debilitante e fadiga, que os tornam incapazes de cooperar nos tratamentos necessários, o que ocasiona rápida perda de peso. Nessa situação, os antidepressivos-padrão simplesmente não têm início de ação rápido o suficiente. Os estimulantes, provavelmente cerca de 50% deles, têm um início de ação bastante rápido. Para essa indicação, estão sendo usados mais comumente e parecem ser seguros (Breitbart e Mermelstein, 1992; Wallace et al., 1995).

COMBINAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em animais de laboratório, o metilfenidato e a D-anfetamina interagem com a imipramina, potencializando a resposta ao estímulo elétrico dos centros do prazer. Parte dessa potencialização é farmacocinética, sabendo-se que o estimulante e o ADT interferem no metabolismo um do outro, causando níveis sanguíneos mais elevados de cada um. Essa propriedade era, às vezes, empregada clinicamente, quando o metilfenidato era prescrito no período anterior à terapia com ADT para acelerar a resposta. Quando o paciente melhorava com o metilfenidato mais a imipramina, era impossível saber se a resposta clínica era devida:

1. ao metilfenidato isolado;
2. ao período mais longo de uso da imipramina;
3. à elevação do nível sanguíneo da imipramina causada pelo metilfenidato; ou
4. ao efeito da combinação dos dois medicamentos.

Geralmente não recomendamos essa abordagem de combinação (ver Capítulo 9). Os estimulantes têm sido usados para agir contra a anergia

secundária à terapia com ISRS na depressão. Nesse caso, os níveis plasmáticos do ISRS podem ficar elevados.

De forma intuitiva, a combinação de um estimulante com um IMAO deve ser considerada clinicamente perigosa, porque a adição de um estimulante pode precipitar uma crise hipertensiva. Entretanto, sabemos que alguns pacientes adicionam a pemolina de magnésio, o metilfenidato ou a D-anfetamina por sua própria conta e risco para reverter a sedação induzida pelo IMAO ou a ausência de resposta clínica, com efeitos subjetivos bons e sem ação aparente na pressão arterial. A literatura descreve outros casos semelhantes. Observamos crises hipertensivas quando a fenilpropanolamina ou a pseudo-efedrina foram adicionadas a um IMAO, mas até agora não detectamos crise desse tipo com a combinação de estimulantes e IMAO. Essa combinação não é recomendada na prática em geral; entretanto, é usada cautelosamente contra a hipotensão induzida pelo IMAO (ver Capítulo 3) e, por nós, para reverter a sedação diurna induzida pelo IMAO, por enquanto sem efeitos adversos.

PSICOSE

A literatura mais antiga, de 1930 até 1940, a respeito do uso da anfetamina racêmica, a D-anfetamina, e do metilfenidato no tratamento de pacientes com esquizofrenia crônica, relatou resultados mistos: alguns indivíduos melhoraram com determinado estimulante isolado, outros não apresentaram alterações, e uns pioraram. No entanto, estudos mais recentes de doses únicas de metilfenidato intravenoso demonstraram que esse medicamento aumenta a psicose nos pacientes agudamente doentes, sem medicamento, com mania ou esquizofrenia, e causa apenas um efeito estimulante leve quando esses indivíduos estão na fase de remissão. Estudos realizados por Angrist e colaboradores (1980) e Robinson e colaboradores (1991) indicaram que pacientes ambulatoriais esquizofrênicos, cronicamente doentes, que apresentaram aumento na psicose depois de uma dose única de um estimulante, manifestaram maior probabilidade de recaída em uma exacerbação psicótica do que aqueles que não evidenciaram piora com administração similar. Em outro estudo, Lieberman e colaboradores (1994) também sustentam o achado de que exacerbação da psicose para uma dose única de metilfenidato pode indicar risco mais alto de recaída nos pacientes estáveis, cuja dose do antipsicótico tenha sido reduzida ou descontinuada. Esse tipo de pesquisa tornou-se extremamente polêmico nos anos recentes, por causa das preocupações éticas a respeito da piora das condições do paciente.

Outro estimulante, a fenfluramina na sua forma racêmica, foi usado no passado para elevar os níveis sanguíneos do ADT e diminuir a serotonina no sangue no autismo. Ela demonstra possuir efeitos antimaníacos fracos. Infelizmente, a liberação do seu *d*-isômero nos EUA para a obesidade foi seguida do uso intenso da combinação com fentermina (chamada de fen-fen). Uma série de pacientes desenvolveu hipertensão pulmonar com conseqüências graves, e ambas as apresentações do medicamento, a forma mais antiga *d,l* e a *d*-fenfluramina, foram retiradas de uso nos EUA.

USO *VERSUS* ABUSO DE ESTIMULANTES

Esporadicamente, observamos pacientes que usavam estimulantes prescritos por anos, com afirmativa de alívio excelente da depressão, da fadiga ou do comportamento desorganizado, e tiveram o medicamento suspenso por um médico preocupado com o abuso do fármaco. De modo geral, esses pacientes falharam em responder a uma variedade de ADTs mais convencionais e ficaram disfóricos e funcionalmente incapazes por anos. Quando o estimulante foi represcrito, esses pacientes voltaram a ficar perfeitamente bem por longo tempo. É muito difícil dizer se essas pessoas (que raramente apresentam histórias sugestivas de TDAH) de fato têm apenas um transtorno responsivo ao estimulante ou se elas ficam dependentes desses agentes. Em qualquer um dos casos, se elas enfrentam satisfatoriamente as situações e sentem-se bem apenas quando usando de doses baixas a moderadas dos estimulantes conforme prescrição, e não desenvolvem tolerância, o medicamento deve ser continuado. Se o médico sentir-se desconfortável em prescrever estimulantes para esses pacientes, a consulta a um psicofarmacologista clínico pode ser de grande auxílio clínico e apoio ético.

Situações mais difíceis existem, claro. O que dizer de um paciente que se lembra da D-anfetamina deixando-o “melhor”, mas não o suficiente para realmente concluir seu curso de graduação ou mesmo motivá-lo a pagar a conta do psiquiatra que estava prescrevendo as pílulas? E sobre uma paciente para a qual inúmeros antidepressivos falharam, mas que se recusa a tentar um IMAO por causa da dieta restritiva e dos riscos? Ela deve ser forçada a falhar com um IMAO antes que um estimulante seja tentado ou retentado? O que dizer de um homem jovem levemente paranóico, esquivo, com dor grave de ouvido de natureza não-diagnosticada que compra estimulantes ilícitos para aliviar a dor? Os estimulantes não o ajudam a funcionar melhor e não o tornam mais paranóico – eles ape-

nas o fazem sentir-se melhor. E sobre uma mulher cronicamente muito depressiva que só se sente melhor após consumir 200 mg de metilfenidato por dia? Sentimo-nos mais confortáveis prescrevendo estimulantes quando eles melhoram obviamente o funcionamento ou, pelo menos, aliviam o desconforto da incapacitação. Não forçaríamos um paciente a tentar um IMAO se ele já melhorara sob uso de um estimulante no passado, mas esses são julgamentos pessoais.

Resumindo, supomos que medicamentos estimulantes eficazes e de ação rápida são subutilizados na prática psiquiátrica nos adultos norteamericanos. Ainda não está claro se a bupropiona, que se assemelha a estimulantes em alguns aspectos ou outros medicamentos novos, que não se assemelham (ver Capítulo 3) serão medicamentos mais seguros e menos prováveis de abuso para ajudar os pacientes psiquiátricos que atualmente respondem a estimulantes-padrão.

OUTROS MEDICAMENTOS DE AÇÃO RÁPIDA

A psicofarmacologia preocupa-se em especial com os medicamentos complexos que demonstram ser relativamente eficazes na depressão, na mania, na psicose e, há pouco tempo, na demência – fármacos com mecanismos complicados de ação, levando dias ou semanas para atingir o efeito clínico total.

Há 200 anos, a farmacopéia usada nos hospícios era muito mais limitada e totalmente diferente. Há séculos os opióides são o principal suporte no tratamento de indivíduos violentos ou agitados. No final da década de 1800, os sedativos – barbitúricos, hidrato de cloral, paraldeído – passaram a ser usados para controlar o excitamento. A maconha foi relatada (em uma carta ao editor do *British Medical Journal* no final do século XIX) como eficaz na redução da perambulação agitada noturna. A apomorfina e a hioscina eram usadas combinadas para “esfriar” os pacientes quando estavam sendo transportados da instituição psiquiátrica de Bellevue, em Manhattan, para os vários hospitais estaduais vizinhos.

Por essa razão, as terapias biológicas agressivas (eletroconvulsoterapia e convulsoterapia pentilenetetrazol, sonoterapia contínua, terapia por coma insulínico e psicocirurgia) foram introduzidas, cada uma com base no sucesso inicial da melhora clínica rápida de alguns pacientes. Essas terapias eram drasticamente mais eficazes, mas apresentavam problemas.

De acordo com nosso conhecimento, os estimulantes – cafeína, teofilina, cocaína – não fizeram parte das terapias dos hospícios, embora se suspeite que Freud não tenha sido o único psiquiatra a explorar os efeitos subjetivos da cocaína.

A década de 1930 foi marcada pelo LSD-25, devido a um farmacologista suíço, que, sem propósito deliberado, absorveu uma minúscula quantidade de dietilamida do ácido lisérgico, obtendo uma experiência psicodélica impressionante. Na mesma época, a efedrina era descoberta na China, conhecida como *ma huang** e transmutada para *d*-anfetamina. Mais tarde, foi empregada em crianças que estavam sendo tratadas no Bradley Home, em Rhode Island, supostamente para reduzir a cefaléia causada pelos estudos cerebrais radiológicos. De qualquer forma, a *dl*-anfetamina produziu um efeito comportamental de imediato sucesso, replicado facilmente em estudos menores, cegos (Cole, 1970).

Bem recentemente, o tetraidrocanabinol (Marinol, comprimidos de 5 mg) foi disponibilizado para uso em caso de náuseas e vômitos associados aos tratamentos do câncer. Sabemos que alguns pacientes sem câncer com ansiedade grave, náuseas e perda de peso responderam bem ao Marinol quando os métodos-padrão falhavam. Além disso, um paciente com dores e distonia incapacitante tem alívio significativo dos espasmos por três meses com 5 mg de delta-tetrahydrocanabinol, três vezes ao dia.

Os estimulantes são exemplos desse grupo abrangente de fármacos usados amplamente. Eles fornecem uma boa ilustração das mudanças de atitudes em relação às classes de medicamentos ao longo do tempo desde a rejeição até, mais recentemente, a quase aceitação completa no diagnóstico de TDAH em crianças e adultos, e mesmo o renascimento de agentes mais antigos, como o Adderall e o Ritalin, em diversas fórmulas.

Finalmente, o estudo de alucinógenos como abordagens terapêuticas parece ter sido possível por alterações nos procedimentos e nas atitudes da Food and Drug Administration (FDA) e por aumento gradual da evidência de que os usuários regulares do *peyote*, no sudoeste dos EUA, e de outros alucinógenos, no Brasil, não são apreciadamente perigosos por tal uso. Além disso, a leitura atenta da World Wide Web mostra que uma série de usuários afirma que uma única dose de psilocibina é o suficiente para interromper um período altamente doloroso de cefaléia em salvas com suas “carreirinhas”.

*N. de T.: *ma huang* – planta *Ephedra Sinica* Stapf da família *Ephedraceae*.

Todos esses tratamentos compartilham, em algum grau, uma ação rápida e, de alguma forma, estão relacionados a outras substâncias consumidas socialmente, como opióides, cocaína e álcool.

Até mesmo o álcool tem sido prescrito na psiquiatria. Na década de 1970, havia um homem, profissional idoso, agitado, com seis meses de estada no McLean Hospital, para quem eram prescritos regularmente dois martinis duas noites por semana para reduzir sua ansiedade de sair do hospital para jantar com sua esposa. Ouvimos que o álcool, por meio de sonda gástrica, era usado para lidar com a paralisia histérica (ou catatonia) com sucesso antes de barbitúricos mais novos ou os benzodiazepínicos tornarem-se disponíveis.

REFERÊNCIAS

- Angrist B, Rotrosen J, Gershon S: Responses to apomorphine, amphetamine, and neuroleptics in schizophrenic subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 67:31-38, 1980
- Angrist B, Peselow E, Rubinstein M, et al: Amphetamine response and relapse risk after depot neuroleptic discontinuation. *psychopharmacology (Berl)* 85:277-283, 1985
- Angrist B, D'Hollosy M, Sanfillipo M, et al: Central nervous system stimulants as symptomatic treatments for AIDS-related neuropsychiatric impairment. *J Clin Psychopharmacol* 12:268-272, 1992
- August GJ, Naftali R, Papanicolaou AC, et al: Fenfluramine treatment in infantile autism: neurochemical, electrophysiological and behavioral effects. *J Nerv Ment Dis* 172:604-612, 1984
- Beck C, Silverstone P, Glor K, et al: Psychostimulant prescriptions by psychiatrists higher than expected: a self-report survey. *Can J Psychiatry* 44:680-684, 1999
- Biederman G: Fenfluramine (Pondimin) in autism. *Biological Therapies in Psychiatry Newsletter* 8:25-28, 1985
- Biederman J, Faraone SV: Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237-248, 2005
- Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, et al: Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 15:49-57, 1995
- Chiarello RJ, Cole JO: The use of psychostimulants in general psychiatry: a reconsideration. *Arch Gen Psychiatry* 44:286-295, 1987
- Cho AK: Ice: a new dosage form of an old drug. *Science* 249:631-634, 1990
- Cole JO (ed): The amphetamines in psychiatry. *Semin Psychiatry* 1:128-137, 1969
- Cole JO: Drug therapy of adult minimal brain dysfunction, in *Psychopharmacology Update*. Edited by Cole JO, Lexington, MA, Collamore Press, 1981, pp 69-80
- Cole JO, Boling LA, Beake BJ: Stimulant drugs: medical needs, alternative indications and related problems, in *Impact of Prescription Drug Diversion Control*

Systems on Medical Practice and Patient Care (NIDA Monogr No 131). Edited by Cooper JR, Czechowicz DJ, Molinari SP, Rockville, MD, National Institute on Drug Abuse, 1993, pp 89-108

Cole JO, Levin A, Beake B, et al: Sibutramine: a new weight loss agent without evidence of the abuse potential associated with amphetamines. *J Clin Psychopharmacol* 18:231-236, 1998

Davidoff E, Reifenshtein E: Treatment of schizophrenia with sympathomimetic drugs: Benzedrine sulfate. *Psychiatr Q* 13:127-144, 1939

Elizur A, Wintner I, Davidson S: The clinical and psychological effects of pemoline in depressed patients: a controlled study. *Int Pharmacopsychiatry* 14:127-134, 1979

Ellinwood EH: Amphetamine psychosis: individuals, settings, and sequences, in *Current Concepts on Amphetamine Abuse* (DHEW Publ No HSM-729085). Edited by Ellinwood EH, Cohen S. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1972, pp 143-158

Expert Roundtable Highlights: Stimulants and atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry Monograph* 19(1):1-23, 2004

Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N: Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 46:206-209, 1985

Feldman PE: Ancient psychopharmacotherapy. *Bull Menninger Clin* 29:256-263, 1965

Fernandez F, Levy JK, Galizzi H: Response of HIV-related depression to psychostimulants: case reports. *Hosp Community Psychiatry* 39:628-631, 1988

Greenhill LL, Osman BB (eds): *Ritalin: Theory and Practice*, 2nd Edition. Larchmont, NY, Mary Ann Liebert, 2000

Grinspoon L, Hedblom P: *The Speed Culture: Amphetamine Use and Abuse in America*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1975

Horrigan JP, Barnhill LJ: Low-dose amphetamine salts and adult attention/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 61:414-417, 2000

Huessey H: Clinical explorations in adult minimal brain dysfunction, in *Psychiatric Aspects of Minimal Brain Dysfunction in Adults*. Edited by Bellak L. New York, Grune & Stratton, 1979

Hughes CH: Tranquilizer for maniacs. *Alienist and Neurologist* 32:163-166, 1911

Jackson JG: Hazards of smokable methamphetamine (letter). *N Engl J Med* 321:907, 1989

Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al: Findings of the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD: implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatrics* 22:60-73, 2001

Kaufmann M, Murray G, Cassem N: Use of psychostimulants in medically ill depressed patients. *Psychosomatics* 23:817-819, 1982

Klein R, Mannuzza S: Hyperactive boys almost grown up, III: methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry* 45:1131-1134, 1988

Klein RG, Wender P: The role of methylphenidate in psychiatry (commentary). *Arch Gen Psychiatry* 52:429-433, 1995

- Klein RG, Abikoff H, Klass E: Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54:1073-1080, 1997
- Kroft C, Cole JO: Adverse behavioral effects of psychostimulants, in *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*. Edited by Kane JM, Lieberman JA. New York, Guilford, 1992, pp 153-162
- Lieberman JA, Alvir J, Geisler S, et al: Methylphenidate response, psychopathology and tardive dyskinesia as predictors of relapse in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 11:107-118, 1994
- Markowitz JC, Rabkin JG, Perry SW: Treating depression in HIV-positive patients. *AIDS* 8:403-412, 1994
- Masand P, Olin J: Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics* 37:57-62, 1996
- Mattes JA, Boswell L, Oliver H: Methylphenidate effects on symptoms of attention-deficit disorder in adults. *Arch Gen Psychiatry* 41:59-63, 1984
- Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al: Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 159:1896-1901, 2002
- Michelson D, Allen AJ, Spencer T, et al: Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 53:112-120, 2003
- Monza MA, Kaufman KR, Castellanos A: Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 61:378-381, 2000
- The MTA Group: A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for AD/HD. *Arch Gen Psychiatry* 56:1073-1088, 1999
- Myerson A: The effect of benzedrine sulfate on mood and fatigue in normal and neurotic persons. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 36:816-822, 1936
- Ratey J, Greenberg MS, Bemporad JR, et al: Unrecognized ADHD in adults. *Journal of Child and Adolescent Psychiatry* 2:267-275, 1994
- Rickels K, Gordon P, Gansman D, et al: Pemoline and methylphenidate in mildly depressed outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 11:698-710, 1970
- Ritvo ER, Freeman BJ, Yuwiler A: Study of fenfluramine in outpatients with the syndrome of autism. *J Pediatr* 105:823-828, 1984
- Robinson D, Jody D, Lieberman JA: Provocative tests with methylphenidate in schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders, in *Ritalin: Theory and Patient Management*. Edited by Greenhill LL, Osman BB. New York, Mary Ann Liebert, 1991, pp 309-320
- Rosack J: ADHD treatment arsenal increasing rapidly. *Psychiatr News* 36(24): 17, 28, 2001
- Satel S, Nelson JC: Stimulants in the treatment of depression: a critical overview. *J Clin Psychiatry* 50:241-249, 1989
- Savage GH: Hyoscyamine, and its uses. *Journal of Mental Science* 25:177-184, 1879

Schubiner H, Tzelepis A, Isaacson H, et al: The dual diagnosis of attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse: case reports and literature review. *J Clin Psychiatry* 56:146-150, 1995

Shekim WO, Asarnow RF, Hess E, et al: A clinical and demographic profile of a sample of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Compt Psychiatry* 31:416-425, 1990

Spencer T, Wilens T, Biederman J, et al: A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52:434-443, 1995

Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al: Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 155:693-695, 1998

Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al: A large, double-blind randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:456-463, 2005

Stoll A, Pillay S, Diamond L, et al: Methylphenidate augmentation of SSRIs: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 57:72-76, 1996

U.S. Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group: Randomized trial of modafinil for the treatment of pathological somnolence in narcolepsy. *Ann Neurol* 43:88-97, 1998

Wallace AE, Kofoed LL, West AN: Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in older depressed, medically ill patients. *Am J Psychiatry* 152:929-931, 1995

Ward M, Wender PH, Reimherr FW: The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150:885-890, 1993

Wender PH, Reimherr FW, Wood D, et al: A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type in adults. *Am J Psychiatry* 142:547-552, 1985

Wilens TE, Biederman J, Spencer T, et al: Pharmacotherapy of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol* 15:270-279, 1995

Wood DR, Reimherr FW, Wender PH, et al: Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 33:1453-1460, 1976

Young CM, Findling RL: Pemoline and hepatotoxicity. *Int Drug Ther News* 33(9): 46-47, 1998

Estratégias de potencialização para os transtornos resistentes ao tratamento

A esperança comum de todos os médicos é que os pacientes respondam satisfatoriamente a um único agente terapêutico. Contudo, essa resposta talvez seja muito mais a exceção do que a regra. Apesar de ter havido, por um longo tempo, muita preocupação com a polifarmacoterapia (pacientes recebendo muitos tipos diferentes de medicamentos), vários indivíduos precisam de tratamento simultâneo com diversas classes de medicamentos para obter uma resposta adequada. Existem muitas razões para a combinação de medicamentos. Entre as mais comuns, citamos a potencialização do efeito de um agente – por exemplo, o lítio é combinado com antidepressivos para potencializar o efeito antidepressivo, ou dois estabilizadores do humor são combinados para reduzir a exacerbação de um surto maníaco. Uma segunda razão para a combinação de medicamentos é tratar um dos aspectos da doença – por exemplo, um antidepressivo é adicionado a um estabilizador do humor para tratar um episódio depressivo da doença bipolar. Os medicamentos também são normalmente combinados para reduzir os efeitos colaterais de um agente específico – por exemplo, agentes antiparkinsonianos são adicionados a psicóticos-padrão. Finalmente, os medicamentos são combinados para atuar sobre sintomas específicos, tal como a fadiga residual nos pacientes depressivos, ou para forçar uma resposta esperada de um agente.

Infelizmente, a pesquisa dos tratamentos combinados está muito atrasada em relação à pesquisa da monoterapia. Por muitos anos, nem a indústria farmacêutica nem o National Institute of Mental Health (NIMH) estiveram particularmente motivados a estudar os efeitos das combinações medicamentosas, a não ser quando relacionados aos efeitos adver-

sos. Contudo, recentemente, as empresas farmacêuticas têm buscado aprovação para as estratégias de combinação. O NIMH financiou uma série de ensaios efetivos de grande porte, tais como o Sequenced Treatment Alternatives for Resistant Depression (STAR*D) na depressão maior e o Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), que revelaram algumas informações importantes a cerca das estratégias de combinação ideais. Entretanto, as conclusões que podem ser extraídas desses estudos são limitadas pela ausência de um segmento placebo e pela tendência de estudos abertos comparativos (em geral, não-aleatórios) para produzir resultados similares entre os grupos de tratamento. Além disso, esses estudos tendem a não empregar muito o julgamento clínico. Também associam pacientes, de forma randômica, a diferentes estratégias de potencialização, independentemente do perfil sintomático ou de outros diagnósticos históricos. Até que saibamos mais sobre a bioquímica dos vários transtornos e o espectro de efeitos farmacológicos dos medicamentos já disponíveis, bem como dos futuros, os médicos devem lidar com o uso de mais de um agente para obter uma resposta positiva de pacientes específicos.

Obviamente o número de combinações potenciais é vasto, e considerar todas está além do escopo da nossa discussão neste capítulo. Em vez disso, focaremos na combinação dos agentes usados na potencialização (Tabela 9.1) (o medicamento empregado para neutralizar os efeitos colaterais foi discutido em capítulos anteriores). Recomendamos que os médicos familiarizem-se com as combinações de fármacos mais comumente utilizadas ou com os regimes combinados relatados nos últimos anos, para serem particularmente efetivos em situações clínicas específicas. Os médicos também devem observar as combinações que podem criar dificuldades devido a interações medicamentosas ou efeitos colaterais extras.

ESTRATÉGIAS DE POTENCIALIZAÇÃO PARA A DEPRESSÃO

Combinações de lítio e antidepressivos

O lítio é o potencializador dos antidepressivos *mais bem estudado* nos pacientes com depressão resistente ao tratamento. Contudo, isto é diferente de afirmar que o lítio é o melhor potencializador ou a estratégia a ser utilizada antes de outras tentativas. O lítio pode ser incômodo no seu uso, requerendo cuidadosa titulação e monitoramento do nível sérico, podendo ser letal na *overdose*. Um número cada vez maior de estratégias

Tabela 9.1**Agentes para potencialização dos antidepressivos**

Antidepressivo	Agente potencializador
Tricíclicos/tetracíclicos	Lítio Suplementos tireoidianos Anfetaminas ISRSs Precursores monoamínicos IMAOs
ISRSs	Lítio Suplementos tireoidianos ADTs Trazodona Buspirona Pindolol Modafinil Estimulantes Atomoxetina/reboxetina Antipsicóticos atípicos Pramipexol/ropinirol Mirtazapina Bupropiona
IMAOs	Lítio Suplementos tireoidianos ADTs

Nota: ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina; IMAO = inibidor da monoaminoxidase; ADT = antidepressivo tricíclico.

de potencialização tem sido proposto, mas o lítio permanece como uma opção importante para a depressão resistente ao tratamento.

O lítio tem sido bem estudado em sua única função como antidepressivo. Como um todo, o fármaco é efetivo em torno de 50% dos pacientes, com sugestões de que seja mais bem empregado no tratamento de homens com depressão bipolar (ver Capítulo 3). Montigny e colaboradores (1981) relataram que um ensaio da associação de lítio a um antidepressivo tricíclico (ADT) resultou na melhora clínica em 72 horas nos pacientes que não apresentaram resposta a um ADT isolado. Antes de 1986, estudos da potencialização com lítio, que eram tipicamente abertos, sugeriram que a taxa de resposta à potencialização com lítio dos ADTs foi de 75%. Mais recentemente, estudos controlados por placebo não confirmaram essa rápida melhora clínica nem uma taxa de resposta tão expressiva. Contudo, demonstraram que a associação de lítio é mais

efetiva do que a de placebo. Embora aproximadamente 1 em 4 pacientes responda à potencialização com lítio em uma semana, a maioria das respostas mais expressivas requer, em geral, três semanas ou mais. Além disso, as respostas ocorrem com pequenas dosagens (600 a 1.200 mg/dia) e a níveis séricos relativamente baixos. Dados atuais sugerem que níveis séricos em uma faixa de 0,5 a 0,8 mEq/L são mais efetivos na potencialização dos efeitos dos antidepressivos com lítio (Bauer e Dopfmer, 1999). A hipótese consiste em o mecanismo de ação ser uma potenciação da atividade serotoninérgica, quer pelo aumento da biossíntese quer pela adaptação do receptor. Nossa experiência com a combinação tem sido, em geral, favorável, e estamos particularmente impressionados com os resultados obtidos nos pacientes depressivos com obsessão e agitação pronunciadas. Contudo, não há qualquer ensaio controlado, até o momento, que sustente essa impressão clínica. Price e colaboradores (1983) relatam que o lítio também produzia respostas nos pacientes com depressão delirante, os quais não responderam à combinação de amitriptilina e perfenazina.

O lítio também aparenta potencializar respostas a outros antidepressivos. Por exemplo, pacientes depressivos bipolares com hipersonia e hiperfagia (anteriormente denominada “atípica”) podem responder de forma considerável à combinação de lítio com o inibidor da monoaminoxidase (IMAO) tranilcipromina. Em um estudo aberto, Price e colaboradores (1985) observaram que 11 em 12 pacientes com depressão resistente ao tratamento responderam à combinação de lítio e tranilcipromina. Muitos desses pacientes não apresentaram resposta a combinações de lítio e ADT. Em um estudo de acompanhamento, na cidade de New Haven, Connecticut, os pacientes com depressão unipolar tratados com desipramina mais lítio permaneceram eutímicos na comunidade por períodos muito maiores quando estavam sem medicamento do que aqueles que melhoraram recebendo desipramina mais placebo (Nierenberg et al., 1990).

Vários estudos confirmaram a eficácia da potencialização dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) com lítio. Em um estudo antigo, Pope e colaboradores (1988) indicaram que o lítio parecia potencializar os efeitos antidepressivos da fluoxetina. Mais recentemente, estudos duplos-cegos confirmaram esses achados (Fava et al., 1994; Katona et al., 1995). Algumas evidências sugerem que o lítio possa realizar um melhor trabalho na potencialização de ISRSs do que de ADTs. Em um estudo duplo-cego, o lítio elevou com mais eficácia as ações antidepressivas da paroxetina do que da amitriptilina, e os efeitos foram percebidos antes de duas semanas, mantendo-se durante as seis semanas do estudo (Bauer et al., 1999). No estudo STAR*D, a potencialização

com lítio foi comparada com a associação de L-triiodotironina (T_3) nos pacientes que não responderam a dois ensaios medicamentosos anteriores (Nierenberg et al., 2006a). No nível 3 do protocolo STAR*D, os pacientes receberam potencialização com vários antidepressivos, entre eles citalopram, venlafaxina, bupropiona e sertralina. Ambas as estratégias de potencialização apresentaram eficácia modesta, estatisticamente iguais, mas o lítio foi menos tolerado do que o T_3 . Cerca de 16% do grupo que recebeu potencialização com lítio atingiram a remissão *versus* 25% do grupo que recebeu potencialização com T_3 . Da mesma forma que a potencialização com lítio dos ADTs, a potencialização máxima da resposta ao ISRS aparenta requerer níveis séricos de lítio adequados e ensaios de quatro semanas ou mais de duração. (Para novas discussões sobre o tratamento de manutenção, ver Capítulo 3.) Em geral, podemos esperar que 50% dos pacientes que não apresentaram resposta a um ADT ou a um ISRS manifestem resposta após a associação de lítio.

Nos pacientes depressivos, provavelmente há determinadas características preditoras de resposta à associação de lítio aos seus regimes antidepressivos. Esses indivíduos tendem a melhorar com a potencialização com lítio se exibirem retardo psicomotor significativo, apresentarem anorexia e perda de peso consideráveis, bem como níveis baixos de cortisol sérico (Alvarez et al., 1997).

Ao adicionar o lítio, a dosagem inicial deve ser de 300 mg administrados duas vezes ao dia por dois dias, sendo aumentada para 900 mg/dia por 3 a 4 dias e, depois, para 1.200 mg/dia por 10 a 14 dias. Um nível sérico de pelo menos 0,5 mEq/L deve ser atingido. Se não houver resposta, a dose deverá ser gradualmente aumentada, conforme a tolerância, até um nível sérico de 1,2 mEq/L. Devido à provável distribuição bimodal à resposta, com alguns pacientes respondendo dentro das primeiras duas semanas e outros necessitando de um mês ou mais para atingir a resposta (Thase et al., 1998), tendemos a não considerar um ensaio de potencialização com lítio como falho até que os níveis séricos acima de 0,5 mEq/L sejam obtidos por, no mínimo, seis semanas; preferimos níveis de 0,6 mEq/L ou acima.

Combinações de suplementos tireoidianos e antidepressivos

Há alguns anos surgiu um debate literário sobre os compostos tireoidianos (p. ex., tiroxina [T_4] e T_3) prescritos com um ADT acelerarem o início dos efeitos antidepressivos. Os primeiros estudos com mulheres

sugeriram que sim, contudo, pesquisas subseqüentes em homens, que também empregaram dosagens mais altas de ADTs, falharam em substanciar os achados anteriores. Depois disso, seguiu-se um período improdutivo para essa combinação até 1982, quando Goodwin e colaboradores relataram que a associação de 25 a 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de T_3 (Cytomel) induziu, em sete dias, uma resposta clínica nos pacientes que antes não responderam a um ensaio aparentemente adequado com ADT. Vários relatos clínicos subseqüentes confirmaram essa observação, apesar de alguns médicos terem relatado respostas que requereram 14 dias ou mais de terapia combinada. Em um ensaio realizado por Joffe e colaboradores (1993), a potencialização dos ADTs com T_3 aparentou ser tão eficiente quanto com lítio, e ambos foram significativamente mais eficazes do que o placebo. Um ensaio cruzado cabeça a cabeça subseqüente também sugeriu que os pacientes que receberam potencialização com T_3 apresentaram maior probabilidade de resposta do que aqueles tratados com lítio (Spoov e Lahdelma, 1998). Uma equivalência estatística entre a potencialização com T_3 e aquela com lítio foi encontrada no estudo STAR*D, revisto na seção anterior (Nierenberg et al., 2006a). Considerando que tanto a potencialização com hormônios tireoidianos quanto com lítio auxiliam na depressão resistente, talvez a combinação de ambos com um antidepressivo apresente efeitos adicionais. Infelizmente, um estudo realizado por Joffe e colaboradores (2006) não detectou vantagem na combinação de lítio com hormônio da tireóide sobre o uso isolado de qualquer um deles.

A potencialização dos IMAOs com hormônios tireoidianos tem sido menos estudada do que aquela dos ADTs. A resposta à suplementação tireoidiana dos IMAOs também aparenta ser um pouco menos consistente do que a de outros antidepressivos. Apesar disso, a combinação de T_3 e um IMAO parece ser bem tolerada e deverá ser considerada quando a potencialização com lítio não for bem-sucedida.

Vários relatos de casos sugerem que a potencialização dos ISRSs com hormônios tireoidianos também pode ser eficaz. Por exemplo, Joffe (1992) observou que o Cytomel (T_3) a 25 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{dia}$, quando adicionado à fluoxetina, melhorou os efeitos antidepressivos do fármaco e foi bem tolerado. Uma série de outros relatos de casos indica que os hormônios tireoidianos podem potencializar os efeitos antidepressivos do ISRS (Crowe et al., 1990; Gupta et al., 1991).

Os dados sinalizam que a suplementação tireoidiana pode ser efetiva em combinação com um amplo espectro de antidepressivos. Contudo, faltam bons estudos, e aqueles disponíveis apresentam resultados mistos.

O mecanismo de ação da potencialização com T_3 é indeterminado. Em geral, as teorias giram em torno do papel do T_3 como facilitador da

adaptação do receptor adrenérgico. Entretanto, Targum e colaboradores (1984) relataram que pacientes que apresentaram resposta ao T_3 demonstraram respostas relativamente melhores do hormônio estimulante da tireóide (TSH) às infusões do hormônio liberador de tireotropina (TRH), sugerindo que uma forma sutil de disfunção tireoidiana poderia interferir na condição desses indivíduos. Targum e colaboradores propuseram que pacientes com depressão refratária, que apresentam um TSH normal, mas uma resposta direta ao teste de estimulação com TRH, podem ser bons candidatos à potencialização com hormônios tireoidianos.

Freqüentemente, os médicos perguntam se o T_4 (Sintroide) é tão efetivo quanto o T_3 na potencialização da resposta aos ADTs. O T_4 é metabolizado para T_3 em humanos. Um estudo duplo-cego, comparando duas semanas de tratamento com T_4 e T_3 , indicou que o T_3 é significativamente mais eficaz. Contudo, devido ao fato de o T_4 possuir uma meia-vida muito mais longa, os pacientes podem não ter atingido um estado estável desse hormônio, deixando a conclusão do estudo aberta para a questão (Joffe e Singer, 1987). Uma possível explicação para a grande eficácia do T_3 em alguns pacientes é a dificuldade na conversão de T_4 em T_3 ou no transporte do hormônio tireoidiano para o cérebro. Dados recentes sugerem que pacientes depressivos podem demonstrar redução nos níveis do líquido cerebrospinal da proteína transportadora do hormônio tireoidiano, o que limitaria o efeito do T_4 no cérebro. Clinicamente, temos observado vários pacientes que não responderam a um antidepressivo combinado com T_4 , mas que apresentaram resposta quando foi feita a substituição para T_3 . Além disso, um paciente ocasional beneficia-se com uma dose alta de T_4 adicionada ao seu regime antidepressivo. O grupo de Arthur Prange (Bunevicius et al., 1999) relatou que, nos indivíduos com doença da tireóide que eram tratados com T_4 , a adição de T_3 melhorou tanto o humor quanto a cognição, sugerindo que eles poderiam ter relativas deficiências de T_3 no cérebro. Um estudo aberto utilizando T_4 com uma média de 482 $\mu\text{g}/\text{dia}$ por oito semanas notou que mais de 50% dos pacientes de uma população resistente ao tratamento apresentaram resposta de alta expressão (Bauer et al., 1998). Apesar de os efeitos colaterais não terem sido comuns nesse ensaio, o uso de doses suprafisiológicas de T_4 por um tempo maior pode ser problemático para alguns indivíduos.

Quais pacientes aparentam ser os melhores candidatos para uma potencialização com hormônio da tireóide? Certamente aqueles que evidenciam alguma anormalidade da tireóide, incluindo o hipotireoidismo subclínico. Existe uma crescente evidência de que os pacientes com anormalidades leves da tireóide (TSH pouco elevado, T_3 e T_4 normais) apresentam menor probabilidade de responder aos antidepressivos isolados, mas respondem à adição de suplemento tireoidiano (Sokolov et al., 1997).

As mulheres acima dos 50 anos, provavelmente por serem mais suscetíveis ao hipotireoidismo, também aparentam ter respostas altas à potenciação com hormônio tireoidiano. Em geral, a nossa impressão indica que o Cytomel (T_3) é útil nos pacientes com retardo psicomotor pronunciado. Ele pode ser experimentado como um energizante e, de fato, ajuda na perda de peso nos pacientes com características atípicas. Já observamos que o Cytomel também pode produzir uma resposta nos indivíduos que vivenciaram uma recaída durante o uso de um ADT, ao qual haviam respondido previamente.

A dose inicial tradicional do Cytomel (T_3) é de 12,5 a 25 $\mu\text{g}/\text{dia}$, com incrementos de 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$ por uma semana. O Levotheroid ou o Synthroid (T_4) são tipicamente iniciados com 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$ com incrementos em 1 ou 2 semanas, até 200 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Considerando que um ensaio adequado de T_3 dure de 1 a 4 semanas, os compostos de T_4 provavelmente precisam de 4 a 8 semanas de estudo, devido à sua meia-vida mais longa. Os suplementos tireoidianos tendem a ser bem tolerados, mas devem ser utilizados com cautela nos pacientes com história de doença arterial coronariana, hipertensão ou arritmia. É suposto que, se a suplementação tireoidiana resultar na supressão significativa do TSH, uma desmineralização óssea poderá ocorrer durante um tratamento longo. Contudo, o grupo de Whybrow (1994) não observou desmineralização nos pacientes bipolares de ciclagem rápida tratados com doses altas de T_4 . As *overdoses* ocasionais resultam em descompensação cardíaca. Se um paciente responder positivamente, recomendamos a continuidade do T_3 por mais 60 dias e, depois, a redução de 12,5 $\mu\text{g}/\text{dia}$ a cada três dias. Alguns indivíduos demonstram retorno dos sintomas e precisam da retomada do T_3 . Um dos nossos pacientes necessitou de retomada da dosagem e manutenção por mais de um ano, antes que o T_3 pudesse, finalmente, ser reduzido. Os resultados dos testes da sua função tireoidiana realizados durante o uso do T_3 foram essencialmente normais. Após a redução do T_3 , os seus níveis de reabsorção de T_3 , TSH e T_4 foram mais baixos do que o normal, estabilizando-se no intervalo de 2 a 3 semanas. Esse paciente não demonstrou qualquer sinal do estado de redução dos hormônios tireoidianos imediatamente após a descontinuação.

Combinações de estrogênio, DHEA e testosterona e antidepressivos

Por muitos anos, os estrogênios foram utilizados isoladamente ou em combinação com antidepressivos para tratar a depressão de mulheres no período puerperal ou pós-menopausa, cujas condições eram refratárias

aos tratamentos-padrão. Os resultados do uso de estrogênios na depressão foram irregulares. Alguns estudos relataram que os estrogênios foram eficazes no tratamento da depressão em algumas mulheres, mas em outras não. Os achados de um risco crescente de câncer de mama, ataques cardíacos e AVC no estudo Women's Health Initiative, em 2002, resultaram no abandono da terapia de reposição hormonal por muitas mulheres. Contudo, o estrogênio apresenta efeitos no humor, e algumas mulheres claramente se beneficiam disso. Coope (1981) observou que o estrogênio não possui efeito antidepressivo significativo quando usado de forma isolada na depressão perimenopausa. Entretanto, estudos utilizando dosagens altas de estrogênio conjugado (5 a 25 mg/dia) encontraram alguns benefícios antidepressivos parciais em mulheres na pós-menopausa. Um estudo publicado (Soares et al., 2001) divulgou que o adesivo transdérmico de 17- β -estradiol foi significativamente mais eficiente do que o placebo na redução dos sintomas depressivos em mulheres na perimenopausa. Esse estudo foi razoavelmente grande (50 pacientes) com duração suficiente de tratamento. Contudo, outro estudo, realizado por Rasgon e colaboradores (2007), falhou em demonstrar um grande benefício na adição do estrogênio transdérmico à sertralina em mulheres com depressão pós-menopausa.

A utilidade do estrogênio na depressão pós-parto também é inconstante. Alguns estudos falharam em demonstrar qualquer benefício. Contudo, um trabalho mais recente observou que o estrogênio é um profilático eficaz contra as doenças emocionais recorrentes no período pós-parto (Sichel et al., 1995). Nossa experiência com o uso de estrogênio isolado em mulheres com depressão refratária não foi particularmente encorajadora.

A combinação de estrogênio com antidepressivos produziu resultados mais consistentes. Vários estudos anteriores a 1985 falharam em demonstrar qualquer benefício adicional na combinação de estrogênio com ADTs em mulheres com depressão. Contudo, há relatos de casos de contraceptivos orais potencializando os efeitos de antidepressivos em mulheres com depressão refratária (Sherwin, 1991). Adicionalmente, mulheres na pós-menopausa podem responder melhor à fluoxetina se estiverem na terapia de reposição hormonal (Schneider et al., 1997, 2001). Estudamos mulheres na pré-menopausa, não-responsivas à fluoxetina, e notamos que doses altas de estrogênio (10 mg/dia de Estrace) não obtiveram melhores resultados do que o placebo no alívio dos sintomas depressivos.

Alguns cuidados devem ser considerados quando da administração de estrogênio em mulheres com transtornos do humor. Os estrogênios parecem induzir ciclagem rápida em algumas mulheres com transtorno bipolar, enquanto a progesterona a suprime. Além disso, o estrogênio

costuma trazer consigo o risco de tromboflebite e aumentar o risco de câncer de mama, cérvix e útero. Já a progesterona infelizmente pode induzir depressão em algumas mulheres. Os estrogênios também aparentam aumentar a biodisponibilidade e os níveis séricos dos ADTs. Devido a isso, doses mais baixas de ADTs são, algumas vezes, indicadas quando o estrogênio é adicionado ao regime.

Atualmente, a combinação rotineira de estrogênio e antidepressivos não é garantida. Contudo, algumas mulheres com depressão refratária nos períodos pós-parto perimenopausa podem obter benefício de tal combinação. Dosagens típicas de estrogênio utilizadas em estudos bem-sucedidos variaram de 5 até 25 mg/dia de estrogênios conjugados. Os riscos do uso de doses altas por longos períodos não se opõem ao estrogênio, contudo, provavelmente são muito altos para justificar o emprego dessa abordagem na depressão leve. Não está claro se moduladores específicos de receptor estrogênico (SERMs), como o raloxifene, levarão os benefícios do estrogênio para o sistema nervoso central (SNC) sem o risco de câncer.

A deidroepiandrosterona (DHEA), um precursor esteróide tanto de androgênios quanto de estrogênios, tornou-se um medicamento *over-the-counter* muito popular para a disforia (Dehidroepiandrosterone, 1996). Alguns relatos de estudos controlados sugerem que dosagens de 50 a 100 mg/dia resultam em melhora do bem-estar físico e psicológico nas mulheres entre 40 e 70 anos de idade. Um estudo inicial observou que a DHEA é mais efetiva na potencialização de um antidepressivo-padrão, nas dosagens acima de 90 mg/dia, do que o placebo (Wolkowitz et al., 1997). Da mesma forma, existem algumas evidências de que a DHEA é significativamente mais efetiva do que o placebo como monoterapia para a distímia (Bloch et al., 1999). Uma série de estudos também notou que a DHEA é eficaz no tratamento dos sintomas depressivos na meia-idade (Schmidt et al., 2005) e nos pacientes com doenças associadas ao HIV (Rabkin et al., 2006) (ver Capítulos 3 e 13).

O problema com a DHEA, contudo, é que ela não é um simples suplemento alimentar; é um pró-hormônio de origem adrenal. Efeitos androgênicos, incluindo perda irreversível de cabelo, hirsutismo e voz grave foram ocasionalmente relatados. Além disso, existem algumas preocupações de que a DHEA possa acelerar o crescimento tumoral, porque muitos tumores malignos, incluindo os da mama, do endométrio e da próstata, apresentam sensibilidade ao hormônio. É importante a coleta de informações seguras sobre o uso de DHEA a longo prazo. Portanto, sugerimos prudência no uso desse pró-hormônio até que novos estudos estejam concluídos.

O gel de testosterona foi relatado como efetivo em um estudo de pequeno porte, duplo-cego, controlado por placebo, em homens portadores de depressão refratária (Pope et al., 2003). Esse estudo de oito semanas envolveu homens com níveis de testosterona baixos ou limítrofes da linha inferior de normalidade. Em um ensaio anterior, a testosterona intramuscular falhou em sua diferenciação do placebo (Seidman et al., 2001). Igualmente, um trabalho posterior, conduzido por Seidman e colaboradores (2005), com portadores de depressão resistente a ISRS não demonstrou benefício para a suplementação intramuscular de testosterona em relação à injeção de placebo. Entre os riscos mais significativos da suplementação de testosterona, está o aumento do risco de câncer de próstata, embora os níveis aumentados de outros androgênios e estrogênios possam desempenhar um papel maior do que a testosterona no aumento do risco dessa doença (Raynaud, 2006). Não obstante os riscos da próstata, também existem os riscos cardiovasculares e de resistência alterada à insulina com os suplementos de testosterona. Até o momento, os estudos da potencialização com testosterona na depressão sugerem um papel potencial primário nos homens depressivos em estado hipogonadal. Devido aos riscos desconhecidos, a terapia com testosterona em homens depressivos, com níveis normais desse hormônio, não parece ser garantida.

Combinações de agonistas dopaminérgicos e antidepressivos

No início da década de 1970, Wharton e colaboradores (1971) relataram que a associação de metilfenidato aumentou os níveis plasmáticos dos ADTs pela inibição da degradação microsossomial do ADT no fígado (similar à inibição competitiva observada com agentes antipsicóticos). Essa abordagem oferece um caminho possível para o aumento dos níveis plasmáticos do ADT sem a elevação de suas dosagens. Em adição a esse efeito, o metilfenidato é um estimulante e pode ser útil no tratamento da anergia e do retardo psicomotor da depressão endógena. Contudo, conforme descrito no Capítulo 8, não recomendamos a adição do metilfenidato para o aumento dos níveis plasmáticos, porque níveis plasmáticos mais altos do ADT podem ser obtidos pela elevação das suas dosagens. Todavia, os médicos podem desejar usar o metilfenidato por suas propriedades energéticas, mas não devem esquecer que esse procedimento pode aumentar os níveis plasmáticos do ADT e os efeitos colaterais. Fawcett e colaboradores (1991) observaram que a pemolina ou a dextroanfetamina

foram eficazes na promoção de melhora quando adicionadas a um IMAO nos pacientes com depressão grave, refratária ao tratamento. Embora essa combinação tenha sido segura e nenhuma crise de hipertensão tenha sido relatada, aproximadamente 1 em 5 pacientes tratados desenvolveu mania ou hipomania.

Os estimulantes tradicionais ainda parecem agir nos pacientes com depressão resistente ao tratamento, naqueles com transtorno de déficit de atenção concomitante e, também, nos clinicamente doentes. Os estimulantes podem aumentar a energia e a concentração nos indivíduos clinicamente doentes e aparentam ser adjuvantes úteis para a maioria das classes de antidepressivos. Apesar de menos estudados na combinação com antidepressivos mais novos, os fármacos do tipo anfetamina têm sido relatados em uma série de casos como agentes potencializadores da venlafaxina e dos ISRSs.

Vários tipos de agonistas dopaminérgicos apresentam utilidade como agentes potencializadores na depressão resistente ao tratamento. Por exemplo, o agonista D₂ e D₃ pramipexol (Mirapex), que possui indicação aprovada pela FDA para o tratamento da doença de Parkinson, também está sendo avaliado para a abordagem terapêutica da depressão maior. Em um estudo, o pramipexol diferenciou-se do placebo em grau comparável à fluoxetina (Corrigan et al., 2000). Consideramos esse fármaco útil como um agente coadjuvante dos ISRSs em alguns pacientes com depressão resistente ao tratamento, nas dosagens até 1 mg/dia (DeBattista, 1997). Além disso, o pramipexol aparenta ajudar na síndrome das pernas inquietas, incluindo aquelas exacerbadas pelo uso de ISRSs (DeBattista et al., 2000). Recentemente, ele mostrou melhorar a depressão em dois estudos de pequeno porte, duplos-cegos, controlados por placebo, com pacientes depressivos bipolares (Goldberg et al., 2004; Zarate et al., 2004). Atualmente estamos estudando o ropinirol, na dosagem-alvo de 4 a 8 mg/dia, como estratégia de potencialização no tratamento da depressão resistente. Ademais, esse agente também pode se mostrar útil em alguns pacientes depressivos.

Combinações de precursores da monoamina e antidepressivos

A adição de aminoácidos a antidepressivos é baseada na lógica de que a suplementação da dieta com precursores das monoaminas pode ajudar a corrigir a deficiência do sistema monoaminérgico. A fenilalanina é um precursor da dopamina e da noradrenalina; e o triptofano é, basicamen-

te, convertido em serotonina (5-HT). Esses aminoácidos têm sido combinados com IMAOs, ADTs e ISRSs no tratamento da depressão refratária, com graus variados de sucesso. O “coquetel de Newcastle”, que tem sido utilizado na depressão refratária ao tratamento, emprega uma combinação de clomipramina ou fenelzina, lítio e triptofano (Montgomery, 1991). Essa combinação foi considerada eficaz, mas deve ser levado em conta algum risco de síndrome serotoninérgica. As dosagens de triptofano usadas para a potencialização estiveram na faixa de 2 a 6 g/dia. O triptofano não está mais disponível nos Estados Unidos. A fenilalanina, que está disponível, tem sido utilizada como suplemento nas dosagens de 500 mg/dia até 5 g/dia. Não ficamos particularmente impressionados com a potencialização por meio da fenilalanina. Uma estratégia similar é o uso do inositol, um precursor de um importante sistema intracelular de segundo mensageiro: o sistema fosfatidilinositol (PI). O sistema PI pode ser importante na mediação dos efeitos do lítio e de vários antidepressivos. Levine e colaboradores (1995) relataram que, em um pequeno estudo duplo-cego, o inositol, na dosagem de 6 g duas vezes ao dia, foi útil e mais eficaz do que o placebo no tratamento de pacientes com depressão maior. Contudo, em um estudo de acompanhamento, nenhuma diferença foi encontrada entre o placebo e o inositol na potencialização dos ISRSs (Levine et al., 1999). Na depressão bipolar, a associação de inositol, na dosagem de 10 a 15 g, foi considerada efetiva (ou inefetiva) como a associação de lamotrigina ou risperidona ao lítio, ao valproato ou à carbamazepina (Nierenberg et al., 2006b). Independentemente disso, o inositol é uma estratégia benigna com lógica para o uso e permanecerá, sem dúvida, como alvo de novos estudos.

Combinações de ISRSs

Desde que os ISRSs tornaram-se os agentes mais comumente usados no tratamento da depressão, uma série de fármacos com utilidade para potencialização tem sido combinada com ISRSs nos pacientes com essa condição. A potencialização com lítio e com hormônios da tireóide também é empregada com frequência para melhorar a resposta do ISRS, mas vários outros agentes também podem ser úteis (Tabela 9.1).

Entre os agentes potencializadores mais comumente utilizados na prática clínica está a bupropiona. Vários estudos sugerem que ela, como um fármaco noradrenérgico e dopaminérgico, pode aumentar os efeitos antidepressivos dos ISRSs e da venlafaxina (Bodkin et al., 1997; Fatemi et al., 1999; Kirsch e Louie, 1999). Estamos estudando a associação da bupropiona de liberação sustentada (Wellbutrin SR) aos ISRSs e acredi-

tamos que esse seja um método prático e bem tolerado para melhorar a resposta aos antidepressivos (DeBattista et al., 2003). Iniciamos com a bupropiona de liberação sustentada na dose de 150 mg e depois passamos para 150 mg duas vezes ao dia até o final da segunda semana de tratamento. Contudo, até o momento, nenhum estudo duplo-cego satisfatório está disponível para confirmar a eficácia dessa abordagem. O maior ensaio da potencialização com bupropiona no estudo STAR*D observou que a potencialização do citalopram com a bupropiona foi tão efetiva quanto a potencialização com a bupropiona na produção de resposta na remissão (Trivedi et al., 2006; ver também o Capítulo 3). Infelizmente, esse ensaio não foi uma comparação cega randomizada. Entretanto, houve uma vantagem da bupropiona sobre a bupropiona em relação à alteração absoluta de uma das escalas-padrão de depressão utilizadas no estudo (QID-SR-16). A melhora no índice da escala foi de 25% com a bupropiona e de apenas 15% com a bupropiona. A dosagem-alvo para a bupropiona foi de 300 a 400 mg/dia e de 45 a 60 mg/dia para a bupropiona.

Recentemente relatamos um estudo controlado por placebo em que a atomoxetina foi adicionada à sertralina nos pacientes que não responderam à monoterapia. A atomoxetina não foi superior ao placebo (Michelson et al., 2006).

O modafinil é um agente inibidor do sono utilizado no tratamento da narcolepsia (Ferraro et al., 1997). Ele não apresenta o potencial de dependência nem os efeitos hemodinâmicos colaterais dos estimulantes. Notamos que 100 a 200 mg de modafinil, administrados pela manhã com um ISRS, são bem tolerados e diminuem a fadiga e a hipersonia de pacientes depressivos (DeBattista et al., 2003, 2004). O fármaco apresenta uma ação rápida, dentro das duas primeiras semanas, quando o resultado é positivo. O modafinil é, em geral, bem tolerado em combinação com ISRSs. Os efeitos colaterais do modafinil, como cefaléia, náuseas e ansiedade, são leves e fáceis de manejar.

Em modelos animais, a combinação de fluoxetina com desipramina produziu uma acentuada e rápida *down regulation* dos receptores β -adrenérgicos pós-sinápticos (Baron et al., 1988), sugerindo que a combinação deve ser efetiva. Vários relatos indicam que isso seja verdadeiro (Nelson e Price, 1995; Weilburg et al., 1989). Contudo, a dosagem do ADT deve ser estipulada com muita reserva, porque os ISRSs reduzem a velocidade de degradação hepática dos ADTs pela inibição competitiva do citocromo P450 (CYP) 2D6 e de outras enzimas CYP (ver Capítulo 3), resultando na elevação potencial dos níveis do ADT e no aumento dos efeitos colaterais (Aranow et al., 1989; Bell e Cole, 1988). Se um ADT for adicionado em pacientes sob uso de um ISRS, a iniciação do ADT deverá ser em dosagens baixas: 25 mg/dia de nortriptilina ou 50 mg/dia de

imipramina, com um aumento posterior de 25 mg a cada três dias, conforme a tolerância, até a dosagem-alvo de 75 mg/dia de nortriptilina ou 150 a 300 mg/dia de imipramina. Os níveis plasmáticos do ADT devem ser monitorados intensamente, e os eletrocardiogramas deverão ser realizados e controlados da mesma forma. Quando um ISRS é adicionado a um ADT, recomendamos primeiramente a redução gradual da dosagem do ADT até 100 mg/dia de nortriptilina ou 150 mg/dia de imipramina, com monitoração dos níveis plasmáticos. Os níveis do ADT devem ser obtidos antes e depois da redução da dosagem, assim como após o início com o ISRS.

Geralmente, a trazodona é segura e eficaz como um hipnótico nos pacientes que apresentam insônia resultante do uso de fluoxetina. Durante essa utilização, encontramos pacientes cuja depressão abrandou suavemente após a trazodona ter sido adicionada à fluoxetina. Um estudo (Nierenberg et al., 1994) revelou que 100 mg de trazodona à noite combateram a insônia induzida por bupropiona ou pela fluoxetina em 10 dos 15 pacientes tratados. Dosagens de trazodona na faixa de 25 a 300 mg são utilizadas nos casos de insônia induzida por fármacos. A literatura sobre a potencialização da fluoxetina com trazodona é mais esparsa; em um estudo (Nierenberg et al., 1992), a trazodona pareceu potencializar os efeitos da fluoxetina em 3 dos 8 pacientes tratados. A combinação de trazodona e ISRSs aparentou ser, genericamente, bem tolerada e eficaz, mas merecedora de outros estudos. Os ISRSs são combinados com agentes que atuam no receptor da serotonina_{1A} (5-HT_{1A}) para potencializar a resposta e reduzir os efeitos colaterais.

A bupiriona, um agonista parcial da 5-HT_{1A}, potencializou os efeitos antidepressivos da fluoxetina em estudos abertos, incluindo aquele realizado por Joffe e Schuller (1993). Nesses estudos, dosagens baixas de bupiriona de 5 mg/dia e as altas de 50 mg/dia foram suficientes para produzir uma resposta plena na maioria dos pacientes não-responsivos ou com resposta parcial. Todavia, estudos duplos-cegos falharam em demonstrar qualquer vantagem na adição da bupiriona à fluoxetina no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo. Ensaio duplos-cegos da potencialização dos ISRSs com bupiriona na depressão resistente ao tratamento proveram resultados mistos; um estudo mostrou o benefício da bupiriona sobre o placebo (Bouwer e Stein, 1997), e outro trabalho mais recente apresentou resultados negativos (Landen et al., 1998). Conforme descrito no início desta seção, a bupiriona foi similar em eficácia à bupropiona na potencialização da resposta ao ISRS no estudo STAR*D (Trivedi et al., 2006). Devido ao fato de a bupiriona ser um agente relativamente benigno, quando comparado a outros fármacos potenciali-

zadores, vale a pena considerá-la nos casos de resistência ao tratamento. Um ensaio de 4 a 6 semanas com dosagens de 30 a 60 mg/dia de bupiriona provavelmente é adequado para determinar se a combinação com um ISRS será eficaz. Além disso, a bupiriona pode auxiliar a atenuar a disfunção sexual induzida pelo ISRS, conforme relatado no Capítulo 3. Contudo, não estamos impressionados com a bupiriona nem como agente potencializador tampouco como tratamento da disfunção sexual induzida por ISRS.

Uma outra estratégia de potencialização do ISRS é o uso de pindolol, um β -bloqueador que também apresenta propriedades antagonistas 5-HT_{1A}. Em dois estudos abertos (Artigas et al., 1994; Blier e Bergeson, 1995), o pindolol foi relatado como potencializador da resposta antidepressiva. Em ambos os estudos, 2,5 mg de pindolol três vezes ao dia pareceram acelerar o início da ação e ocasionaram resposta na maioria dos pacientes não-responsivos. Alguns sujeitos abandonaram esse estudo porque ficaram mais irritadiços. O pindolol pode melhorar o tônus serotoninérgico pela atuação sobre os auto-receptores somatodendríticos. Tentamos utilizar o pindolol para potencializar a resposta do ISRS, com resultados mistos. Um ensaio controlado da Universidade de Yale aparentemente encontrou um aumento na velocidade de inicialização da resposta. Até o momento, foi concluído um total de seis ensaios controlados da potencialização com pindolol, três apresentaram resultados positivos; e três, resultados negativos (McAskill et al., 1998). Por enquanto, o pindolol pode representar uma razoável e benigna estratégia de potencialização e deve ser considerado quando o paciente falhar na continuidade de resposta ao ISRS, após meses de boa resposta. Existe uma impressão geral de que o pindolol pode acelerar a resposta antidepressiva, mas que é relativamente fraco como potencializador. Os efeitos colaterais mais comuns do pindolol incluem hipotensão, tontura e fadiga, particularmente em dosagens mais altas. Alguns indivíduos relatam ativação do SNC – por exemplo, insônia, ansiedade e irritabilidade. Recomendamos iniciar com 2,5 mg duas vezes ao dia e aumentar para 5 mg duas vezes ao dia na segunda semana. A pressão arterial deve ser monitorada, e, na ausência de resposta em três semanas, o ensaio pode ser descontinuado.

O uso de mirtazapina para potencializar os ISRSs no tratamento da depressão é muito útil para determinados pacientes. Algumas evidências sugerem que a combinação de venlafaxina ou um ISRS mais mirtazapina, mesmo que pouco estudada, é eficaz e bem tolerada em alguns pacientes com depressão resistente ao tratamento (Carpenter et al., 1999, 2002). No estudo STAR*D, a adição de mirtazapina à venlafaxina em indivíduos com depressão resistente ao tratamento que não responderam a três en-

saos consecutivos foi, no mínimo, tão efetiva quanto a substituição por um IMAO e muito mais bem tolerada (McGrath et al., 2006). Infelizmente, ambos os tratamentos foram pouco benéficos para esses pacientes. Apenas 6,9% atingiram a remissão quando houve a troca para a tranilcipromina *versus* 13,7% quando a mirtazapina foi adicionada à venlafaxina. Observamos que a mirtazapina, na dosagem de 15 a 45 mg todas as noites, provavelmente é mais efetiva do que a adição de trazodona para auxiliar no sono, na ansiedade e na depressão. Está claro que são necessários mais estudos sobre a eficácia e a tolerabilidade da mirtazapina.

Vários relatos indicam que a adição de clonazepam a um ISRS produz respostas mais rápidas nos portadores de transtorno de pânico ou depressão maior. Em um estudo realizado por Smith e colaboradores (1998), o clonazepam, na dosagem de 0,5 a 1,0 mg na hora de dormir, nas primeiras três semanas de terapia com fluoxetina, apresentou efeitos calmantes e de aceleração da resposta geral ao antidepressivo. Em outro estudo (Goddard et al., 2001), o clonazepam, em doses de até 1,5 mg na hora de dormir, acelerou a resposta à sertralina nos portadores de transtorno de pânico.

Combinações de antipsicóticos e antidepressivos

A combinação de antidepressivos com antipsicóticos tem sido utilizada no tratamento da depressão psicótica e da não-psicótica. A depressão psicótica ocorre em até 25% dos pacientes internados com depressão maior e tende a ser menos responsiva à terapia com antidepressivos isolados do que a depressão não-delirante. Os dados indicam que, com exceção da amoxapina, a qual está quimicamente relacionada ao antipsicótico loxapina, em geral, a combinação de antipsicótico e antidepressivo ou a eletroconvulsoterapia são necessárias para o tratamento eficaz desse transtorno. Contudo, alguns estudos sugerem que a monoterapia com ISRSs e agentes mais novos possa ser efetiva no tratamento da depressão psicótica (Wijkstra et al., 2006; Zanardi et al., 2000). Ademais, pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo desenvolvem com frequência episódios depressivos que exigem a associação de um antidepressivo ao seu regime antipsicótico.

A maioria dos estudos da depressão psicótica envolve a combinação de ADT com um antipsicótico-padrão. A combinação dos fármacos amitriptilina e perfenazina, previamente preparada, já está disponível para uso na depressão psicótica e na ansiosa. Essa combinação foi lançada com duas denominações comerciais (Triavil e Etrafon), mas, depois, descontinuada. Várias combinações de concentrações estão disponíveis, co-

dificadas de acordo com a dosagem de cada fármaco contida na cápsula (Tabela 9.2); a dosagem de perfenazina é indicada primeiro. Por exemplo, 2-25 contém 2 mg de perfenazina e 25 mg de amitriptilina. Essa combinação de ADT e neuroléptico foi bastante utilizada nos EUA e geralmente prescrita por médicos de cuidados primários. Entretanto, psicofarmacologistas experientes advogam a prescrição de cada fármaco em separado, de forma a permitir a flexibilidade opcional da dosagem.

A mais nova pílula combinando antipsicótico e antidepressivo é a associação de olanzapina e fluoxetina (OFC, ou Symbyax). O Symbyax é o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da depressão bipolar (ver Capítulo 5). Em um ensaio controlado com 853 pacientes tratados com olanzapina isolada, placebo ou OFC (de 6 mg/25 mg até 12 mg/50 mg), tanto a OFC quanto a olanzapina foram melhores do que o placebo. A OFC foi mais rápida e mais eficaz do que a olanzapina isolada (Keck, 2002). Ela também está sendo estudada no tratamento da depressão resistente. Um antipsicótico atípico, com seu antagonismo ao receptor serotonina_{2C} (5-HT_{2C}), seria um agente coadjuvante efetivo com um ISRS. Uma pesquisa com ratos sugere que a olanzapina combinada com um ISRS pode aumentar a liberação da dopamina pré-frontal. Um estudo (Shelton et al., 2001) relatou que a associação de olanzapina à fluoxetina

Tabela 9.2

Combinação pré-preparada de antidepressivos: nomes, forma farmacêutica e concentrações e dosagens

Nome genérico	Nome comercial	Forma farmacêutica e concentrações ^a	Dosagens ^b
Clordiazepóxido e amitriptilina	Limbitrol	Comprimidos: 5-12,5, 10-25	3 comprimidos de 10-25 até 6 comprimidos de 10-25
Perfenazina e amitriptilina	— ^c	Comprimidos: 2-10, 2-25, 4-10, 4-25, 4-50	2-25 três vezes ao dia até 4-50 quatro vezes ao dia
Olanzapina e fluoxetina	Symbyax	Cápsulas: 6-25, 6-50, 12-25, 12-50	

^aA lista da forma farmacêutica e concentrações está em miligramas para o primeiro e o segundo fármaco, respectivamente.

^bDosagem para adultos; alguns pacientes podem requerer dosagens menores.

^cDisponível somente na forma genérica.

foi rápida e efetiva em uma população de pacientes com depressão resistente ao tratamento, e mais eficaz do que a continuação de fluoxetina ou olanzapina isoladas. Vários estudos, ainda não-publicados, também sustentam a melhora rápida com OFC no tratamento da depressão resistente. Finalmente, a OFC tem sido relatada como sendo mais eficaz do que o placebo na abordagem terapêutica da depressão psicótica (Rothschild et al., 2004). Contudo, uma pílula combinada antiga, o Triavil, nunca foi bem-aceita pelos psiquiatras devido à impossibilidade de titular individualmente o antipsicótico e o antidepressivo. A OFC ainda não foi totalmente aceita pela mesma razão. Alguns pacientes parecem gostar da conveniência de tomar apenas uma cápsula em vez de duas. Além disso, a cápsula única reduz o número de co-pagamentos requeridos por alguns planos de saúde.

Existem poucas dúvidas de que a combinação de um ISRS ou de um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) com outro antipsicótico atípico seja benéfica para muitos pacientes com depressão unipolar, não-psicótica e resistente ao tratamento. Os antipsicóticos atípicos, com seus efeitos na 5-HT₂ e, em alguns casos, na 5-HT_{1A}, podem ser úteis no tratamento da insônia, da anorexia, da agitação e da ansiedade vivenciadas por muitos indivíduos depressivos. Infelizmente, existem poucos estudos duplos-cegos publicados, até o momento, que sustentem o uso de agentes atípicos para a depressão não-psicótica. Contudo, muitos outros estudos já foram concluídos, mas ainda não foram publicados. Shelton e colaboradores (ver Shelton, 2003 para uma revisão) publicaram o primeiro relato demonstrando a eficácia da adição de uma dose média de 12,5 mg de olanzapina à fluoxetina para os pacientes que não responderam a um ISRS isolado. A superioridade foi evidenciada em oito semanas além da continuação com a fluoxetina isolada. Em geral, o acréscimo de um agente atípico acelera ou aumenta a resposta, mas a continuidade com outro fármaco isolado comumente resulta em respostas similares, de acordo com a conclusão do estudo. Dois ensaios controlados subseqüentes, adequadamente qualificados, da potencialização com olanzapina na depressão resistente não apresentaram os mesmos benefícios. Estudos bem pequenos, duplos-cegos e uma série de ensaios abertos sugerem benefícios da potencialização dos antidepressivos serotoninérgicos com quetiapina e risperidona (McIntyre et al., 2006; Rapaport et al., 2006). Estudos mais definitivos da potencialização com antipsicótico, usando quetiapina, aripiprazol e ziprasidona, na depressão resistente estão ainda em curso. Os estudos iniciais sugeriram um papel para os agentes atípicos na potencialização da resposta ao antidepressivo na depressão resistente, mas os achados não eram conclusivos no momento da publicação deste livro.

Anedoticamente, temos usado todos os agentes atípicos como potencializadores na depressão não-psicótica, com resultados variados. Pacientes depressivos, ansiosos e agitados normalmente parecem melhorar com a adição de 5 a 15 mg/dia de olanzapina ou 100 a 200 mg/dia de quetiapina. Indivíduos mais letárgicos ou aqueles que se preocupam mais quanto ao ganho de peso podem obter benefícios por meio da potencialização com aripiprazol, 40 a 120 mg/dia, com risperidona, 0,5 a 1 mg/dia, ou com aripiprazol, 10 a 15 mg/dia. Assim como qualquer outra estratégia, os benefícios prováveis da potencialização com um antipsicótico atípico devem ser avaliados *versus* os prejuízos prováveis que um antipsicótico atípico pode causar nos efeitos metabólicos, nos sintomas extrapiramidais (SEPs), etc.

Outras combinações de ADTs

Uma das combinações mais polêmicas de ADT é com IMAOs. Apesar de banida do *Physicians' Desk Reference*, a combinação pode ser relativamente segura e, às vezes, é eficaz nos pacientes que não responderam ao tratamento com um IMAO ou um ADT isolados. Conforme indicado no Capítulo 3, a combinação de IMAOs com agentes simpatomiméticos pode resultar em crises agudas de hipertensão. Em virtude de os ADTs interferirem nos sistemas simpáticos, recomendamos prudência. Os primeiros temores com a combinação, em grande parte, vieram do número de óbitos resultantes das *overdoses* da combinação. Contudo, as *overdoses* de ADTs e de IMAOs isolados podem ser fatais.

Em contraste com estudos anteriores, alguns médicos argumentam que a combinação pode oferecer um benefício singular. Contudo, estudos duplos-cegos comparando um ADT, um IMAO e suas combinações nos pacientes com depressão não-resistente ao tratamento não demonstraram benefícios com a combinação. A falta de eficácia superior para a combinação de IMAO e ADT talvez resulte da dosagem baixa usada de ambos os fármacos (p. ex., 45 mg de fenelzina e 150 mg de amitriptilina).

Alguns pesquisadores disseram que a combinação de dosagens mais elevadas de ambos os medicamentos é efetiva, e observamos resultados positivos desse tratamento em alguns pacientes. Entretanto, como regra geral, várias advertências importantes a respeito da combinação de um IMAO com um ADT devem ser observadas:

1. Aparentemente é mais seguro iniciar os dois medicamentos juntos. A adição do ADT ao IMAO é muito mais perigosa do que o acréscimo do IMAO ao ADT.

2. É muito mais provável que a clomipramina combinada com um IMAO (particularmente a tranilcipromina) produza síndromes serotoninérgicas do que com outros ADTs. Essa combinação deve ser evitada. Lader, do Reino Unido (em comunicação pessoal, 1988), recomendou que, ao substituir um IMAO e a clomipramina, em ambas as direções, é preciso respeitar o intervalo de quatro semanas.
3. Acredita-se que a amitriptilina e a trimipramina sejam os ADTs que melhor combinam com um IMAO, isto é, que produzem poucas crises hipertensivas e, provavelmente, poucas síndromes serotoninérgicas. Isso é altamente improvável, embora existam dados sugestivos de tal situação.
4. A fenelzina e a isocarboxazida parecem ser menos problemáticas do que a tranilcipromina, que pode ter uma ação semelhante à da anfetamina.

Uma antiga combinação do ADT, o Limbitrol (Tabela 9.2), disponível nos EUA desde 1980, contém clordiazepóxido. Ela tem indicação aprovada pela FDA para uso no tratamento da ansiedade e da depressão associadas. A designação numérica é paralela à do Triavil. O Limbitrol 10-25 contém 10 mg de clordiazepóxido e 25 mg de amitriptilina. Ele também está disponível na fórmula 5-12,5 (Tabela 9.2). A dose inicial recomendada para adultos é de 3 ou 4 comprimidos ao dia, na concentração 10-25, com uma dosagem diária máxima de seis comprimidos. Nos idosos, a dosagem inicial sugerida é de um comprimido 5-12,5, 3 ou 4 vezes ao dia. Apesar de os dados de estudos anteriores indicarem que o clordiazepóxido isolado não é um antidepressivo eficaz, a combinação mostrou ser capaz de diminuir a ansiedade, auxiliando o sono no início do tratamento (dentro das duas primeiras semanas) e está associada a uma maior aceitação pelo paciente. Contudo, estudos publicados não indicaram que benefício adicional contínuo possa ser obtido após as 4 a 6 semanas iniciais. Sempre que possível, os médicos que indicam a combinação nesse período inicial devem considerar a mudança para a prescrição desses agentes individualmente e, então, reduzir o benzodiazepínico. Atualmente, o Limbitrol é muito pouco utilizado, porque os efeitos sedativos do clordiazepóxido são adicionados aos da amitriptilina. Muitos pacientes que fazem uso da amitriptilina não requerem a adição de um benzo Diazepínico. Portanto, as vantagens do Limbitrol em facilitar o uso podem ser suplantadas por suas desvantagens. Outros benzodiazepínicos, como o lorazepam e o alprazolam, são comumente adicionados a ADTs no tratamento de agitação e pânico concomitantes nas semanas anteriores ao início da ação do ADT.

ESTRATÉGIAS DE POTENCIALIZAÇÃO PARA O TRANSTORNO BIPOLAR

Combinações de dois ou mais estabilizadores do humor

O lítio pode ser combinado com anticonvulsivantes no tratamento de pacientes com mania refratária. Existem poucos dados prospectivos a respeito de tais combinações; no entanto, uma série de relatos indica que a combinação de lítio e carbamazepina é efetiva em pacientes que não responderam a esses dois agentes em separado (ver Capítulo 5). As revisões retrospectivas geralmente informam que a combinação de lítio e carbamazepina é útil e sinérgica (Lipinski e Pope, 1982; Peselow et al., 1994). Contudo, no mínimo um estudo retrospectivo (Fritze et al., 1994) não encontrou qualquer benefício da combinação de lítio e carbamazepina nos pacientes bipolares. Também existe evidência de que tal combinação pode ser especialmente eficaz no transtorno bipolar de ciclagem rápida. A combinação de lítio e carbamazepina parece ser bem tolerada. Existe um relato de aumento do risco de disfunção do nódulo sinusal com essa combinação (Steckler, 1994), mas tal efeito parece ser raro. Além disso, a combinação de lítio e carbamazepina pode apresentar um efeito anti-tireoidiano cumulativo (Kramlinger e Post, 1990). Não existem evidências de aumento da neurotoxicidade ou discrasias sangüíneas com essa associação. As escalas de dosagem do lítio e da carbamazepina devem igualar os regimes usados para a prescrição de cada fármaco isolado. Outrossim, os níveis séricos terapêuticos de ambos os fármacos deverão ser monitorados e mantidos.

O lítio também tem sido combinado com o valproato, demonstrando resultados satisfatórios nos pacientes com transtorno bipolar refratário ao tratamento. Um estudo relatou que os idosos com doença de longa data, hospitalizações freqüentes e níveis de valproato mais elevados apresentam uma resposta melhor à combinação do valproato com o lítio (McCoy et al., 1993). Poucos estudos prospectivos estão disponíveis para avaliar a combinação do valproato e lítio no transtorno bipolar refratário ao tratamento. Até o momento, um dos poucos estudos prospectivos é aberto, conduzido por Sharma e colaboradores (1993), e relata que 8 em 9 pacientes com transtorno bipolar de ciclagem rápida responderam quando o lítio foi combinado com o valproato, mas a maioria não respondeu à combinação de lítio e carbamazepina. Ademais, a associação dos dois medicamentos também pareceu ajudar na fase depressiva da doença em 3 dos 8 pacientes. Um estudo similar observou que a potencialização do lítio com valproato foi bem-sucedida na estabilização da ciclagem rápida

em quatro idosos (Schneider e Wilcox, 1998). Uma série de estudos prospectivos de pequeno porte sugere que a combinação de lítio e valproato pode ser mais efetiva na profilaxia de episódios bipolares do que qualquer um deles isolado (Denicoff et al., 1997; Solomon et al., 1997, 1998). A combinação de lítio e valproato parece ser bem tolerada, e a dosagem deve atingir níveis séricos adequados de ambos os fármacos. Ocasionalmente, o valproato é combinado com a carbamazepina quando o lítio é tolerado de forma insatisfatória ou ineficaz. Existem relatos anedóticos de que essa combinação é, às vezes, efetiva. Entretanto, o valproato e a carbamazepina competem pelo metabolismo hepático, um efeito que aumenta o risco de toxicidade por carbamazepina. Devido a isso, alguns pesquisadores sugerem que a combinação de valproato e carbamazepina é contra-indicada. Nossa experiência indica que a combinação pode ser utilizada de forma segura se os níveis de ambos os medicamentos forem monitorados cuidadosamente e as respectivas dosagens ajustadas quando necessário.

Conforme mencionado no Capítulo 5, os anticonvulsivantes mais novos, como a gabapentina, o topiramato e a lamotrigina, às vezes são combinados com o lítio e o divalproato sódico nos pacientes com transtorno bipolar resistente ao tratamento. Assim como ocorre com a maioria das terapias combinadas para o transtorno bipolar, a associação de lítio ou valproato com os anticonvulsivantes mais novos foi estudada insatisfatoriamente. É provável que a gabapentina seja a mais bem estudada como coadjuvante do lítio no tratamento do transtorno bipolar, mas os resultados são mistos. Algumas evidências oriundas de ensaios abertos e de relatos de casos sugerem que ela pode auxiliar nos sintomas maníacos e nos depressivos quando adicionada a um regime existente (Ghaemi et al., 1998; Perugi et al., 1999; Young et al., 1999). Contudo, um estudo de potencialização, duplo-cego, não-publicado, revelou que a gabapentina não foi significativamente mais eficiente do que o placebo como potencializador. Obviamente, a combinação de gabapentina com estabilizadores do humor-padrão é muito benigna e pode auxiliar na ansiedade e na agitação, mesmo que ela se mostre menos expressiva como estabilizador do humor. Em geral utilizamos 900 a 2.700 mg/dia de gabapentina como agente coadjuvante e não recomendamos o seu uso como monoterapia para o transtorno bipolar.

A lamotrigina é um estabilizador do humor melhor do que a gabapentina; observamos uma série de pacientes com doenças resistentes ao tratamento, os quais passaram bem com a adição da lamotrigina. Existem poucos dados, além dos relatos de casos, sobre a eficácia das combinações com lamotrigina. A combinação de lamotrigina com valproato ou

carbamazepina é mais difícil de conduzir do que a combinação com lítio. O valproato dobra os níveis séricos da lamotrigina, aumentando o risco de *rash*, considerando que a carbamazepina reduz os níveis séricos da lamotrigina pela metade. Notamos que a lamotrigina, em dosagens na faixa de 50 a 200 mg/dia, combinada com o lítio é particularmente benéfica no tratamento da depressão bipolar.

O topiramato pode ser mais útil como coadjuvante do que como agente potencializador. A adição de 50 a 200 mg de topiramato a um regime-padrão estabilizador do humor pode mitigar o ganho de peso. Se o topiramato também auxilia nos efeitos da potencialização dos estabilizadores do humor não está claro até o momento. Ensaios controlados empregando a monoterapia têm sido desapontadores.

Combinações de estabilizadores do humor e antipsicóticos

Os estabilizadores do humor são frequentemente combinados com antipsicóticos no tratamento de pacientes durante episódios maníacos agudos. De fato, a maioria dos indivíduos hospitalizados com um episódio maníaco é tratada com um antipsicótico (Chou et al., 1996). Conforme relatado no Capítulo 5, essa combinação é útil, mas podem ocorrer algumas interações entre os neurolépticos e os estabilizadores do humor. O lítio não possui certas propriedades antidopaminérgicas, e alguns pacientes podem apresentar grande propensão de desenvolver SEPs quando o lítio é combinado com neurolépticos. Isso é particularmente verdade no caso de níveis séricos mais altos ou tóxicos do lítio. Da mesma forma, tem sido sugerido que o lítio aumenta o risco de discinesia tardia nos indivíduos também tratados com neurolépticos típicos. Contudo, se o lítio de fato aumenta o risco de discinesia tardia induzida por neuroléptico nos pacientes que fazem uso de antipsicóticos é uma questão que permanece sem respostas. Como já relatado, não está evidente o aumento do risco de neurotoxicidade quando o lítio é combinado com neurolépticos de alta potência.

Tanto a olanzapina quanto a risperidona parecem ser úteis em combinação com os estabilizadores do humor no tratamento do transtorno bipolar. Alguns relatos de casos sugeriram que a associação de olanzapina ou risperidona a um estabilizador do humor pode desencadear rapidamente efeitos antimaníacos (Ghaemi e Goodwin, 1999; Ketter et al., 1998). Um estudo duplo-cego, controlado por placebo, comparando a associação de olanzapina à terapia antimaníaca revelou que a potencialização

com olanzapina foi significativamente mais efetiva do que com placebo (Tohen et al., 2002). Um estudo controlado da risperidona (Sachs et al., 2002) divulgou achados similares. Mais recentemente, Bowden e colaboradores (2004) notaram que a associação de risperidona a um estabilizador do humor também aumentou a eficácia durante o tratamento continuado. Como dito, a associação de risperidona ao valproato, ao lítio ou à carbamazepina na depressão bipolar resistente foi tão efetiva quanto a associação de inositol ou lamotrigina (Nierenberg et al., 2006b). O ganho de peso é uma preocupação com essas combinações, especialmente se forem mantidas por um período longo. Agentes mais neutros em relação ao peso, como o aripiprazol, são menos estudados na combinação com estabilizadores do humor-padrão. O único estudo publicado até o momento sobre combinações do aripiprazol e estabilizadores do humor é aberto e indica que a associação de aripiprazol pode ser eficaz em alguns portadores de transtorno bipolar resistente ao tratamento (Ketter et al., 2006). Existem evidências de que os antipsicóticos atípicos podem ser benéficos na manutenção de longo prazo do transtorno bipolar e que a combinação de risperidona ou olanzapina com um estabilizador do humor pode apresentar um efeito sinérgico na prevenção de episódios subsequentes (Ghaemi et al., 1997). Enquanto a associação de topiramato a um estabilizador do humor talvez não ajude nos sintomas do humor, o topiramato claramente auxilia em relação ao ganho de peso (Vieta et al., 2004).

A clozapina tende a estar no final do algoritmo terapêutico do transtorno bipolar resistente ao tratamento devido a sua toxicidade e utilização complexa. Como mencionado no Capítulo 5, os pacientes com transtorno bipolar resistente ao tratamento geralmente respondem à terapia com clozapina. A combinação de lítio e clozapina pode ter um efeito sinérgico – o qual pode ser uma “faca de dois gumes”. Por um lado, alguns pacientes com doença refratária demonstram resposta após a adição de clozapina a seus regimes medicamentosos. Ademais, o lítio pode amenizar a leucopenia associada à clozapina (Adityanjee, 1995). Por outro, a maioria dos casos conhecidos de síndrome neuroléptica maligna (SNM) relacionada à clozapina tem estado associada ao uso concomitante de lítio. Por enquanto, para o portador de transtorno bipolar resistente ao tratamento, a associação ou a substituição da clozapina no regime permanece como uma opção importante se outros estabilizadores do humor e antipsicóticos não forem bem-sucedidos.

As combinações de carbamazepina e antipsicótico tendem a ser bem-toleradas. Contudo, às vezes, é necessária uma dosagem maior do antipsicótico devido à tendência da carbamazepina de induzir o metabolismo hepático e reduzir os níveis séricos dos antipsicóticos concomitantes. De

fato, por tal razão, normalmente achamos difícil combinar a carbamazepina com um antipsicótico ou um antidepressivo. Esse foi particularmente o caso quando a carbamazepina foi combinada com ADTs. Existem evidências de que a ciclagem rápida e os transtornos bipolares refratários estão, às vezes, associados ao hipotireoidismo subclínico, em especial nas mulheres (Whybrow et al., 1992). Ocasionalmente, o uso de lítio é o responsável pela produção do hipotireoidismo, mas isso pode ocorrer apesar do emprego de qualquer estabilizador do humor. A adição de T_4 (Sintroid) a um estabilizador do humor, algumas vezes, reduz o ciclo e aumenta a responsividade ao tratamento.

Combinações de estabilizadores do humor e antidepressivos

É uma prática comum o uso de um antidepressivo com um estabilizador do humor no tratamento da fase depressiva da doença bipolar. Uma potencial desvantagem dessa combinação pode ser a indução de ciclagem rápida (Wehr e Goodwin, 1979; Wehr et al., 1988). Na maioria das vezes, a indução de ciclagem rápida é observada com ADTs, mas pode ocorrer com IMAOs, ISRSs e outras classes de fármacos. Devido a isso, há controvérsias sobre ser melhor a adição de um segundo estabilizador do humor ou de um antidepressivo no tratamento da depressão bipolar. Um estudo realizado por Young e colaboradores (2000) tentou responder a essa questão: 27 pacientes depressivos bipolares foram randomizados para a paroxetina e um estabilizador do humor adicional (lítio e valproato). Durante um ensaio de mais de seis semanas, ambas as estratégias melhoraram a depressão, mas os pacientes beneficiaram-se mais com a paroxetina do que com o estabilizador do humor. Uma vez que esse foi um ensaio de curta duração, ainda é concebível que a adição de um antidepressivo possa ser mais problemática, em um tratamento de longo prazo, do que o acréscimo de outro estabilizador do humor. São raros os casos em que hesitamos em adicionar um antidepressivo a um estabilizador do humor para a média dos pacientes com transtorno bipolar II, e observamos que essa combinação tende a ser mais bem tolerada e mais efetiva do que a adição de um outro estabilizador do humor. Contudo, para um paciente com transtorno bipolar I que apresenta episódio depressivo enquanto recebe a monoterapia com um estabilizador do humor, adicionamos um segundo estabilizador do humor, porque a ocorrência da indução de um episódio maníaco totalmente manifestado com um antidepressivo é mais provável em um portador de transtorno bipolar I do que em um indivíduo com transtorno bipolar II.

Inicialmente, pensou-se que fosse menos provável a bupropiona induzir ciclagem rápida ou estados mistos, mas alguns casos de estados mistos e episódios maníacos desencadeados por esse fármaco foram relatados. Com base em dados limitados, sugerimos que se tente o uso da bupropiona ou um ISRS antes de tratar um ciclo depressivo da doença bipolar com um antidepressivo noradrenérgico, incluindo um ADT, a duloxetine, a reboxetina ou a venlafaxina. Caso a ciclagem rápida tenha sido induzida, se possível, o antidepressivo deve ser descontinuado e a combinação de estabilizadores do humor, com ou sem suplementos tireoidianos, considerada.

Estabilizadores do humor e ácidos graxos ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 são os blocos construtores das gorduras, da mesma forma que os aminoácidos são das proteínas. Vários relatos, desde o início da década de 1990, sugeriram que doenças emocionais possam estar associadas à carência de alguns ácidos graxos ômega-3. Por exemplo, parece existir uma proporção mais alta do ácido araquidônico em relação ao ácido eicosapentaenóico (EPA) nos pacientes mais gravemente depressivos do que naqueles com depressão menos grave. Outros estudos indicam que pode existir menos ácidos graxos ômega-3 nas membranas das hemácias dos pacientes depressivos, quando comparados com indivíduos saudáveis do grupo de controle. Além disso, algumas evidências limitadas sinalizam que o ácido graxo ômega-3 pode causar impacto no sinal de transdução de forma análoga ao lítio.

Um estudo preliminar duplo-cego relatou que a adição suplementar de ácidos graxos ômega-3 aos regimes medicamentosos de pacientes bipolares apresentou maior melhora (Stoll et al., 1999). Nesse estudo, 30 pacientes bipolares foram randomizados para suplementos de 9,6 g/dia de ômega-3 e para azeite de oliva (como controle) por quatro semanas. Eles continuaram recebendo estabilizadores do humor-padrão. Os indivíduos tratados com ômega-3 experimentaram uma remissão mais prolongada e uma resolução mais completa dos sintomas do que aqueles tratados com placebo. Estudos mais recentes sobre o uso coadjuvante de ácidos graxos ômega-3 no transtorno bipolar e na depressão unipolar foram inconclusivos (ver Capítulos 5 e 13).

A regra para os suplementos de ácidos graxos ômega-3 no tratamento da doença emocional permanece incerta. Uma vez que esses ácidos são reconhecidamente benígnos e podem apresentar outros benefícios à

saúde, alguns médicos estão utilizando-os como suplementos nos regimes do estabilizador do humor de seus pacientes bipolares. Contudo, os benefícios desse regime estão longe de ser comprovados.

ESTRATÉGIAS DE POTENCIALIZAÇÃO PARA A ESQUIZOFRENIA

Combinações de dois antipsicóticos

Em geral, a combinação de dois ou mais antipsicóticos não é vista com bons olhos, já que a eficácia dessa abordagem não está clara. Contudo, um antipsicótico atípico pode, ocasionalmente, ser potencializado com um fármaco antipsicótico-padrão. O exemplo mais comum é a combinação de clozapina, que apresenta um antagonismo D_2 limitado, com haloperidol ou perfenazina. Apesar dos poucos dados disponíveis sobre a eficácia dessa abordagem, alguns pacientes parecem obter alguns benefícios. A risperidona combinada com um antipsicótico-padrão resultou em uma modesta, mas significativa, melhora em alguns pacientes portadores de esquizofrenia crônica, em estudos prospectivos (Takahashi et al., 1999). A combinação de outros antipsicóticos atípicos e antipsicóticos-padrão também é justificada se a dosagem máxima do agente atípico não produzir resultado satisfatório. Preferimos a associação de agentes de alta potência, porque os problemas de ganho de peso, de hipotensão e de sedação associados aos antipsicóticos atípicos complicam o acréscimo de fármacos de baixa potência. Uma vez que a risperidona, por si só, é um potente antagonista D_2 , forçamos sua dosagem, enquanto tolerada pelo paciente, até 12 mg/dia, em vez de associar um antipsicótico-padrão.

Existe alguma lógica na combinação de dois agentes atípicos? Talvez. Alguns relatos de casos indicam que a associação de risperidona à clozapina pode ser benéfica para alguns pacientes com esquizofrenia refratária (Morera et al., 1999). Entretanto, as propriedades bloqueadoras do receptor α -adrenérgico da risperidona podem ser problemáticas em certos indivíduos que estejam sendo tratados com clozapina, enquanto a adição do haloperidol pode ser igualmente eficaz, com menos complicações. Da mesma forma, a combinação de clozapina com aripiprazol (Ziegenbein et al., 2006) ou ziprasidona (Ziegenbein e Calliess, 2006) tem sido sugerida anedoticamente como benéfica e bem tolerada em pacientes com esquizofrenia resistente. Entretanto, a combinação de aripiprazol com outros antipsicóticos está ocasionalmente associada à piora dos sintomas (Chan e Sweeting, 2006; Chan et al., 2006).

Algumas vezes, a combinação de dois antipsicóticos-padrão é realizada, mas com benefícios incertos. A combinação mais comum é a de um agente de alta potência, como o haloperidol, e outro de baixa potência, como a clorpromazina. Normalmente, a razão para se utilizar o agente de baixa potência refere-se ao seu auxílio no sono. Contudo, o médico pode obter o mesmo efeito a partir da adição de doses mais altas de difenidramina (50 a 100 mg todas as noites) ao antipsicótico ou, melhor, de benzodiazepínico. É raro o paciente que clinicamente passa melhor com dois antipsicóticos-padrão diferentes, mas é difícil que isso ocorra sem que uma outra classe de agentes (um antipsicótico atípico, um benzodiazepínico ou um estabilizador do humor) não possa ser mais eficaz.

Combinações de antidepressivos e antipsicóticos

Os ISRSs e outros antidepressivos são combinados com antipsicóticos no tratamento dos sintomas negativos e da depressão na esquizofrenia, no transtorno esquizoafetivo e na depressão psicótica. Estudos abertos sugerem que a fluoxetina e a fluvoxamina podem auxiliar nos sintomas negativos e nas alterações de humor nos esquizofrênicos (Goldman e Janeczek, 1990; Silver e Nassar, 1992). Um problema potencial é que os ISRSs podem elevar os níveis séricos dos antipsicóticos atípicos e padrão. Em um ensaio duplo-cego da fluoxetina associada a um neuroléptico de depósito, os sintomas negativos foram claramente aumentados com a fluoxetina, mas os níveis séricos do antipsicótico foram elevados em média 65% com a flufenazina e em 20% com o decanoato de haloperidol (Goff et al., 1995). Apesar de os SEPs não terem piorado nesse estudo, alguns pacientes demonstraram evidente piora da acatisia e de outros sintomas com a adição da fluoxetina ou de outros ISRSs aos seus regimes antipsicóticos. Portanto, doses mais baixas de antipsicóticos podem ser necessárias quando esses agentes são combinados com ISRSs. Conforme dito anteriormente, os ISRSs, sobretudo a fluvoxamina, podem elevar de forma acentuada os níveis séricos da clozapina.

Outros antidepressivos também podem aliviar os sintomas negativos. A trazodona demonstra benefícios modestos no tratamento dos sintomas negativos, assim como a moclobemida. A trazodona produz significativa, porém discreta, melhora nos sintomas negativos, se comparada com o placebo, quando adicionada a um antipsicótico-padrão (Decina et al., 1994). Bodkin e colaboradores (1996) relataram que 5 mg de selegilina, duas vezes ao dia por seis semanas, amenizaram de forma significativa os sintomas negativos e os SEPs em um grupo de 21 pacientes com esquizofrenia e com transtorno esquizoafetivo, mas não surtiram efeitos nos sin-

tomas positivos. Nessas dosagens baixas, não é possível antecipar interações consideráveis com antipsicóticos serotoninérgicos atípicos, portanto é preciso ter cautela. A expectativa é de que a selegilina transdérmica, na dosagem de 6 mg/dia, seja, no mínimo, tão segura quanto uma dose baixa de selegilina oral. Contudo, a selegilina transdérmica não foi avaliada para a esquizofrenia até o momento da preparação deste livro.

A nefazodona compartilha um antagonismo 5-HT₂ mais específico com antipsicóticos atípicos. Então, pode fazer algum sentido o fato de a nefazodona auxiliar na melhora dos sintomas negativos na esquizofrenia. Até o momento, o único estudo que testou essa hipótese foi um ensaio aberto da adição de nefazodona a antipsicóticos-padrão por 26 semanas (Joffe et al., 1999). Três dos oito pacientes abandonaram o estudo, mas aqueles que permaneceram experimentaram, no término, uma melhora modesta nos SEPs e nos sintomas negativos. Hoje, a nefazodona é raramente utilizada. Outro estudo sugere que a mirtazapina também pode amenizar os sintomas negativos (Berk et al., 2001).

Finalmente, doses baixas de antipsicóticos-padrão podem, de fato, aumentar a disponibilidade da dopamina sináptica pela estimulação dos auto-receptores dopaminérgicos pré-sinápticos para liberação de mais dopamina. Existem alguns relatos anedóticos de piora dos sintomas positivos e de melhora dos sintomas negativos com doses baixas de antipsicóticos. Em um estudo controlado por placebo da amisulprida, um antipsicótico benzamida bloqueador da dopamina, ainda não-disponível nos EUA, foi observada uma melhora significativa nos sintomas negativos da esquizofrenia com doses baixas desse fármaco (Boyer et al., 1995). Com doses altas, a amisulprida e os antipsicóticos-padrão podem piorar os sintomas negativos por deprimir o tônus dopaminérgico através do córtex pré-frontal.

Combinações de estabilizadores do humor e antipsicóticos

A terça parte dos esquizofrênicos não responde adequadamente a um antipsicótico. Uma das mais antigas estratégias de potencialização para a esquizofrenia resistente ao tratamento foi a adição de lítio. Há relato de que a potencialização dos neurolépticos com lítio, em dosagens relativamente baixas (300 a 900 mg/dia), é eficaz no tratamento de esquizofrenia (Johns e Thompson, 1995). No entanto, a maioria dos estudos indicadores de eficácia do lítio como agente de potencialização no tratamento da esquizofrenia é anedótica. Vários estudos randomizados, controlados, pesquisaram a eficácia do lítio quando adicionado a um an-

tipicótico. Nenhum deles demonstrou qualquer benefício na associação do lítio sobre a do placebo nos pacientes com esquizofrenia bem caracterizada (Collins et al., 1991; Schulz et al., 1999; Wilson, 1993). É possível que os primeiros relatos tenham incluído pacientes com transtorno esquizoafetivo ou com mania psicótica, que claramente se beneficiam do lítio. Uma vez que o lítio aparenta aumentar o risco de SEPs e, talvez, de SNM com antipsicóticos, sugerimos o uso da potencialização com lítio principalmente no tratamento dos pacientes com suspeita de transtorno esquizoafetivo. A dosagem do antipsicótico talvez precise ser reduzida em alguns indivíduos tratados concomitantemente com lítio.

O valproato mostra-se eficaz como tratamento coadjuvante em combinação com antipsicóticos na intervenção terapêutica de exacerbações agudas da esquizofrenia. Casey e colaboradores (2003) relataram que a associação de 15 a 30 mg/kg/dia de valproato resultou na antecipação da melhora dos sintomas psicóticos nos esquizofrênicos agudos. Contudo, os efeitos do valproato como potencializador tendem a não ser evidentes no final da maioria dos ensaios (Basan et al., 2004). Em função disso, a utilidade primária do valproato deve ser a de acelerar a resposta ou, talvez, como coadjuvante no tratamento da agitação de alguns pacientes.

Também tem sido sugerido que a carbamazepina possa auxiliar nos efeitos antipsicóticos. Assim como o lítio, muitos estudos anedóticos e abertos sugerem um papel para a carbamazepina na esquizofrenia resistente ao tratamento. No entanto, também como com o lítio, ensaios controlados não demonstraram muitos benefícios na associação da carbamazepina a um antipsicótico (Llorca et al., 1993; Martin Munoz et al., 1992). Uma vez que a carbamazepina pode diminuir substancialmente os níveis séricos da maioria dos antipsicóticos concomitantes, achamos difícil o seu uso como agente potencializador no tratamento da esquizofrenia.

O topiramato, como agente coadjuvante, pode ser uma alternativa para a carbamazepina ou para o valproato. A associação de topiramato a antipsicóticos tem sido relatada como benéfica na esquizofrenia resistente em ensaios controlados (Tiihonen et al., 2005). O topiramato também pode apresentar a vantagem de amenizar o ganho de peso induzido pelo antipsicótico.

Em geral, considera-se que os estabilizadores do humor desempenham um papel limitado como agentes potencializadores no tratamento dos sintomas principais da esquizofrenia. Acreditamos, todavia, que os estabilizadores do humor funcionam como agentes coadjuvantes no tratamento da agressividade e da agitação nos esquizofrênicos. Observamos que a gabapentina, em dosagens de até 3.600 mg/dia, e o valproato, em

dosagens de 750 a 2.000 mg/dia, podem ser úteis no tratamento da agitação e da agressão de alguns esquizofrênicos. Além disso, a gabapentina pode promover um benefício adicional: auxiliar nos SEPs em pacientes tratados com antipsicóticos-padrão (ver Capítulo 5).

Outras estratégias de potencialização

Anomalias na transmissão do glutamato, particularmente o hipofuncionamento do receptor glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA), têm sido propostas na etiologia dos sintomas de déficit na esquizofrenia. Até agora, vários estudos examinaram o papel da glicina e da D-cicloserina na potencialização dos efeitos dos antipsicóticos. A D-cicloserina é um agonista do receptor NMDA, e vários ensaios controlados sugerem que ela alivia os sintomas negativos e melhora o funcionamento neuropsicológico nos pacientes que fazem uso de antipsicóticos-padrão (Goff et al., 1999b; Rosse et al., 1996; Tsai et al., 1998), mas não naqueles que consomem clozapina (Goff et al., 1996, 1999a; Tsai et al., 1999). A dosagem de D-cicloserina mais eficaz ficou em torno de 50 mg/dia e tendeu a ser bem tolerada. Os seus efeitos nos sintomas negativos e no funcionamento cognitivo, ainda que significativos, não foram particularmente expressivos.

A glicina é um aminoácido co-agonista do receptor NMDA. Inicialmente, estudos abertos indicaram que a glicina beneficia alguns pacientes com esquizofrenia, mas piora os sintomas em outros (Rosse et al., 1989). Um ensaio cruzado mais recente da glicina em alta dose (0,8 g/kg) adicionada a um antipsicótico revelou que os sintomas negativos foram significativamente melhorados em relação ao placebo (Heresco-Levy et al., 1999). A potencialização com glicina é reconhecidamente uma estratégia benigna por melhorar os sintomas negativos. Contudo, é improvável que a associação de glicina a um antipsicótico-padrão seja mais eficaz na melhora dos sintomas negativos do que a simples troca para um agente atípico. Para os pacientes que não respondem tão bem a um antipsicótico atípico, a associação de glicina ou de D-cicloserina pode ser uma opção.

A ciproptadina (Periactin) é um antagonista geral da serotonina usado primariamente no tratamento de enxaquecas e alergias. Suas propriedades antagonistas do receptor serotoninérgico têm sido interessantes para os médicos no tratamento dos sintomas negativos na esquizofrenia, uma vez que todos os antipsicóticos atípicos também são antagonistas 5-HT₂. Em um ensaio controlado, a ciproptadina, na dosagem de 24 mg/dia, melhorou de forma considerável os sintomas negativos e foi

muito bem tolerada (Akhondzadeh et al., 1999). A ciproheptadina também tem a vantagem de ser anticolinérgica e auxiliar nos SEPs. O problema com a ciproheptadina é que a maioria dos pacientes acha o medicamento totalmente sedativo, e 24 mg/dia é uma dosagem alta para muitos deles. Não está claro se doses menores poderiam funcionar tão bem.

Finalmente, o ondansetron, antagonista serotoninérgico₃ (5-HT₃), também é considerado eficaz como agente coadjuvante ou potencializador na esquizofrenia resistente. Ao longo dos últimos 15 anos, vários relatos anedóticos sugerem que o ondansetron, que é utilizado primariamente como um medicamento antiemético, pode auxiliar nos sintomas cognitivos e negativos da esquizofrenia. O primeiro estudo duplo-cego do ondansetron na esquizofrenia resistente também parece sustentar os benefícios desse agente (Zhang et al., 2006). Pacientes esquizofrênicos não-responsivos ao haloperidol apresentaram uma probabilidade maior de obtenção de 30% de melhora nos sintomas psicóticos do que os indivíduos para os quais o placebo foi adicionado ao haloperidol. O ondansetron é bem tolerado, mas atualmente muito caro. A dosagem de ondansetron utilizada no estudo de Zhang e colaboradores (2006) foi de 8 mg/dia administrados por 12 semanas.

REFERÊNCIAS

- Adityanjee: Modification of clozapine-induced leukopenia and neutropenia with lithium carbonate (letter). *Am J Psychiatry* 152:648-649, 1995
- Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Amini-Nooshabadi H, et al: Cyproheptadine in treatment of chronic schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharm Ther* 24:49-52, 1999
- Alvarez E, Perez-Sola V, Perez-Blanco J, et al: Predicting outcome of lithium added to antidepressants in resistant depression. *J Affect Disord* 42:179-186, 1997
- Aranow RB, Hudson JL, Pope HG Jr, et al: Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 146:911-913, 1989
- Artigas F, Perez V, Alvarez E: Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 51:248-251, 1994
- Austin LS, Arana GW, Melvin JA: Toxicity resulting from lithium augmentation of antidepressant treatment in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 51:344-345, 1990
- Bakish D, Hooper CL, Thornton MD, et al: Fast onset: an open study of the treatment of major depressive disorder with nefazodone and pindolol combination therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 12:91-97, 1997
- Baron BM, Ogden AM, Seigel BW, et al: Rapid down-regulation of beta-adrenoreceptors by co-administration of desipramine and fluoxetine. *Eur J Pharmacol* 154:125-134, 1988

- Basan A, Kissling W, Leucht S: Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 70:33-37, 2004
- Bauer M, Dopfner S: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 19:427-434, 1999
- Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, et al: Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 18:444-455, 1998
- Bauer M, Zaninelli R, Muller-Oerlinghausen B, et al: Paroxetine and amitriptyline augmentation of lithium in the treatment of major depression: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 19:164-171, 1999
- Bell IR, Cole JO: Fluoxetine induces elevation of desipramine levels and exacerbation of geriatric non psychotic depression (letter). *J Clin Psychopharmacol* 8:447-448, 1988
- Berk M, Ichim C, Brook S: Efficacy of mirtazapine add-on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 16(2):87-92, 2001
- Blier P, Bergeson R: Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 15:217-222, 1995
- Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al: Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 45:1533-1544, 1999
- Bodkin JA, Cohen BM, Salomon MS, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder by selegiline augmentation of antipsychotic medication: a pilot study examining the role of dopamine. *J Nerv Ment Dis* 184:295-301, 1996
- Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, et al: Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 58:137-145, 1997
- Bommer M, Naber D: Subclinical hypothyroidism in recurrent mania. *Biol Psychiatry* 31:729-734, 1992 [also see comments]
- Bouwer C, Stein DJ: Buspirone is an effective augmenting agent of serotonin selective reuptake inhibitors in severe treatment-refractory depression. *S Afr Med J* 87 (4, suppl):534-537, 540, 1997
- Bowden CL, Myers JE, Grossman F, et al: Risperidone in combination with mood stabilizers: a 10-week continuation phase study in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 65:707-714, 2004
- Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, et al: Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 166:68-72, 1995
- Bunavicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, et al: Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 340:424-429, 1999
- Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM, et al: Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 60:45-49, 1999
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH: A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 51:183-188, 2002

Casey DE, Daniel DG, Wassef AA, et al: Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28:182-192, 2003

Cattell DL, King EA: Estrogen for postnatal depression. *J Fam Pract* 43:22-23, 1996

Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 335:1010-1015, 1996 [also see comments]

Chan J, Sweeting M: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol* November 8, 2006 [Epub ahead of print]

Chang JS, Ha KS, Young Lee K, et al: The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 67:461-467, 2006

Chou JC, Zito JM, Vitrai J, et al: Neuroleptics in acute mania: a pharmacopeidiologic study. *Ann Pharmacother* 30:1396-1398, 1996

Collins PJ, Larkin EP, Shubsachs AP: Lithium carbonate in chronic schizophrenia – a brief trial of lithium carbonate added to neuroleptics for treatment of resistant schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 84:150-154, 1991

Cooke RG, Joffe RT, Levitt AJ: T3 augmentation of antidepressant treatment in T4-replaced thyroid patients. *J Clin Psychiatry* 53:16-18, 1992 [also see comments]

Coope J: Is estrogen effective in the treatment of menopausal depression? *J R Coll Gen Pract* 31:134-180, 1981

Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, et al: Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 11:58-65, 2000

Crowe D, Collins JP, Rosse RB: Thyroid hormone supplementation of fluoxetine treatment (letter). *J Clin Psychopharmacol* 10:150-151, 1990

DeBattista C: Pramipexole in the treatment of resistant depression. Presentation at the annual meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU), Boca Raton, FL, 1997

DeBattista C, Schatzberg AF: Estrogen modulation of monoamines, in *Estrogen in Mental Health: From the Bench to the Bedside*. Edited by Liebenluft E. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 1999

DeBattista C, Solvason HB, Breen JA, et al: Pramipexole augmentation of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 20:274-275, 2000

DeBattista C, Solvason HB, Poirer J, et al: A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and nonresponders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 23:27-30, 2003

DeBattista C, Lembke A, Solvason HB, et al: A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 24:87-90, 2004

Decina P, Mukherjee S, Bocola V, et al: Adjunctive trazodone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 45:1220-1223, 1994

Dehydroepiandrosterone (DHEA). *Med Lett Drugs Ther* 8 (1985; October 11):91-92, 1996

de Montigny C, Grunberg F, Mayer A, et al: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 138:252-255, 1981

de Montigny C, Cournoyer G, Morissette R, et al: Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 40:1327-1334, 1983

Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, et al: Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 154:1456-1458, 1997 [also see comments]

Eden Evins A, Demopulos C, Nierenberg A, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive donepezil in treatment-resistant mania. *Bipolar Disord* 8:75-80, 2006

Everett HC: The use of bethanechol chloride with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 132:1202-1206, 1976

Fatemi SH, Emamian ES, Kist DA: Venlafaxine and bupropion combination therapy in a case of treatment-resistant depression. *Ann Pharmacother* 33:701-703, 1999

Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al: Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 151:1372-1374, 1994

Fawcett J, Kravitz HM, Zajeda JM, et al: CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 11:127-132, 1991

Feighner JP, Brauzer B, Gelenberg AJ, et al: A placebo-controlled multicenter trial of Limbitrol versus its components (amitriptyline and chlordiazepoxide) in the symptomatic treatment of depressive illness. *Psychopharmacology (Berl)* 61:217-225, 1979

Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, et al: Modafinil: an antinarcotic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol Psychiatry* 42:1181-1183, 1997

Flint AJ, Rifat SL: A prospective study of lithium augmentation in antidepressant-resistant geriatric depression. *J Clin Psychopharmacol* 14:353-356, 1994

Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, et al: Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression. *Biol Psychiatry* 29:946-948, 1991 [erratum: *Biol Psychiatry* 31:322, 1992; also see comments]

Fritze J, Beneke M, Lanczik M, et al: Carbamazepine as adjunct or alternative to lithium in the prophylaxis of recurrent affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 27:181-185, 1994

Gerner RH, Stanton A: Algorithm for patient management of acute manic states: lithium, valproate, or carbamazepine? *J Clin Psychopharmacol* 12 (1, suppl):57S-63S, 1992

Ghaemi SN, Goodwin FK: Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 19:354-361, 1999

- Ghaemi SN, Sachs GS, Baldassano CF, et al: Acute treatment of bipolar disorder with adjunctive risperidone in outpatients. *Can J Psychiatry* 42:196-199, 1997
- Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SE, et al: Gabapentin treatment of mood disorders: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 59:426-429, 1998
- Ghaemi SN, Schrauwen E, Klugman J, et al: Long-term lamotrigine plus lithium for bipolar disorder: one year outcome. *J Psychiatr Pract* 12:300-305, 2006
- Gitlin MJ, Weiner H, Fairbanks L, et al: Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affect Disord* 13:267-272, 1987
- Goddard AW, Brouette T, Almai A, et al: Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58:681-686, 2001
- Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, et al: A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Bed)* 117:417-423, 1995
- Goff DC, Tsai G, Manoach DS, et al: D-Cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153:1628-1630, 1996
- Goff DC, Henderson DC, Evins AE, et al: A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45:512-514, 1999a
- Goff DC, Tsai G, Levitt J, et al: A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56:21-27, 1999b [also see comments]
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ: Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 161:564-566, 2004
- Goldman MB, Janecek HM: Adjunctive fluoxetine improves global functioning in chronic schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2:429-431, 1990
- Goodwin FK, Prange A, Post RM, et al: Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclic nonresponders. *Am J Psychiatry* 139:34-38, 1982
- Granacher RP, Baldessarini RJ: Physostigmine: its use in acute anticholinergic syndrome with antidepressant and antiparkinson drugs. *Arch Gen Psychiatry* 23:375-380, 1978
- Gupta S, Masand P, Tanquary JF: Thyroid hormone supplementation of fluoxetine in the treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 159:866-867, 1991
- Hayes SG: Barbiturate anticonvulsants in refractory affective disorders. *Ann Clin Psychiatry* 5:35-44, 1993
- Heninger GR, Charney DS, Sternberg DE: Lithium carbonate augmentation of antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 40:1335-1342, 1983
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, et al: Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56:29-36, 1999 [also see comments]
- Hollander E, DeCaria CM, Schneier FR, et al: Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. *J Clin Psychiatry* 51:119-123, 1990

Holsboer F, Grasser A, Friess E, et al: Steroid effects on central neurons and implications for psychiatric and neurological disorders. *Ann N Y Acad Sci* 746:345-359 [discussion 359-361], 1994

Hopwood SE, Bogie S, Wildgust HJ: The combination of fluoxetine and lithium in clinical practice. *Int Clin Psychopharmacol* 8:325-327, 1993

Howland RH: Lithium augmentation of fluoxetine in the treatment of OCD and major depression: a case report (letter). *Can J Psychiatry* 36:154-155, 1991

Howland RH: Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 54:47-54, 1993

Joffe G, Appelberg B, Rimón R: Adjunctive nefazodone in neuroleptic-treated schizophrenic patients with predominantly negative symptoms: an open prospective pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 14:233-238, 1999

Joffe RT: Triiodothyronine potentiation of fluoxetine in depressed patients. *Can J Psychiatry* 37:48-50, 1992

Joffe RT, Schuller DR: An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 54:269-271, 1993

Joffe RT, Singer W: Thyroid hormone potentiation of antidepressants. *Neuroendocrinology Letters* (St. Michael's Hospital) 9:172, 1987

Joffe RT, Levitt AJ, Bagby RM, et al: Predictors of response to lithium and triiodothyronine: augmentation of antidepressants in tricyclic nonresponders. *Br J Psychiatry* 163:574-578, 1993

Joffe RT, Sokolov ST, Levitt AJ: Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants. *Can J Psychiatry* 51:791-793, 2006

Johns CA, Thompson JW: Adjunctive treatments in schizophrenia: pharmacotherapies and electroconvulsive therapy. *Schizophr Bull* 21:607-619, 1995

Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne G: Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol* October 18, 2006 [Epub ahead of print]

Katona CL, Robertson MM, Abou-Saleh MT, et al: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Int Clin Psychopharmacol* 8:238, 1993

Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, et al: Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 166:80-86, 1995

Keck PE: A randomized, placebo-controlled trial of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression. Presentation at the 155th annual meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA, May 2002

Keck PE Jr, McElroy SL, Vuckovic A, et al: Combined valproate and carbamazepine treatment of bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4:319-322, 1992

Ketter TA, Winsberg ME, DeGolia SG, et al: Rapid efficacy of olanzapine augmentation in non psychotic bipolar mixed states (letter). *J Clin Psychiatry* 59:83-85, 1998 [also see comments]

Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, et al: Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 18:169-172, 2006

Kirsch MA, Louie AK: Combination treatment with venlafaxine and bupropion (letter). *Am J Psychiatry* 156:494, 1999

Kishimoto A: The treatment of affective disorder with carbamazepine: prophylactic synergism of lithium and carbamazepine combination. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 16:483-493, 1992

Kline NS, Pare M, Hallstrom C, et al: Amitriptyline protects patients on MAOIs from tyramine reactions. *J Clin Psychopharmacol* 2:434-435, 1982

Kramlinger KG, Post RM: Addition of lithium carbonate to carbamazepine: hematological and thyroid effects. *Am J Psychiatry* 147:615-620, 1990 [also see comments]

Kusalic M: Grade II and grade III hypothyroidism in rapid-cycling bipolar patients. *Neuropsychobiology* 25:177-181, 1992

Landen M, Bjorling G, Agren H, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 59:664-668, 1998

Lemberger L, Rowe H, Bosomworth J, et al: The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 43:412-419, 1988

Levine J, Brak Y, Gonzalves M, et al: Double-blind controlled trial of inositol treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 152:792-794, 1995

Levine J, Mishori A, Susnosky M, et al: Combination of inositol and serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Biol Psychiatry* 45:270-273, 1999

Lipinski JF, Pope HG Jr: Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. *Am J Psychiatry* 139:948-949, 1982

Llorca PM, Wolf MA, Lancon C, et al: Comparative efficacy of bromocriptine, carbamazepine and cyproheptadine with neuroleptics in 24 refractory chronic schizophrenic patients [in French]. *Encephale* 19:565-571, 1993

Martin Munoz JC, Morinigo Dominguez AV, Mateo Martin I, et al: Carbamazepine: an efficient adjuvant treatment in schizophrenian [in Spanish]. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr y Cienc Afines* 20:11-16, 1992

McAskill R, Mir S, Taylor D: Pindolol augmentation of antidepressant therapy. *Br J Psychiatry* 173:203-208, 1998 [also see comments] [erratum: *Br J Psychiatry* 173:443, 1998]

McCoy L, Votolato NA, Schwarzkopf SB, et al: Clinical correlates of valproate augmentation in refractory bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 5:29-33, 1993

McElroy SL, Pope HG Jr (eds): Use of Anticonvulsants in Psychiatry: Recent Advances. Clifton, NJ, Oxford Health Care, 1988

McGinness J, Kishimoto A, Hollister LE: Avoiding neurotoxicity with lithium-carbamazepine combinations. *Psychopharmacol Bul* 126:181-184, 1990

McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al: Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163:1531-1541 [quiz 1666], 2006

McIntyre A, Gendron A, McIntyre A: Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* December 18, 2006 [Epub ahead of print]

Michelson D, Aller M, Amsterdam JD, et al: Addition of atomoxetine for depression incompletely responsive to sertraline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, in *Syllabus and Proceedings Summary*, American Psychiatric Association Annual Meeting, Toronto, ON, Canada, May 20-25, 2006, p 74

Mitchell P, Withers K, Jacobs G, et al: Combining lithium and sodium valproate for bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 28:141-143, 1994

Montgomery SA: Selectivity of antidepressants and resistant depression, in *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 2: Refractory Depression. Edited by Amsterdam JD. New York, Raven, 1991, pp 93-104

Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JL: Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 99:305-306 [discussion: 306-307], 1999

Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, et al: Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 29:28-33, 2006

Muly EC, McDonald W, Steffens D, et al: Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium (letter). *Am J Psychiatry* 150:1565, 1993

Nelson JC, Price LH: Lithium or desipramine augmentation of fluoxetine treatment (letter). *Am J Psychiatry* 152:1538-1539, 1995

Nierenberg AA, Keck PE: Management of monoamine oxidase inhibitor-associated insomnia with trazodone. *J Clin Psychopharmacol* 9:45-54, 1989

Nierenberg AA, Price CH, Charney DS, et al: After lithium augmentation: a retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. *J Affect Disord* 18:67-75, 1990

Nierenberg AA, Cole JO, Glass L: Possible trazodone potentiation of fluoxetine: a case series. *J Clin Psychiatry* 53:83-85, 1992

Nierenberg AA, Adler LA, Pelow E, et al: Trazodone for antidepressant associated insomnia. *Am J Psychiatry* 151:1069-1072, 1994

Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al: A comparison of lithium and T_3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163:1519-1530 [quiz 1665], 2006a

Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al: Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 163:210-216, 2006b

Okuma T: Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 27:138-145, 1993.

Ontiveros A, Fontaine R, Elie R: Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr Scand* 83:188-192, 1991

Palinkas LA, Barrett-Connor E: Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 80:30-36, 1992

- Pare CMB, Kline N, Hallstrom C, et al: Will amitriptyline prevent the "cheese" reaction of monoamine oxidase inhibitors? *Lancet* 2:183-186, 1982
- Perugi G, Toni C, Ruffolo G, et al: Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry* 32: 136-141, 1999
- Peselow ED, Fieve RR, Difiglia C, et al: Lithium prophylaxis of bipolar illness: the value of combination treatment. *Br J Psychiatry* 164:208-214, 1994
- Pope HG Jr, McElroy SL, Nixon RA: Possible synergism between fluoxetine and lithium in refractory depression. *Am J Psychiatry* 145:1292-1294, 1988
- Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, et al: Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 160:105-111, 2003
- Price LH, Conwell Y, Nelson JC: Lithium augmentation of combined neuroleptic-tricyclic treatment in delusional depression. *Am J Psychiatry* 140:318-322, 1983
- Price LH, Charry DS, Heninger GR: Efficacy of lithium-tranlycypromine treatment in refractory depression. *Am J Psychiatry* 142:619-623, 1985
- Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, et al: Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS. *Am J Psychiatry* 163:59-66, 2006
- Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al: Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 31:2505-2513, 2006 [erratum: *Neuropsychopharmacology* 31:2514, 2006]
- Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, et al: Estrogen and response to sertraline in post-menopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 41:338-343, 2007
- Raynaud JP: Prostate cancer risk in testosterone-treated men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 102:261-266, 2006
- Remington G, Saha A, Chong SA, et al: Augmentation strategies in clozapine-resistant schizophrenia. *CNS Drugs* 19:843-872, 2005
- Rosse RB, Theut SK, Banay-Schwartz M, et al: Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label, pilot study. *Clin Neuropharmacol* 12:416-424, 1989
- Rosse RB, Fay-McCarthy M, Kendrick K, et al: D-Cycloserine adjuvant therapy to molindone in the treatment of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 19:444-450, 1996
- Rothschild AJ, Samson JA, Besset MP, et al: Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 54:338-342, 1993
- Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, et al: A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* 24:365-373, 2004
- Sachs GS, Weilburg JB, Rosenbaum JF: Clonazepam vs. neuroleptics as adjuncts to lithium maintenance. *Psychopharmacol Bul* 126:137-143, 1990

- Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, et al: Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 159:1146-1154, 2002
- Schatzberg AF, DeBattista CB, DeGolia S: Valproate in the treatment of agitation associated with depression. *Psychiatr Ann* 26:1-4, 1996
- Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, et al: Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 62:154-162, 2005
- Schneider AL, Wilcox CS: Divalproate augmentation in lithium-resistant rapid cycling mania in four geriatric patients. *J Affect Disord* 47:201-205, 1998
- Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, et al: Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. Fluoxetine Collaborative Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry* 5:97-106, 1997
- Schneider LS, Small GW, Clary CM: Estrogen replacement therapy and antidepressant response to sertraline in older depressed women. *Am J Geriatr Psychiatry* 9:393-399, 2001
- Schulz SC, Thompson PA, Jacobs M, et al: Lithium augmentation fails to reduce symptoms in poorly responsive schizophrenic outpatients. *J Clin Psychiatry* 60:366-372, 1999
- Seidman SN, Spatz E, Rizzo C, et al: Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 62:406-412, 2001
- Seidman SN, Miyazaki M, Roose SP: Intramuscular testosterone supplementation to selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed men: randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 25:584-588, 2005
- Sharma V, Persad E: Augmentation of valproate with lithium in a case of rapid cycling affective disorder. *Can J Psychiatry* 37:584-585, 1992
- Sharma V, Persad E, Mazmanian D, et al: Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry* 38:137-139, 1993
- Shelton RC: The combination of olanzapine and fluoxetine in mood disorders. *Expert Opin Pharmacother* 4(7):1175-1183, 2003
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al: A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 158:131-134, 2001
- Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, et al: Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 66:1289-1297, 2005
- Sherwin BB: Estrogen in refractory depression, in *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 2: Refractory Depression. Edited by Amsterdam JD. New York, Raven, 1991, pp 209-218
- Sichel DA, Cohen LS, Robertson LM, et al: Prophylactic estrogen in recurrent post-partum affective disorder. *Biol Psychiatry* 38:814-818, 1995
- Silver H, Nassar A: Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 31:698-704, 1992

- Simhandl C, Denk E, Thau K: The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord* 28:221-231, 1993
- Smith WT, Londborg PD, Gaudin V, et al: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 155:1339-1345, 1998
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al: Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women. *Arch Gen Psychiatry* 58:529-534, 2001
- Sokolov ST, Levitt AJ, Joffe RT: Thyroid hormone levels before unsuccessful antidepressant therapy are associated with later response to T3 augmentation. *Psychiatry Res* 69:203-206, 1997
- Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, et al: A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 58:95-99, 1997
- Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, et al: Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: a review. *J Clin Psychopharmacol* 18:38-49, 1998
- Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS: The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 142:430-436, 1985
- Spoov J, Lahdelma L: Should thyroid augmentation precede lithium augmentation? A pilot study. *J Affect Disord* 49:235-239, 1998
- Steckler TL: Lithium- and carbamazepine-associated sinus node dysfunction: nine-year experience in a psychiatric hospital. *J Clin Psychopharmacol* 14:336-339, 1994
- Stein G, Bernadt M: Lithium augmentation therapy in tricyclic resistant depression: a controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry* 162:639-640, 1993
- Stoll AL, Locke CA, Marangell LB, et al: Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 60:329-337, 1999
- Stromgren LS: The combination of lithium and carbamazepine in treatment and prevention of manic-depressive disorder: a review and a case report. *Compr Psychiatry* 31:261-265, 1990
- Takahashi N, Terao T, Oga T, et al: Comparison of risperidone and mianserin addition to neuroleptic treatment in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology* 39:81-85, 1999
- Targum SD, Gergely RD, Harmon RL, et al: Thyroid hormone and the TRH stimulation test in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 45:345-346, 1984
- Thase ME, Kupfer DJ, Frank E, et al: Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: an open clinical trial of lithium augmentation. *J Clin Psychiatry* 50:385-388, 1989
- Thase ME, Howland RH, Friedman ES: Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J Clin Psychiatry* 59 (5, suppl):5-12 [discussion: 13-15], 1998

Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, et al: Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 66:1012-1015, 2005

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, et al: Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 59:62-69, 2002

Tollefson GD, Sanger TM, Anderson SW: The use of an olanzapine:fluoxetine combination in the treatment of major depression with psychotic features: results from a large, prospective double-blind trial, in Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, HI, 2001, p 58

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al, and STAR*D Study Team: Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354:1243-1252, 2006

Tsai G, Yang P, Chung LC, et al: D-Serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44:1081-1089, 1998 [also see comments]

Tsai GE, Yang P, Chung LC, et al: D-Serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1822-1825, 1999

The Upjohn Company: Technical Report Synopsis: A Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetic and Clinical Interactions Between Alprazolam and Imipramine. Kalamazoo, MI, The Upjohn Company, 1986

The Upjohn Company: Technical Report Synopsis: A Pharmacokinetic Pharmacodynamic Evaluation of the Combined Administration of Alprazolam and Fluoxetine. Kalamazoo, MI, The Upjohn Company, 1990

Viera E, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, et al: Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 24:374-378, 2004

Vieweg V, Shetty M, Hundley P, et al: Combined treatment with lithium and carbamazepine (letter). *Am J Psychiatry* 148:398-399, 1991 [also see comments]

Wehr TA, Goodwin FK: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 36:555-559, 1979

Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, et al: Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 145:179-184, 1988

Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, et al: Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 50:447-449, 1989

Wharton RN, Perel JM, Dayton PG, et al: A potential clinical use for methylphenidate with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 127:1619-1625, 1971

Wheadey D: Potentiation of amitriptyline by thyroid hormone. *Arch Gen Psychiatry* 26:229-233, 1972

White K, Simpson G: Combined MAOI-tricyclic antidepressant treatment: a reevaluation. *J Clin Psychopharmacol* 1:264-282, 1981

Whybrow PC: The therapeutic use of triiodothyronine and high dose thyroxine in psychiatric disorders. *Acta Med Austriaca* 21:47-52, 1994

Whybrow PC, Bauer MS, Gyulai L: Thyroid axis considerations in patients with rapid cycling affective disorder. *Clin Neuropharmacol* 15:391A-392A, 1992

Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, et al: Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta analysis. *Br J Psychiatry* 188:410-415, 2006

Wilson WH: Addition of lithium to haloperidol in non-affective, antipsychotic non-responsive schizophrenia: a double blind, placebo controlled, parallel design clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)* 111:359-366, 1993

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al: Antidepressant and cognition-enhancing effects of DHEA in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 774:337-339, 1993

Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al: Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 41:311-318, 1997

Young LT, Robb JC, Hasey GM, et al: Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 55:73-77, 1999

Young LT, Joffe RT, Robb JC, et al: Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157:124-126, 2000

Zanardi R, Franchini L, Serrerti A, et al: Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 61:26-29, 2000

Zarate CA, Payne JL, Singh J, et al: Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 56:54-60, 2004

Zhang ZJ, Kang WH, Li Q, et al: Beneficial effects of ondansetron as an adjunct to haloperidol for chronic, treatment-resistant schizophrenia: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 88:102-110, 2006

Ziegenbein M, Callies IT: Clozapine and ziprasidone: a useful combination in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:246-247, 2006

Ziegenbein M, Wirtmann G, Kropp S: Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig* 26:117-124, 2006

Tratamento nas salas de emergência

Os psiquiatras atendem pacientes em crise não apenas nas salas de emergência (SEs), mas também (ocasionalmente) em seus consultórios, durante as visitas domiciliares ou nas casas de saúde ou de repouso. Neste capítulo, abordamos algumas das emergências mais comuns enfrentadas pelo psiquiatra clínico.

Em geral, nas situações emergenciais, os psiquiatras defrontam-se com o diagnóstico e o tratamento de pacientes que apresentam sintomas psiquiátricos de manifestação súbita ou presumidamente recente. A fenomenologia desses sintomas pode ser subdividida nos seguintes tipos:

1. Agitação e comportamento violento, com ou sem sinais de intoxicação com álcool ou outra substância
2. Depressão com ideação suicida, com ou sem tentativa recente de suicídio
3. Reações psicóticas agudas, normalmente com evidente transtorno do pensamento, ideação paranóide e/ou alucinações e acentuado medo ou raiva
4. *Delirium* manifestado por desorientação e confusão, com ou sem sintomas psicóticos
5. Ansiedade grave sem sintomas psicóticos, mas freqüentemente com sintomas físicos
6. Estupor/catatonia psicogênica

Em algumas dessas situações, a história pode ser obtida tanto por meio do paciente quanto de amigos ou parentes. Às vezes, o paciente traz consigo uma identificação com dados suficientes, possibilitando que amigos ou parentes sejam rapidamente contatados. Nas piores circuns-

tâncias, os psiquiatras não seguem além da observação do comportamento do paciente e de um breve exame físico. Quando o paciente está gravemente transtornado, embotado ou confuso, não é possível colher uma história e tampouco observar estigmas diagnósticos (p. ex., marcas de agulha, sinais óbvios de intoxicação do tipo atropínico), e a hospitalização, sem terapia medicamentosa específica, ou pelo menos uma avaliação clínica para triagem toxicológica, eletrocardiograma, etc., em uma emergência médica competente é indicada.

Enfatizamos a importância de investigar os medicamentos que o paciente está usando ou que utilizou antes da farmacoterapia ter iniciado. Óbito ocorre quando um antidepressivo tricíclico (ADT) ou meperidina são prescritos para um paciente que já está recebendo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). É insensato adicionar medicamentos sedativos ao regime de um indivíduo já intoxicado por álcool ou por outras substâncias sedativas. Obviamente, o acréscimo de um neuroléptico em um paciente com possível síndrome neuroléptica maligna (SNM) é contra-indicado. Similarmente, os medicamentos devem ser escolhidos de forma cuidadosa no caso de a *overdose* de ADT ter afetado a função cardíaca. Em resumo, no caso de suspeita de uso de medicamento ou de *overdose* de substância desconhecida, o melhor é não medicar o paciente até que a situação seja esclarecida.

AGITAÇÃO E VIOLÊNCIA

Poucos conflitos são mais difíceis de enfrentar na SE do que um paciente agitado e violento. Pessoas com vários diagnósticos chegam à SE em estado agitado e violento. Segundo uma análise, em 80% dos hospitais-escola houve agressões aos membros da instituição, e em pelo menos 25% dessas SEs foi necessário conter pacientes diariamente (Lavoie et al., 1988). Em geral, a violência representa uma tentativa, por parte do paciente, de reivindicar o controle no sentimento de pavor e de abandono.

Em casos de pacientes não-psicóticos encaminhados às SEs com acessos de raiva, bem como para aqueles com ansiedade grave, que parece decorrente em brigas familiares ou outras crises interpessoais, ouvir de forma assistencial, transmitir confiança e o “elixir do tempo” frequentemente os tornam calmos e lhes devolvem a sensatez de forma gradual, sem medicamento específico. A intoxicação por sedativos ou álcool relacionada à raiva também desaparece com o tempo, por meio de conversa e estabelecimento do limite externo.

Na perspectiva legal, o uso de restrições externas costuma ser considerado uma intervenção menos invasiva do que a administração invo-

luntária de medicamentos psicotrópicos. Nenhuma abordagem é mais eficaz para os pacientes potencialmente violentos do que a demonstração adequada do poder de restringi-lo, se necessário, com calma e confiança. Por isso, essa opção deve ser empregada se o paciente representar um perigo iminente para si ou para os outros. Entretanto, alguns pacientes são totalmente capazes de exaurir-se ou de prejudicar-se durante a restrição. Nesses casos, freqüentemente é necessária a adição de medicamentos.

Uma série de estudos abertos investiga o uso de vários agentes psicotrópicos para a “tranqüilização rápida” de pacientes agitados. O doutor William Dubin, da Universidade de Temple, usou esse termo para descrever o emprego de antipsicóticos e benzodiazepínicos, administrados a cada meia hora, para tratar os sintomas-alvo da agitação, da excitação motora, da tensão e da hostilidade. A tranqüilização rápida às vezes é confundida com a neuroleptização, que utiliza doses maciças de antipsicóticos, até 100 mg/dia de haloperidol, na tentativa de acelerar a remissão dos sintomas psicóticos. Infelizmente, estudos revelaram que essa estratégia não é bem-sucedida, e os efeitos colaterais são onerosos. As táticas de tranqüilização rápida têm sido estudadas em pacientes psicóticos e não-psicóticos.

A tranqüilização rápida emprega a via intramuscular de administração para a absorção rápida e aumento da biodisponibilidade (Tabela 10.1). Entretanto, Dubin e colaboradores (1985) sugeriram que as fórmulas orais concentradas de antipsicóticos também produzem resposta rápida e podem reduzir o sentimento de impotência no paciente já vulnerável em relação à abordagem com agulhas. Em um estudo com 159 pacientes psiquiátricos agitados, randomizados tanto para fórmula concentrada intramuscular quanto para a fórmula oral de tiotexina, haloperidol ou tioridazina, houve um tempo mínimo de vantagem do uso da via intramuscular de administração, mas pouquíssimas doses intramusculares foram necessárias para a obtenção de uma resposta satisfatória (Dubin et al., 1985). Nos pacientes clínico-cirúrgicos, a via intravenosa de administração também é uma opção comum. Moller e colaboradores (1982) observaram que indivíduos tratados com haloperidol intravenoso melhoraram mais rápido do que aqueles tratados com haloperidol oral nas primeiras três horas. Entretanto, depois de três horas, não houve diferença significativa entre o haloperidol intravenoso ou oral nos grupos tratados. Muitos outros estudos abertos confirmaram a eficácia do haloperidol e dos benzodiazepínicos (lorazepam) intravenosos no controle de pacientes clínico-cirúrgicos agitados.

Os medicamentos atípicos intramusculares, como a olanzapina, o aripiprazol e a ziprasidona, podem substituir perfeitamente os agentes

Tabela 10.1

Opções de medicamentos para a tranquilização rápida de pacientes agitados (administrados a cada 30 a 60 minutos)

Medicamento	Dose		Dose total média para tranquilização
	Intramuscular	Oral	
Haloperidol	2,5-5 mg	5-10 mg	10-20 mg
Tiotexina	10-20 mg	5-10 mg	15-30 mg
Droperidol	2,5-5 mg	Não-aplicável	5-20 mg
Loxapina	10-15 mg	25 mg	30-60 mg
Clorpromazina	50 mg	100 mg	300-600 mg
Lorazepam	0,5-1 mg	1-2 mg	4-8 mg
Diazepam	Não-aplicável	5-10 mg	20-60 mg
Olanzapina	2,5-10 mg	2,5-5 mg	10-20 mg
Ziprasidona	10-20 mg	40-160 mg	10-20 mg
Aripiprazol	9,75 mg	10-30 mg	9,75-19,5 mg

típicos intramusculares, como o haloperidol. Mas, nesse caso, provavelmente não será por causa da eficácia superior. A grande vantagem dos atípicos intramusculares pode estar na redução dos sintomas extrapiramidais (SEPs). Entretanto, uma desvantagem significativa das fórmulas intramusculares dos medicamentos atípicos é que elas são substancialmente mais caras do que os agentes genéricos, como o haloperidol. A olanzapina intramuscular foi aprovada para uso no tratamento da agitação associada à psicose. Ela está sendo estudada no controle agudo da esquizofrenia, da demência e do transtorno bipolar. Nos pacientes agudamente agitados com demência, a olanzapina de 2,5 ou 5 mg intramuscular foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução da agitação em 2 a 4 horas após a injeção (o que não foi observado com o lorazepam de 1 mg) (Meehan et al., 2002). Nos esquizofrênicos, a olanzapina intramuscular de 5 a 10 mg foi significativamente mais eficaz do que o placebo em 2 a 4 horas após a injeção (Breier et al., 2001); dados similares para 10 a 25 mg foram observados em pacientes agudamente maníacos (Meehan et al., 2001). As vantagens primárias da olanzapina intramuscular sobre o haloperidol intramuscular são rápido início de ação e menos SEPs (Wright et al., 2003). O início de ação da olanzapina intramuscular ocorre em 30 minutos, e os SEPs relatados são mínimos. Os

efeitos colaterais mais comuns foram a sonolência e a tontura. Também foram encontradas, mas de forma ocasional, hipotensão e bradicardia.

Uma fórmula injetável de ziprasidona está disponível desde 2002. A ziprasidona foi avaliada em vários ensaios duplos-cegos no tratamento da agitação aguda. Tanto a dosagem de 10 mg quanto a de 20 mg parecem ser eficazes, mas a de 2 mg intramuscular não foi efetiva. Assim como a olanzapina, a ziprasidona intramuscular possui incidência baixa de SEPs. Nos estudos da agitação aguda nos pacientes psicóticos, as dosagens de 10 a 20 mg/dia foram tão eficazes quanto o haloperidol no tratamento da agitação e mais efetivas na abordagem da psicose. Os efeitos colaterais mais comuns com a ziprasidona intramuscular foram cefaléia, náusea e sonolência.

O aripiprazol é o antipsicótico atípico mais recente a ser indicado no tratamento da agitação aguda associada ao transtorno bipolar, ao transtorno esquizoafetivo e à esquizofrenia. Vários estudos dos efeitos agudos do aripiprazol na redução da agitação demonstraram superioridade desse agente em relação ao placebo e equivalência ao haloperidol intramuscular (Andrezina et al., 2006a, 2006b). O aripiprazol intramuscular parece produzir SEPs com muito menos frequência que o haloperidol intramuscular, com cerca de 2% dos pacientes tratados com aripiprazol vivenciando acatisia e 1%, reações distônicas. Não há comprovação, mas as doses repetidas parecem aumentar o risco de SEPs. Outros efeitos colaterais mais observados com o aripiprazol intramuscular do que com o placebo incluem cefaléia, sonolência, náuseas e tontura.

Para os pacientes gravemente agitados ou violentos, as estratégias de tranquilização rápida empregam antipsicóticos a cada 30 a 60 minutos, até que os sintomas-alvo de hostilidade, agitação e agressividade sejam reduzidos. A maioria dos estudos indica que as doses típicas dos antipsicóticos normalmente necessárias variam de 300 a 600 mg de clorpromazina, 10 a 20 mg de haloperidol, ou 10 a 20 mg de olanzapina por um período superior a 2 a 4 horas (ver Tabela 10.1). Os antipsicóticos típicos de alta potência apresentam a desvantagem de não produzir bloqueio adrenérgico significativo nos quadros agudos. Todavia, as reações de acatisia e distônicas podem ser problemáticas em doses mais elevadas, especialmente em homens jovens. Notamos que alternar o antipsicótico com o benzodiazepínico também é uma estratégia eficiente. Em um regime tradicional, o haloperidol de 5 mg é alternado com lorazepam de 1 a 2 mg a cada 30 minutos, até que ocorra a tranquilização. Algumas vezes, o droperidol foi usado para a tranquilização rápida, mas agora recebeu a advertência de tarja preta devido ao prolongamento do intervalo QT_c. Esse medicamento também está associado à hipotensão e à depressão respiratória. Por isso, seu uso nos quadros psiquiátricos raramente é seguro.

O lorazepam é o único benzodiazepínico absorvido a partir de todas as vias de administração. Entretanto, para a dosagem oral, o diazepam oferece um início de ação mais rápido. A combinação de benzodiazepínicos com antipsicóticos apresenta várias vantagens. Frequentemente, quando combinados, doses mais baixas de ambas as classes de medicamentos são suficientes. Além disso, doses mais baixas reduzem os riscos de efeitos colaterais dos benzodiazepínicos e dos antipsicóticos. Outrossim, os benzodiazepínicos podem produzir alguns efeitos colaterais neurolépticos, entre eles a acatisia. Da mesma forma, a combinação com neurolépticos de alta potência pode diminuir a sedação excessiva associada ao uso de benzodiazepínicos isolados. Alguns dados sustentam, no entanto, a hipótese de que os benzodiazepínicos isolados podem ser tão eficazes quanto os antipsicóticos nas primeiras 24 horas, mesmo para pacientes exageradamente psicóticos (Saklad et al., 1985).

Para a agitação menos grave, especialmente no paciente não-psicótico, o uso de benzodiazepínicos isolados parece ser adequado. Em geral, o lorazepam oral de 1 a 2 mg a cada hora, até o máximo de 10 mg, ou o diazepam de 5 a 10 mg a cada hora, até o máximo de 60 mg, é o suficiente para acalmar o paciente moderadamente agitado.

Há uma série de estratégias de longo prazo para controlar a agressão nos pacientes. Os agentes estabilizadores do humor, como o lítio, a carbamazepina e o valproato, são eficazes no manejo da agressividade e dos impulsos violentos em alguns pacientes. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são empregados com algum sucesso no tratamento de pacientes com transtornos da personalidade com característica agressiva. De forma semelhante, a buspirona, o propranolol, a trazodona e a clozapina, com o uso prolongado, podem agir na redução da agressão.

DEPRESSÃO E SUICÍDIO

Os pacientes depressivos, suicidas, bem como os agitados, representam um dos mais comuns e sérios desafios enfrentados pelo clínico da SE. As queixas de depressão e a ideação suicida, com ou sem tentativas, que surgem nas SEs são a principal razão para internação nos hospitais psiquiátricos. Prever um suicídio iminente não é uma tarefa fácil, mesmo para os psiquiatras mais experientes e capazes. Sabe-se que muitos fatores aumentam o risco de suicídio, incluindo a idade avançada, o diagnóstico de depressão maior, o sexo masculino, o uso concomitante de álcool, um plano viável de suicídio e uma história de sérias tentativas de suicídio. A maioria dos 30.000 suicídios bem-sucedidos que ocorrem nos EUA anualmente

envolve homens brancos com mais de 45 anos de idade. Além disso, a depressão ou o álcool estão envolvidos em aproximadamente 75% de todos os suicídios (Bongar, 1992). Fawcett e colaboradores (1990) tentaram elucidar os fatores que podem aumentar o risco imediato de suicídio, entre eles a insônia e a ansiedade grave (Tabela 10.2).

Os pacientes depressivos suicidas levados para uma SE, depois de ameaças ou tentativas não-prejudiciais de suicídio, são um desafio real para o julgamento clínico. A orientação conservadora é encaminhá-los para uma unidade hospitalar segura. Ocasionalmente, isso pode parecer insensato ou impraticável. Se o médico estabelecer uma relação e acompanhar pessoalmente o paciente, e se os amigos ou parentes de fato supervisionarem o doente até a próxima consulta, ele pode ser encaminhado para seguimento ambulatorial. Em geral, qualquer paciente psicótico com ideação ou tentativa suicida e depressão, que não pode desempenhar as necessidades diárias, que está agudamente intoxicado ou cujo médico tem dúvidas significativas sobre seu bem-estar deve ser internado e observado.

Pouquíssimas intervenções somáticas funcionam suficientemente rápido para serem eficazes no quadro emergencial. Por exemplo, em geral é insensato iniciar um antidepressivo na SE. Os antidepressivos mais antigos podem ser letais na *overdose*, o médico que acompanhará o paciente depois da consulta na SE poderá não concordar com a escolha feita na SE, e, de qualquer forma, poderá levar várias semanas ou mais para o antidepressivo fazer efeito. Por isso, não se perde nada em esperar para iniciar o tratamento com um antidepressivo até que o paciente esteja seguro ou realize a primeira consulta ambulatorial.

Devido ao tipo de fatores de risco iminentes descritos por Fawcett e colaboradores (1990), provavelmente os benzodiazepínicos são sub-

Tabela 10.2

**Fatores de risco de suicídio a curto prazo (6 a 12 meses)
nos pacientes depressivos**

Características obsessivo-compulsivas
Desesperança grave
Pânico, ansiedade grave e agitação
Insônia
Dificuldades cognitivas e pensamento psicótico graves
Ausência de amigos na adolescência
Uso agudo excessivo de álcool
Depressão recorrente

Fonte: Adaptada de Fawcett et al., 1990.

tilizados para o tratamento de pacientes suicidas nos quadros emergenciais e agudos. Os benzodiazepínicos podem ter um efeito imediato sobre os fatores de risco, como insônia grave e ansiedade. A desesperança dos pacientes também é atribuída, em parte, à certeza de que nunca se sentirão melhor. Quando sentem-se rapidamente melhor com um benzodiazepínico, seu sistema de confiança pode ser alterado de forma a amenizar o risco de suicídio iminente. Observamos que o lorazepam em doses de 0,5 a 1,0 mg, quatro vezes ao dia, com a última dose sendo administrada na hora de dormir, pode fazer uma diferença enorme, mesmo nos indivíduos suicidas e menos agitados.

Uma série de outras intervenções somáticas merece consideração para o controle agudo dos pacientes suicidas iminentes. Entre essas intervenções está a eletroconvulsoterapia (ECT). A ECT pode causar um efeito muito rápido nos pacientes suicidas profundamente depressivos e, por isso, pode ser um “salva-vidas”. O número médio de sessões de ECT para a depressão nos EUA é de 8 ou 9; por isso, é comum a observação de benefícios significativos nas primeiras duas semanas de tratamento. Além disso, há evidência de que a titulação rápida de alguns antidepressivos pode estar associada a um início de ação mais rápido. Por exemplo, estudos *pré-marketing* (entre eles o de Montgomery, 1993) sugeriram que a venlafaxina pode ter um início de ação mais rápido quando a dose é titulada para 300 mg ou mais nos primeiros sete dias de tratamento. Infelizmente, notamos que muitos pacientes são incapazes de tolerar essa titulação rápida de dosagem. Outra estratégia que pode estar associada a um início mais rápido de resposta nos indivíduos depressivos suicidas inclui o aumento do ADT, dos ISRSs, do lítio e de vários antidepressivos.

Muitos pacientes depressivos usam seus antidepressivos nas tentativas de suicídio. Os ADTs são os antidepressivos mais comumente empregados em *overdoses* bem-sucedidas (Tabela 10.3). A causa comum de óbito nesses casos é a arritmia maligna. A conduta para as *overdoses* de ADT inclui lavagem gástrica com carvão vegetal (50 mg de pasta fluida seguida de doses repetidas de 25 g via tubo nasogástrico), internação do paciente em uma unidade para monitoramento cardíaco, líquidos para combater o bloqueio adrenérgico, fisostigmina 1 mg intramuscular para os sintomas anticolinérgicos graves e correção da acidose com bicarbonato de sódio, se necessário.

As *overdoses* de IMAO com pequenas doses, como 2 mg/kg, podem ser fatais. A causa de morte nas *overdoses* de IMAO varia desde arritmia e colapso cardiovascular até rabdomiólise e insuficiência renal. O manejo agudo na *overdose* inclui lavagem gástrica, manutenção da dieta para IMAO, monitoramento cardíaco por, pelo menos, 24 horas, uso de benzo-

Tabela 10.3Conduta na *overdose* de antidepressivo

Medicamento	Dose tóxica	Manifestações de toxicidade	Conduta
ADTs	> 1.500 mg (imipramina e a maioria dos ADTs)	Sintomas anticolinérgicos, arritmia, hipotensão, <i>delirium</i> , convulsões	Lavagem gástrica, manutenção de líquidos, monitoramento cardíaco
IMAOs	≥ 2 mg/kg	Excitação do SNC, hipo ou hipertensão, <i>delirium</i> , febre, arritmia, convulsões, rabdomiólise	Lavagem gástrica, líquidos, monitoramento cardíaco, anti-hipertensivos, resfriamento corporal, benzodiazepínicos para os sintomas do SNC, manutenção da dieta para IMAO
Bupropiona	> 2 g	Excitação do SNC, convulsões	Lavagem gástrica, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes
ISRSs	Desconhecida	Excitação do SNC, sonolência, irritação do trato GI	Lavagem gástrica, medidas de suporte
IRSNs (venlafaxina, duloxetina)	Desconhecida	Cardiotoxicidade, hipertensão, convulsões, efeitos serotoninérgicos	Lavagem gástrica, medidas de suporte

Nota: SNC = sistema nervoso central; GI = gastrointestinal; IMAO = inibidor da monoaminoxidase; IRSN = inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina; ADT = antidepressivo tricíclico.

diazepínicos para tratar a ativação do sistema nervoso central e administração de nitroprussiato de sódio ou fentolamina 5 mg intravenosa para tratar a hipertensão.

Os IMAOs também estão associados a outra emergência médica: a síndrome serotoninérgica. A combinação de IMAOs com medicamentos serotoninérgicos, como os ISRSs e a clomipramina (ver Capítulo 3), está entre as causas mais comuns da síndrome serotoninérgica. Os sintomas dessa síndrome são: tremores, diaforese, rigidez, mioclonia e desregulação autonômica, progredindo potencialmente para hipertermia, rabdomiólise, coma e óbito. O tratamento da síndrome serotoninérgica envolve a descontinuação do medicamento ofensor, o monitoramento dos sinais vitais e a manutenção das funções vitais. As mantas para resfriamento geralmente

são eficazes. A ciproptadina, um agonista da serotonina geral (5-hidroxitriptamina; 5-HT), é usada ocasionalmente em doses orais de até 16 mg/dia para neutralizar a síndrome serotoninérgica. O dantrolene em doses divididas de até 1 mg/kg intravenosamente é empregado em casos graves para tratar a rigidez e prevenir a rabdomiólise. A principal ação terapêutica da síndrome serotoninérgica, entretanto, é a descontinuação dos agentes ofensores e a prestação dos cuidados assistenciais.

Felizmente, muitos dos mais novos antidepressivos apresentam uma *overdose* menos problemática do que os ADTs e os IMAOs. As *overdoses* de ISRSs e antagonistas 5-HT geralmente são assintomáticas ou podem se apresentar como desconforto gastrointestinal, agitação e sonolência. O tratamento é a lavagem gástrica e as medidas de suporte. As autoridades britânicas para medicamentos advertiram que as *overdoses* de venlafaxina apresentam uma maior probabilidade de serem letais do que as *overdoses* de ISRSs. Seus dados sugerem que o risco de letalidade com a *overdose* de venlafaxina é comparável àquele com ADTs. Uma revisão realizada pela Food and Drug Administration resultou em uma mudança na bula da embalagem da venlafaxina em 2006, com a indicação de que o medicamento pode acarretar um risco maior de resultado fatal na *overdose* do que os ISRSs, mas um risco menor do que os ADTs. O risco de fatalidade na *overdose* não é unicamente cardíaco, pois também há causas associadas a convulsões, rabdomiólise e outras. Os pacientes que usam venlafaxina tendem a estar mais doentes do que aqueles que recebem ISRSs, e isso pode estar relacionado ao maior risco de *overdoses* em geral (Rubino et al., 2006). Um possível mecanismo de aumento do risco reside em um efeito nos canais de sódio. As *overdoses* de bupropiona também tendem a ser menos perigosas do que as *overdoses* de ADTs. Entretanto, existe pelo menos um óbito relacionado a neurotoxicidade e convulsões (ver Capítulo 3).

REAÇÕES PSICÓTICAS AGUDAS

Os sintomas psicóticos podem ser manifestações do uso de medicamentos, da mania, da depressão, da esquizofrenia, da demência, do *delirium* ou de uma série de outros transtornos. Uma causa orgânica para a psicose deve ser descartada, sempre que possível, pela história, pelo exame físico e pelos exames laboratoriais de urina e/ou sangue para abuso de substâncias.

Reações psicóticas mistas

Em qualquer reação psicótica presumidamente decorrente de toxicidade por substâncias lícitas ou não, podem ocorrer vários quadros clínicos com-

plicados. Os usuários de drogas geralmente consomem vários tipos de substâncias, inclusive álcool, de forma simultânea. Os pacientes com esquizofrenia abusam de drogas e/ou tornam-se intoxicados por álcool, e a psicose aguda induzida por substâncias pode, às vezes, persistir e matizar um quadro indistinguível de esquizofrenia, que pode continuar por dias ou semanas. O problema farmacoterapêutico é escolher entre doses agudas de um antipsicótico ou de um benzodiazepínico e observar, enquanto é realizada a verificação para drogas na urina ou no sangue, avaliando-se as possíveis causas médicas e obtendo-se uma história recente por meio de amigos ou parentes. Os benzodiazepínicos não devem ser usados em pacientes que parecem intoxicados por álcool ou por outras substâncias sedativas.

Psicoses esquizofrênica, esquizofreniforme e maníaca

Quando a probabilidade de uma psicose induzida por medicamento é baixa e o paciente está claramente psicótico agudo – paranóico, desorganizado, alucinado, agitado, briguento, etc. –, as estratégias de tranquilização rápida já descritas são eficazes. Normalmente, o haloperidol oral é administrado sem objeção por parte do paciente; nesse caso, o medicamento líquido é preferencial, já que a ingestão está assegurada.

Todos os antipsicóticos parenterais (p. ex., clorpromazina, 50 mg; aripiprazol, 9,75 mg; olanzapina, 10 a 30 mg; ziprasidona, 10 a 20 mg; haloperidol, 5 a 10 mg) são efetivos. Um agente antiparkinsoniano deve ser administrado junto com os antipsicóticos típicos para ajudar a evitar a distonia.

A mania aguda é tratada por meio da combinação de antipsicótico, benzodiazepínico e estabilizadores do humor. Embora as doses de ataque de lítio não tenham demonstrado eficácia, as do valproato podem acelerar o início da resposta. O valproato na dose de ataque oral de 20 mg/kg/dia está associado a efeitos antimaníacos moderados em poucos dias. As doses-padrão dos estabilizadores do humor podem levar uma semana ou mais para o controle adequado da mania. Os benzodiazepínicos podem ser tão eficazes quanto os antipsicóticos no manejo agudo dos pacientes maníacos não-psicóticos. Entretanto, tanto os indivíduos psicóticos quanto os não-psicóticos beneficiam-se de um agente atípico; e esses medicamentos agem mais rapidamente do que os estabilizadores do humor no trato da mania aguda. Por isso, prescrevemos um agente antipsicótico atípico para um paciente maníaco e adicionamos um benzodiazepínico ou estabilizador do humor, conforme a necessidade.

Quando um indivíduo psicótico pode informar algo sobre sua história e possui uma preferência de medicamento entre os que estão disponíveis ou se os parentes ou registros médicos anteriores fornecem dados relevantes, o agente relatado como o melhor para o paciente deve ser o escolhido para uso.

Os pacientes podem ser encaminhados para a SE com muitas formas de complicações antipsicóticas (Tabela 10.4). Uma forma razoavelmente comum é o desenvolvimento de SEPs agudos, sendo a distonia o mais perturbador. Conforme dito no Capítulo 4, os homens jovens são mais vulneráveis para reações distônicas agudas, que podem incluir crises oculógiras, opistótonos, torcicolo, trismo ou laringospasmo. Embora todas as reações distônicas sejam muito angustiantes para o indivíduo, o laringospasmo compromete as vias aéreas e é potencialmente fatal. As reações distônicas graves podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento, mas, normalmente, ocorrem nos primeiros dias da administração do neuroléptico. Além disso, os antipsicóticos típicos de alta potência podem ter uma associação maior com a distonia. O tratamento

Tabela 10.4

Complicações emergenciais do uso de antipsicótico

Complicação	Fatores de risco	Achados clínicos	Conduta
Distonia	Idade < 40 anos, homem, agentes de alta potência	Torcicolo, opistótonos, crise oculógira, trismo, laringospasmo	Difenidramina (i.v.) ou benzotropina (i.v.); lorazepam e manutenção das vias aéreas para laringospasmo
<i>Overdose</i>	Idade < 40 anos, homem, culto; depressão psicótica esquizofrênica	Hipotermia/hipertermia, SEPs, hipotensão, toxicidade anticolinérgica, convulsões, arritmia	Lavagem gástrica, hidratação, agentes antiparkinsonianos para SEPs, monitoramento cardíaco
Síndrome neuroléptica maligna	Desidratação; uso de lítio; doses elevadas	<i>Delirium</i> , hipertermia, SEPs graves, instabilidade autonômica, CK e TFHs elevados	Cessaçã dos antipsicóticos; dantrolene (i.v.), bromocriptina, lorazepam (i.v.)

Nota: CK = creatinoquinase; SEPs = sintomas extrapiramidais; i.v. = intravenoso(a); TFH = teste da função hepática.

mais garantido e rápido para a distonia é a difenidramina intravenosa de 50 mg ou a benzotropina de 2 mg a cada 30 minutos até que a distonia desapareça. O laringospasmo pode exigir intubação e o uso de lorazepam intravenoso para tratar o espasmo. Se o acesso intravenoso não for seguro, injeções intramusculares dos medicamentos poderão ser necessárias. Embora os agentes atípicos não estejam comumente associados às reações distônicas, elas ainda ocorrem.

Uma *overdose* de antipsicóticos raramente é fatal. No entanto, pode resultar em hipotermia, hipertermia, SEPs graves e arritmias ocasionais. Os agentes de baixa potência podem adicionalmente produzir toxicidade anticolinérgica e hipotensão. A hipotensão também é uma complicação da *overdose* de risperidona. Todos os antipsicóticos reduzem o limiar convulsivo, mas a clozapina pode ser particularmente problemática na *overdose*. Os pacientes jovens psicoticamente depressivos e homens esquizofrênicos cultos podem ter maior risco para *overdoses* de antipsicótico. Em geral, as *overdoses* de antipsicótico respondem à lavagem gástrica e às medidas de suporte, tais como hidratação, administração de medicamentos antiparkinsonianos para os SEPs e monitoramento cardíaco.

A SNM, uma complicação relativamente rara com o uso de antipsicótico, foi discutida no Capítulo 4. Ela representa uma emergência médica caracterizada por SEPs graves, *delirium*, hipertermia e anormalidades autonômicas. Os antipsicóticos típicos e atípicos, incluindo a clozapina, estão, às vezes, associados à SNM. Os fatores de risco mais importantes para os SEPs parecem ser a desidratação, o uso concomitante de lítio e a titulação rápida para doses mais altas de todos os neurolépticos-padrão. O tratamento envolve a cessação imediata dos antipsicóticos, a manutenção das funções vitais e a prescrição de dantrolene sódico como relaxante muscular, nas doses de 0,8 a 1 mg/kg intravenoso a cada seis horas por duas semanas. O uso prolongado pode estar associado a supressão respiratória extrema e atrofia muscular. A bromocriptina, em doses de até 5 mg três vezes ao dia, pode ajudar no alívio de alguns SEPs, e 1 mg de lorazepam intravenoso, três vezes ao dia, também pode produzir alívio. Nos casos refratários, a ECT é relatada como eficaz.

Delirium

Os critérios do DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) para *delirium* incluem distúrbio da consciência, alteração na cognição, curso oscilante e uma causa orgânica para o transtorno. Causas comuns de *delirium* englobam síndromes de abstinência, *overdoses* de medicamen-

tos, endocrinopatias, anormalidades metabólicas e infecções. Pessoas muito idosas parecem ter maior risco para o desenvolvimento de *delirium*, mas ele pode ocorrer em qualquer idade. O *delirium* é uma emergência médica e está associado à morbidade e à mortalidade significativas.

O manejo clínico do *delirium* está centrado na avaliação de causa subjacente e nos cuidados assistenciais. Geralmente, as restrições físicas são necessárias e tendem a ser preferidas à administração de agentes psicoativos, que podem obscurecer ainda mais o quadro clínico. Quando são necessários medicamentos para o controle de um paciente agitado e delirante, pequenas doses de antipsicóticos de alta potência podem constituir o tratamento de escolha. Os medicamentos, como haloperidol, não causam sintomas anticolinérgicos ou α -adrenérgicos significativos e tendem a não apresentar problemas de depressão cardíaca ou respiratória. A dosagem usual de haloperidol para o controle de idosos delirantes é de 0,5 mg, duas vezes ao dia. Outra opção farmacológica é o uso de pequenas doses de 3-hidroxi-benzodiazepínicos, como lorazepam e oxazepam, que não possuem metabólitos ativos, apresentam meias-vidas curtas e são bem metabolizados mesmo em pacientes geriátricos. O lorazepam pode ser administrado em doses de 0,5 a 1 mg por via intravenosa a cada 30 minutos; se administrado lentamente, evita pico muito alto dos níveis séricos e subsequente depressão respiratória. O oxazepam, além de não estar disponível na fórmula parenteral, possui absorção lenta e, por conseguinte, início de ação mais demorado. No caso de agitação, se o paciente é capaz de ingerir o medicamento, o oxazepam de 15 mg três vezes ao dia, conforme a necessidade, é uma opção de considerável valor, mas, geralmente, é menos desejável que o lorazepam. Outra estratégia com a qual os médicos têm algum sucesso no tratamento do *delirium* pós-operatório inclui a gabapentina (Leung et al., 2006). A gabapentina também está associada à redução da dor perioperatória e da necessidade de analgésicos.

ANSIEDADE GRAVE

Nas SEs, os pacientes também podem se apresentar com pânico, medo e ansiedade graves ou sintomas somáticos múltiplos. Os sintomas de ansiedade grave às vezes estão associados a uma variedade de condições médicas, entre elas hipotireoidismo, hipoglicemia, doença coronariana, síndrome carcinóide e feocromocitoma. Além disso, tal condição pode ser uma característica de outros transtornos, como a esquizofrenia, a intoxicação medicamentosa aguda, a abstinência de álcool e a depressão.

Os transtornos de ansiedade que os pacientes manifestam com mais probabilidade na SE são: o transtorno de pânico e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Se a doença clínica puder ser rapidamente descartada ou o paciente possuir uma história conhecida de ataques de pânico, o diazepam oral oferece vantagens significativas devido a seu rápido início de ação após a administração. Doses de 5 ou 10 mg, conforme a necessidade, podem ser tentadas, dependendo da gravidade da ansiedade e das respostas anteriores do paciente aos sedativos. Se a administração intramuscular for requerida, o diazepam não será a escolha ideal por causa de sua absorção errática. O lorazepam e o midazolam são os únicos benzodiazepínicos seguramente absorvidos a partir da via intramuscular. O lorazepam de 1 mg administrado por via intramuscular a cada hora é eficaz no controle agudo da ansiedade grave. Os medicamentos antidepressivos são indicados no tratamento de longo prazo dos transtornos de pânico, mas eles são lentos em relação ao início de ação e não têm valor nos pacientes que vivenciam ansiedade aguda e grave. Por isso, pode ser apropriado usar um benzodiazepínico com um antidepressivo nas primeiras semanas da terapia antipânico. Um mês depois, o benzodiazepínico pode ser retirado após o antidepressivo começar a fazer efeito. O clonazepam também é um agente antipânico eficaz e pode ser iniciado na dosagem de 0,5 mg duas vezes do dia. Embora os anticonvulsivantes, como a gabapentina e a tiagabina, sejam ocasionalmente eficazes, eles não parecem ser tão rápidos na ação como os benzodiazepínicos.

Os portadores de TEPT geralmente se apresentam na SE com sintomas significativos de excitação autonômica oriunda das experiências em *flashback*, dos pensamentos intrusivos e da insônia. É importante avaliá-los em relação a transtornos co-mórbidos, como a depressão e o abuso de substâncias. Os portadores de TEPT violentos ou agitados devem ser tratados com os métodos de tranquilização rápida descritos anteriormente.

Os β -bloqueadores também podem ser eficazes no controle inicial da superexcitação autonômica. Entretanto, nas terapias de longo-prazo, inclusive com o uso de antidepressivos e estabilizadores do humor, o melhor é iniciar depois que o desconforto agudo tiver sido reduzido; e o acompanhamento de longo prazo, assegurado.

Alguns especialistas preferem os medicamentos antipsicóticos em doses baixas nos indivíduos *borderline* ou com outros transtornos da personalidade que estejam em uma crise aguda. Se o paciente possuir história de abuso de sedativos, a olanzapina de 5 a 10 mg ou a clorpromazina poderão ser empregadas. A sedação da clorpromazina costuma persistir por muitas horas – às vezes, mais do que o desejado. Se, atualmente, o paciente é dependente de sedativos, muita atenção deve ser dada a rea-

ções de abstinência se os medicamentos forem cessados de forma súbita. A buspirona está disponível para uso na ansiedade, mas doses únicas não são eficazes na redução dos sintomas agudos.

ESTUPOR E CATATONIA

A catatonia é uma síndrome que pode ser induzida por várias patologias clínicas e psiquiátricas. Ela é caracterizada por catalepsia e flexibilidade cêrea, mutismo, resistência às instruções ou tentativas para se mover (negativismo) e agitação intermitente. As causas da catatonia variam desde distúrbios metabólicos, como encefalopatia hepática e cetoacidose, até estados pós-ictais e lesões do gânglio basal. Os transtornos afetivos representam a causa psiquiátrica mais comum da catatonia, embora a síndrome geralmente ocorra na esquizofrenia.

As etiologias não-psiquiátricas são responsáveis por um grande percentual dos casos de catatonia. Por isso, a história completa, o exame físico e as avaliações laboratoriais são necessários. Se causas clínicas ou neurológicas do estupor forem descartadas, geralmente o mais indicado é a hospitalização em enfermaria psiquiátrica. Se não houver qualquer informação disponível sobre o paciente, em alguns casos o amobarbital sódico intravenoso poderá facilitar a obtenção de uma história, por meio de relato relativamente livre do paciente. Entretanto, essa abordagem exige que o médico seja experiente na técnica, e, novamente, o melhor a fazer é internar o paciente (ver Capítulo 6). O amobarbital sódico intravenoso é administrado na proporção de 50 mg/minuto até o máximo de 700 mg. A dose é titulada por volume e idade do paciente; indivíduo idoso e pequeno, requer quantidades menores. Existe um risco significativo de depressão respiratória com uma quantidade maior de doses, o que requer uma maca disponível e talvez um segundo acesso IV no caso de complicações. O lorazepam parenteral (1 a 2 mg) parece mais seguro do que o amobarbital, e também pode aumentar a capacidade do paciente de fornecer informações para a história.

Há formas letais de catatonia em que o indivíduo apresenta hipertermia, extrema rigidez, alterações do estado mental, colapso muscular, rabdomiólise e insuficiência renal. Por essa razão, ela é conhecida como catatonia letal ou maligna, que pode ser bastante difícil de diferenciar da SNM. A diferenciação é importante, porque a catatonia letal, às vezes, responde aos antipsicóticos, considerando que esses agentes são contra-indicados no tratamento da SNM. Felizmente, tanto a SNM quanto a catatonia letal respondem à ECT.

ENCAMINHAMENTOS PARA A SALA DE EMERGÊNCIA

Ocasionalmente, os pacientes psiquiátricos são encaminhados para uma sala de emergência de um hospital geral por seus psiquiatras, depois de ligações telefônicas ou de visitas ao consultório. Tentativas definitivas ou possíveis de *overdose*, estados de confusão inexplicáveis ou efeitos colaterais graves de medicamentos (como crise de hipertensão ou distonia aguda relacionadas ao IMAO) são exemplos justificados de indicações adequadas.

É importante que os psiquiatras lembrem-se que os médicos da SE podem conhecer menos sobre os efeitos farmacológicos dos medicamentos psiquiátricos do que eles, independentemente da esperança natural de que o médico da SE seja grande conhecedor e altamente qualificado. Por essa razão, a fim de assegurar que não haja falta de algum conhecimento importante, é prudente ligar para a SE antes de o paciente chegar e/ou depois de ter sido inicialmente avaliado. Muitos médicos nunca ouviram falar que a meperidina pode ser fatal quando adicionada a um IMAO. Alguns médicos que não sabem que os ADTs possuem efeitos como os da quinidina na condução cardíaca podem administrar esta última para tratar uma arritmia resultante de uma *overdose* de ADT. Nas SEs, é comum que um paciente com cefaléia grave devido a uma crise hipertensiva seja ignorado (i. e., deixado esperando) até que a cefaléia tenha passado por si só.

Quando um indivíduo está suficientemente doente para ser admitido em um hospital e seu psiquiatra conhece sua história de uso de benzodiazepínico, este deverá alertar a equipe médica para se preocupar com os sintomas de abstinência, como convulsões ou *delirium*. O médico da emergência também pode ficar tranqüilo por saber que as *overdoses* de ISRSs, antagonistas da serotonina₂ (5-HT₂), venlafaxina e bupropiona, são relativamente benignas. Em nossa experiência, testemunhamos a equipe da SE atenta e agradecida quando o psiquiatra responsável telefona e transmite informações clínicas e psicofarmacológicas.

REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000

Andrezina R, Josiassen RC, Marcus RN, et al: Intramuscular aripiprazole for the treatment of acute agitation in patients with schizophrenia or schizoaffective

disorder: a double-blind, placebo-controlled comparison with intramuscular haloperidol. *Psychopharmacology* (Berl) 188:281-292, 2006a

Andreuzina R, Marcus RN, Oren DA, et al: Intramuscular aripiprazole or haloperidol and transition to oral therapy in patients with agitation associated with schizophrenia: subanalysis of a double-blind study. *Curr Med Res Opin* 22:2209-2219, 2006b

Bazire S: MAOIs and narcotic analgesics (letter). *Br J Psychiatry* 151:701-710, 1987

Bongar B: *Suicide Guidelines for Assessment, Management and Treatment*. New York, Oxford University Press, 1992

Breier A, Wright P, Birkett M, et al: Intramuscular olanzapine: dose-related improvement in acutely agitated patients with schizophrenia. Presentation at the 154th annual meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans, May 5-10, 2001

Browne B, Linmer S: Monoamine oxidase inhibitors and narcotic analgesics: a critical review of the implications for treatment. *Br J Psychiatry* 151:210-212, 1987

Cole J: Drugs and seclusion and restraint. *McLean Hospital Journal* 10:37-53, 1985

Crome P: Antidepressant overdose. *Drugs* 23:431-461, 1982

Dubin WR, Field JA: Rapid tranquilization of the violent patient. *Am J Emerg Med* 7:313-319, 1989

Dubin W, Stolberg R: *Emergency Psychiatry for the House Officer*. New York, SP Medical & Scientific Books, 1981

Dubin WR, Waxman MH, Weiss KJ, et al: Rapid tranquilization: the efficacy of oral concentrate. *J Clin Psychiatry* 46:475-478, 1985

Fawcett J, Scheftner WA, Clark DC: Time related predictors of suicide. *Am J Psychiatry* 147:1189-1194, 1990

Goldberg RJ, Dubin WR, Fogel BS: Behavioral emergencies: assessment and psychopharmacologic management. *Clin Neuropharmacol* 12:233-248, 1989

Hillard JR (ed): *Manual of Clinical Emergency Psychiatry*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990

Hughes DH: Trends and treatment models in emergency psychiatry. *Hosp Community Psychiatry* 44:927-928, 1993

Hyman SE, Tesar GE: *Manual of Psychiatric Emergencies*, 3rd Edition. Boston, MA, Little, Brown, 1994

Lavoie FIV, Carter GL, Danzl DF, et al: Emergency department violence in United States teaching hospitals. *Ann Emerg Med* 17:1227-1232, 1988

Leung JM, Sands LP, Rico M, et al: Pilot clinical trial of gabapentin to decrease post-operative delirium in older patients. *Neurology* 67:1251-1253, 2006

Meehan KM, Zhang F, David SR, et al: A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 21:389-397, 2001

- Meehan KM, Wang H, David SR, et al: Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 26:494-504, 2002
- Moller HJ, Kissling W, Lang C, et al: Efficacy and side effects of haloperidol in psychotic patients: oral vs. intravenous administration. *Am J Psychiatry* 139:1571-1575, 1982
- Montgomery SA: Venlafaxine: a new dimension in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 54:119-124, 1993
- Munizza C, Furlan PM, d'Elia A, et al: Emergency psychiatry: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 374:1-51, 1993
- Puryear DA: Proposed standards in emergency psychiatry. *Hosp Community Psychiatry* 43:14-15, 1992
- Rubino A, Roskell N, Tennis P, et al: Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. *BMJ* December 12, 2006 [Epub ahead of print]
- Saklad SR, Ereshefsky L, Jann MW, et al: Usefulness of injectable and oral lorazepam in psychotic and developmentally disabled patients. Paper presented at the 138th annual meeting of the American Psychiatric Association, Dallas, TX, May 20-23, 1985
- Szuster RR, Schanbacher BL, McCann SC, et al: Underdiagnosis of psychoactive-substance-induced organic mental disorders in emergency psychiatry. *Am J Drug Alcohol Abuse* 16:319-327, 1990
- Weissberg MP: Emergency psychiatry: a critical educational omission (editorial). *Ann Intern Med* 114:246-247, 1991
- Wright P, Lindberg SR, Birkett M, et al: Intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in acute schizophrenia: antipsychotic efficacy and extrapyramidal safety during the first 24 hours of treatment. *Can J Psychiatry* 48:716-721, 2003

Farmacoterapia para os transtornos relacionados a substâncias

As terapias medicamentosas para os indivíduos com transtornos relacionados a substâncias, apesar de necessárias e benéficas, raramente são suficientes para curar a doença. Se drogas são bastante usadas por um paciente com depressão maior para reduzir a dor psíquica, por um indivíduo com mania manifestada como superatividade e hedonismo incontrolado, ou por uma pessoa com algum outro transtorno importante comórbido do Eixo I, a terapia medicamentosa apropriada para a condição psiquiátrica principal subjacente é de grande auxílio. Infelizmente, alguns pacientes com síndromes evidentes (p. ex., depressão, transtorno bipolar ou esquizofrenia) continuam a abusar de drogas mesmo que as síndromes estejam em remissão total ou parcial, embora outros demonstrem melhoras em ambas as condições com a terapia medicamentosa adequada.

Farmacoterapias específicas estão, entretanto, disponíveis para alguns aspectos da dependência química. Os medicamentos são eficazes na melhora dos sintomas de abstinência causados pela dependência física dos agentes sedativos ou opióides. A metadona ou o L- α -acetilmetadol (LAAM), como terapia de manutenção, têm ação prolongada, mais controlável, menos perigoso do que a heroína e podem ser administrados indefinidamente na tentativa de substituir essa substância. A naltrexona, um antagonista opióide, também pode ser administrado indefinidamente para evitar que o paciente fique eufórico com a heroína; além disso, observou-se que ela é eficaz na terapia de manutenção do alcoolismo. O dissulfiram (Antabuse) às vezes é usado no tratamento do alcoolismo crônico para assegurar que os pacientes fiquem desagradavelmente enjoados ao consumir álcool.

É óbvio que algumas classes de drogas não causam qualquer grau significativo de dependência física. Entre elas, citamos a *cannabis*, os inalantes e os alucinógenos (p. ex., dietilamina do ácido lisérgico [LSD] e mescalina). Os sintomas de abstinência também são raramente observados com o uso de fenciclidina (PCP). Essas substâncias podem ser subitamente descontinuadas, mesmo nos usuários pesados e frequentes. Assim, uma terapia medicamentosa que reduzisse ou cessasse o consumo desses agentes seria clinicamente eficaz. As síndromes de dependência química para as quais as farmacoterapias são, às vezes ou regularmente, efetivas envolvem estimulantes, opióides, sedativo-hipnóticos e álcool.

Uma grande quantidade de terapias medicamentosas interessantes, até mesmo promissoras, para vários transtornos relacionados a substâncias tem sido proposta e estudada, mas as abordagens básicas aprovadas e disponíveis variam muito pouco. A situação é emocionante, frustrante e, até mesmo, irritante. Entretanto, existe o consenso de que diversas intervenções psicossociais para os transtornos relacionados a substâncias, sobretudo a dependência de opióides, cocaína e álcool, são eficazes, provavelmente mais do que a maioria das farmacoterapias disponíveis ou mesmo potenciais. Também há a concordância de que as terapias medicamentosas devem ser usadas no contexto dos tratamentos psicossociais, incluindo os 12 passos e os aspectos terapêuticos compulsórios.

O único medicamento novo aprovado para o tratamento do alcoolismo em mais de uma década é o acamprosato (Campral). Ele foi aceito pela Food and Drug Administration (FDA) em 2004, mas é usado na Europa desde o início da década de 1990.

Com base nas evidências publicadas, a buprenorfina, um agonista-antagonista opióide misto, parece ser eficaz tanto na desintoxicação de opióide quanto como terapia de manutenção potencialmente superior à metadona, sobretudo se for usada sem todas as complicações legais relacionadas à metadona e ao LAAM. A buprenorfina foi aprovada para a terapia de manutenção da dependência de opióides em 2002. Atualmente, está disponível em comprimidos de absorção sublingual, de 2 e 8 mg (Subutex), e na fórmula injetável (Buprenex). Ela também está disponível em combinação com a naloxona (Suboxone) em comprimidos de absorção sublingual (2 mg de buprenorfina/0,5 mg de naloxona e 8 mg de buprenorfina/2 mg de naloxona).

Uma série de farmacoterapias (p. ex., antidepressivos tricíclicos [ADTs]) foi considerada melhor do que o placebo no tratamento de cocaínômanos em estudos controlados recentes, mas não foi eficaz em muitos outros estudos similares. Medicamentos antigos em novas embalagens (p. ex., dissulfiram para o abuso de cocaína) e abordagens total-

mente inovadoras (p. ex., antibióticos contra a cocaína) ainda aguardam um ensejo para entrar em cena.

A única outra vantagem relativamente sólida da farmacoterapia dos transtornos relacionados a substâncias reside um pouco nos estudos bem controlados, que demonstram que os pacientes com tais condições e com depressão maior podem se beneficiar de antidepressivos-padrão sem precisar primeiro abster-se por completo da substância.

SCREENING TOXICOLÓGICO

Uma variedade de exames sensíveis está disponível para monitorar e testar o uso de substâncias ilícitas. Os mais comuns são as triagens para substâncias na urina, que avaliam o “NIDA 5”, que são as cinco classes de drogas normalmente examinadas nos programas federais: canabinóides, opióides, cocaína, anfetamina e PCP. Muitos laboratórios também estão equipados para avaliar benzodiazepínicos, barbitúricos, alucinógenos e inalantes.

As triagens para substâncias na urina são os testes menos intrusivos, financeiramente razoáveis e, em geral, confiáveis. O custo para os testes no consultório varia de US\$ 5,00 a US\$ 50,00. As triagens para substâncias na urina podem ser influenciadas pela abstinência antes do teste, pois primariamente detectam drogas ingeridas nos sete dias anteriores ao exame. Entretanto, tanto o uso crônico de maconha, de até 12 semanas antes de uma triagem para substâncias na urina, como o único uso poucos dias antes do teste podem ser detectados. Geralmente, os testes da saliva são processados em um laboratório e tendem a ser mais caros (US\$ 20,00 a US\$ 100,00) do que as triagens para substâncias na urina. Os testes da saliva são capazes de detectar um uso bem recente (de uma hora atrás), que pode não ser notado no teste da urina. Assim como os testes da urina, eles primariamente detectam as drogas que foram usadas nos últimos três dias. As triagens sanguíneas são as avaliações mais sensíveis e mais caras. Para a maioria das substâncias, um teste sérico é o melhor para a detecção do uso da droga nos 3 a 7 dias anteriores. Outros tipos de testes incluem exames do cabelo, que podem identificar muitas substâncias usadas nos últimos 90 dias, e os exames de adesivos ou do suor, estes, todavia, não são muito precisos nem convenientes. Na maioria dos consultórios, a triagem para substâncias na urina oferece a melhor combinação de conveniência, custo e confiança.

ESTIMULANTES

Os estimulantes, incluindo a cocaína, a anfetamina e suas várias formas, estão entre as drogas mais comumente usadas de modo abusivo nos EUA. O National Institute on Drug Abuse (NIDA) estima que, pelo menos, 1 a 2% da população atual abuse da cocaína, mas as taxas de abuso de anfetamina são mais baixas. A *overdose* ou o abuso de estimulante representa uma razão bastante comum de visitas à SE e hospitalização. Quando um dependente de estimulantes é hospitalizado, o consumo da substância deve ser interrompido abruptamente. Nenhuma redução para abstinência é necessária. Os pacientes que consomem estimulantes em grandes quantidades (p. ex., mais de 50 mg de D-anfetamina ou várias doses de cocaína por dia) em geral apresentam a síndrome de abstinência, consistindo em depressão, fadiga, hiperfagia e hipersonia. Nas pessoas instáveis, essa depressão de rebote pode atingir proporções clínicas consideráveis por alguns dias e pode persistir por semanas, normalmente de uma forma menos grave.

Uma série de substâncias, principalmente medicamentos dopaminérgicos ou noradrenérgicos (desipramina, amantadina, bromocriptina, bupropiona) e a fluoxetina, tem sido testada na abstinência de cocaína ou como possível tratamento de longo prazo, mas sem efeito consistente. A imipramina, a desipramina e a venlafaxina demonstram “resultados promissores” na abordagem terapêutica de cocainômanos, reduzindo os sintomas depressivos e o uso da cocaína, mas o valor integral desses estudos controlados, mas preliminares, não se constitui ainda em uma orientação clara e válida para o uso de tais medicamentos nos indivíduos com depressão maior que consomem cocaína.

A carbamazepina tem sido empregada sem sucesso na tentativa de reduzir a estimulação cerebral causada pela cocaína. Os bloqueadores do canal de cálcio têm sido usados como uma forma de melhorar o fluxo sanguíneo no cérebro dos cocainômanos, todavia esse trabalho está apenas nas fases preliminares.

O dissulfiram (Antabuse) voltou a ser empregado, depois de seu uso ter sido reduzido no tratamento do alcoolismo crônico, em virtude de inibir a dopamina- β -hidroxilase, elevando os níveis da cocaína e da dopamina no cérebro. Imaginava-se que esse efeito faria apenas com que a cocaína deixasse o usuário mais “doidão” e por mais tempo, mas o dissulfiram parece aumentar a ansiedade, a paranóia e a disforia quando a cocaína é ingerida. Vários pequenos estudos mostram a redução no uso da cocaína, talvez secundária ao medo do indivíduo de usar o álcool para

modular a agitação induzida pela droga. Em um estudo, a redução no uso de cocaína no grupo do dissulfiram ocorreu até mesmo nos pacientes que haviam desistido anteriormente do consumo de álcool (Petrakis et al., 2000). A dosagem do dissulfiram usada parece ser de 250 mg/dia. Não está muito claro o quanto essa terapia é segura em um período de tratamento longo, se os pacientes consumirem álcool apesar dos avisos e das reações graves.

Outras abordagens de pesquisas incluem o ecopipam, um bloqueador do receptor da dopamina₁, e a citicolina, anteriormente usada no tratamento dos distúrbios neurológicos para reparar as membranas celulares lesionadas. Até a aspirina tem sido usada para evitar a agregação plaquetária e melhorar o fluxo sanguíneo no cérebro e, em um estudo, para restaurar a função neuropsicológica (O'Leary e Weiss, 2000).

Conforme observado anteriormente, uma “vacina” contra a cocaína – um antibiótico grande que se liga à droga nos fluidos corporais – está sendo desenvolvida. As experiências em modelo animal sugerem que essa estratégia será promissora.

Essas potenciais abordagens devem ser combinadas com psicoterapias apropriadas focadas na adicção (Najavits e Weiss, 1994).

O abuso de anfetamina e o advento algo recente da inalação de D-metanfetamina (“cristais”) na forma de *crack* não estimularam qualquer nova farmacoterapia – nem conceitualmente tampouco empiricamente – ainda que tratamentos eficazes para o uso da cocaína fossem efetivos de certa forma para uso “acelerado”.

A questão do abuso pode ser um problema com estimulantes de prescrição médica. Se o paciente possui depressão clínica que responde apenas a estimulantes ou evidente transtorno de déficit de atenção/hiperatividade de adulto e ingere doses moderadas de forma estável, para produzir o funcionamento social responsável, o uso da substância pode ser terapêuticamente eficaz (ver Capítulo 8). Se o indivíduo usa estimulantes em grandes doses com o objetivo de atingir a euforia ou leva a dosagem até o ponto de desenvolvimento de paranóia ou outros sintomas graves, a prescrição desses agentes é obviamente contra-indicada.

OPIÓIDES

Desintoxicação

Os opióides incluem a heroína, o narcótico mais comum das ruas, e suas variantes. Além disso, essa extensa classe abrange os agentes terapêuticos normalmente usados, como a morfina, a codeína, a metadona e outros

analgésicos narcóticos. Os sintomas de abstinência podem iniciar nas primeiras seis horas após a última dose de heroína ou outro opióide de curta duração. Entre os sintomas de abstinência estão a ansiedade, a insônia, os bocejos, a transpiração e a rinorréia, seguidos de dilatação da pupila, tremores, piloereção, arrepios, anorexia e espasmos musculares. No dia seguinte ao da última dose, a pulsação, a pressão arterial, a respiração e a temperatura podem sofrer elevação, além disso podem ocorrer diarreia, náuseas e vômitos. A síndrome atinge o pico em 2 a 3 dias e desaparece em cerca de 10 dias, embora as queixas leves variáveis possam persistir por semanas.

Como boa parte da heroína vendida nas ruas pode ser bastante fraca, é provável que alguns usuários não desenvolvam a dependência física verdadeira. Além disso, tanto os usuários de rua quanto os que têm prescrição médica para opióides, com ou sem dependência física verdadeira, geralmente, de forma consciente ou não, exageram no desconforto da abstinência, no esforço de obter mais medicamento opióide do médico. Por essas razões, o tratamento medicamentoso da síndrome de abstinência deve ser fundamentado nos sinais objetivos de abstinência de opióide, não nas queixas subjetivas. Esses sinais estão relacionados na Tabela 11.1.

A metadona, um opióide de ação prolongada, é usada para tratar a abstinência por causa da sua farmacocinética superior (uma meia-vida longa). Um medicamento de ação rápida, como a morfina, deve ser administrado a cada poucas horas para bloquear a abstinência, considerando que a metadona realiza esse bloqueio quando consumida apenas duas vezes ao dia. A dose inicial da metadona deve ser de 10 mg via oral, na fórmula líquida ou com os comprimidos triturados, para que o paciente não possa saber aquela dosagem nem as subseqüentes durante a desintoxicação. O paciente deve ser avaliado a cada quatro horas, e um adicional de 10 mg de metadona deve ser administrado se, pelo menos, dois dos quatro critérios da Tabela 11.1 forem satisfeitos. Exceto no caso de retirada da terapia de manutenção com alta dose de metadona, não mais que 40 mg do fármaco devem ser necessários nas primeiras 24 horas.

A dosagem total de metadona administrada nas primeiras 24 horas deve ser considerada para a dose de estabilização. Esta é administrada no dia seguinte, dividida em duas doses (p. ex., 15 mg às 8h e às 20h) na forma líquida ou de comprimido triturado. A dose deve ser ingerida sob observação direta de um membro da equipe para evitar manobra ilícita. A dose de estabilização deve ser reduzida em 5 mg/dia até que o paciente esteja completamente abstinente. Um indivíduo fisicamente dependente de agentes sedativos e opióides deve continuar a receber a dose de

Tabela 11.1**Sinais objetivos de abstinência de opióides**

-
1. Pulso de 10 bpm ou mais acima da linha basal ou mais de 90 bpm se não houver história de taquicardia e a linha basal for desconhecida (linha basal: sinais vitais uma hora após receber 10 mg de metadona).
 2. Pressão arterial sistólica de 10 mmHg ou mais acima da linha basal ou maior que 160/95 mmHg nos pacientes não-hipertensos.
 3. Pupilas dilatadas.
 4. Piloereção, sudorese, rinorréia ou lacrimejamento.
-

estabilização de metadona, sem redução, até que esteja abstinente por completo do medicamento sedativo.

Uma abordagem farmacológica alternativa para conduzir a abstinência de opióide tem sido usada nos últimos anos em alguns centros. Ela envolve o uso da clonidina, medicamento antidepressivo não-opióide, que é principalmente um agonista α_2 -adrenérgico. Ela pode eliminar os sintomas objetivos e subjetivos da abstinência do opióide. Ao iniciar o tratamento com clonidina, é importante seguir o método de Kleber e colaboradores (1995): uma dose inicial de 0,1 mg de clonidina deve ser administrada para avaliar a tolerância do paciente a essa abordagem. Os efeitos adversos comuns são hipotensão, tontura, sedação e boca seca. Se a dose inicial for bem tolerada pelo paciente, as doses de 0,1 a 0,2 mg a cada oito horas poderão ser administradas durante as fases iniciais da abstinência de opióide, com aumentos de até 0,2 a 0,4 mg a cada oito horas, depois de 2 ou 3 dias. A pressão arterial deve ser verificada antes de cada dose, e a dose não deve ser administrada se a pressão estiver abaixo de 85/55 mmHg. A melhora dos sintomas de abstinência atinge o pico em 2 a 3 horas depois de cada dose. A clonidina não evita satisfatoriamente as dores musculares, a irritabilidade e a insônia.

Em um estudo sobre o uso da clonidina na desintoxicação de pacientes internados sob retirada da metadona de manutenção, uma dosagem média de aproximadamente 1 mg/dia de clonidina foi necessária para os primeiros oito dias. Em outro estudo empregando a clonidina na desintoxicação de pacientes ambulatoriais, o medicamento foi iniciado com 0,1 mg a cada 4 a 6 horas, conforme a necessidade, e a dose foi aumentada para 0,2 mg a cada 4 a 6 horas, com a dosagem máxima de 1,2 mg/dia (a dose total máxima diária média foi de 0,8 mg). Algumas variações dessas estratégias de dosagem poderão ser usadas se um programa de desintoxicação de metadona for evitado.

Os médicos interessados em usar essa abordagem devem ler cuidadosamente o artigo de Kosten e colaboradores (1989) ou consultar um programa local, no qual tal estratégia esteja sendo empregada de forma ativa.

O uso de clonidina em pacientes ambulatoriais para desintoxicação de opióide, de modo geral, tem apresentado menos sucesso do que aquele habitual nos estudos com indivíduos internados. A clonidina (Catapres) está disponível em comprimidos de 0,1, 0,2 e 0,3 mg, bem como em adesivos transdérmicos que podem ser administrados semanalmente.

Três desenvolvimentos interligados estão ocorrendo na área da desintoxicação de opióides. Um é de pesquisa e, às vezes, de rotina do uso *off-label* da buprenorfina, agonista-antagonista opióide misto, em vez do emprego da metadona para acelerar o processo de desintoxicação (Umbricht et al., 1999). O outro, às vezes combinado com buprenorfina ou com anestesia, é o uso de antagonistas opióides, naltrexona ou naloxona, para precipitar de forma rápida a abstinência grave de curta duração, deixando o paciente não mais dependente fisicamente (ou tendo tolerância) de opióides depois de 1 ou 2 dias. O terceiro é, naturalmente, o uso de ambulatório ou hospital-dia para empregar fórmulas antigas ou mais novas de retirada com o menor custo.

A retirada assistida com buprenorfina e a retirada rápida com antagonista são procedimentos que só podem ser realizados em uma unidade especializada de tratamento.

Terapia de manutenção

Por muitos anos, a terapia de manutenção com metadona esteve disponível nas áreas urbanas importantes, em clínicas especialmente licenciadas, como uma abordagem de substituição para heroína ou outros opióides ilícitos em adictos que falharam em permanecer abstinentes depois da desintoxicação. Os ajustes na dose variam de programa para programa; as altas dosagens, de até 80 mg/dia, são usadas em algumas clínicas, e agora tem sido demonstrado repetidamente que uma dosagem de 60 mg/dia produz resultados muito melhores a longo prazo do que as dosagens de manutenção mais baixas.

Normalmente, os pacientes recebem o medicamento uma vez ao dia na clínica sob supervisão direta e verificação de suas amostras de urina para uso de outras substâncias ilícitas. Se o paciente está abstinente e, de modo geral, evoluindo bem, é comum que lhe seja permitido ingerir a dose em casa, de forma que ele receba a dose de metadona na clínica apenas no outro dia. Geralmente, o fármaco é preparado em uma bebida de frutas para evitar o uso intravenoso inadequado da dose no dia alter-

nado, em que a ingestão é feita em casa. Embora esse regime pareça oferecer uma alternativa popular e eficaz para adictos em opióides, os pacientes freqüentemente abandonam os programas de manutenção com metadona depois de semanas ou meses.

Com o passar dos anos, ficou mais claro que o objetivo da manutenção com metadona e dos programas relacionados não é desacostumar totalmente, de forma gradual, o paciente da substância em semanas ou meses, mas estabilizá-lo de modo que possa melhorar sua adaptação psicossocial ou, pelo menos, não ter de recorrer à atividade criminosa para obter a heroína. Concomitantemente, a “sujeira” nas amostras de urina demonstra que o paciente está usando outras substâncias suscetíveis ao abuso, o que exige que seja orientado, mas não é uma razão para suspender o programa com metadona.

O LAAM possui uma ação mais prolongada do que a metadona e é eficaz mesmo se administrado apenas três vezes na semana. Essa característica elimina as visitas diárias às clínicas e a potencial manobra ilícita do uso da dose em casa. O LAAM foi aprovado pela FDA para o tratamento da dependência de opióides em 1993, mas ele ainda não é amplamente empregado.

A metadona e o LAAM foram concebidos para prevenir os sintomas de abstinência e abolir o desejo por opióides nos adictos em heroína. Presume-se que esses dois agentes produzam um nível de tolerância tão alto para opióides que a auto-administração da heroína ou de outras substâncias, do tipo morfina, não causa mais euforia.

A metadona de manutenção é um estabilizador para adictos em alguns opióides, mas não elimina completamente o comportamento doentio causado pela droga; os pacientes dos programas de metadona geralmente continuam a ter problemas de abuso de outras substâncias, sobretudo o álcool e a cocaína. A terapia de manutenção, mesmo junto com bons programas de apoio, não resolve os múltiplos problemas de muitos usuários de heroína.

A metadona de manutenção é uma modalidade especializada em que os psiquiatras não podem estar envolvidos em práticas ordinárias. Consideremos o empenho do psiquiatra envolvido no cuidado de um paciente dependente de opióide que está doente, ou diz estar, na admissão em um programa de desintoxicação cuja data para ingresso ainda esteja vários dias distante. O que o médico pode ou deve fazer? É ilegal prescrever opióides para sustentar uma adicção. O melhor é consultar a equipe do programa de desintoxicação sobre como proceder. Entendemos que os regulamentos da Drug Enforcement Administration (DEA) permitem que um médico conceda doses diárias de um opióide, até três dias sucessivos,

para evitar a abstinência aguda, enquanto espera a admissão solicitada para a desintoxicação. Além do mais, os médicos podem providenciar tratamento de manutenção para um adicto “que é hospitalizado por conta de condições clínicas diferentes da adicção, requerendo manutenção temporária durante o período crítico da sua hospitalização, ou cujo envolvimento em um programa aprovado está sendo verificado” (AHFS Drug Information, 2003, p. 2.040). Os médicos devem consultar o escritório local da DEA antes de assumir tal compromisso. É ilegal prescrever opióides por períodos prolongados, exceto em uma clínica do programa com metadona, quando o paciente apresenta dor crônica legítima em grau significativo. Antes de envolver-se em tal situação, o médico deve, com certeza, consultar um especialista em dores ou encaminhar o paciente para uma clínica da dor.

Outro tratamento de manutenção disponível é o antagonista opióide naltrexona (ReVia). Esse medicamento é similar à naloxona (Narcan), o antagonista opióide que tem sido avaliado para o tratamento da *overdose* de opióide. Entretanto, a naltrexona apresenta uma ação muito mais prolongada e está disponível na fórmula oral. Ambos os medicamentos podem, teoricamente, ser administrados por via oral em grandes doses diárias, para criar um bloqueio crônico dos receptores de opióides, o que bloqueia de fato os efeitos eufóricos da heroína ou de outras substâncias do tipo morfina. A naloxona oral é muito fraca, de ação curta, para ser eficaz. A naltrexona é adequada para o objetivo, mas é menos popular com os adictos em opióides do que a metadona. No entanto, agora que a naltrexona está disponível, talvez possa ser empregada no tratamento de manutenção de longo prazo de alguns adictos em opióides, especialmente aqueles que estiverem altamente motivados. É claro que o problema da naltrexona é a facilidade com que se pode tirar vantagem dela, como acontece com o dissulfiram. Um adicto em opióide precisa apenas manter a dose de naltrexona por 2 ou 3 dias e depois injetar a heroína para experimentar os efeitos totais da droga. A naltrexona ainda é um medicamento a ser usado principalmente em programas especiais e não pelos psiquiatras em geral, exceto se forem solicitados a cuidar de um paciente que já está estabilizado por ter recebido naltrexona em um programa especializado. A dosagem usual de naltrexona para o tratamento de manutenção da dependência de opióides é de 50 mg/dia. Ela pode ser administrada três vezes na semana (100, 100 e depois 150 mg), mas os efeitos gastrointestinais são comuns nesse regime.

A buprenorfina (Subutex; Suboxone [buprenorfina e naloxona]), um agonista-antagonista misto, foi aprovada pela FDA em 2002 como alternativa para a metadona na terapia de manutenção da dependência

de opióides. O medicamento é regularmente administrado em dosagens de 6 a 20 mg/dia, com uma dosagem-alvo em torno de 16 mg/dia. A buprenorfina é administrada sublingualmente para evitar a destruição excessiva do fármaco no fígado, o que ocorre se ele for ingerido como uma pílula comum. Essa fórmula sublingual, que é considerada o analgésico mais amplamente usado em muitos países da Europa, foi classificada pela DEA na escala III.

A buprenorfina é um bom analgésico, como são muitos outros opióides e agonistas-antagonistas mistos (p. ex., a pentazocina). No entanto, quando a buprenorfina foi testada para probabilidade de abuso em humanos, por Jasinski e colaboradores (1978) no NIDA's Addiction Research Center, provou ser bem tolerada e induzir uma dependência e sintomas de abstinência muito leves, mesmo depois da administração prolongada de altas doses.

A buprenorfina pode substituir outros opióides e bloquear a euforia induzida por eles. Os testes realizados por várias semanas com dependentes de opióides sugeriram que o medicamento é muito mais agradável para os pacientes do que a naltrexona, talvez por causa do efeito eufórico leve do original. Ela reduz o uso da droga ilícita, conforme mensurado pelas triagens na urina, de forma tão eficaz quanto a metadona – não completamente, mas de forma substancial. Estudos da buprenorfina na retirada de opióides sugerem que ela é equivalente na eficácia à metadona e superior a outros medicamentos, como a clonidina (Janiri et al., 1994).

A abstinência da buprenorfina de manutenção é muito mais fácil do que a da metadona. Nos EUA, o medicamento já está nas farmácias, em frascos. Ela pode se tornar a primeira terapia de manutenção sensatamente satisfatória para usuários crônicos de opióides, que poderão receber a prescrição nos hospitais comuns, nas clínicas e nos consultórios dos médicos. Essa disponibilidade evitaria a situação negativa das clínicas de metadona: o agrupamento de muitos usuários em uma clínica com a possibilidade de influenciarem uns aos outros à adicção.

Outra alteração no processo está em nossa atitude em relação ao tratamento da depressão nos usuários de metadona e outras substâncias. Em um estudo realizado por Nunes e colaboradores (1998), a imipramina foi superior ao placebo na redução do transtorno em pacientes mantidos com metadona e com depressão maior primária coexistente. Também foi observada alguma diminuição concomitante no uso da droga.

Qualquer médico que use medicamentos psiquiátricos para tratar transtornos do Eixo I nos pacientes de clínicas de metadona deve estar ciente das potenciais interações medicamentosas. A carbamazepina, mas

não o ácido valpróico ou o lítio, aumenta o metabolismo hepático e reduz os níveis sanguíneos da metadona, justificando, talvez, o aumento na sua dose diária. A fluvoxamina, entretanto, bloqueia o metabolismo da metadona e eleva o nível sanguíneo (que cairá novamente se a primeira for descontinuada).

Em geral, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) ou outros antidepressivos mais novos, que podem ser administrados uma vez ao dia e não precisam de muitos ajustes de dosagem, são mais fáceis para os pacientes com depressão e transtorno relacionado ao uso de substâncias. Com outros agentes, esses indivíduos são plausíveis de serem menos condescendentes e não experimentarem melhora ou de elevarem as suas dosagens unilateralmente e induzirem a toxicidade. Um de nós presenciou essa situação com um paciente ambulatorial que ficou delirante cinco dias depois de receber amitriptilina, pois, em virtude de a dosagem prescrita (50 mg) não ter produzido alívio rápido, ele ingeriu 500 mg/dia.

SEDATIVOS E HIPNÓTICOS

Desintoxicação

Ao longo dos últimos 50 anos, o problema da adicção de sedativo (dependência física e psicológica) deixou de ser quase completamente um abuso de barbitúricos de curta ação ou intermediária (p. ex., amobarbital, pentobarbital, secobarbital) para ser um abuso de hipnóticos mais novos (glutetimida, metaqualona) e, mais recentemente, benzodiazepínicos (p. ex., diazepam, alprazolam). Todos esses agentes (e o álcool) produzem tolerância cruzada – isto é, sintomas físicos de abstinência em um paciente que é dependente de qualquer um desses fármacos e que pode ser aliviado por uma dose adequada do outro medicamento. O tempo de curso dos sintomas de abstinência difere com as meias-vidas de cada medicamento envolvido, sendo que o processo inicia dentro de 12 a 16 horas após a última dose de um agente de curta ação (p. ex., amobarbital, alprazolam) e talvez 2 a 5 dias após a última dose de diazepam.

Os sintomas iniciais de abstinência incluem ansiedade, inquietação, agitação, náuseas, vômitos e fadiga. Depois, surge a fraqueza, geralmente com cólicas abdominais, além de taquicardia, hipotensão postural, hiper-reflexia e tremor latente geral. Podem ocorrer também insônia e pesadelos. Os sintomas do pico, incluindo convulsões do tipo grande mal em alguns exemplos, manifestam-se em cerca de 1 a 3 dias após a última dose de medicamentos de curta ação (amobarbital, lorazepam, alprazo-

lam) e 5 a 10 dias após a última dose de fármacos de ação prolongada (diazepam e clorazepato). Dos pacientes que tiveram convulsões, cerca da metade desenvolveu *delirium* com desorientação, ansiedade e alucinações visuais. Mesmo sem convulsões, os indivíduos em abstinência de benzodiazepínicos podem ficar levemente confusos, perceber luzes como sendo muito brilhantes e sons muito altos, tornar-se levemente paranóicos e sentir-se despersonalizados.

A abstinência de sedativos, especialmente barbitúricos, pode ser fatal uma vez que tenha progredido para o *delirium* e não seja prontamente reversível. Por essa razão, a abstinência da dependência do sedativo deve ser considerada uma emergência médica, e os pacientes em processo de retirada apresentados devem ser tratados como emergenciais. As síndromes de abstinência de benzodiazepínicos podem ser menos graves. Já os sintomas de abstinência de opióides são raramente ameaçadores à vida e sempre reversíveis se um opióide for administrado.

Atualmente, existem regimes que usam um sedativo de ação prolongada, como o fenobarbital, o clordiazepóxido ou o diazepam, para melhorar a abstinência de sedativos. Nos anos anteriores, o regime mais comumente recomendado envolvia o uso do barbitúrico de ação curta pentobarbital (Nembutal), para estabelecer o grau de dependência e depois converter o paciente para o fenobarbital, de ação prolongada, para a real fase de desintoxicação. Esse regime, *teste de tolerância ao pentobarbital* (ver próxima seção), hoje é raramente empregado; o regime favorito é o tratamento de dependência de sedativo com o uso e doses progressivamente menores de um benzodiazepínico de ação prolongada.

Teste de tolerância ao pentobarbital

Uma vez que o paciente não está mais sedado ou intoxicado e apresenta sintomas iniciais de abstinência, o pentobarbital de 200 mg oral deve ser administrado, e o paciente deve ser observado por uma hora para sinais de intoxicação por sedativo. Se o indivíduo estiver acordado nesse ponto, é provável que nenhuma desintoxicação seja necessária, porque ele já não demonstra tolerância à substância. Um paciente que apresenta nistagmo, fala pastosa, ataxia ou sedação uma hora após a dose inicial de 200 mg provavelmente tem ingerido menos do que o equivalente a 800 mg de pentobarbital ao dia. Esse paciente pode ser estabilizado em 100 a 200 mg de pentobarbital a cada seis horas, dependendo do grau de sedação induzido pela dose-teste inicial de 200 mg.

O paciente que não apresenta resposta à dose-teste inicial de 200 mg requer mais de 800 mg/dia. Na determinação da dose necessária, o

paciente deve receber 100 mg a cada duas horas, até que demonstre sinais de intoxicação (sedação) ou até a dose total de 500 mg de pentobarbital em seis horas. A dose total dada nas primeiras seis horas (300 a 500 mg) é a necessária para seis horas, e essa dose pode ser fornecida a cada seis horas e gradualmente reduzida em 100 mg/dia.

Entretanto, é melhor calcular a necessidade inicial das 24 horas (quatro vezes a dose inicial de seis horas) e convertê-la para fenobarbital de 30 mg para cada 100 mg de pentobarbital (p. ex., 300 mg/dia de fenobarbital para 1.000 mg/dia de pentobarbital). A dose diária de fenobarbital necessária deve ser dividida em três partes e administrada a cada oito horas pelas primeiras 48 horas. Depois de dois dias, a dose de fenobarbital deve ser reduzida em 30 mg/dia até que o paciente esteja totalmente abstinente. Se o paciente ficar supersedado com a dose calculada, ela poderá ser levemente reduzida; em face à continuidade dos sinais objetivos de abstinência, ela poderá ser aumentada também de forma modesta.

Esse programa deve ser usado em pacientes-padrão de abuso de sedativos, que estejam consumindo doses suficientemente grandes para levá-lo a freqüentes intoxicações por sedativo, com conseqüências comportamentais (p. ex., quedas, ataxia, brigas, perda do emprego, acidentes automobilísticos), ou em indivíduos que combinam doses moderadas de um benzodiazepínico prescrito (p. ex., 30 mg/dia de diazepam) com o consumo excessivo de álcool.

BENZODIAZEPÍNICOS

Para o paciente psiquiátrico mais comum, que provavelmente se tornou dependente físico de um benzodiazepínico prescrito ingerido em doses moderadas por mais de um ano, a dose de benzodiazepínico pode ser reduzida de forma gradual, enquanto é tratado de forma ambulatorial, caso possa tolerar esse programa. Existem relatos de que, nos indivíduos com pânico e que responderam a dosagens relativamente elevadas (p. ex., 6 mg/dia) de alprazolam, a redução da dosagem na proporção de 0,5 mg por semana até 2 mg/dia em geral é bem tolerada. Outras diminuições abaixo de 2 mg/dia nessa proporção para descontinuação causam desconforto considerável no paciente. Com 2 mg/dia ou menos, uma redução mais gradual – 0,25 mg/dia semanalmente – é recomendada.

Uma troca de benzodiazepínico de curta ação, como lorazepam ou alprazolam, para um de ação prolongada, como clonazepam, pode ser tentada se a redução do medicamento de curta ação ocasionar sintomas desconfortáveis. Na presença desses sintomas, não está claro se a descon-

tinuação rápida em indivíduos hospitalizados é necessária, mas essa abordagem parece regular se a abstinência do paciente ambulatorial for insatisfatoriamente tolerada. Pode ser que a descontinuação lenta, por semanas, produza mais desconforto do que produziria um regime rápido, sistemático, no paciente internado. Mesmo com abstinência sistemática do paciente internado, entretanto, existe um risco significativo de recaída. Um estudo realizado por Joughin e colaboradores (1991) revelou que a maioria dos pacientes internados com dependência de longo prazo de benzodiazepínico não se sente bem mesmo depois da desintoxicação bem-sucedida. Apenas 38% dos sujeitos estudados apresentaram resultado satisfatório em seis meses de acompanhamento, e muitos tiveram recaída ou outras complicações, incluindo o suicídio. Os idosos e pacientes com sintomas depressivos concomitantes apresentaram um resultado particularmente insatisfatório. Os autores concluíram que para alguns indivíduos, a terapia de manutenção com benzodiazepínico pode ser preferível à abstinência.

Herman e colaboradores (1987) relataram bons resultados na troca de alprazolam para clonazepam. Eles substituíram abruptamente cada 2 mg de alprazolam por 1 mg de clonazepam e permitiram aos pacientes doses extras de alprazolam conforme a necessidade durante a primeira semana em que estavam recebendo clonazepam. Os pacientes estabilizados com clonazepam puderam depois ser retirados mais facilmente do agente de ação prolongada. Estudos em modelo animal (Galpern et al., 1991) sugeriram que é provável que o clonazepam apresente risco de dependência e problemas de tolerância similares àqueles de outros benzodiazepínicos, mas que sua meia-vida prolongada pode tornar a abstinência mais suave. Por isso, observamos pacientes que apresentaram dificuldade na retirada do clonazepam.

A carbamazepina também é usada, com resultados mistos, para facilitar a retirada de alprazolam e outros benzodiazepínicos de curta ação. Os pacientes que receberam doses de 200 a 800 mg/dia, iniciadas antes da redução do benzodiazepínico, apresentaram abstinência mais prolongada após a redução e depois foram tratados concomitantemente com placebo (Schweizer et al., 1991). Da mesma forma, os idosos que falharam em responder a reduções anteriores de alprazolam foram capazes de obter sucesso quando a diminuição foi iniciada com o uso da carbamazepina (Swantek et al., 1991). No entanto, é difícil demonstrar que a abstinência é um pouco menos grave nos pacientes usando carbamazepina como coadjuvante na abstinência do benzodiazepínico, e nem todos os estudos encontraram um efeito significativo para esse regime. É importante manter em mente que a carbamazepina pode induzir o citocromo

P450 3A3/4 e outras enzimas do citocromo P450 no fígado, reduzindo os níveis sanguíneos de alprazolam e intensificando os sintomas de abstinência. Alguns médicos utilizam o valproato.

Outro fato que merece atenção é que os sintomas de abstinência do benzodiazepínico devem ser verificados mais cuidadosamente nos pacientes que foram admitidos nos hospitais psiquiátricos, e cujo medicamento sedativo benzodiazepínico foi abruptamente interrompido. Poucos pacientes parecem tornar-se totalmente desconfortáveis e apresentam os sintomas tradicionais de abstinência após a descontinuação das dosagens baixas, como 5 mg/dia de diazepam ou 30 mg/dia de flurazepam, se estas foram consumidas regularmente por muitos anos. Os sintomas de abstinência nesses indivíduos podem durar semanas. Os médicos, às vezes, não se dão conta de que a abstinência de sedativo possa estar ocorrendo quando um paciente esquizofrênico ou depressivo começa a ficar mais agitado, e também podem ser surpreendidos quando o paciente manifesta de forma súbita uma convulsão do tipo grande mal.

Existe uma questão importante: os pacientes ambulatoriais recebendo terapia regular de longo prazo com benzodiazepínicos para a ansiedade – ou seja, clonazepam 0,5 mg três vezes ao dia e 1 mg na hora de dormir – precisam ter o fármaco vigorosamente reduzido independentemente das suas objeções. Se possuem história de transtorno relacionado a substâncias e estão estáveis por meses ou mesmo anos usando essa dose, o uso crônico do agente prescrito deixa-os em risco significativo de recaída do abuso grave de substâncias? Os médicos que vêem os pacientes psiquiátricos ambulatoriais “normalmente” afastados dos programas especializados de abuso de substâncias às vezes não conhecem a história dessa condição em seus pacientes. Realmente, os médicos que tratam indivíduos com transtornos relacionados a substâncias graves ficam geralmente horrorizados se forem fornecidos benzodiazepínicos de manutenção para o transtorno de ansiedade crônica aos pacientes.

A literatura publicada é mista. Geralmente, a opinião dos especialistas é contra o uso de benzodiazepínicos nos pacientes com transtornos relacionados a substâncias, mas não há relatos clínicos sobre os efeitos adversos dessa prescrição. Com base nas conjecturas e na experiência dos residentes supervisores do tratamento desses pacientes, supomos que logo após a desintoxicação de álcool, sedativo ou qualquer outra droga, os pacientes podem apresentar um risco mais elevado para abusar de substâncias novamente se forem prescritos benzodiazepínicos. Em momento posterior, eles podem usar esses medicamentos sedativos com benefícios.

É provável que alguns pacientes com transtornos relacionados a substâncias apresentem transtornos de ansiedade tão graves que recairão rapidamente no consumo de qualquer droga disponível para aliviar seu desconforto; alguns desses indivíduos podem se sentir melhor com sedativos prescritos bem monitorados do que com substâncias ilícitas (Mueller et al., 1996). Qualquer médico prescrevendo regularmente benzodiazepínicos de manutenção para um grande número de pacientes com transtornos relacionados a substâncias precisa documentar as razões da sua prescrição, em detalhes, em cada caso, e fazer uma consultoria externa para evitar acusações de prática fora do padrão.

ÁLCOOL

O álcool etílico é uma substância sedativa de curta ação que produz sintomas de abstinência similares àqueles causados pelos barbitúricos. Os sintomas e sinais de abstinência são os mesmos descritos em “Desintoxicação”, subseção de “Sedativos e hipnóticos”, neste capítulo, com a advertência de que os alcoolistas podem ser dependentes físicos muito leves, mas com adição de álcool por outras razões, subnutrição e/ou doenças clínicas. Em virtude de os programas para o alcoolismo tratarem um grande número de pacientes, normalmente eles escolhem um programa de desintoxicação-padrão, que pode diferir de forma considerável de uma instituição para outra. O Kings Country Hospital, no Brooklyn, usou paraldeído rotineiramente e com sucesso por muitos anos; outros lugares empregaram fenobarbital, diazepam ou, até mesmo, um antipsicótico, como perfenazina ou proclorperazina, para desintoxicação de álcool. O McLean Hospital usou clordiazepóxido na desintoxicação de álcool por, pelo menos, 15 anos, o que pode ser uma boa escolha, pois ele tem uma meia-vida longa e pode causar menos euforia do que o diazepam. Por causa do risco de síndrome de Wernicke nos alcoolistas, a tiamina de 100 mg oral ou intramuscular deve ser fornecida na admissão. Por isso, durante um mês, 50 mg/dia são administrados. O folato de 1 mg/dia oral também é um componente comum do regime de desintoxicação do álcool. O clordiazepóxido é iniciado com a dose máxima de 200 mg/dia nos primeiros dois dias, e depois a dose é reduzida em aproximadamente 25% por dia até zero, com doses extras administradas por via intravenosa ou oral, conforme a necessidade, se os sintomas de abstinência não estiverem controlados de forma adequada.

Uma alternativa, e talvez a abordagem mais simples, desenvolvida por Sellers e colaboradores (1983) (Tabela 10.2) para os alcoolistas em abstinência é administrar diazepam em doses de 20 mg a cada 1 a 2

Tabela 11.2

Estratégias farmacológicas para a desintoxicação aguda isolada de álcool

Agente	Regime de dosagem	
	Fixa	Flexível
Diazepam	10-20 mg a cada 4-6 horas x 2-3 dias, depois reduzir em 25% por dia	5-10 mg a cada 1-2 horas para PAD, pulso > 100
Clordiazepóxido	25-50 mg a cada 4-6 horas x 2 dias, depois reduzir em 25% por dia	25-50 mg a cada 1-2 horas para PAD, pulso > 100
Clonidina	0,1-0,2 mg a cada 4-6 horas x 2 dias, depois reduzir em 25-33% por dia	Titulação para PA e pulso

Nota: PA = pressão arterial; PAD = pressão arterial diastólica.

horas até que os sintomas de abstinência sejam aliviados. O medicamento é, então, retirado. Foi relatado que a desintoxicação procedeu confortavelmente sem nova farmacoterapia, uma vez que a dose-de-ataque de um benzodiazepínico de ação prolongada eliminou o sintoma.

Em virtude de cerca de 5% dos dependentes de álcool estarem sujeitos à abstinência grave, alguns centros de desintoxicação não usam as estratégias farmacológicas em todos os pacientes. Em determinadas unidades hospitalares, os pacientes sem história de abstinência complicada são observados, e a dose de benzodiazepínico é titulada para os parâmetros fisiológicos. Uma dose de 5 a 10 mg de diazepam ou 25 a 50 mg de clordiazepóxido pode ser administrada a cada hora quando a pressão arterial diastólica ou o pulso estiverem acima de 100.

Alguns médicos adotaram o lorazepam como o medicamento de escolha na desintoxicação de alcoolistas, porque ele é submetido à glucuronidação, não tem metabólitos ativos e possui uma meia-vida intermediária. Por isso, os pacientes com doença hepática alcoólica apresentam menor risco de desenvolver toxicidade com a desintoxicação com lorazepam do que com outros benzodiazepínicos. Todavia, a meia-vida mais curta do lorazepam pode ser menor do que o ideal para a obtenção de uma abstinência suave. Infelizmente, não há estudos controlados que comparem as vantagens e as desvantagens de vários benzodiazepínicos na desintoxicação de álcool (Bird e Makela, 1994), e não há evidências contra ou a favor do uso rotineiro de lorazepam como agente de primeira linha no tratamento da abstinência de álcool.

A clonidina também ficou popular em algumas instituições por reduzir o desconforto associado à abstinência do álcool. Em um estudo, a clonidina transdérmica foi tão bem tolerada e eficaz quanto o clordiazepóxido na abordagem da abstinência aguda do álcool (Baumgartner e Rowen, 1991). A clonidina reduz a hipertensão, a taquicardia e os tremores associados à abstinência. Entretanto, não evita as convulsões ou o *delirium tremens* nos raros casos de abstinência complicada. Os sinais vitais precisam ser monitorados regularmente com esse medicamento. As dosagens típicas são de 0,4 a 0,6 mg/dia, em 2 ou 4 doses divididas. A clonidina também está disponível em um adesivo transdérmico. Cada adesivo de clonidina dura aproximadamente uma semana e libera uma dose fixa de 0,1 a 0,3 mg/dia, dependendo da concentração do adesivo. No entanto, os adesivos não permitem ajustes dia a dia na dosagem, que geralmente são necessários na desintoxicação.

A fenitoína (Dilantin) é, às vezes, adicionada nos pacientes com história de convulsões por abstinência ou naqueles incapazes de fornecer uma história adequada. Os raríssimos pacientes que desenvolvem *delirium tremens*, independentemente dos regimes citados, devem ser transferidos para um hospital mais especializado para tratamento.

A desintoxicação de pacientes ambulatoriais tem sido realizada nos indivíduos com adequada motivação e um sistema apropriado de apoio social. Com o desenvolvimento do cuidado gerenciado, a desintoxicação do paciente ambulatorial tornou-se mais comum do que a desintoxicação dos indivíduos internados. Para a desintoxicação dos pacientes ambulatoriais, o clordiazepóxido 25 mg, administrado a cada quatro horas, ou menos, o que geralmente não é necessário, é bastante sensato para o primeiro dia, com redução posterior. Para muitos indivíduos trêmulos, que precisam ser tratados como pacientes ambulatoriais, a indicação é iniciar com o clordiazepóxido de 100 mg intramuscular. Nessa situação, a absorção lenta do medicamento a partir dos tecidos é um benefício mais do que uma desvantagem por estar em condições psiquiátricas de tratamento, em que a sedação rápida é desejada.

Assim como na terapia de manutenção e abstinência de opióide, o psiquiatra geral freqüentemente será alertado para encaminhar os pacientes para programas especializados de alcoolismo a fim de, pelo menos, controlar a desintoxicação e as possíveis complicações clínicas ou neurológicas.

Terapia de manutenção

A maioria dos programas para alcoolismo está fundamentada na terapia de manutenção, principalmente o Alcoólicos Anônimos, além de outras

modalidades educacionais, psicoterapêuticas e psicossociais. O dissulfiram (Antabuse) é, às vezes, prescrito (ou recomendado). O McLean Hospital usou uma dose diária de 125 mg para pacientes ocasionais com alcoolismo crônico. Se o dissulfiram for administrado diariamente e o álcool for consumido, os seguintes sintomas aparecerão na seguinte ordem genérica: rubor, sudorese, palpitações, dispnéia, hiperventilação, taquicardia, hipotensão, náuseas e vômitos. Esses eventos são, em geral, seguidos de sonolência e normalmente desaparecem após o paciente ter descansado.

A difenidramina, 50 mg, via parenteral, pode ser eficaz nos casos de reações graves da combinação dissulfiram e álcool. A hipotensão, o choque e as arritmias são tratados sintomaticamente. O oxigênio é eficaz no desconforto respiratório. A hipocalemia pode estar presente. As reações graves requerem tratamento emergencial em uma instituição médica.

Obviamente a boa vontade de tomar o dissulfiram e, portanto, comprometer-se a não ingerir álcool ou sofrer efeitos desagradáveis se consumi-lo é um teste de motivação para permanecer abstinente. Depois de todos esses anos ainda não está totalmente estabelecido que o fármaco é mais do que um teste de motivação ou de adesão à terapia. Os preparados injetáveis ou implantáveis de dissulfiram de ação prolongada têm sido testados em todo o mundo, mas ainda não estão disponíveis nos EUA.

Em pacientes cuja motivação de permanecer abstinente a todo custo, enquanto recebem dissulfiram, for questionável ou fraca, o medicamento não deverá ser prescrito. Na verdade, dúvidas sobre a utilidade do dissulfiram provavelmente ocasionaram um declínio gradual, ao longo dos anos, no seu uso nos programas de tratamento do álcool. O dissulfiram pode causar efeitos colaterais, como fadiga, gosto metálico, impotência (raramente), psicose tóxica (mesmo em pouquíssimos casos) e hepatite tóxica grave e, às vezes, fatal (muito raro). Este último efeito colateral ocorre no início do tratamento, normalmente dentro de 2 a 8 semanas após a administração do dissulfiram, sendo que a base da recomendação no rótulo é que os testes de função hepática sejam realizados antes de começar a terapia com o fármaco e depois de cerca de oito semanas de tratamento. O dissulfiram é um inibidor potente das enzimas do citocromo P450 e pode elevar substancialmente os níveis da fenitoína, dos anticoagulantes orais e de outros medicamentos.

O metronidazol (Flagyl) possui propriedades brandas do tipo dissulfiram e pode causar efeitos adversos quando o álcool é ingerido concomitantemente. Estudos do uso do metronidazol no alcoolismo têm sido negativos de modo geral.

A naltrexona juntou-se ao dissulfiram como estratégia para a terapia de manutenção do alcoolismo no início da década de 1990. Volpicelli

e colaboradores (1992) observaram que a naltrexona, 50 mg/dia, era duas vezes mais eficaz do que o placebo na prevenção da recaída do álcool em 12 semanas. Em um estudo preliminar, que também incorporou a terapia de apoio ou as habilidades de enfrentamento e as abordagens de prevenção da recaída, a naltrexona foi superior ao placebo; ela funcionou melhor quando combinada com a terapia de apoio (O'Malley et al., 1992). Parece que a naltrexona modifica os efeitos de reforço do álcool pelo seu efeito sobre os opióides endógenos (Swift, 1995). Além de os estudos da naltrexona terem produzido resultados mistos, o medicamento, nas dosagens de aproximadamente 50 mg/dia, é uma opção para a terapia de manutenção da dependência do álcool.

A naltrexona não elimina totalmente o consumo do álcool, mas parece que reduz de forma significativa a probabilidade de beber um *drink* evoluir para uma bebedeira incontrolável. Nos pacientes que respondem de forma satisfatória ao medicamento e estão passando bem por 3 a 6 meses, a descontinuação do fármaco e a continuação de outros tratamentos psicossociais parece razoável. Os pacientes passando mal por três meses, enquanto recebem naltrexona, dificilmente melhoram de forma significativa com um tratamento mais longo. Entretanto, a experiência com usuários de opióides que recebem naltrexona sugere que a terapia prolongada, por um ou mais anos, pode ser bastante segura se o paciente (ou o médico) sentir mais confiança em continuar com o medicamento.

A naltrexona tende a ser bem tolerada na dosagem de 50 mg/dia. Entretanto, uma série de efeitos colaterais são comuns com esse medicamento (Tabela 11.3). Pelo menos 10% dos pacientes vivenciam efeitos colaterais gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, anorexia, constipação e dores abdominais. O distúrbio gastrointestinal tende a atenuar com o tempo e pode ser reduzido se o paciente evitar ingerir o medicamento com o estômago vazio. Os efeitos colaterais do sistema nervoso central (SNC), como nervosismo, cefaléia, sonolência, insônia e agitação também são bastante comuns. Reduzir a dose e evitar o medicamento na hora de dormir geralmente mitiga os sintomas do SNC. Dores articulares e musculares ocorrem em cerca de 10% dos pacientes, e aumentos nas enzimas hepáticas, *rashes* e piloereção também são relatados em taxas mais altas do que aquelas para o placebo.

Uma terapia de manutenção alternativa para o alcoolismo crônico é o acamprosato (Campral), que tem sido estudado extensivamente na Europa e foi aprovado nos EUA em 2004. Seu mecanismo de ação é obscuro. O medicamento é um análogo bovino que limita a ingestão de álcool em modelo animal, diminui os sintomas de abstinência do álcool em humanos, e, como um tratamento crônico, reduz a recaída e o desejo de

Tabela 11.3

Efeitos colaterais comuns da terapia com naltrexona

Gastrointestinal

Náuseas e vômitos
Dores abdominais e cólicas
Constipação
Azia
Elevação das enzimas hepáticas
Anorexia

SNC

Nervosismo
Agitação
Cefaléias
Insônia
Sonolência

Musculoesquelético

Dor articular
Dor muscular

Nota: SNC = sistema nervoso central.

beber, na dosagem de até 3.000 mg/dia (Sass et al., 1996; Swift, 1998). Em 3 dos 4 estudos multicêntricos norte-americanos, o acamprosato foi eficaz na manutenção da abstinência nos pacientes que já estavam abstinentes no início do tratamento. A falha do estudo ocorreu nos indivíduos que abusavam de polissubstâncias. Em contrapartida, quase 20 estudos europeus positivos não exigiram abstinência ou desintoxicação, e esse fato pode ser responsável pela diferença dos estudos anteriores. A combinação de acamprosato e naltrexona pode ser mais eficaz do que qualquer um dos medicamentos isolado (Carmen et al., 2004). Os principais efeitos colaterais observados foram a diarreia e a cefaléia. Entretanto, o medicamento foi bem tolerado de modo geral. A dose-alvo é de 666 mg três vezes ao dia. Embora a dosagem dividida apresente um desafio para a adesão, muitos pacientes comprometem-se com um programa de tratamento de longo prazo. Não há interações medicamentosas significativas com benzodiazepínicos, naltrexona ou dissulfiram.

Houve muito interesse na aplicação potencial dos agonistas serotônicos (5-hidroxitriptamina; 5-HT) e nos bloqueadores da recaptação para o controle e o tratamento dos pacientes com abuso de álcool ou alcoolismo. A lógica para o uso desses agentes origina-se de uma série de observações em animais: em ratos, geneticamente puro-sangue, que bebem álcool mais do que água, o consumo do álcool foi reduzido pela administração de L-triptofano e ISRSs (p. ex., fluoxetina), mas não pelo fornecimento de ADTs noradrenérgicos (Naranjo e Sellers, 1985). As anormalidades nos receptores 5-HT, 5-HT_{1B}, 5-HT₂ e 5-HT₃ estão implicadas em alguns casos de alcoolismo (Murphy, 1990). Em estudos anteriores de bebedores sociais pesados, a zimelidina, um ISRS que foi uma vez dispo-

nibilizado na Europa, aumentou significativamente o intervalo entre os surtos de consumo. Entretanto, as pessoas beberam apenas cerca de 10 *drinks* a menos por hora, sugerindo que essa estratégia, na melhor das hipóteses, será apenas auxiliar. O mecanismo de ação pode envolver o aumento da satisfação mais do que o da ativação da clássica via antagonista ou dos mecanismos de reforço. As náuseas produzidas pelos ISRSs também não explicam seus efeitos no consumo do álcool. Devido a preocupações farmacêuticas, os ISRSs não estão atualmente sendo empregados nos EUA como tratamento para o alcoolismo.

No entanto, há evidências de que o transtorno depressivo maior coexistente com a dependência do álcool pode e provavelmente deverá ser tratado com um antidepressivo. Mason e colaboradores (1996) e McGrath e colaboradores (1996) demonstraram que os ADTs produzem melhoras significativas na depressão nos alcoolistas ativos, e, ao mesmo tempo, reduzem o consumo do álcool. Cornelius e colaboradores (1997) mostraram resultados similares em um estudo controlado por placebo da fluoxetina. Por muitos anos, a maioria dos médicos acreditava que os alcoolistas deveriam estar abstinentes por, pelo menos, quatro semanas (e ainda estarem depressivos) antes de receber uma terapia medicamentosa para sua depressão. Um estudo realizado por Greenfield e colaboradores (1998) lança sérias dúvidas sobre essa crença. Eles observaram que *todos* os alcoolistas hospitalizados para desintoxicação que tiveram diagnóstico recente de depressão maior voltaram a beber; dois terços dentro de um mês após a alta hospitalar. Nenhum deles recebeu prescrição para antidepressivos, conforme a prática na época. Esse estudo foi concluído antes da publicação dos artigos que indicam o efeito positivo dos antidepressivos nos alcoolistas depressivos não-sóbrios. Esses dois grupos de dados concordam ao encorajar o uso de antidepressivos no tratamento dos alcoolistas depressivos, mesmo que eles estejam bebendo ou apresentem probabilidade de beber.

Foi evidente por algum tempo que a abordagem farmacológica e as terapias psicossociais deviam estar ajustadas entre si para o tratamento de indivíduos com transtornos relacionados a substâncias. A advertência antiga de que a sobriedade deveria preceder a terapia antidepressiva parece duvidosa. O médico está mais bem informado para trabalhar no transtorno relacionado a substâncias e no do abuso não-relacionado a substâncias concomitantes (Weiss, 2003). Os ISRSs podem não evitar o ato de beber diretamente, mas eles e outros novos medicamentos podem ser mais fáceis de serem usados, e, por isso, mais eficazes (aceitáveis) no tratamento dos alcoolistas depressivos do que os ADTs.

É óbvio que se o paciente, além do alcoolismo, apresenta um transtorno responsivo à farmacoterapia, como a depressão maior, este deve ser tratado adequadamente. O tratamento dos sintomas episódicos ou crônicos de ansiedade residual, após a desintoxicação, é um problema. Em geral, o uso de benzodiazepínicos é encarado com desagrado, provavelmente com razão. (Como exemplo, pode ser dito que o clordiazepóxido poderá ser considerado o sedativo equivalente à metadona e poderá ser capaz de ser usado em uma dose estável, controlada, considerando que, se usado para controlar a ansiedade, o álcool leva ao uso descontrolado). As alternativas não-suscetíveis ao abuso para benzodiazepínicos sedativos no tratamento de pacientes ansiosos, abstinentes de álcool, incluem propranolol, clonidina, hidroxizina, ADTs, antipsicóticos atípicos, buspirona, ISRSs e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs; p. ex., venlafaxina).

CANNABIS (MACONHA)

O uso de *cannabis* continua sendo prevalente nos EUA: 5% da população são atualmente usuários da droga. A resina da planta marijuana, Δ -9-tetraidrocanabinol (THC), produz um estado de intoxicação aguda, cujos sintomas incluem alterações comportamentais ou psicológicas, como euforia, ansiedade, raciocínio deficiente, aumento do apetite, boca seca e elevação da frequência cardíaca. As habilidades e a coordenação motoras são comumente afetadas. Os relatos de casos de *delirium* e de psicose induzidos por *cannabis* são raros (Tunving, 1985).

Os medicamentos são raramente necessários para o tratamento da intoxicação com *cannabis*. O sintoma mais comum que requer intervenção é a ansiedade grave. Esta pode ser tratada com quantidades modestas de benzodiazepínicos via oral, como o lorazepam, 1 mg a cada quatro horas. Geralmente, 1 ou 2 doses são suficientes para controlar a ansiedade. Da mesma forma, se os sintomas psicóticos estiverem presentes, 1 ou 2 doses de haloperidol, 2 a 5 mg via oral, controlarão esses sintomas, que são, ocasionalmente, relatados em usuários frequentes da *cannabis* de alta potência.

Os estados de abstinência da dependência de longo prazo da *cannabis* são raros, exceto nos usuários crônicos diários da droga de alta potência ou em altas doses. O estado de abstinência pode incluir insônia leve, irritabilidade, tremores e náuseas. Esses sintomas geralmente não necessitam de tratamento. A abordagem terapêutica de escolha para de-

pendência de longo prazo é a combinação de educação, aconselhamento sobre drogas e programas de apoio.

ALUCINÓGENOS

Os alucinógenos incluem o LSD, a mescalina, a psilocibina e as substâncias relacionadas, cujos principais efeitos são o aumento da sensibilidade perceptiva, a desrealização, as ilusões visuais e as alucinações. Ocasionalmente, essas alterações na percepção estão associadas a uma reação evidente de pânico (chamada de “viagem ruim”), depressão ou ideação paranóica. Os sintomas da intoxicação por alucinógeno costumam iniciar uma hora após a última dose e tipicamente duram de 8 a 12 horas. O consumo do LSD ainda é aparentemente mais comum no Oeste dos EUA do que em outras regiões do país, sendo usado por homens jovens mais do que por outros grupos demográficos.

Tempo e um ambiente calmo e de apoio capacitam os pacientes sob alucinações associadas ao pânico a falar. Os benzodiazepínicos, como o diazepam, 10 a 20 mg via oral, reduzem a ansiedade e normalmente contribuem para que o paciente durma sem os efeitos do alucinógeno. Os antipsicóticos também são usados, mas raramente são necessários. Os antipsicóticos de baixa potência devem ser evitados, por causa de seus efeitos anticolinérgicos, os quais podem exacerbar as alucinações. O haloperidol, 5 a 10 mg intramuscular ou via oral, é preferido aos outros antipsicóticos, mas não há estudos controlados para sustentar essa prática clínica comum. Para as alucinações recorrentes (*flashbacks*), os benzodiazepínicos podem ser tão eficazes quanto os antipsicóticos.

Os estados de abstinência para o uso crônico de alucinógeno são muito raramente relatados, e nenhuma desintoxicação é necessária. O uso crônico de alucinógenos é mais bem controlado por meio de intervenções psicossociais, como o aconselhamento sobre drogas e os grupos de apoio.

FENCICLIDINA

A fenciclidina (PCP; também chamada de pó-de-anjo) é usada nas ruas desde meados da década de 1990 e permanece relativamente popular. A droga costuma ser fumada e absorvida de forma rápida pela barreira hematoencefálica. A PCP parece aumentar a transmissão dopaminérgica e também modular o *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e a atividade do receptor de glutamato. A intoxicação aguda por PCP produz não apenas o com-

portamento que imita a esquizofrenia paranóide ou os estados maníacos, mas também atitudes mais bizarras e violentas do que os desencadeadas pelas anfetaminas ou o LSD. Às vezes, há tensão muscular, taquicardia, hipertensão, salivação e nistagmo horizontal e vertical. Outros sinais neurológicos incluem analgesia, perda proprioceptiva e ataxia.

O tratamento dos estados de intoxicação por PCP envolve, às vezes, reclusão e restrições, já que, pelo menos, de um a dois terços dos pacientes intoxicados com PCP chegam às SEs em estado agitado ou violento. Tentar conversar com esses pacientes dificilmente resultam em sucesso, além de ser perigoso; o isolamento em uma área silenciosa é o melhor a ser feito. O comportamento agitado e violento pode ser controlado com antipsicóticos de alta potência, alternados com benzodiazepínicos, conforme descrito no Capítulo 10. Os antipsicóticos de baixa potência podem aumentar os efeitos anticolinérgicos já significativos da PCP, além de estarem, às vezes, associados ao *delirium*. Acidificar a urina do paciente com cloreto de amônio (2,75 mEq/kg em 3 oz. de solução salina) pode facilitar a excreção, assim como a lavagem com carvão vegetal.

A abstinência de PCP parece muito rara em humanos, mas ocasionalmente é relatada em animais. Não é necessária a desintoxicação, é preciso apenas controlar os sintomas da intoxicação. Infelizmente, não há estudos prospectivos das estratégias farmacológicas para o abuso crônico ou a dependência dessa substância.

A terapia de manutenção inclui aconselhamento sobre drogas, grupos de apoio (inclusive programas de 12 passos, como o dos Narcóticos Anônimos) e testes regulares para substâncias, com o objetivos de monitorar o progresso do tratamento.

REFERÊNCIAS

- Arndt IO, Dorozynsky L, Woody GE, et al: Desipramine treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Arch Gen Psychiatry* 49:888-893, 1992
- Arndt IO, McLellan AT, Dorozynsky L, et al: Desipramine treatment for cocaine dependence: role of antisocial personality disorder. *J Nerv Ment Dis* 182:151-156, 1994
- Bagasra O, Forman LJ, Howedy A, et al: A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. *Immunopharmacology* 23:173-179, 1992 [also see comments]
- Batki SL, Manfredi LB, Jacob P, et al: Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance: quantitative plasma and urine cocaine/benzoyllecgonine concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 13:243-250, 1993

- Baumgartner F, Rowen RC: Transdermal clonidine versus chlordiazepoxide in the management of acute alcohol withdrawal: a randomized controlled clinical trial. *South Med J* 84:312-317, 1991
- Bird RD, Makela EH: Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? *Ann Pharmacother* 28:67-71, 1994
- Carmen B, Angeles M, Ana M, et al: Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 99:811-828, 2004
- Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C, et al: One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence: delayed emergence of psychotherapy effects. *Arch Gen Psychiatry* 51:989-997, 1994
- Charney D, Sternberg D, Kleber H, et al: The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone. *Arch Gen Psychiatry* 38:1273-1277, 1981
- Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE: A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug Alcohol Depend* 36:115-121, 1994
- Cole JO, Ryback RS: Pharmacological therapy, in *Alcoholism: Interdisciplinary Approaches to an Enduring Problem*. Edited by Tarter R, Sugarman AA. Reading, MA, Addison-Wesley, 1976, pp 687-734
- Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG, et al: Fluoxetine in depressed alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 54:700-705, 1997
- Farrell M, Ward J, Mattick R, et al: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ* 309:997-1001, 1994
- Franklin JE: Addiction medicine. *JAMA* 273:1656-1657, 1995
- Galanter M: Network therapy for addiction: a model for office practice. *Am J Psychiatry* 150:28-36, 1993 [also see comments]
- Galloway GP, Newmeyer J, Knapp T, et al: Imipramine for the treatment of cocaine and methamphetamine dependence. *J Addict Dis* 13:201-216, 1994
- Galpern WR, Lumpkin M, Greenblatt DJ, et al: Chronic benzodiazepine administration, VII: behavioral tolerance and withdrawal and receptor alterations associated with clonazepam administration. *Psychopharmacology (Berl)* 104:225-230, 1991
- Gawin F, Ellinwood E: Cocaine and other stimulants: action, abuse and treatment. *N Engl J Med* 318:1173-1182, 1988
- Gawin F, Allen D, Humblestone B: Outpatient treatment of "crack" cocaine smoking with flupentixol decanoate: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 46:322-325, 1989a
- Gawin F, Kleber H, Buck R, et al: Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. *Arch Gen Psychiatry* 46:117-121, 1989b
- Ginzburg HM: Naltrexone: its clinical utility (DHHS Publ No ADM-84-1358). Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1984
- Grabowski J, Rhoades H, Elk R, et al: Fluoxetine is ineffective for treatment of cocaine dependence or concurrent opiate and cocaine dependence: two placebo-controlled double-blind trials. *J Clin Psychopharmacol* 15:163-174, 1995

- Greenfield SF, Weiss RD, Muenz LR, et al: The effect of depression on return to drinking: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 55:259-265, 1998
- Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW: The alprazolam to clonazepam switch for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 7:175-178, 1987
- Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, et al: Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 51:568-576, 1994
- Janiri L, Mannelli P, Persico AM, et al: Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 36:139-145, 1994
- Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD: Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine. *Arch Gen Psychiatry* 35:501-516, 1978
- Joughin N, Tata P, Collins M, et al: Inpatient withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Br J Addict* 86:449-455, 1991
- Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, et al: Clonidine outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 42:391-394, 1985
- Kosten T: Current pharmacotherapies for opioid dependence. *Psychopharmacol Bull* 26:69-74, 1990
- Kosten TA, Kosten TR: Pharmacological blocking agents for treating substance abuse. *J Nerv Ment Dis* 179:583-592, 1991
- Kosten T, Vileber H: Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot study. *Life Sci* 42:635-641, 1988
- Kosten TR, Kleber HD, Morgan C: Role of opioid antagonists in treating intravenous cocaine abuse. *Life Sci* 44:887-892, 1989
- Kreek MJ: Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 70:205-230, 1992
- Landry DW, Zhao K, Yang GX, et al: Antibody-catalyzed degradation of cocaine. *Science* 259:1899-1901, 1993
- Mann K: Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. *CNS Drugs* 18:485-504, 2004
- Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 275:761-767, 1996 [see comments]
- Mason NA: Disulfiram-induced hepatitis: case report and review of the literature. *DICP* 23:872-875, 1989
- McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW, et al: Imipramine treatment of alcoholics with primary depression. *Arch Gen Psychiatry* 53:232-240, 1996
- Miller NS: Pharmacotherapy in alcoholism. *J Addict Dis* 14:23-46, 1995
- Miller NS, Sheppard LM: Addiction treatment and continuing care in forensic populations. *Psychiatr Ann* 30:589-596, 2000
- Moak DH: Assessing the efficacy of medical treatments for alcohol use disorders. *Expert Opin Pharmacother* 5:2075-2089, 2004

- Mueller TI, Goldenberg IM, Gordon AL, et al: Benzodiazepine use in anxiety disordered patient with and without a history of alcoholism. *J Clin Psychiatry* 57:83-89, 1996
- Murphy DL: Neuropsychiatric disorders and 5HT receptors. *Neuropsychopharmacology* 3:457-471, 1990
- Najavits LM, Weiss RD: The role of psychotherapy in the treatment of substance-use disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2:84-96, 1994
- Naranjo CA, Sellers EM: Research Advances in New Psychopharmacological Treatments for Alcoholism. New York, Excerpta Medica, 1985
- Nunes EV, Quitkin PM, Donovan SJ, et al: Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 55:153-160, 1998
- O'Connor PG, Kosten TR: Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *JAMA* 279:229-234, 1998
- O'Connor PG, Carrol KM, Shi JM, et al: Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. *Ann Intern Med* 127:526-530, 1997
- O'Leary G, Weiss RD: Pharmacotherapies for cocaine dependence. *Curr Psychiatry Rep* 2:508-513, 2000
- O'Malley SS: Integration of opioid antagonists and psychosocial therapy in the treatment of narcotic and alcohol dependence. *J Clin Psychiatry* 7:30-38, 1995
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, et al: Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 49:881-887, 1992
- O'Mara NB, Wesley LC: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Ann Pharmacother* 28:210-211, 1994
- Petrakis IL, Carroll KM, Nich C, et al: Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone maintained opioid addicts. *Addiction* 95:219-228, 2000
- Salvato PR, Mason BJ: Changes in transaminases over the course of a 12-week, double-blind nalmefene trial in a 38-year-old female subject. *Alcohol Clin Exp Res* 18:1187-1189, 1994
- Sass H, Soyka M, Mann K, et al: Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 53:673-680, 1996
- Schweizer E, Rickels K, Case WG, et al: Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 48:448-452, 1991
- Sellers T, Naranjo C, Harrison M, et al: Diazepam loading: simplified treatment of alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 34:822-826, 1983
- Sinclair JD: Drugs to decrease alcohol drinking. *Ann Med* 22:357-362, 1990
- Smith D, Wesson D: Phenobarbital techniques for treatment of barbiturate dependence. *Arch Gen Psychiatry* 24:56-60, 1971
- Stine SM, Kosten TR: Use of drug combination in treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 12:203-209, 1992

Stine SM, Kosten TR: Reduction of opiate withdrawal-like symptoms by cocaine abuse during methadone and buprenorphine maintenance. *Am J Drug Alcohol Abuse* 20:445-458, 1994

Swantek SS, Grossberg GT, Neppe VM, et al: The use of carbamazepine to treat benzodiazepine withdrawal in a geriatric population. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 4:106-109, 1991

Swift RM: Effect of naltrexone on human alcohol consumption. *J Clin Psychiatry* 7:24-29, 1995

Swift RM: Pharmacological treatments for drug and alcohol dependence: experimental and standard therapies. *Psychiatric Annals* 28:697-702, 1998

Teoh SK, Mello NK, Mendelson JH, et al: Buprenorphine effects on morphine and cocaine induced subjective responses by drug dependent men. *J Clin Psychopharmacol* 14:15-27, 1994

Tunving K: Psychiatric effects of cannabis use. *Acta Psychiatr Scand* 72:209-214, 1985

Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR, et al: Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 56:181-190, 1999

U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration: Controlled Substances Act as Amended to July 1, 1991. Washington, DC, West Publishing, 1991, pp 977-978

Verheul R, Leheret P, Geerlings PJ, et al: Predictors of acamprosate efficacy: results from a pooled analysis of seven European trials, including 1485 alcohol-dependent patients. *Psychopharmacology (Berl)*, August 19, 2004 [Epub ahead of print]

Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, et al: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 49:876-880, 1992 [also see comments]

Washton A, Resnick R: Clonidine for opiate detoxification: outpatient clinical trial. *Am J Psychiatry* 137:1121-1122, 1980

Weiss RD: Pharmacotherapy for co-occurring mood and substance use disorders, in *Integrated Treatment for Mood and Substance Disorders*. Edited by Westermeyer JJ, Weiss RD, Ziedonis DM. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 2003, pp 122-139

Farmacoterapia em situações especiais

Uma dificuldade comum que os médicos enfrentam é o fato de os pacientes clínicos típicos normalmente não se parecerem com os sujeitos saudáveis selecionados para os estudos de pesquisa. A maioria dos estudos publicados de avaliação da eficácia dos medicamentos psicoativos em pacientes psiquiátricos seleciona de forma cuidadosa adultos fisicamente saudáveis, mas exclui os geriátricos, pediátricos ou gestantes. De forma lamentável, na prática clínica, os médicos com frequência encontram pacientes com transtornos psiquiátricos que também são gestantes, jovens, idosos, indivíduos com lesões cerebrais ou clinicamente doentes, mas que são candidatos adequados à farmacoterapia convencional. Desde a última edição deste livro, muito foi aprendido sobre o tratamento de populações específicas com agentes psicotrópicos. Neste capítulo, abordaremos algumas situações especiais que envolvem essa população.

GRAVIDEZ

A gravidez, em curso ou planejada, é uma situação complexa para o psiquiatra, a paciente e o feto. A sabedoria popular sugere que a gravidez é um tempo de relativa proteção, no qual a mulher pode estar menos suscetível às dificuldades psiquiátricas. Infelizmente, esse não é o caso. Ela não protege as pacientes contra a ocorrência, a recorrência ou a exacerbação das condições psiquiátricas. Por exemplo, a maioria das pacientes com depressão recorrente que pára de tomar um antidepressivo em antecipação à concepção retorna aos medicamentos antes do parto. No mínimo 10% satisfazem os critérios de um transtorno depressivo durante a

gestação. A gravidez parece aumentar o risco de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e de outros transtornos de ansiedade. A mania e a esquizofrenia também podem ocorrer ou piorar durante esse período.

O risco da administração de medicamentos durante a gravidez inclui teratogênese, particularmente durante o primeiro trimestre, e possível teratogênese comportamental (Tabela 12.1). Todos os agentes psicotrópicos atravessam a placenta em algum grau. Malformações físicas evidentes são fáceis de detectar e documentar, e existe a possibilidade de que os medicamentos administrados durante a gravidez possam afetar as funções cerebrais e o comportamento anos depois, todavia não há evidências claras de que isso ocorra realmente. Efeitos tóxicos diretos sobre o feto podem ocorrer na gravidez avançada. Os medicamentos podem afetar o trabalho de parto e o próprio parto, com efeitos residuais no comportamento do lactente após o nascimento. Todos os agentes psicotrópicos são excretados no leite materno durante a amamentação, em diferentes graus. De forma ideal, todas as mães devem estar totalmente livres de medicamentos durante a gestação. Contudo, existem muitas situações em que os riscos conhecidos da descontinuação do psicofármaco são maiores do que aqueles desconhecidos de continuar usando o medicamento.

As doenças mentais não-tratadas durante a gravidez apresentam riscos significativos. Gestantes gravemente deprimidas não se cuidam de forma correta, e relatos conflitantes sugerem haver um risco mais alto de neonatos com peso baixo e de nascimentos prematuros em mulheres deprimidas não-tratadas. Quando a possibilidade de suicídio é adicionada à equação, o risco pode ser insustentável. Similarmente, a esquizofrenia não-tratada tem sido associada ao aumento de óbitos perinatais. A psicose pode colocar em situação de perigo tanto a mãe quanto o feto. Existe, no mínimo, um risco teórico de que níveis elevados de cortisol associados ao estresse grave durante a gravidez podem causar impacto sobre o desenvolvimento do cérebro fetal.

Esse dilema clínico é ilustrado pelo caso de uma paciente maníaca, sem medicamento, supostamente na sexta semana de gravidez, admitida no McLean Hospital há alguns anos. Ela foi mantida em reclusão, sem medicamento, muitas vezes em contenção, por uma semana, porque o psiquiatra que a atendera não iniciara o tratamento neuroléptico com medo de prejudicar o feto. Um de nós foi consultado sobre o caso e aconselhou o procedimento de terapia com haloperidol, a despeito da gravidez presumida, com base no fato de que a hiperatividade e a angústia graves eram riscos tanto para a mãe quanto para o feto, ao mesmo tempo que não havia evidências diretas de que o haloperidol, ou qualquer outro neuroléptico, tivesse ocasionado algum tipo de malformação congênita.

Tabela 12.1

Riscos teratogênicos dos medicamentos psicotrópicos

Classe	Medicamento	Categoria de risco ^a	Possíveis efeitos
Ansiolíticos	Benzodiazepínicos	D	"Floppy baby", abstinência, aumento do risco de lábio leporino ou fenda palatina
	Benzodiazepínicos hipnóticos	X	Retardo do crescimento intra-uterino
	Buspirona	C	Desconhecidos
Antidepressivos	ADTs		Taquicardia fetal, abstinência fetal, efeitos anticolinérgicos fetais, retenção urinária, obstrução intestinal
	Amitriptilina, imipramina e nortriptilina	D	
	Outros ADTs	C	
	IMAOs	C	Malformações fetais raras, pouquíssimas vezes utilizada durante a gravidez devido à hipertensão
	ISRSs	C	Aumento de complicações perinatais
	Paroxetina	D	Malformações cardiovasculares, aumento de complicações perinatais
Antipsicóticos	Clássicos	C	Anomalias raras, icterícia fetal, efeitos anticolinérgicos fetais no nascimento
	Atípicos:		Desconhecidos
	Clozapina	B	
	Aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona	C	
Estabilizadores do humor	Lítio	D	Associado ao aumento de malformação congênita, incluindo defeitos cardíacos, especialmente a anomalia de Ebstein; efeitos comportamentais
	Valproato	D	Defeitos do tubo neural
	Carbamazepina	D	Defeitos do tubo neural, anomalias menores
	Oxcarbazepina	C	Desconhecidos

(continua)

Tabela 12.1Riscos teratogênicos dos medicamentos psicotrópicos (*continuação*)

Classe	Medicamento	Categoria de risco ^a	Possíveis efeitos
Estabilizadores do humor (<i>continuação</i>)	Lamotrigina	C	Desconhecidos
	Gabapentina/	C	Desconhecidos
	pregabalina		

Nota: ADT = antidepressivos tricíclicos; IMAO = inibidor da monoaminooxidase;

ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina.

^aCategoria de risco utilizada para a gravidez pela Food and Drug Administration:

A: estudos controlados não mostram riscos para humanos; B: nenhuma evidência de risco em humanos, mas estudos adequados em humanos podem não ter sido realizados; C: o risco não pode ser caracterizado; D: evidências positivas de risco para humanos; o risco pode ter sido supervalorizado; e X: contra-indicado na gravidez.

O médico responsável não concordou. Finalmente, um exame de ultrassom revelou a falsa gravidez, e a terapia medicamentosa apropriada foi iniciada. Esse caso ilustra um tipo de dilema médico. A talidomida, com suas deformações fetais grotescas, continua assombrando todos da farmacoterapia.

Tanto quanto podemos determinar, os únicos medicamentos comumente utilizados na psiquiatria relacionados de forma comprovada a defeitos específicos de nascença são: o lítio, a maioria dos anticonvulsivantes e os benzodiazepínicos. O lítio tem sido associado a anormalidades cardíacas, especialmente à anomalia de Ebstein, e os anticonvulsivantes, a uma variedade de defeitos neonatais, incluindo deformidades faciais e espinha bífida. Contudo, estudos realizados na década de 1990 (Cohen et al., 1994) sugeriram que os efeitos teratogênicos do lítio no primeiro trimestre foram superestimados nos trabalhos anteriores e que os riscos da retirada desse medicamento em algumas pacientes sobrepujaram os riscos de defeitos de nascença.

Além disso, não existem evidências claras de que qualquer psicofármaco-padrão não produza (ou produza) defeitos neonatais. As anormalidades congênitas menores ocorrem em até 4% dos neonatos de mães não usuárias de medicamentos. Contudo, há uma suspeita geral de que qualquer fármaco pode ser prejudicial ao feto, e nenhum médico sente-se totalmente confortável recomendando terapia medicamentosa para uma paciente que acredita estar no início da gravidez ou para aquelas que pretendem engravidar. Sempre que possível, a terapia medicamentosa deve ser evitada em tais circunstâncias.

Infelizmente, algumas mulheres com transtornos graves, ou mesmo incapacitantes, desejam ficar grávidas ou estão grávidas, e uma escolha deve ser feita entre tratar a paciente ou evitar medicamentos para o feto. Se a situação não for crítica, como a paciente que está recebendo medicamento de manutenção, mas gostaria de ficar grávida, uma consultoria externa poderá ser feita com um psiquiatra experiente no trabalho conjunto com obstetra ou com dismorfologista (perito em defeitos de nascença), especialistas típicos dos grandes centros médicos.

Há centrais telefônicas para atendimento específico, informando a respeito de efeitos dos medicamentos sobre o feto. Uma dessas centrais é o California Teratogen Information Service (CTIS, 1-800-532-3749), da Universidade da Califórnia, em San Diego e em Stanford. Os membros da equipe estão prontos para receber os chamados e encaminhar os interessados para outros programas em todo o país, quando necessário. *Sites* sobre fármacos e gravidez – tal como o do CTIS (www.ctispregnancy.org), que é membro da Organization of Teratology Information Services (OTIS) (www.otispregnancy.org) e o do Illinois Teratogen Information Specialists (www.fetal-exposure.org) – também estão disponíveis. Os principais trabalhos de referência nessa área estão listados na bibliografia deste capítulo.

As informações de psiquiatras, de dismorfologistas ou das centrais telefônicas especializadas podem indicar se existe alguma evidência sólida de que determinado fármaco seja teratogênico, mas isso não resolve a totalidade dos problemas clínicos. A decisão final deve ser baseada na gravidade da angústia da paciente e na razoabilidade do desejo de ter um filho. É necessário que o consentimento da paciente e da sua família (incluindo o cônjuge e seus pais, quando apropriado) para o plano de tratamento seja por escrito, tanto para a decisão de deixá-la sem medicamentos, com os riscos inerentes, quanto para a decisão de manter o medicamento necessário, a despeito da gestação.

É aceitável que a interrupção da maioria dos medicamentos psicotrópicos 2 a 3 semanas antes da concepção seja cedo o suficiente para evitar malformações.

Se o medicamento puder ser evitado pelos primeiros três meses de gravidez, o risco de anormalidades fetais será bastante reduzido, mas outros riscos poderão estar presentes. Crianças nascidas de mães dependentes físicas de sedativos ou opióides sofrem síndromes de abstinência e necessitam ser tratadas no pós-natal. Supõe-se que os sintomas de abstinência autonômicos possam ocorrer nos recém-nascidos se a mãe usava antidepressivos tricíclicos (ADTs) ou de curta ação, como a paroxetina e a venlafaxina. Em algumas circunstâncias, é possível justificar a retirada

cuidadosa do medicamento de uma grávida poucas semanas antes do parto. Contudo, o risco para o feto/recém-nascido pode ser pequeno se comparado com os riscos do não-tratamento de uma mulher vulnerável, no momento em que iniciar o período pós-parto.

Em geral, os antidepressivos são a classe de agentes mais bem estudada durante a gravidez em relação a outros medicamentos. Os dados mais recentes (Goldstein et al., 1997a, 1997b; Pomp e Gedde-Dahl, 2001; Rahimi et al., 2006) sugerem que a exposição à fluoxetina durante a gravidez não está associada a uma taxa mais elevada de anomalias fetais. Mais de 5.000 mulheres em um banco nacional de dados, que usavam fluoxetina, foram incluídas em um estudo prospectivo, não sendo encontrada evidência clara dos efeitos teratogênicos desse fármaco. Contudo, existe uma associação entre a exposição aos ISRSs na gravidez e as taxas mais elevadas de abortos espontâneos (Rahimi et al., 2006), uma síndrome do comportamento neonatal autolimitante, caracterizada por efeitos motores, irritabilidade e desconforto gastrointestinal (Moses-Kolko El et al., 2005), e, possivelmente, a um pequeno risco de hipertensão pulmonar pós-natal (Chambers et al., 2006). Ademais, uma mulher exposta a altas doses de fluoxetina durante a gravidez também pode apresentar um certo aumento no risco de conceber uma criança de baixo peso (Hendrick et al., 2003; Simon et al., 2002). A importância clínica de um neonato com um peso um pouco abaixo do normal não está esclarecida. Evidências preliminares também sugerem que o citalopram e a sertralina não aparentam ser teratogênicos. Entretanto, a paroxetina parece ter potencial teratogênico associado ao aumento de malformações cardiovasculares, incluindo defeitos atriais e septais (Cuzzel, 2006). Portanto, sempre que possível, a paroxetina deve ser evitada durante a gravidez. Devido ao risco conhecido de recaídas ou reincidências quando os antidepressivos são descontinuados, muitas vezes concluímos, em conjunto com nossas pacientes, que elas sentem-se melhor com a continuidade dos seus ISRSs durante a gravidez.

Todos os ISRSs, exceto a paroxetina, estão atualmente classificados pela Food and Drug Administration (FDA) como agentes da categoria C, significando que o risco de efeitos teratogênicos não pode ser descartado devido a evidências insuficientes. Contudo, a classificação da FDA dos medicamentos usados durante a gravidez é inadequada. A bupropiona é um medicamento da categoria B, ou seja, o seu risco conhecido é menor do que aquele dos ISRSs. Apesar de os dados obtidos com animais indicarem que a bupropiona apresenta um risco mínimo de efeitos teratogênicos, não há praticamente nenhum dado clínico a respeito. Portanto, não recomendamos o emprego desse fármaco em preferência ao ISRS na gravi-

dez. Da mesma forma, alguns ADTs, como a nortriptilina, são agentes da categoria D, sugerindo que existem evidências positivas de risco. Para pacientes que claramente responderam à nortriptilina, pode ser mais seguro continuar com o medicamento do que mudar para um ISRS.

Há dados convincentes de que o valproato está associado a uma variedade de defeitos do tubo neural no primeiro trimestre, incluindo espinha bífida e anencefalia (ver Capítulo 5). A hidantoína e a carbamazepina podem estar associadas a anomalias similares. Os níveis séricos fetais dos anticonvulsivantes ficam em torno de 50 a 80% da dose materna. Como resultado, a maioria dos anticonvulsivantes é da categoria D. Sabemos muito pouco sobre a lamotrigina, o topiramato e a gabapentina na gravidez, embora esses fármacos sejam atualmente considerados da categoria C, pois não há dados para definir o risco. Igualmente, e pela mesma razão, os antipsicóticos atípicos (exceto a clozapina) são considerados agentes da classe C. Até o momento, experiências com antipsicóticos atípicos não sugerem que esses agentes sejam teratogênicos (McKenna et al., 2005). Estamos mais confiantes nos antipsicóticos típicos, uma vez que muitas mulheres estão expostas a esses agentes desde a década de 1950. Várias mulheres foram tratadas para náuseas com agentes semelhantes à fenotiazina no primeiro trimestre de gravidez, e não existem evidências claras de efeitos teratogênicos. Uma vez que a psicose pode ser um perigo durante a gestação, os benefícios dos fármacos típicos comumente têm mais valor do que o risco da psicose não-tratada. Até o momento, talvez seja preferível empregar agentes típicos de alta potência, durante a gravidez, do que qualquer medicamento atípico, cujos riscos são desconhecidos, ou do que agentes de baixa potência com propriedades anticolérgicas significativas.

Os benzodiazepínicos são tradicionalmente contra-indicados na gravidez. Muitos deles estão classificados na categoria de risco X da FDA, significando que não devem ser utilizados. A preocupação é a de que a exposição ao benzodiazepínico durante o primeiro trimestre esteja associada ao aumento do risco de lábio leporino e fenda palatina. A associação da fenda palatina com a exposição ao benzodiazepínico tem sido questionada em alguns estudos (Dolovich et al., 1998; Eros et al., 2002). O risco de fendas orais com a exposição ao benzodiazepínico durante a gravidez aparenta ser menor do que acreditamos, mas ainda parece haver um aumento no risco.

A questão do comportamento teratogênico induzido pelo uso de drogas na gravidez é mais difícil de avaliar. O consumo de cocaína e álcool durante a gestação tem sido, algumas vezes, associado a problemas comportamentais durante o desenvolvimento na infância, mesmo que

não existam déficits físicos. Embora as anomalias físicas sejam fáceis de quantificar, os efeitos sobre o comportamento podem ser mais sutis. O melhor estudo realizado até o momento não encontrou diferenças na linguagem, no temperamento e no nível de atividade e inteligência em 135 crianças expostas, *in utero*, à fluoxetina ou a ADTs, quando comparadas com outras que não o foram (Nulman et al., 1997, 2002). Um estudo realizado pelo grupo de Stanford sugere que pode haver diferenças motoras leves nas crianças expostas a antidepressivos *in utero*, contudo sem efeitos no desenvolvimento mental (Casper et al., 2003). Um desenvolvimento motor retardado também foi relatado em um estudo com ratos expostos à fluoxetina *in utero*. Contudo, nesse mesmo estudo, uma exposição pré-natal à fluoxetina apresentou efeitos benéficos inesperados na habilidade cognitiva subsequente nos filhotes de rato (Bairty et al., 2006). Esses estudos, embora importantes, são insuficientes para responder à questão sobre se a exposição uterina a um antidepressivo produz, ou não, efeitos comportamentais negativos. Nossa experiência clínica, contudo, não indicou qualquer efeito comportamental claro com a exposição a antidepressivos durante a gravidez, mas, certamente, outros estudos são necessários.

Após o nascimento da criança, mães que fazem uso de psicofármacos excretam parte do medicamento no leite. Enquanto os níveis séricos fetais dos antidepressivos podem atingir 50% dos níveis séricos maternos, menos de 1% da dose materna está presente no leite. Na ausência de dados sobre as concentrações de medicamentos específicos no leite materno, fica difícil estimar o quanto é sério esse problema; de forma geral, contudo, as concentrações do leite materno são muito mais baixas do que os níveis do medicamento no sangue, e a dose total ingerida pelo lactente pode ser bem pequena (Berle et al., 2004). Estudos sugerem que os níveis séricos do antidepressivo são comumente indetectáveis nos lactentes amamentados durante o período em que suas mães fazem uso de antidepressivos (Birnbaum et al., 1999). Stowe e colaboradores (1995) acompanharam sete mulheres no período de amamentação que apresentaram depressão pós-parto grave e estavam recebendo sertralina. Eles observaram que a dose máxima diária à qual os filhos estavam expostos era de 0,026 a 0,044 mg/kg. Em um estudo relacionado (Winn et al., 1995), lactentes no período de amamentação expostos à sertralina no leite materno foram monitorados por gráficos de crescimento, número de doenças e metas de desenvolvimento; nenhum efeito adverso foi percebido, quando comparados com as crianças do grupo-controle. Como em muitas outras situações de risco-benefício na medicina, o sofrimento e a hospitalização da mãe devem ser considerados *versus* o freqüente risco

desconhecido para o lactente, interpretado pelo médico, pela paciente e pela família da paciente.

PSICOFARMACOLOGIA PEDIÁTRICA

A decisão de estabelecer a farmacoterapia em uma criança ou um adolescente jovem psiquiatricamente doente deve ser baseada em uma necessidade clínica clara. Existem poucos dados sobre as conseqüências, a longo prazo, da psicofarmacoterapia na infância, para o funcionamento cerebral, o comportamento ou a saúde física na vida adulta. O transtorno deve representar perigo significativo para o desenvolvimento e bem-estar da criança e deve ser tratado somente depois da avaliação médica e psiquiátrica.

Os pré-adolescentes possuem fígados eficientes. Em geral isso os habilita a metabolizar rapidamente os medicamentos e capacita-os a tolerar doses um pouco mais elevadas de psicofármacos, por unidade de peso, do que os adultos. Após a puberdade, o metabolismo dos medicamentos assemelha-se àquele observado nos adultos jovens. A lição aqui, obviamente, não é a de que doses maciças de medicamentos devam ser administradas em pacientes de 7 anos de idade, mas que eles devem ser iniciados com doses muito baixas e, caso não haja resposta, as doses podem ser aumentadas até as dosagens adultas, ajustadas por peso, sem perigo de intoxicação.

Deve ser notado que a maioria dos psicofármacos-padrão não recebeu aprovação da FDA para uso pediátrico ou mesmo em adolescentes, principalmente porque os estudos necessários ainda não foram realizados. Recentemente, a FDA passou a exigir que os fabricantes de antidepressivos fizessem estudos com crianças e adolescentes.

Estimulantes

A terapia medicamentosa mais bem estudada e validada para crianças psiquiatricamente doentes é a do uso de estimulantes (D-anfetamina, metilfenidato e pemolina de magnésio; ver Capítulo 8) no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Mais de 170 ensaios de estimulantes no tratamento do TDAH, envolvendo 5.000 crianças, atestam os benefícios desses medicamentos. Desde o início da década de 1990, o número de crianças usando estimulantes aumentou drasticamente. Entre 1990 e 1993, o número de consultas realizadas com pacientes ambulatoriais relacionadas ao TDAH aumentou de 1,6 milhão para 4,2 mi-

lhões por ano, com 90% das crianças diagnosticadas com TDAH recebendo estimulante em algum momento do tratamento (Swanson et al., 1995). Apenas em 1996, mais de 10 milhões de prescrições de metilfenidato foram feitas. Não está claro se o acentuado aumento nas prescrições de estimulantes é resultante de um melhor reconhecimento do TDAH ou do excesso de prescrições, embora os dois fatores estejam igualmente envolvidos (Greenhill et al., 1999). Contudo, a sugestão de alguns centros de estudo de que o TDAH é simplesmente uma desculpa para medicar o comportamento irritante das crianças ou para vender mais medicamentos não parece convincente.

Uma pesquisa relativa aos efeitos dos estimulantes em vários tipos de comportamento sugere que a ação desses fármacos é complexa. A dose que controla a hiperatividade, na melhor das hipóteses, pode ser muito alta para uma melhora significativa no aprendizado. Os estimulantes podem causar uma pequena redução no crescimento corporal, talvez 1 a 3 cm na altura, durante todo o período de desenvolvimento; contudo, um estudo recente de acompanhamento não mostrou efeitos da exposição aos estimulantes na altura dos adultos (Kramer et al., 2000). As crianças que fazem uso de estimulantes podem apresentar efeitos colaterais como anorexia, insônia, disforia e até mesmo tiques.

Algumas crianças com TDAH são imensamente favorecidas – em geral mais no aspecto comportamental do que no de desempenho acadêmico – enquanto outras beneficiam-se menos e umas poucas não obtêm qualquer melhora ou tornam-se mais agitadas. A distração, a agressividade evidente e o desempenho acadêmico diário são melhorados com o uso de estimulantes e piorados quando o medicamento é suspenso ou substituído por placebo. A maioria dos estudos foi realizada durante 12 semanas ou menos. Contudo, ensaios de longa duração utilizando tanto estimulantes quanto atomoxetina confirmaram que os benefícios da farmacoterapia em crianças com TDAH tratadas foram mantidos (Arnold et al., 1997; Barbaresi et al., 2006; Kratochvil et al., 2006).

Hoje, uma fórmula de ação prolongada de metilfenidato (Concerta) é amplamente utilizada no tratamento do TDAH. O Concerta elimina o problema de tentar estabelecer a dosagem três vezes ao dia durante o horário escolar e parece ser tão efetivo quanto a fórmula de curta ação do metilfenidato. A dosagem do Concerta é cerca de 20% maior do que a dosagem total do metilfenidato. Portanto, a dose total de Concerta é de 18 a 54 mg administrados uma vez ao dia.

Inexplicavelmente, algumas crianças respondem melhor a um dos três estimulantes do que aos outros dois. O metilfenidato é geralmente iniciado em 5 mg, e a dosagem pode ser aumentada, ao longo do tempo, até 20 mg três vezes ao dia. A dextroanfetamina tem um custo menor do

que outros estimulantes. É iniciada com uma dose de 2,5 mg e gradualmente aumentada até o máximo de 40 mg divididos em 2 a 4 doses fracionadas. A prática clínica comum com os estimulantes de curta ação é a prescrição da dosagem duas vezes ao dia, com, pelo menos, a última dose administrada ao meio-dia, para reduzir o risco de insônia. Um relato feito por Kent e colaboradores (1995) sugeriu que a adição de uma terceira dose no fim da tarde raramente afeta o sono. As doses no horário do almoço com frequência são um problema para crianças em idade escolar. Formulações de liberação sustentada de D-anfetamina, metilfenidato e metanfetamina estão disponíveis, mas sua utilidade no tratamento de crianças com TDAH não está bem documentada. Certamente esses preparados podem ser utilizados se uma dose única for desejada ou necessária. Nos pacientes com boa resposta ao estimulante, é válida a tentativa de criar períodos de abstinência de medicamentos a cada poucos meses para descobrir se o fármaco ainda é necessário. A prática de medicar a criança com TDAH apenas nos dias escolares pode apresentar a desvantagem de prejudicar os relacionamentos familiares e sociais, assim como o aprendizado fora da escola. Algumas crianças continuam a se beneficiar dos estimulantes na adolescência ou, ainda, na vida adulta. Ao longo do tempo, a dosagem pode necessitar de ajuste, ascendente ou descendente, à medida que a criança cresce e amadurece.

Vários outros agentes demonstram eficácia no tratamento do TDAH. Os ADTs (p. ex., desipramina), em dosagem baixa (10 a 25 mg quatro vezes ao dia), podem ser eficazes, mas agem de forma mais lenta, podendo levar várias semanas para fazer efeito. Além disso, seus efeitos desaparecem em poucos meses. Outro antidepressivo promissor no tratamento do TDAH é a bupropiona. Estudos relatam que esse fármaco pode ser eficaz nos problemas comportamentais e cognitivos associados ao TDAH (Casat et al., 1989) e no tratamento de adultos com esse transtorno (Wilens et al., 2005). Em crianças, a dosagem da bupropiona é de 3 a 6 mg/kg/dia, divididos em doses. Um relato de caso sugeriu que os ISRSs podem desempenhar um papel no tratamento do TDAH (Frankenburg e Kando, 1994). A guanfacina (Tenex) também é utilizada há anos no tratamento de tal condição terapêutica. A eficácia da guanfacina pode ser menor do que a de um antidepressivo na abordagem terapêutica do TDAH.

Enfim, a clonidina é comumente utilizada em combinação com estimulantes para reduzir os efeitos colaterais e melhorar a ação na hiperatividade e na hipercinesia. A clonidina na dosagem de 0,1 mg três vezes ao dia é relatada por reduzir a insônia induzida pelo estimulante, assim como a impulsividade. Como monoterapia para o TDAH, contudo, a clonidina parece ser inferior à desipramina (Singer et al., 1995).

Vários antidepressivos, incluindo venlafaxina, bupropiona e desipramina, mostram-se eficazes no tratamento do TDAH e são discutidos adiante nesta seção.

Dois agentes recentes “não-estimulantes” – atomoxetina e modafinil – são estudados no tratamento do TDAH. A atomoxetina é um inibidor puro do transportador noradrenérgico pré-sináptico, que foi aprovada em 2003 para o tratamento do TDAH em crianças e em adultos. Ela é relatada, nas dosagens de 1,2 e 1,8 mg/kg/dia, como sendo significativamente mais eficaz do que o placebo em crianças e adolescentes com o transtorno (Buitelaar et al., 2004; Kelsey et al., 2004). A maioria das crianças é tratada uma vez ao dia, com dosagens na faixa de 40 a 80 mg/dia. Outrossim, a atomoxetina pode ser um tratamento coadjuvante na depressão; contudo, até o momento, nossa experiência com esse medicamento tem sido decepcionante.

A atomoxetina é bem-absorvida via oral e possui uma meia-vida média de quatro horas. No entanto, os metabolizadores lentos da enzima 2D6 do citocromo P450 (CYP) metabolizam o medicamento ainda mais lentamente. Podemos antecipar que a combinação da atomoxetina com os ISRSs pode aumentar a toxicidade. Por isso, doses mais baixas de atomoxetina podem ser necessárias se um paciente já está recebendo fluoxetina ou paroxetina.

A atomoxetina, em relação aos estimulantes-padrão, tem a vantagem de não apresentar potencial significativo para abuso. Portanto, não requer prescrições triplicadas como os estimulantes-padrão. Entretanto, ela compartilha com os estimulantes a tendência para a perda de peso e o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Tanto o efeito anorexígeno quanto o cardiovascular parecem estar relacionados à dosagem. Outros efeitos colaterais relatados são: *rash*, ansiedade, sonolência e, mais recentemente, anormalidades nos testes de função hepática.

Vários estudos avaliam a eficácia da atomoxetina comparada com o placebo ou com estimulantes-padrão. Em uma comparação randômica da atomoxetina e do metilfenidato em 228 crianças com TDAH, ambos os medicamentos foram igualmente eficazes (Kratochvil et al., 2002). Em um estudo controlado por placebo de 297 crianças com TDAH, a atomoxetina superou consistentemente o placebo nas avaliações da atenção e da hiperatividade (Michelson et al., 2001). Ademais, a atomoxetina também melhorou o relacionamento social e familiar, em relação ao placebo.

O modafinil, aprovado pela FDA para o tratamento da narcolepsia, também é estudado para o tratamento do TDAH. Esse fármaco apresenta uma vantagem característica sobre os estimulantes: a de não requerer uma prescrição triplicada, porque seu potencial para abuso aparenta ser

muito baixo. Além disso, ele é mais bem tolerado do que as anfetaminas em dose única.

Assim como a atomoxetina, o modafinil não atua no sistema dopaminérgico e, como observado anteriormente, não possui potencial significativo para abuso. Por isso, ele está na faixa IV da Drug Enforcement Administration (DEA) e não requer uma prescrição triplicada. O modafinil aparenta atuar nas projeções de excitação da histamina em regiões muito específicas do cérebro, bem como faltam-lhe os efeitos generalizados dos estimulantes. Ele também apresenta efeito no sistema hipocretina/orexina. Sendo assim, é quase improvável que produza alterações cardiovasculares por ganho de peso, se comparado com a anfetamina e a atomoxetina. O efeito colateral mais comum do modafinil é a cefaléia, mas o medicamento também pode produzir efeitos colaterais gastrintestinais leves. Os efeitos colaterais no sistema nervoso central (SNC), como ansiedade ou insônia, ocorrem ocasionalmente. O modafinil é um indutor da enzima 3A3/4 do citocromo CYP, podendo, dessa forma, acelerar o metabolismo de contraceptivos orais, esteróides e outros compostos 3A3/4-dependentes. Por isso, mulheres que estejam tomando pílulas anticoncepcionais devem ser avisadas de que existe um risco teórico de falha do contraceptivo durante o uso concomitante do modafinil.

Esse fármaco tem sido estudado em muitas condições associadas com a produção de fadiga, incluindo trabalho por turnos, apnéia do sono, esclerose múltipla, fibromialgia, doença de Parkinson e depressão (ver Capítulo 9). Os resultados preliminares sugerem que o modafinil pode agir no tratamento da fadiga em muitos transtornos sem aspectos adversos significativos.

A eficácia do modafinil no tratamento do TDAH tem sido avaliada em vários ensaios. Os estudos do modafinil na abordagem terapêutica do TDAH em crianças indicam benefício sobre o placebo e eficácia igual à da dextroanfetamina (Rugino e Copley, 2001; Taylor e Russo, 2000). Em um estudo de quatro semanas com 248 crianças portadoras de TDAH, o modafinil, na dosagem de 300 a 400 mg/dia, foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas do transtorno e igualmente tolerado (Biederman et al., 2006). Da mesma forma, em um ensaio duplo-cego de nove semanas, com 194 crianças e adolescentes com TDAH, 52% dos pacientes, randomicamente designados para o modafinil, obtiveram melhora *versus* 18% das crianças designadas de forma aleatória para placebo (Greenhill et al., 2006). Em 2005, esses dados pareceram suficientes para motivar uma carta de aprovação para o tratamento do TDAH com o modafinil em crianças. Entretanto, houve um relato de possível síndrome de Stevens-Johnson em uma criança participante de um desses ensaios. A etimologia desse *rash* foi obscura, mas pode estar relacionada ao medica-

mento em estudo. Esse relato resultou na exigência de segurança adicional pela FDA. O fabricante optou por retirar a aplicação do modafinil no tratamento do TDAH, aparentemente por causa dos estudos extensos de segurança que seriam necessários para a aprovação final.

Antipsicóticos

Pouquíssimos ensaios de antipsicóticos foram realizados com crianças esquizofrênicas. Existe a impressão geral de que as crianças beneficiam-se menos dos antipsicóticos do que os adultos. Contudo, com os escassos dados sobre a terapia medicamentosa em crianças esquizofrênicas, é difícil fazer qualquer generalização. Até o momento, poucos ensaios relativamente controlados com antipsicóticos foram feitos em crianças. O primeiro mostrou um benefício modesto do haloperidol e da loxapina quando comparados ao placebo em 75 adolescentes esquizofrênicos (Pool et al., 1976). Outro estudo mostrou que o haloperidol foi superior ao placebo no tratamento da esquizofrenia infantil (Spencer et al., 1992).

Existe uma quantidade ainda menor de dados sobre a eficácia e a segurança dos agentes atípicos no tratamento da esquizofrenia infantil. Em um ensaio controlado, a clozapina foi comparada com o haloperidol em 21 pacientes, durante seis semanas (Kumra et al., 1996). O grupo randomizado para clozapina mostrou uma melhora superior tanto nos sintomas positivos quanto nos negativos, em relação às crianças tratadas com haloperidol. Contudo, a clozapina foi insatisfatoriamente tolerada. Cinco das 10 crianças tratadas com esse fármaco apresentaram quedas significativas em seus neutrófilos. Além disso, 2 das 10 crianças experimentaram convulsões. A dosagem média de clozapina foi de 237 mg/dia. Um outro ensaio de pequeno porte, controlado, randomizado, relatou que a olanzapina e a risperidona foram um pouco mais eficazes do que o haloperidol no tratamento de crianças esquizofrênicas (Sikich et al., 2004). Entretanto, o ganho de peso foi significativamente mais problemático nas crianças tratadas com agentes atípicos.

A despeito da falta de relatos publicados, os medicamentos atípicos, como a risperidona e a olanzapina, oferecem claras vantagens para a população que pode precisar de tratamento por muitos anos. O risco de sintomas extrapiramidais (SEPs) com antipsicóticos típicos é substancial nas crianças que necessitam ser tratadas até a vida adulta. Enquanto a acatisia e as reações distônicas são observadas em crianças tratadas com agentes atípicos, o risco de discinesia tardia é excessivamente pequeno (Correl et al., 2004). Todavia, a obesidade pode ser um fator limitante para alguns antipsicóticos atípicos. A risperidona, em doses baixas (1 a 2

mg/dia), parece ser eficaz para muitos pacientes, sem o ganho de peso associado a outros agentes atípicos. A clozapina é o último recurso para as crianças que não responderam aos ensaios com agentes típicos e atípicos.

A Tabela 12.2 relaciona as dosagens terapêuticas pediátricas comuns de antipsicóticos selecionados para uso infantil. Os antipsicóticos produzem uma eficácia mais evidente nas crianças com transtornos do comportamento, como o autismo. De fato, a risperidona tornou-se o primeiro medicamento aprovado pela FDA, em 2006, para o tratamento de alguns aspectos comportamentais do autismo. Os transtornos do desenvolvimento em crianças com menos de 15 anos de idade raramente exibem melhoras acentuadas com o tratamento antipsicótico, apesar da possibilidade de ocorrência de algum declínio na superatividade e no comportamento desorganizado. Na realidade, os melhores estudos dos agentes atípicos em qualquer condição na infância são referentes ao uso da risperidona em crianças portadoras de transtornos difusos do desenvolvimento. Por exemplo, em um estudo multicêntrico, com 101 crianças autistas, a risperidona foi significativamente mais eficaz do que o placebo no controle do comportamento, caracterizado por acessos de raiva, agressões e autolesão (McCracken et al., 2002). Outrossim, os efeitos foram sustentados por, pelo menos, seis meses.

A psicose associada aos transtornos afetivos nas crianças também é auxiliada pelos antipsicóticos. Não há evidências de que as crianças sejam menos tolerantes a esses medicamentos do que os adultos, exceto, talvez, por uma taxa mais elevada de distonia no início do tratamento dos adolescentes do sexo masculino. Contudo, o risco de discinesia tardia e a menor probabilidade de melhoras acentuadas tornam necessário que os médicos usem esses agentes de forma cautelosa, documentando os efeitos clínicos observados e avaliando periodicamente o paciente sem o

Tabela 12.2

Dosagens de antipsicóticos para crianças

Medicamento	Dosagem terapêutica pediátrica comum
Clorpromazina	0,25 mg/kg três vezes ao dia
Trifluoperazina	0,5-10 mg duas vezes ao dia
Haloperidol	0,15-0,5 mg/kg/dia (dividido em doses [duas vezes ao dia])
Olanzapina	2,5-5 mg quatro vezes ao dia
Risperidona	1-2 mg/dia

medicamento, para ter certeza de que o fármaco é de fato eficaz como terapia de manutenção. Em adolescentes mais velhos, as síndromes psicóticas agudas começam a assemelhar-se com aquelas observadas em adultos e, portanto, podem ser tratadas da mesma forma (ver Capítulo 4).

Os neurolépticos sedativos (p. ex., tioridazina e clorpromazina) podem interferir no aprendizado. Dentre os neurolépticos não-sedativos, o haloperidol é o mais bem estudado em crianças autistas (transtorno difuso do desenvolvimento) e possui uma eficácia limitada. Há discussões atuais sobre a eficácia dos antipsicóticos atípicos, como a risperidona e a clozapina, no tratamento de crianças psicóticas. Relatos recentes de casos atestaram a eficácia da clozapina em pacientes esquizofrênicos infantis e adolescentes (Mozes et al., 1994). Apesar de desconhecermos quaisquer estudos concluídos da risperidona na ocasião da publicação deste livro, um ensaio preliminar do medicamento com crianças foi positivo (Armenteros et al., 1995).

Os antipsicóticos utilizados em dosagens baixas (p. ex., 0,5 a 3 mg/dia de haloperidol ou 2 a 10 mg/dia de pimozida) também podem controlar os tiques do transtorno de Tourette. A clonidina também foi relatada como eficaz em casos graves desse transtorno. Ela pode suprimir totalmente os tiques, mas pode ser mais eficaz nos portadores do transtorno de Tourette com comportamento violento explosivo. A clonidina produz boca seca, sedação, constipação e hipotensão.

Os agentes antipsicóticos são freqüentemente utilizados no controle do comportamento raivoso e impulsivo nas crianças e nos adolescentes sem psicose. Esse uso não foi bem validado, mas a maioria dos médicos emprega doses baixas de antipsicóticos para controlar o comportamento raivoso e violento nas crianças ou nos adolescentes hospitalizados. Alguns preferem utilizar o haloperidol em doses baixas (p. ex., 2 mg a cada hora, até que o paciente acalme-se), e outros medicamentos sedativos, como a clorpromazina, em doses de 10 a 50 mg, 2 ou 3 vezes ao dia. A risperidona tem sido estudada no tratamento da agressão associada ao autismo em adultos e é claramente mais eficaz do que o placebo (McDougle et al., 1998). Estudos abertos e relatos sobre a risperidona no tratamento da agressão em crianças posicionaram as dosagens em 1 a 2 mg/dia (Horrigan e Barnhill, 1997; Schreier, 1998).

Um estudo bem-controlado (Platt et al., 1984) comparando haloperidol (2 a 6 mg/dia), carbonato de lítio e placebo em crianças agressivas, não-psicóticas, hospitalizadas, com transtorno da conduta, mostrou que os dois regimes de medicamentos foram mais eficazes do que o placebo em vários parâmetros avaliados. A equipe de enfermagem julgou que as crianças de melhor resposta foram aquelas que responderam ao lítio. A

sedação e a distonia constituíram as complicações em crianças que receberam haloperidol. Os riscos e os benefícios do uso desse medicamento não estão esclarecidos. Se os antipsicóticos forem utilizados para a redução da agressão em crianças com transtorno da conduta e forem eficazes de fato, o uso continuado desses medicamentos, potencialmente prejudiciais, para o controle do desvio comportamental deverá ser justificado. Para cada paciente específico, o medicamento deve estabelecer uma diferença clínica grande e significativa.

Um outro uso crescente de antipsicóticos em crianças é no tratamento da anorexia. Não é conhecida uma farmacoterapia eficaz para a anorexia nervosa. Contudo, estudos preliminares relatam que os antipsicóticos atípicos podem auxiliar na agitação, na obsessão e nos transtornos cognitivos associados a essa condição (Dennis et al., 2006; Mondraty et al., 2005). A olanzapina e a quetiapina são as mais pesquisadas e, como esperado, também podem estar associadas a um ganho de peso estável. Além do mais, está evidente que ensaios adicionais acerca da eficácia dos antipsicóticos na anorexia pediátrica são necessários.

Os efeitos colaterais e riscos dos antipsicóticos, incluindo discinesia tardia com agentes típicos e ganho de peso com agentes atípicos, são similares nas crianças e nos adultos. Contudo, a possibilidade de ocorrer embotamento cognitivo com esses medicamentos pode ser relativamente mais do que um problema infantil. Uma criança inerte que não está aprendendo ou agindo pode ser menos problemática para as pessoas do seu ambiente e pode desenvolver-se mais normalmente se o medicamento for reduzido ou suspenso. Ademais, parece que os meninos adolescentes correm um risco maior de reações distônicas do que os adultos mais velhos (Rosenberg et al., 1994).

Quando os neurolépticos são prescritos para crianças ou adolescentes, uma documentação informando o consentimento dos pais ou responsáveis é essencial. Mesmo que o paciente, criança ou adolescente, seja jovem demais para dar seu consentimento informado, os riscos e benefícios do medicamento devem ser explicados e sua aceitação para o tratamento deve ser obtida, quando possível (ver Capítulo 1).

Antidepressivos

Em 2004, a decisão de um conselho consultivo da FDA de colocar uma tarja preta de advertência na embalagem dos antidepressivos utilizados em crianças aparentemente resultou em menor busca ou aceitação por parte dos pais de farmacoterapia para seus filhos em 2005, mas o uso de antidepressivos em crianças foi retomado de alguma forma em 2006 (ver

Capítulo 3). Ao mesmo tempo em que a revisão da FDA de 25 estudos envolvendo 4.600 crianças sugeriu um aumento no risco de pensamentos ou atitudes suicidas em 3% dos pacientes tratados com antidepressivos *versus* 1,5% dos pacientes que receberam placebo, ela não avaliou adequadamente os riscos do tratamento como um todo. Os psiquiatras pediátricos também estão mais relutantes em prescrever antidepressivos por causa do aumento do risco da responsabilidade civil associado à advertência de tarja preta. Esse motivo não deve ser mais importante do que os achados da FDA. Algumas crianças aparentam correr um risco maior de pensamentos suicidas durante o uso de antidepressivos. Suspeitamos que as crianças portadoras de transtornos do espectro bipolar e aquelas com acatisia oriunda do tratamento podem estar expostas a um risco maior. Entretanto, o discreto maior risco associado aos antidepressivos precisa ser avaliado *versus* os riscos de suicídio nas crianças depressivas que são inadequadamente tratadas ou que não estão submetidas a qualquer intervenção terapêutica.

Os ISRSs são considerados a farmacoterapia de escolha para a depressão na infância e na adolescência. Apesar de ser difícil demonstrar que os ADTs ou outros antidepressivos são mais eficazes do que o placebo no tratamento da depressão infantil, existem algumas evidências de que, no mínimo, a fluoxetina é superior ao placebo nas crianças. Outrossim, os perfis de segurança e de efeito colateral dos ISRSs são superiores aos dos ADTs. Emslie e colaboradores (1997) distribuíram aleatoriamente 76 crianças (entre 7 e 17 anos) para 20 mg/dia de fluoxetina ou para placebo. Enquanto 56% dos pacientes tratados com fluoxetina responderam em oito semanas, apenas 33% dos sujeitos tratados com placebo responderam. Entretanto, a remissão foi rara em ambos os grupos. Um estudo mais recente realizado por Emslie e colaboradores (2002), com 219 crianças, também indicou que a fluoxetina foi bem tolerada e eficaz no tratamento da depressão pediátrica. Além disso, a terapia de manutenção com fluoxetina parece ser eficaz na prevenção da recaída nas crianças (Emslie et al., 2004).

A solução de fluoxetina é totalmente eficaz nas crianças. A experiência mostra que elas passam melhor com doses iniciais mais baixas desse fármaco. Costumamos iniciar com 5 mg/dia e aumentar a dosagem a cada 1 a 2 semanas até a dosagem máxima de 60 mg/dia.

Os estudos da eficácia de outros ISRSs na depressão pediátrica mostraram-se menos convincentes. Dois ensaios publicados da sertralina no tratamento da depressão na infância sugerem um modesto, mas estatisticamente significativo, benefício de tal medicamento após 10 semanas de tratamento (Wagner et al., 2003). Um estudo publicado indicou uma taxa de remissão um pouco mais alta nas crianças depressivas trata-

das com paroxetina, mas pouca diferença foi percebida nos índices médios de depressão ao final de oito semanas (Keller et al., 2001). Em outro estudo, a paroxetina (20 a 40 mg/dia) e a imipramina (200 a 300 mg/dia), nos seus respectivos máximos de eficácia, não se distanciaram do placebo na depressão em adolescentes (Keller et al., 2001). Além disso, dois estudos não-publicados da paroxetina não encontraram benefícios nos adolescentes. Um estudo indicou que o citalopram, na dose média em torno de 23 mg/dia, foi significativamente mais eficaz do que o placebo na depressão infantil/adolescente (Wagner et al., 2001). Contudo, as taxas de resposta tanto do medicamento (36%) quanto do placebo (24%) foram relativamente baixas. Constatou-se, além disso, que o medicamento foi bem tolerado.

O somatório de estudos publicados e não-publicados sugere que os benefícios dos ISRSs para as crianças aparentam ser mais sólidos com a fluoxetina. Outros ISRSs, incluindo a paroxetina, o citalopram, o escitalopram e a sertralina, pareceram produzir alguns benefícios, mas estes foram mais modestos e não estabelecidos em estudos controlados. Alguns pesquisadores concluíram que, quando os estudos não-publicados são considerados e os riscos dos ISRSs são avaliados *versus* os benefícios para as crianças, esses ganhos não são significativos (Whittington et al., 2004). Devido ao fato de apenas alguns estudos do uso dos ISRSs no tratamento da depressão pediátrica estarem concluídos, acreditamos que ainda é muito cedo para emitir quaisquer conclusões sobre a eficácia desses fármacos nas crianças. Contudo, está clara a necessidade de os médicos terem acesso a estudos anteriores não-publicados. Apenas com uma informação mais completa é que os riscos e benefícios desse tratamento podem ser avaliados adequadamente.

Tem sido cada vez mais difícil demonstrar a eficácia irrefutável dos ADTs e de outros antidepressivos em estudos controlados da depressão infantil. Por exemplo, a metanálise de 12 estudos randomizados de ADTs na depressão pediátrica não apresentou diferença significativa em relação ao placebo (Hazell et al., 1995). Contudo, algumas crianças que satisfazem perfeitamente os critérios para transtorno depressivo maior parecem responder aos ADTs. As orientações da FDA recomendam uma dose máxima de 2,5 mg/kg de imipramina; todavia, alguns estudos relatam doses de até 5,0 mg/kg como sendo frequentemente necessárias para uma resposta clínica (Tabela 12.3).

O monitoramento das funções cardíacas é aconselhável quando os ADTs são empregados em crianças: os eletrocardiogramas (ECGs) devem ser realizados antes do início da terapia; uma outra vez quando a dosagem exceder 3 mg/kg; e a cada duas semanas, se a dose sofrer aumento. Doses acima de 5 mg/kg não devem ser administradas sem consultoria

Tabela 12.3

Dosagens comuns de antidepressivos para crianças

Medicamento	Faixa de dosagem	Níveis séricos (ng/mL)
Imipramina	1-5 mg/kg/dia	150-250
Desipramina	1-5 mg/kg/dia	150-250
Nortriptilina	0,5-2 mg/kg/dia	75-150
Fenelzina	0,25-1 mg/kg/dia	NA
Fluoxetina	5-30 mg/dia	NA
Bupropiona	1-7 mg/kg/dia	NA
Citalopram	10-20 mg/dia	NA

Nota: NA = não-aplicável.

externa. A redução significativa da condução cardíaca (intervalo PR acima de 0,20 msec; intervalo QRS acima de 0,12 msec) pode requerer diminuição na dosagem. Entre 1986 e 1992, no mínimo quatro casos de morte súbita ocorreram com crianças recebendo desipramina. A síndrome cardíaca do intervalo QT longo foi proposta como sendo o mecanismo de ação desses óbitos súbitos. Uma revisão mais recente desse tópico (Biederman et al., 1995) não encontrou uma associação considerável entre o uso da desipramina e a morte súbita em crianças entre 5 e 14 anos de idade.

Os ADTs são eficazes na abordagem terapêutica da enurese, na dosagem de 0,3 a 1,0 mg/kg de imipramina ou de um medicamento equivalente, mas tratamentos comportamentais são, em geral, os preferidos, porque esses fármacos também são efetivos e podem apresentar uma taxa de recaída mais baixa. O TDAH tende a responder à mesma faixa de dosagem. É interessante notar que os ADTs melhoram a enurese em poucos dias, enquanto a resposta do TDAH ou da depressão leva de 1 a 4 semanas. Os IMAOs também são considerados eficazes no tratamento do TDAH, mas seu uso não está bem estudado. A clomipramina está disponível para o tratamento do TOC; ela demonstra eficácia em crianças e adolescentes com essa condição (ver Capítulo 6, para mais detalhes).

Os efeitos colaterais dos antidepressivos nas crianças assemelham-se aos que ocorrem em adultos, e o monitoramento do nível sanguíneo é tão útil naquelas quanto nestes. Isso é válido para os ADTs, mas não para outros antidepressivos, exceto, talvez, em relação ao teste para tolerância. A imipramina é o ADT mais bem estudado, e correlações positivas entre o nível sanguíneo e a melhora são frequentemente encontradas nos ensaios clínicos. Nossa experiência no McLean Hospital e no Stanford

University Hospital sugere que os sintomas depressivos na adolescência raramente incluem alterações importantes no apetite ou despertar matinal muito cedo. Sonho alto na respiração, sono prolongado e disforia ao acordar são mais comuns. Sintomas físicos como fadiga, irritabilidade, raiva e retardo nas primeiras horas do dia podem estar presentes sem haver um reconhecimento subjetivo de depressão ou melancolia. O desejo sexual diminui. Esses adolescentes freqüentemente têm uma história familiar de transtorno afetivo. Tal padrão em geral responde à terapia com ADT, apesar de estudos formais controlados ainda não terem sido realizados. A agorafobia com pânico pode ocorrer nos adolescentes, sendo tratada com antidepressivos.

Existem poucos dados publicados sobre o uso de antagonistas da serotonina₂ (5-HT₂), de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) e da bupropiona na depressão pediátrica. Um ensaio controlado, de pequeno porte, da venlafaxina na depressão pediátrica não demonstrou benefícios (Mandoki et al., 1997). Além disso, dois ensaios não-publicados não apresentaram benefícios da venlafaxina na depressão pediátrica. Contudo, ensaios minuciosos com a bupropiona podem ser indicados se o paciente não respondeu às experiências com IRSs ou ADTs. A bupropiona é usada para o TDAH na dosagem de 3 a 7 mg/kg/dia em doses fracionadas. Recentemente relatamos um ensaio com bupropiona de liberação sustentada em combinação com adesivos de nicotina na cessação do tabagismo em adolescentes (Killen et al., 2004). O medicamento foi bem tolerado. Estudos abertos indicam que deve haver um papel para a bupropiona no tratamento de adolescentes com depressão e TDAH co-mórbido (Davis et al., 2001; Solhkhah et al., 2005). A anorexia e o risco de convulsões são problemáticos para algumas crianças, e, particularmente nesses casos, a dosagem deve ser titulada na direção ascendente de forma lenta. Os poucos estudos de pequeno porte dos IMAOs no tratamento de crianças com depressão e fobias produziram, de modo geral, resultados positivos, mas inconclusivos.

Estabilizadores do humor

Os adolescentes podem apresentar um quadro bipolar típico que comumente responde à terapia com lítio ou antipsicóticos atípicos. Os pré-adolescentes raramente apresentam mania, mas podem manifestar humor cíclico e alteração de comportamento com períodos de impulsividade, intrusão social, acessos de raiva, instabilidade do humor e euforia não-psicótica, com deslocamentos paralelos nos sintomas vegetativos, que, algumas vezes, respondem ao lítio. Contudo, não existem estudos con-

trolados com amostragem significativa adequada que tenham evidenciado eficácia do lítio na doença bipolar infantil (Kafantaris, 1995). Um dos melhores estudos foi aquele realizado com adolescentes tratados com lítio, que eram portadores de transtorno bipolar com abuso de substâncias co-mórbido (B. Geller et al., 1998). Aparentemente, o lítio auxiliou tanto no transtorno bipolar quanto no abuso de substâncias. Uma comparação aleatória do lítio com o divalproato na terapia de manutenção de pacientes pediátricos bipolares (idade média = 10,8 anos) revelou que o valproato foi tão eficaz quanto o lítio, no tempo transcorrido até a necessidade de intervenção adicional (Findling et al., 2006). Estudos abertos de pequeno porte sugerem que o lítio é eficaz nas crianças e, normalmente, bem tolerado no tratamento da depressão bipolar (Patel et al., 2006) e na reestabilização dos transtornos bipolares, quando combinado com o valproato (Findling et al., 2006).

Os pacientes pediátricos com comportamento explosivo e violento, portadores de transtorno da conduta, retardo mental e hiperatividade, também responderam ao tratamento com lítio em uma série de estudos (Campbell et al., 1984; Vetro et al., 1985).

São desconhecidas as conseqüências a longo prazo da terapia de manutenção prolongada com lítio, iniciada na infância ou na adolescência. As crianças possuem uma depuração renal maior em relação aos adultos e é possível que tolerem dosagens mais elevadas de lítio. Para as crianças acima dos 12 anos de idade, normalmente o lítio pode ser dosado como para um adulto (Tabela 12.4). Todavia, para crianças mais jovens, abaixo dos 25 kg, o melhor é iniciar com 150 a 300 mg/dia. A dosagem pode ser aumentada em incrementos de 150 a 300 mg, a cada 3 a 7 dias no regime de três vezes ao dia, conforme tolerado. É comum as crianças necessitarem de mais que 2.100 mg/dia em doses fracionadas para man-

Tabela 12.4

Dosagens comuns de estabilizadores do humor para crianças

Medicamento	Faixa de dosagem	Níveis séricos
Lítio	300-2.400 mg/dia	0,5-1,2 mEq/L
Valproato	15-60 mg/kg/dia	50-100 µg/mL
Carbamazepina	10-50 mg/kg/dia	8-12 µg/mL
Oxcarbazepina	5-30 mg/kg/dia (150-1.200 mg/dia)	NA
Lamotrigina	0,15-5,0 mg/kg/dia (25-200 mg/dia)	NA

Nota: NA = não-aplicável.

ter os níveis séricos adequados. Os níveis séricos devem ser monitorados cuidadosamente e verificados em 3 a 5 dias após cada aumento na dosagem. Os efeitos colaterais do lítio nas crianças são idênticos aos observados em adultos.

A carbamazepina, a oxcarbazepina, a lamotrigina e o valproato também parecem agir nos transtornos pediátricos. Dados controlados demonstram a eficácia da carbamazepina nos transtornos da conduta e explosivo intermitente em crianças e em adolescentes. Também existem dados sugerindo que os anticonvulsivantes podem ser eficazes no tratamento do transtorno bipolar e de outras condições pediátricas. A oxcarbazepina pode ser um pouco mais fácil de ser utilizada em crianças, mas o único estudo duplo-cego com uma população bipolar pediátrica não demonstrou benefícios desse fármaco para essa população (Wagner et al., 2006). Estudos canadenses indicam que adolescentes portadores de transtorno bipolar preferem o valproato ao lítio. O valproato também foi relatado como benéfico no comportamento agressivo de adolescentes que apresentam e naqueles que não apresentam transtornos do humor (Saxena et al., 2006; Steiner et al., 2003). Embora não existam estudos controlados da lamotrigina no transtorno bipolar pediátrico, estudos abertos revelam benefícios no tratamento da depressão bipolar (Chang et al., 2006). Os efeitos colaterais dos anticonvulsivantes em crianças assemelham-se aos que ocorrem em adultos. Contudo, crianças muito pequenas (com menos de 2 anos) aparentam correr um risco muito maior de hepatotoxicidade com o valproato. Assim como no lítio, freqüentemente as crianças necessitam de doses maiores de carbamazepina ou de valproato, em uma base de mg/kg, do que os adultos, porque seus metabolismos hepático e renal são mais eficientes, conforme já mencionado. Crianças podem apresentar um risco maior para *rash* durante o uso da lamotrigina do que os adultos, sendo prudente uma titulação lenta do medicamento até os níveis terapêuticos. A faixa de dosagem do valproato é de 15 a 60 mg/kg/dia.

Ansiolíticos

Os benzodiazepínicos são, algumas vezes, utilizados em períodos curtos no tratamento de terror noturno e sonambulismo. Se usados para a ansiedade diurna, podem aumentar a atividade, produzindo ou agravando transtornos do comportamento, principalmente nas crianças com TDAH. A fobia escolar grave pode ser mais bem tratada com antidepressivos, embora uma dose única de benzodiazepínico possa ser usada ocasionalmente para melhorar a ansiedade antecipatória e auxiliar a criança no

retorno à situação temida. O alprazolam é utilizado com sucesso em crianças portadoras do transtorno de pânico, do transtorno de ansiedade generalizada e do transtorno da personalidade esquiva. A buspirona também demonstra alguma eficácia nos transtornos de ansiedade da infância (Simeon, 1993). Acredita-se que os sedativos anti-histamínicos produzem algum efeito ansiolítico ou hipnótico nas crianças por períodos curtos. O uso prolongado pode ocasionar efeitos colaterais anticolinérgicos e deficiência cognitiva. A venlafaxina e a paroxetina também estão sendo estudadas nos adolescentes com fobia social. Vale lembrar que os medicamentos mais recentes raras vezes são estudados em crianças ou adolescentes antes de estarem no mercado, e mesmo os fármacos mais antigos são, em geral, estudados apenas parcialmente nessas faixas etárias. Os anticonvulsivantes mais novos, como a pregabalina, não foram estudados para uso na ansiedade pediátrica, mas demonstraram ser úteis como alternativa para os benzodiazepínicos.

O lugar da terapia medicamentosa para crianças e adolescentes ainda é polêmico. Os medicamentos devem ser reservados para condições claramente angustiantes ou disfuncionais, nas quais os tratamentos psicossociais falharam ou produziram um benefício de curta duração. A terapia medicamentosa necessita de monitoramento cuidadoso e requer uma colaboração estreita entre médico, pais e, normalmente, profissionais do ambiente escolar e outros cuidadores. A manutenção prolongada da terapia medicamentosa é, algumas vezes, justificável, mas é preciso haver evidências clínicas fortes de seus benefícios, e ensaios de retirada do medicamento são freqüentemente indicados para a certificação de que ele ainda está fazendo uma diferença significativa.

PSICOFARMACOLOGIA GERIÁTRICA

Os pacientes psiquiátricos geriátricos apresentam uma variedade de problemas em potencial para o psiquiatra em relação à prescrição de medicamentos. As pessoas idosas podem ter uma capacidade reduzida de metabolizar certos medicamentos, embora isso tenha sido documentado de forma esparsa. Esses pacientes demonstram, às vezes, níveis séricos baixos de proteínas, o que poderá conduzi-los a níveis relativamente mais elevados do medicamento livre (não-ligados à proteína) em qualquer nível sanguíneo. É comum admitir-se que o medicamento livre é mais ativo e tem mais probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos colaterais periféricos (p. ex., hipotensão, constipação) do que os pacientes mais jovens na mesma dosa-

gem ou no mesmo nível sangüíneo. Eles também são mais predispostos a efeitos colaterais no SNC (p. ex., *delirium*, tremores, discinesia tardia). Nenhuma dessas suposições está bem documentada, exceto o *delirium* e a discinesia tardia, principalmente porque nenhum estudo adequado foi realizado.

As pessoas idosas aparentam ter uma reserva reduzida de funções cerebrais e de competência cardiovascular, o que as deixa mais vulneráveis aos efeitos colaterais dos medicamentos. As funções hepáticas e renais reduzidas também contribuem para efeitos colaterais nesses indivíduos. Além disso, as conseqüências desses efeitos – como quedas devido à hipotensão ortostática e à confusão, ataxia, úlceras de decúbito devido à supersedação prolongada – são mais significativas nos idosos. A situação piora devido à maior probabilidade de ocorrência de doença clínica coexistente e pelo conseqüente uso de outros medicamentos para combatê-la. Outrossim, existe uma falta de critérios claros para determinar quais pacientes idosos necessitam de uma dosagem muito baixa e regimes cautelosos de dosagens de medicamentos psicoativos e quais requerem (e toleram) dosagens maiores para a obtenção da resposta adequada ao tratamento.

Ademais, a definição de “geriátrico” tem mudado ao longo dos anos. Hoje, as pessoas na média dos 60 anos de idade estão em melhor forma do que a correspondente população de 20 anos atrás e, provavelmente, não demonstram qualquer diminuição significativa no metabolismo dos medicamentos ou na sua tolerância. Para as condições psiquiátricas-padrão, como depressão, mania, esquizofrenia crônica e transtorno de ansiedade generalizada (TAG), a única abordagem segura e razoável é a de começar com doses muito baixas, aumentando cuidadosamente após as etiologias orgânicas serem descartadas. Um exemplo: 25 mg de imipramina ou trimipramina antes de dormir é uma dose inicial aceitável para pacientes saudáveis acima dos 65 anos, e uma dose de 10 mg é razoável para indivíduos acima dos 70 anos ou para aqueles acima dos 60 anos que apresentam problemas clínicos concomitantes ou que evidenciam demência. Nesses pacientes, os incrementos na dosagem devem ser programados para cada 3 a 7 dias, e não diariamente, para que o médico tenha a chance de avaliar os efeitos colaterais antes de aumentar a dose.

Antidepressivos

A maioria dos antidepressivos e a eletroconvulsoterapia (ECT) têm sido usados com eficiência nos idosos portadores de depressão maior. Nos últimos 10 anos, os ISRSs, especialmente a sertralina, o citalopram e o

escitalopram, tornaram-se mais populares como tratamento de primeira linha na depressão geriátrica. Além disso, ensaios controlados da mirtazapina sugerem que os efeitos da sedação e do ganho de peso produzidos pelo medicamento são úteis para muitos dos idosos depressivos. A mirtazapina pode ser mais bem tolerada pelos pacientes geriátricos do que certos ISRSs com os quais foi comparada, como a paroxetina. O perfil de efeitos colaterais dos ISRSs é superior ao dos ADTs na maioria dos idosos. Todos os ADTs, incluindo as aminas secundárias, apresentam a desvantagem da produção de, no mínimo, algum efeito colateral anticolinérgico e ortostasia. Contudo, para episódios depressivos mais graves nos idosos, muitos médicos preferem a venlafaxina ou a nortriptilina aos ISRSs. Alguns dados polêmicos sugerem que a nortriptilina pode ser superior à fluoxetina na depressão melancólica geriátrica (ver Capítulo 3). Nossa experiência, confirmada em discussões com outros psiquiatras geriátricos e médicos de família, indica que a fluoxetina e outros ISRSs são menos eficazes do que os ADTs nos idosos depressivos hospitalizados.

Vale a pena comentar cinco estudos da depressão geriátrica. Em um deles, a venlafaxina, a fluoxetina e o placebo mostraram uma eficácia similar em pacientes depressivos acima dos 65 anos de idade. Essa alta taxa de resposta ao placebo limita as conclusões que podem ser feitas desse estudo. Ambos os medicamentos ativos foram bem tolerados. Os efeitos no ECG e na pressão arterial foram mínimos com ambos os fármacos (Schatzberg e Roose, 2006). Em contrapartida, um estudo envolvendo pacientes debilitados de casas de repouso revelou taxas mais altas, e talvez menos seguras, com a venlafaxina do que com a sertralina (Oslin et al., 2003). Em outro estudo, o citalopram não foi mais efetivo do que o placebo nos pacientes muito idosos (Roose et al., 2004). Novamente, uma alta taxa de resposta ao placebo foi observada. Em outra apresentação, a duloxetina foi significativamente mais eficaz do que o placebo nos idosos depressivos (Raskin et al., 2004). Um índice de cognição combinado foi utilizado como medida primária de resultado. No último estudo, a mirtazapina foi significativamente mais efetiva do que a paroxetina nas primeiras seis semanas de um ensaio de oito semanas. A mirtazapina esteve associada a pouquíssimos abandonos significativos, devido a efeitos adversos, do que a paroxetina. A dosagem média nesse estudo foi de aproximadamente 30 mg/dia para ambos os medicamentos (Schatzberg et al., 2002).

A trazodona é um antidepressivo um pouco mais eficaz nos pacientes geriátricos depressivos e é um excelente hipnótico. Ela não causa hipotensão ortostática, exceto por duas horas após a dose da hora de deitar. Contudo, alguns pacientes entre 70 e 80 anos de idade apresentam hipotensão diurna quando tratados com esse fármaco.

De modo geral, a nefazodona era bem tolerada pelos idosos, mas associada à ativação da ortostasia e da disforia em alguns deles. O risco de hepatotoxicidade limitou o uso desse medicamento em idosos e, atualmente, ele é muito pouco utilizado. Doses mais baixas de trazodona e nefazodona são comumente necessárias em pacientes geriátricos, sobretudo no início do tratamento.

A bupropiona parece ser bem tolerada no tratamento da depressão geriátrica, mas é considerada muito ativadora por alguns pacientes. As dosagens na faixa de 200 a 300 mg/dia aparentam ser adequadas em muitos casos de depressão em idosos.

A ECT permanece sendo o principal tratamento para a depressão nos pacientes geriátricos quando a terapia medicamentosa falha. Normalmente, a ECT é muito eficaz. Contudo, alguns pacientes com depressão recorrente deixam de responder a ela depois da terceira até a décima sessão, da mesma forma que alguns indivíduos “ficam tolerantes” com o uso de alguns antidepressivos.

Apesar de os estimulantes serem de grande auxílio na abordagem terapêutica da depressão recentemente manifestada nos pacientes geriátricos com problemas clínicos, em geral eles apenas induzem agitação nos pacientes depressivos geriátricos resistentes ao tratamento. Observamos alguns benefícios na adição de 100 a 200 mg de modafinil (Provigil) aos antidepressivos-padrão nos idosos pela manhã. Alexopoulos (2005) sugeriu que algumas depressões da idade avançada, caracterizadas por distúrbios nas funções executivas e alterações da substância branca, podem responder melhor aos agonistas dopaminérgicos e talvez ao modafinil.

Uma outra suposição no tratamento de pacientes geriátricos é que os medicamentos anticolinérgicos aumentam a possibilidade de *delirium*. Dessa forma, a desipramina deve ser mais segura do que a amitriptilina, e a flufenazina deve ser mais segura do que a tioridazina. Nossa revisão da literatura sobre os ADTs usados nos idosos indica, contudo, que o *delirium* ocorre mais frequentemente nos pacientes que fazem uso de combinações de ADT e neuroléptico, e que esse efeito colateral pode ser transitório e relativamente fácil de ser manejado. Mais uma vez, não existem ensaios controlados adequados documentando tal situação.

Hipnóticos e ansiolíticos

Se os benzodiazepínicos forem utilizados como hipnóticos ou para a ansiedade diurna, recomendamos, novamente, o emprego de uma primeira dose baixíssima para observar se ela é adequada e para determinar se o

medicamento é bem tolerado. Em geral, os 3-hidroxi-benzodiazepínicos, como o temazepam e o lorazepam, são os agentes preferidos para pacientes geriátricos, por causa da ausência de metabólitos ativos e do metabolismo mais simples. Existem evidências de que o metabolismo do benzodiazepínico é lento nos idosos e a suposição de que os níveis sanguíneos cumulativos mais altos estão associados à toxicidade comportamental.

Ocasionalmente, os idosos (e adultos jovens) queixam-se de sedação matinal excessiva após a administração de hipnóticos de metabolização lenta, como o flurazepam. Contudo, existe uma grande variabilidade individual no grau em que tal sedação causa problemas clínicos evidentes. Nem por isso os benzodiazepínicos de ação prolongada, como o flurazepam, devido às suas meias-vidas longas e à tendência para sonolência diurna residual, deixam de ser uma boa escolha para o tratamento de qualquer insônia. É provável que o temazepam seja a melhor alternativa como hipnótico benzodiazepínico devido à sua meia-vida muito curta e à ausência de metabólitos ativos.

Hoje, o zolpidem está entre os hipnóticos mais amplamente utilizados nos pacientes geriátricos. Apesar de ser um agente muito eficaz, ele pode ser menos tolerado do que o zaleplon, que possui uma ação muito mais curta e, provavelmente, seja tão efetivo quanto o zolpidem. O zaleplon tem sido bem estudado nos idosos e apresenta a vantagem de poder ser administrado no meio da noite, quando alguns pacientes estão mais angustiados por não terem sido capazes de retornar ao sono. Uma dose de 0,5 mg à noite ou ao acordar, em geral, é o suficiente. Da mesma forma, o eszopiclone deve ser dosado em 1 a 2 mg por noite. O potencial para abuso parece baixo, e há pouca possibilidade de interações medicamentosas ou de exacerbação da apnéia do sono significativas.

A trazodona continua a ser útil como hipnótico para idosos. Em doses mais elevadas, aumenta o risco de hipotensão ortostática nesses indivíduos. Por isso, recomendamos a verificação da pressão arterial ortostática no exame inicial e à medida que a dose for titulada. A dosagem mais comum é de 50 a 100 mg, 1 a 2 horas antes de dormir. A mirtazapina é outro agente de excelente qualidade para ser usado com indutor de sono. Assim como a trazodona, ela não apresenta risco de dependência e tende a ser bem tolerada. Uma dose de 7,5 a 15 mg à noite funciona, no mínimo, tão bem quanto a trazodona, sem o risco de hipotensão ortostática.

Vale a pena tentar o ramelteon antes de outros hipnóticos nos pacientes geriátricos. Ao contrário dos hipnóticos-padrão, o ramelteon não parece contribuir para a confusão ou amnésia nem está associado à

hipotensão ortostática como a trazodona. Todavia, demonstra um pouco menos de eficácia na manutenção do sono.

Estabilizadores do humor

A excreção do lítio é, em média, mais lenta nos idosos, devido à redução das funções renais associada à idade. Portanto, esse medicamento deve ser iniciado em dosagens baixas nesses pacientes – 300 mg/dia em indivíduos entre os 60 anos e o início dos 70 anos de idade, e 150 mg/dia naqueles mais idosos. Os níveis de lítio e os sinais clínicos de toxicidade devem ser monitorados cuidadosamente. Nossa impressão é de que os idosos podem passar dos níveis sanguíneos terapêuticos para os tóxicos de forma mais rápida e mais insidiosa do que os adultos jovens. Além do mais, os pacientes geriátricos freqüentemente estão usando outros medicamentos concomitantes, que podem aumentar o risco de toxicidade por lítio, incluindo antiinflamatórios não-esteróides (AINEs), diuréticos tiazídicos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (inibidores da ECA). Entretanto, o lítio pode ser tão eficaz em alguns pacientes bipolares geriátricos quanto em indivíduos mais jovens, embora alguns idosos, cuja doença seja de início tardio, possam apresentar um distúrbio orgânico subjacente que não responda bem ao lítio.

Geralmente, o valproato parece mais bem tolerado do que o lítio pelos pacientes geriátricos. É comum o uso de doses mais baixas desse fármaco para atingir níveis séricos adequados nos idosos. Observamos que dosagens baixas de 250 mg/dia apresentam resultado adequado de estabilização do humor em alguns desses pacientes. Contudo, muitos outros pacientes não atingem os níveis séricos adequados com dosagens inferiores a 750 mg/dia.

A gabapentina é bem tolerada pelos idosos, mas sem eficácia no tratamento do transtorno bipolar. Ela é mais efetiva na agitação geriátrica e nos estados de ansiedade, assim como a pregabalina.

Outros agentes anticonvulsivantes, como a oxcarbazepina e a lamotrigina, não foram adequadamente estudados nos pacientes geriátricos com transtorno bipolar, mas, em geral, são bem tolerados. A carbamazepina, com seu potencial para interações com muitos medicamentos, normalmente é a pior escolha para indivíduos nessa faixa etária.

Antipsicóticos

Em relação aos idosos portadores de esquizofrenia crônica, acredita-se que são necessárias dosagens mais baixas de antipsicóticos do que as

utilizadas em adultos jovens. Mais uma vez, não há qualquer evidência real que sustente essa hipótese, mas existem alguns indícios de que a mesma dosagem de antipsicótico produz níveis sanguíneos 1,5 a 2 vezes maiores em idosos do que em pacientes mais jovens. Recomendamos tentativas cautelosas de diminuição gradual da dosagem, conforme indicado para os esquizofrênicos com idade acima de 60 anos que estejam recebendo terapia neuroléptica de manutenção. Quando esses pacientes são descontinuados de seu medicamento e tornam-se psicóticos agudos, uma farmacoterapia cautelosa em dosagem baixa (p. ex., 0,5 a 2,0 mg/dia de haloperidol ou de risperidona, ou 1,25 a 5 mg de olanzapina) deve ser empregada a fim de na primeira semana observar se uma resposta clínica pode ocorrer sem a necessidade de dosagens altas. Contudo, se o paciente não melhorar e tiver uma história de exigência e tolerância de doses mais elevadas de neurolépticos, a dose deverá ser gradualmente aumentada, mais uma vez, com o monitoramento dos efeitos colaterais. A quetiapina, mesmo em doses mais altas, apresenta um risco muito baixo de sintomas extrapiramidais (SEPs), sendo preferida por alguns psiquiatras geriátricos.

O uso de medicamentos antiparkinsonianos pode causar *delirium*, mas também é inadequado deixar o paciente exposto à distonia ou ao pseudoparkinsonismo; os médicos são forçados a intuir seu caminho, buscando maximizar os benefícios enquanto minimizam os efeitos adversos. Isso se aplica igualmente ao uso de antipsicóticos em pacientes adultos mais jovens, mas nos idosos os problemas encontrados na tentativa de atingir o equilíbrio correto dos medicamentos podem ser mais frequentes. O aripiprazol, a olanzapina, a risperidona e a quetiapina são alternativas para os antipsicóticos-padrão. A ortostasia, que pode ser secundária ao uso desses medicamentos, ocasionalmente resulta em quedas de consequências graves. As propriedades anticolinérgicas da clozapina também tendem a ser insatisfatoriamente toleradas pelos pacientes geriátricos. A olanzapina apresenta essas mesmas propriedades. Contudo, os pacientes mais idosos são frequentemente capazes de tolerar e responder a doses mais baixas de antipsicóticos atípicos.

A discinesia tardia tem sido estatisticamente mais prevalente nos idosos, sobretudo nas mulheres que estão fazendo uso de neurolépticos para manutenção, e, nos portadores de esquizofrenia crônica, em geral, já está presente há anos, não constituindo contra-indicação para o uso de neurolépticos para a obtenção do alívio dos sintomas psicóticos. Entretanto, os pacientes geriátricos aparentam ser mais vulneráveis ao desenvolvimento de alguns SEPs, particularmente o pseudoparkinsonismo, do que os indivíduos mais jovens. Em geral, é indicado para pouquíssimos pacientes geriátricos crônicos, que apresentam discinesia tardia de manifestação inicial recente, um ensaio de retirada dos neurolépticos. A pre-

sença concomitante do pseudoparkinsonismo e da discinesia no mesmo paciente é mais comum nos idosos do que nos indivíduos de outra faixa etária.

O uso de antipsicóticos atípicos em pacientes com demência tem sido associado ao aumento da mortalidade por acidentes vasculares cerebrais (AVCs), entre outras causas. Existe a associação da risperidona, da olanzapina e de outros antipsicóticos atípicos com o aumento do risco de AVCs nos pacientes demenciados. O risco de AVCs em ensaios controlados de olanzapina no tratamento da demência foi de 1,3% *versus* 0,4% com placebo. Da mesma forma, o risco de AVCs em ensaios controlados de risperidona foi de 4% *versus* 2% com placebo. Contudo, um estudo de grande porte, de observação, com 11.400 pacientes tratados com antipsicóticos, realizado no Ontario Healthcare Database, não encontrou aumento do risco de AVCs tanto com olanzapina quanto com risperidona, nos pacientes acima dos 66 anos de idade (Herrmann et al., 2004). De fato, os antipsicóticos típicos podem estar associados aos mesmos riscos nos pacientes geriátricos (Trifiro et al., 2006). Uma vez que o potencial para toxicidade foi considerado junto com a relativa ausência de benefícios dos antipsicóticos em alguns estudos realizados de forma cuidadosa (Schneider et al., 2006), provavelmente a rotina do uso de antipsicóticos nos portadores de demência deva ser evitada. Em casos de descontrole comportamental nos pacientes dementes, as intervenções não-farmacológicas devem ser tentadas em primeiro lugar. Se essas intervenções falharem, um ensaio com um antipsicótico poderá ser estabelecido, mas a eficácia desse ensaio deverá ser reavaliada em bases regulares.

Medicamentos para demência

A maioria dos pacientes geriátricos com demência moderada ou grave apresenta doença de Alzheimer, embora alguns tenham demência multiinfarto, poucos manifestam ambas, e outros, nenhuma. A melhor abordagem terapêutica para a demência é o diagnóstico de uma causa tratável e reversível, como a deficiência de vitaminas, o hipotireoidismo ou a insuficiência cardíaca congestiva, e o tratamento da condição médica subjacente. O outro diagnóstico que promove confusão é a pseudodemência secundária à depressão maior. Alguns autores acreditam que essa depressão possa causar demência em idosos, e a depressão pode, certamente, agravar a disfunção cognitiva leve preexistente. A depressão, provavelmente, revela alguma demência. Por isso, as “pseudodemências” nos pacientes geriátricos tendem a representar uma demência progressiva preco-

ce, se acompanhada ao longo do tempo. É evidente que a depressão deve ser cuidadosa e completamente tratada quando a deficiência cognitiva e a depressão coexistirem. Nos últimos anos, uma grande atenção tem sido dada à depressão vascular, que pode estar associada à deficiência cognitiva marcante. Os tratamentos ideais ainda precisam ser definidos, apesar de os pesquisadores dessa área sugerirem que os bloqueadores do canal de cálcio e os IMAOs possam ser eficazes, talvez em combinação. Os dados ainda não estavam disponíveis na época da preparação deste livro.

Os antidepressivos também devem ser utilizados nos pacientes com AVC ou instabilidade orgânica do humor, mesmo que a síndrome depressiva esteja presente apenas parcialmente. Resultados oriundos de, pelo menos, 16 ensaios confirmam que os antidepressivos são eficazes no tratamento da depressão pós-AVC e que seus benefícios estendem-se além do humor (Ghen et al., 2006). A melhora nas atividades de vida diária (AVDs), na incontinência emocional e na sensação geral de bem-estar é relatada no tratamento da depressão pós-AVC com ISRSs e outros agentes. A diferença favorece uma melhora substancial sobre qualquer piora do déficit orgânico, embora a dosagem deva iniciar baixa e ser aumentada cautelosamente. Está claro que pacientes com déficits comportamentais devido a AVCs que apresentam insônia, perda de peso, agitação e instabilidade na participação de programas de reabilitação podem passar bem com ADTs e, talvez, com outros antidepressivos. Existem vários relatos favoráveis ao uso da nortriptilina para a depressão pós-AVC. Essa estratégia foi realizada porque a nortriptilina implica menos probabilidade, no nível sanguíneo terapêutico, de alterações na pressão arterial ortostática do que outros ADTs (ver adiante). Outrossim, um estudo controlado mostrou que a fluoxetina é superior à maprotilina no tratamento da depressão pós-AVC (Dam et al., 1996). Em outro estudo (Robinson et al., 2000), a nortriptilina foi significativamente mais eficaz do que a fluoxetina ou o placebo em transtornos do humor e de ansiedade, mas não nas funções cognitivas. O tratamento não deve ser suspenso só porque uma disforia oriunda do AVC do paciente parece destiná-lo à incapacidade: a depressão aparenta estar associada à mortalidade alta em pacientes que sofreram AVC.

Até o advento da tacrina, a demência, isoladamente, não era uma indicação para a terapia medicamentosa. O único medicamento previamente comercializado nos EUA para sintomas senis, o mesilato decodergocrina (Hydergine), foi de forma regular um pouco mais eficaz do que o placebo em um grande número de estudos duplos-cegos, controlados por placebo; contudo, os efeitos eram fracos, variando entre os estudos e, normalmente, manifestando-se apenas após 2 a 3 meses, tornando

questionável a margem de eficácia desse tratamento. Uma variedade de outros medicamentos para a demência, incluindo piracetam, vincamina, lecitina e fisostigmina oral, estão sendo estudados, mas, até o momento, apenas alguns demonstraram discreta eficácia.

O primeiro medicamento aprovado pela FDA para o tratamento da doença de Alzheimer foi a tetraidroaminoacridina (THA; tacrina). A tacrina era um antigo fármaco australiano utilizado para reverter o coma induzido por medicamentos. Ela é um inibidor central da colinesterase, conhecida por atuar na elevação dos níveis cerebrais da acetilcolina e por aumentar a atividade colinérgica cerebral. Após um estudo inicial muito positivo, publicado no *New England Journal of Medicine* (Summers et al., 1986), um ensaio controlado, multicêntrico, do uso da tacrina na demência de Alzheimer foi iniciado pelo National Institute on Aging. Vários estudos controlados mais recentes, realizados pelo Tacrine Study Group (Davis et al., 1992; Farlow et al., 1992; Knapp et al., 1994), confirmaram a eficácia da tacrina no tratamento de portadores da doença de Alzheimer com demência de leve a moderada. A tacrina demonstrou ter um efeito moderado nos déficits globais da cognição que afetam a maioria dos pacientes com a doença de Alzheimer. Infelizmente, a tacrina também foi hepatotóxica e, hoje, é utilizada raras vezes, apesar de poder ser obtida nos principais distribuidores de medicamentos.

O medicamento mais comumente prescrito para o tratamento da doença de Alzheimer é o donepezil (Aricept). Ao mesmo tempo em que é considerado mais benigno do que a tacrina, provavelmente é menos eficaz. Alguns estudos concluídos demonstraram o evidente benefício do donepezil em relação ao placebo e empregaram sistemas de avaliação como a Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) ou o Mini-Mental State Exam (Burns et al., 1999; Greenberg et al., 2000). O donepezil pode melhorar as funções cognitivas em cerca de 5 a 10%, assim como, mesmo que modestamente, a qualidade de vida de alguns pacientes e de seus cuidadores. Além da doença de Alzheimer, o donepezil demonstra alguma eficácia no tratamento de outras demências, incluindo a com corpos de Lewy e as vasculares.

O donepezil tende a ser bem tolerado, e seus efeitos colaterais estão relacionados ao aumento da dosagem. As dosagens de 5 mg/dia geralmente são bem toleradas; os efeitos colaterais mais comuns com a dose de 10 mg são náuseas, insônia, fadiga, cólicas e anorexia. Algumas adaptações ocorrem ao longo do tempo para a maioria desses efeitos colaterais.

Alguns relatos anedóticos sugerem que o donepezil pode auxiliar a melhorar a depressão e exacerbar a mania (Benazzi e Rossi, 1999). Al-

guns pacientes relataram melhora na cognição, mesmo sem demência, e certos relatos indicam que o donepezil pode auxiliar nos problemas de memória induzidos por medicamentos (Jacobsen e Comas-Dias, 1999).

Outro inibidor da colinesterase, a rivastigmina (Exelon), foi recentemente aprovado para o tratamento da demência. A rivastigmina produz um aumento relacionado à dosagem da acetilcolina e parece ignorar o metabolismo hepático. Por isso, parece ser segura para as funções do fígado. A rivastigmina possui uma meia-vida de 10 horas, sendo mais centralmente ativa do que periférica nos seus efeitos no sistema colinérgico, uma característica que a faz tolerada de forma mais razoável. O desconforto gastrointestinal é o efeito colateral mais comum. Existem dois grandes estudos demonstrando a superioridade da dosagem de 6 a 12 mg/dia sobre o placebo no tratamento da demência de Alzheimer (Jann, 2000). Ela pode ser um pouco mais bem tolerada do que o donepezil em alguns pacientes. A rivastigmina é relatada por produzir poucos e menos graves efeitos gastrointestinais, incluindo diarreia, do que o donepezil; contudo, ela não aparenta ser melhor do que este.

A galantamina (Reminyl) foi outro inibidor da colinesterase, depois da rivastigmina, a ser comercializado nos EUA. O mecanismo de ação da galantamina é uma variação daquele dos inibidores da acetilcolinesterase. Esse agente é um inibidor competitivo da acetilcolinesterase e modula alostericamente os receptores da nicotina para melhorar a transmissão colinérgica. Esse mecanismo pode, teoricamente, dotar a galantamina de algumas vantagens sobre outros inibidores da acetilcolinesterase, mas, até o momento, isso não foi demonstrado. O que tem sido provado é que ela é mais eficaz do que o placebo no tratamento dos déficits cognitivos da doença de Alzheimer, e que esses efeitos são sustentados por, pelo menos, 12 meses. O fármaco parece ser razoavelmente bem tolerado nas doses de 24 a 32 mg/dia, com ocorrência de náuseas em até 40% e diarreia em até 19% dos pacientes tratados. Nenhum efeito significativo foi percebido no teste da função hepática (TFH) ou em quaisquer outros testes laboratoriais.

Em 2003, a memantina (Namenda) passou a ser o primeiro medicamento aprovado para a doença de Alzheimer de moderada a grave. Ela é um antagonista *N*-metil-D-aspartato (NMDA) moderado, julgado para mitigar os efeitos tóxicos do aumento do fluxo de cálcio nos neurônios pelo bloqueio dos receptores NMDA. Esse bloqueio reduz os efeitos neurodegenerativos causados pelos níveis de glutamato mais baixos e pelo aumento do influxo de cálcio na doença de Alzheimer. A memantina parece melhorar a cognição e as AVDs de forma mais significativa do que o placebo nos portadores de demência moderada ou grave (Reisberg et

al., 2003). É importante notar que a memantina também parece reduzir modestamente o tempo gasto dos cuidadores no manejo do paciente com a demência de Alzheimer. Além disso, os pacientes que já fazem uso de um inibidor da colinesterase, como o donepezil, demonstram melhora com a adição da memantina aos seus regimes (Tariot et al., 2004).

A memantina tem sido adotada rapidamente na prática clínica, não por ser muito eficaz, mas porque é benigna de fato. Em ensaios clínicos, a taxa de efeitos colaterais não foi diferente daquela do placebo. Nenhum efeito colateral ocorreu em mais que 5% dos pacientes em taxas estatisticamente diferentes do que com o placebo. Os efeitos colaterais mais comumente relatados foram tontura, confusão, cefaléia e alucinações.

A memantina não é um inibidor potente ou um substrato dependente de qualquer enzima CYP. Como resultado, apresenta poucas interações medicamentosas. A única condição conhecida que afeta substancialmente os níveis séricos da memantina é a urina alcalina. A urina com pH > 8, como a que ocorre por infecções do trato urinário ou por inibidores da anidrase carbônica, reduz de forma considerável a depuração do medicamento e pode estar associada ao aumento dos efeitos colaterais.

A memantina é comumente iniciada com 5 mg/dia, com uma dosagem-alvo de 20 mg/dia. De modo geral, não há problemas em aumentar a dosagem em 5 mg por semana, até o paciente receber 10 mg duas vezes ao dia. Embora muitos indivíduos tolerem uma titulação mais rápida, não está claro se existe alguma vantagem nesse tipo de titulação.

É bom para o médico ter opções, mas é improvável que algum inibidor da acetilcolinesterase, com ou sem a memantina, produza mais do que benefícios moderados na função cognitiva e nas dificuldades comportamentais na maioria dos pacientes dementes. O donepezil é, atualmente, a primeira escolha dos médicos, apenas porque é o mais bem estudado e por não haver evidências, até o momento, de que os agentes mais novos sejam mais eficazes. A memantina aparenta ser uma opção adicional importante para os pacientes. Contudo, parece-nos haver um longo caminho até que haja uma intervenção que substancialmente afete o curso da doença ou a qualidade de vida dos portadores de Alzheimer.

Medicamentos para agitação

Geralmente, os pacientes com demência crônica exibem agitação, irritação, perambulações noturnas, ideação paranóide ou alucinações, dificultando ainda mais o manejo em casa, nos hospitais psiquiátricos ou nas clínicas

de repouso. O descontrole comportamental representa uma das razões mais comuns pelas quais os pacientes geriátricos são internados em clínicas de repouso. Muitos desses indivíduos foram tratados com doses baixas de antipsicóticos típicos, como o haloperidol, freqüentemente com benefícios duvidosos. Uma revisão de poucos estudos controlados nessa área sugeriu que apenas a terça parte dos idosos com tal condição claramente se beneficia de uma dose baixa (típica) de neuroléptico (Cole, 1990).

Estudos mais recentes também lançaram dúvidas sobre a eficácia e segurança dos antipsicóticos atípicos no tratamento de problemas comportamentais em paciente demenciados (ver “Antipsicóticos”, neste capítulo). Em nossa experiência, a tioridazina não é mais bem tolerada do que doses baixas de antipsicóticos mais potentes; todos os antipsicóticos típicos apresentam uma tendência inadequada de causar pseudoparkinsonismo e acatisia nos pacientes geriátricos. Esses problemas, somados ao aumento do risco de discinesia tardia e à probabilidade de aumento do risco dos estados confusionais, quando medicamentos antiparkinsonianos são adicionados, normalmente tornam os medicamentos antipsicóticos típicos insatisfatórios no tratamento de pacientes agitados, demenciados. Observamos que doses baixas de antipsicóticos atípicos (0,5 a 1 mg de risperidona ou 2,5 a 5 mg de olanzapina) algumas vezes auxiliam no controle da agitação e da psicose associadas à demência. Em doses baixas, elas tentem a produzir menos ou a não produzir SEPs. Contudo, como já descrito, o recente estudo Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) (ver Schneider et al., 2006) não demonstrou muitos benefícios com olanzapina, risperidona ou quetiapina em relação ao placebo em termos de eficácia, considerando que esses agentes causam muito mais efeitos colaterais.

Existe uma série de outras opções para o tratamento da agitação em pacientes demenciados. Primeiro, tratar a demência subjacente com um inibidor da acetilcolinesterase normalmente ajuda nos problemas comportamentais associados a essa condição. Por isso, esses agentes devem ser tentados em primeiro lugar. Temos obtido sucesso no tratamento de alguns pacientes depressivos agitados com doses moderadas de valproato (500 a 1.250 mg/dia) (Schatzberg e DeBattista, 1999). Contudo, muitos idosos não toleram doses mais altas de Depakote. O grupo Tariot foi o primeiro a relatar que a dosagem máxima tolerada por essa população é cerca de 800 mg/dia, ou 11,5 mg/kg por dia (Profenno et al., 2005). Da mesma forma, um recente ensaio multicêntrico, envolvendo 153 sujeitos, não demonstrou que o valproato, na dose média de 800 mg/dia, foi

significativamente mais eficaz do que o placebo na redução da agitação nos pacientes internados em clínicas de repouso (Tariot et al., 2005). Vários estudos também demonstraram a eficácia da carbamazepina no tratamento de pacientes demenciados agitados (Gleason e Schneider, 1990). Existe um ensaio controlado em que uma dose média de 300 mg de carbamazepina foi substancialmente mais eficaz do que o placebo na redução da agitação de pacientes demenciados (Tariot et al., 1998). Continuamos preferindo o uso do valproato em vez da carbamazepina, porque esta é mais insatisfatoriamente tolerada, apresenta uma janela terapêutica menor e manifesta mais interações medicamentosas nos pacientes geriátricos, que em geral são usuários de vários fármacos.

Os anticonvulsivantes mais novos, como gabapentina, pregabalina e tiagabina, são empregados no tratamento da agitação por intuição, pois foram muito pouco testados. Assim como os benzodiazepínicos, existe a sugestão de que a gabapentina pode induzir agitação em alguns pacientes com lesões cerebrais, mas pode ajudar outros (Goldenberg et al., 1998; Miller, 2001). É provável que alguns pacientes respondam ao benzodiazepínico, preferencialmente ao oxazepam, devido ao seu metabolismo simples e ao baixo potencial para abuso. Esse medicamento oferece, no mínimo, uma esperança de resposta inicial quando a dose é ajustada adequadamente. Muitos indivíduos demenciados tornam-se confusos com os benzodiazepínicos, e, agora, preferimos os antipsicóticos atípicos e o valproato em vez deles.

Outros medicamentos são assunto de relatos de casos individuais. O propranolol é o mais amplamente estudado, sobretudo para a agitação e a agressividade nos pacientes não-geriátricos com lesões cerebrais (Greendyke e Kanter, 1986; Greendyke et al., 1989; Weiler et al., 1988). Alguns relatos de casos sugerem que a agitação diminui assim que a dosagem correta de propranolol é alcançada, mas a maioria dos estudos indica melhoras após um mês de uso da dosagem correta. Para pacientes demenciados hospitalizados, agitados, inquietos, irritados, um mês é um tempo muito longo, e o propranolol traz o risco de hipotensão ortostática com resultantes quedas. Se for utilizado nos idosos, a dosagem inicial deve ser de 10 mg duas vezes ao dia, devendo ser aumentada em incrementos de 10 a 20 mg a cada dois dias até 200 mg/dia, parando nas dosagens mais baixas caso a hipotensão ou outro efeito colateral ocorra. O propranolol pode causar *delirium*. Glassman e colaboradores (1979) mostraram que a hipotensão ortostática, devido aos ADTs, é muito pior nos pacientes cardíacos que fazem uso de vários medicamentos para o coração do que nos depressivos medicamente sadios. A mesma situação é passível de ocorrer com o propranolol – talvez ele não deva ser adminis-

trado nos indivíduos que estejam fazendo uso de vários fármacos cardíacos ou de outra natureza.

Existem diversos estudos sobre o auxílio da trazodona e da buspirona no tratamento de idosos demenciados agitados (Colenda, 1988; Lebert et al., 1994; Pinner e Rich, 1988; Sultzer et al., 2001). A buspirona é muito utilizada em algumas clínicas de repouso nas dosagens de 10 a 45 mg/dia. Ensaios controlados mais recentes dos ISRSs, como o citalopram na dosagem aproximada de 20 mg/dia, demonstram benefícios no controle dos acessos comportamentais nos pacientes demenciados.

As medidas psicossociais podem ser mais eficazes do que os medicamentos no tratamento da agitação nos idosos demenciados. Intervenções simples, como manter o paciente orientado em relação ao calendário e aos horários e as luzes acesas, podem reduzir substancialmente a agitação. Além disso, procurar e tratar os problemas médicos concomitantes, como infecções do trato urinário, em geral faz mais pelo paciente do que qualquer farmacoterapia para a agitação. Melhores estudos de outros tipos de terapia medicamentosa nos idosos são necessários, mas na sua ausência, os médicos devem, cautelosamente, tentar fazer o melhor possível com os recursos disponíveis.

RETARDO MENTAL

Assim como ocorre com pacientes geriátricos demenciados, os indivíduos com retardo mental, institucionalizados são submetidos a uma abordagem terapêutica que prevê o uso, há décadas, dos antipsicóticos haloperidol ou risperidona em pequenas doses, para uma abrangente gama de transtornos do comportamento. Muitos pacientes, até mesmo aqueles com déficits intelectuais leves, acabam, em algum momento, fazendo uso de antipsicóticos ou de estabilizadores do humor para controlar seus problemas comportamentais (Haw e Stubbs, 2005). As decisões judiciais têm exigido a avaliação desses pacientes antes de iniciar o uso dos medicamentos e, atualmente, parece que apenas uma fração daqueles que são tratados com antipsicóticos de longa duração está melhor com ele do que sem. Os indivíduos com retardo responsivos aos antipsicóticos ainda não foram bem caracterizados, mas é provável que alguns com sintomas psicóticos recebam o diagnóstico de esquizofrenia. Desde meados da década de 1990, os antipsicóticos atípicos têm sido bastante empregados para a condução do descontrole comportamental nos pacientes com retardo mental e com lesões cerebrais. Há evidências acumuladas de que agentes como a risperidona parecem eficazes tanto no controle agudo e

de longo prazo do comportamento disruptivo e dos sintomas afetivos quanto ao comportamento de autodestruição nos pacientes com inteligência abaixo da média (Biederman et al., 2006; Reyes et al., 2006b; Shedlack et al., 2005).

Um princípio geral no tratamento desses pacientes pode ser útil como orientação: eles, com frequência, exibem comportamentos bizarros (p. ex., despirem-se, saltar, cutucar os olhos com os dedos) que podem aumentar de forma significativa quando se tornam psiquiatricamente irritados. A contagem (monitoramento) desses comportamentos-alvo é um parâmetro útil para a eficácia do tratamento de pacientes freqüentemente não-verbais. O diagnóstico real pode ser concluído a partir das alterações nos sintomas vegetativos, como sono, apetite e atividade motora, ou da história familiar dos distúrbios psiquiátricos. Tudo isso confere uma qualidade de tentativa-e-erro à terapia medicamentosa nos pacientes mentalmente retardados com transtornos do comportamento, reforçando a prática de Sovner (1989) de monitorar os comportamentos-alvo ou os sintomas antes e durante os ensaios. Podem ser necessárias algumas semanas até que se tenha certeza de que determinado medicamento é ou não eficaz.

Alguns artigos documentam a existência de transtornos depressivos e bipolares que se manifestam de forma atípica nos pacientes relativa ou completamente não-verbais (Sovner e Hurley, 1983). Esses pacientes são candidatos apropriados para o tratamento com antidepressivos-padrão e estabilizadores do humor.

Se aceitarmos que comportamentos hiperativos, turbulentos e episodicamente violentos para com terceiros ou contra si mesmo não são, de forma usual, uma manifestação psicótica dos pacientes com retardo mental, ou que, como foi determinado de forma empírica, que esses comportamentos não são responsivos aos antipsicóticos, então o que são? Os medicamentos candidatos incluem antipsicóticos atípicos, ISRSs, valproato, bupropiona, propranolol, gabapentina e carbamazepina. Nenhum desses foi alvo de ensaios clínicos controlados por placebo em pacientes com retardo mental. Contudo, todos são objeto de ensaios abertos, de pequeno porte, com relatos de benefícios sustentados ou mesmo prolongados nos pacientes descritos aqui.

Além dos antipsicóticos, o carbonato de lítio e o valproato possuem as melhores credenciais como medicamentos anti-raiva em uma população psiquiátrica diversa. Se o paciente apresentar convulsões, a troca para a carbamazepina ou para o valproato parece sensata. O nadolol é de interesse teórico por ser um β -bloqueador que não cruza a barreira

hematencefálica e por diminuir, hipoteticamente, os episódios de violência devido à ação periférica nos músculos. O propranolol requer mais titulações (30 a 480 mg/dia) para alcançar uma dosagem eficaz, podendo causar hipotensão, bradicardia e *delirium*. Às vezes é impossível, em algumas unidades residenciais, o monitoramento desejável dos sinais vitais antes de cada dosagem acima de 120 mg/dia.

A buspirona é útil nas dosagens de 15 a 60 mg /dia, mas o início da ação clínica parece ser demorado. Vários especialistas informaram que a buspirona é menos eficaz no tratamento dos pacientes com retardo mais violentos. Dados preliminares revelam que os ISRSs podem ser efetivos nesses pacientes. Outras discussões sobre muitos desses medicamentos são encontradas nos Capítulos 3, 4 e 5.

Nos pacientes com convulsões, na presença ou não de retardo mental, existe a preocupação de que os medicamentos psiquiátricos, incluindo ADTs e neurolépticos, possam baixar o limiar convulsivo e aumentar a probabilidade ou a frequência das convulsões. Não existe qualquer evidência confiável de que isso ocorra. Em nossa experiência, a maprotilina, a imipramina e a amitriptilina estão muito mais relacionadas à ocorrência de convulsões nos pacientes não-retardados depressivos, mas esses medicamentos também foram os ADTs mais utilizados no McLean Hospital no momento em que as convulsões foram percebidas. A trazodona é, no mínimo, passível de afetar o limiar convulsivo. A bupropiona e a clomipramina também estão associadas a convulsões. Acredita-se que o haloperidol e a molindona, entre os antipsicóticos típicos, são os menos prováveis de desencadear convulsões. Em nossa experiência, a clorpromazina e a loxapina estão ocasionalmente associadas às convulsões, e tal condição é mais do que um problema com a clozapina (ver Capítulo 4). Nos portadores de transtorno convulsivo conhecido, que são tratados de forma adequada com anticonvulsivantes, é algo improvável que qualquer um dos psicofármacos-padrão faça diferença clinicamente importante na frequência das convulsões. Nos pacientes retardados que fazem uso de fenitoína, fenobarbital e primidona para o controle das convulsões, existe uma possibilidade real de que o medicamento cause distúrbio cognitivo. Deve ser considerada a troca para carbamazepina para determinar se o paciente pode agir melhor com esse agente relativamente diferente.

Também é válido um ensaio com estimulantes nos pacientes com retardo hiperativos, que estão sob observação clínica intensa. Os estimulantes possuem a vantagem de causar efeitos clínicos evidentes (melhora ou piora) em poucas horas ou dias após ser atingida uma dose adequada; assim, o ensaio pode ser concluído em 1 a 2 semanas.

CONDIÇÕES MÉDICAS

Algumas síndromes psiquiátricas são causadas por uma forte associação com distúrbios clínicos. Outras estão comumente associadas a medicamentos utilizados no tratamento das condições clínicas ou neurológicas. Todavia, algumas condições médicas e certos medicamentos utilizados no tratamento dessas condições complicam o uso dos fármacos psicoativos-padrão na abordagem terapêutica dos transtornos coexistentes.

Transtornos resultantes de doença clínica

Os transtornos, sobretudo a depressão, podem ocorrer (e presumidamente são causados por) com disfunção tireoidiana ou adrenocortical, uremia, câncer de pâncreas e qualquer carcinomatose metastática, de forma tão freqüente, que vale a pena averiguar a existência dessas condições nos pacientes depressivos. Outras patologias mais evidentes, como AVC, esclerose múltipla, lúpus eritematoso e doença de Parkinson, estão comumente associadas à depressão, assim como a disfunção orgânica do cérebro.

As síndromes de dor crônica, incluindo cefaléia e lombalgia, são muito confundidas com doenças depressivas, e a terapia primária com antidepressivos é normalmente indicada e eficaz. Para algumas condições médicas, como o hipotireoidismo, o tratamento da condição subjacente é a primeira providência a ser tomada. Outra condição médica ou neurológica não-tratada não constitui por si só uma contra-indicação para a terapia com antidepressivo-padrão.

O hipertireoidismo, o cafeinismo, a hipoglicemia, a epilepsia lobo-temporal, as taquicardias paroxísticas e o feocromocitoma podem simular o transtorno de pânico e, portanto, devem ser descartados. Recomenda-se uma reavaliação clínica no caso de as farmacoterapias-padrão falharem. Uma revisão feita por Raj e Sheehan (1988) sugeriu algumas dicas úteis para a realização de um diagnóstico diferencial. Por exemplo, crises de taquicardia atrial paroxística geralmente começam e terminam de forma mais abrupta do que os ataques de pânico e produzem freqüências cardíacas de 140 a 200 bpm. Em contrapartida, as freqüências cardíacas no transtorno de pânico raramente ultrapassam 140 bpm. No feocromocitoma, a ansiedade é apenas o quarto sintoma mais comum, e muitos pacientes com essa condição experimentam taquicardia e aumen-

to da pressão arterial sem ficarem injustificadamente amedrontados; nessa doença, é comum um aumento da prevalência familiar de neurofibromatose e de manchas “café-com-leite”.

O hipertireoidismo está associado a transtorno do sono, sensibilidade ao calor e tremores mais persistentes, entre outros sintomas. Já a epilepsia do lobo temporal pode representar um dilema de diagnóstico. Em quase 25% dos pacientes com essa patologia, a ansiedade ocorre na pré-crise ou nesse ínterim. Contudo, os pacientes freqüentemente também reclamam de outros sintomas – por exemplo, distorções de percepção e lapsos de concentração. Na avaliação de indivíduos com possível transtorno de pânico, a história médica e o exame físico de rotina devem ser obtidos. Os testes laboratoriais devem ser solicitados quando necessário, para descartar condições suspeitas.

Atualmente, nos centros médicos, existe uma série crescente de relatos de casos positivos com o uso de estimulantes – em especial o metilfenidato na dosagem de 10 mg, 1 ou 2 vezes ao dia – nos pacientes com condições clínicas ou cirúrgicas graves. Na consulta psiquiátrica, observou-se que esses pacientes estavam deprimidos, com retardo psicomotor, até mesmo quase mudos, com perda de peso, inapetentes, incapazes de colaborar com o tratamento, retraídos e desesperançosos. Os estimulantes, em geral, proporcionam alívio em 1 ou 2 dias e podem ser descontinuados em 2 a 4 semanas, uma vez que o paciente tenha apresentado uma melhora global. Entre os 17 relatos de casos como esses, nenhum descreveu efeitos colaterais graves. Afinal, pulso ou pressão arterial elevados não são um problema. A despeito do efeito de redução do apetite dos estimulantes nas pessoas acima do peso, estas rapidamente recuperaram o peso durante o uso do metilfenidato. Algumas vezes, os estimulantes são empregados porque os ADTs são contra-indicados, mas os resultados são positivos o suficiente para que aqueles sejam considerados medicamentos de primeira escolha no tratamento de condições clínicas ou cirúrgicas significativas. Raramente os antidepressivos-padrão melhoram o humor ou funcionam em poucos dias.

A depressão depois de um AVC tem sido objeto de alguns estudos especiais nos últimos anos. É claro que a depressão pós-AVC ocorre em cerca da metade dos pacientes afetados e pode ser aliviada com antidepressivos. De fato, a maioria dos estudos de antidepressivos no tratamento da depressão pós-AVC revela benefícios consideráveis no humor e no comportamento e, até mesmo, na melhora das AVDs (Chen et al., 2006). Existem vários estudos controlados: da nortriptilina (Lipsey et al., 1984), da trazodona (Reding et al., 1986) e da fluoxetina (Dan et al., 1996). A

nortriptilina foi genericamente eficaz, mas 3 dos 17 pacientes estudados desenvolveram *delirium* (Lipsey et al., 1984). Os indivíduos tratados com medicamento por mais tempo e aqueles com níveis plasmáticos acima de 100 ng/mL passaram melhor. A trazodona foi menos eficaz em relação ao placebo, mas efeitos positivos significativos foram encontrados nos indivíduos não-supressores da dexametasona e naqueles com níveis mais elevados de sintomas depressivos (Reding et al., 1986). Aumentos lentos e cautelosos nas dosagens são melhores com ambos os medicamentos, para evitar efeitos adversos. A fluoxetina (20 mg/dia) pareceu facilitar substancialmente a recuperação pós-AVC dos pacientes que estavam em reabilitação (Dam et al., 1996). Nesse estudo, em 52 sujeitos hemiplégicos gravemente deficientes, aqueles tratados com fluoxetina demonstraram melhoras significativas na depressão, nas AVDs e nos déficits neurológicos em relação aos indivíduos tratados com maprotilina e aos que receberam placebo. Na verdade, a maprotilina pareceu retardar a reabilitação, enquanto a fluoxetina, de modo geral, auxiliou em uma variedade de índices na recuperação pós-AVC dos pacientes tratados por três meses. A fluoxetina também pode auxiliar na incontinência emocional, que freqüentemente ocorre após o AVC (Choi-know et al., 2006). A ECT também é relatada como eficaz na depressão pós-AVC. A maioria dos pacientes com deficiência cognitiva obteve melhora das funções cognitivas depois da ECT. Em contrapartida, Robinson e colaboradores (2000) relataram que a nortriptilina foi mais eficaz do que a fluoxetina ou o placebo na depressão pós-AVC. Como já dito, a sertralina pode evitar esse tipo de depressão.

Muitos transtornos são observados nos portadores de SIDA, mas a sua prevalência não é maior do que nos pacientes do grupo-controle cuidadosamente comparados. Estudos sugerem que a depressão subsindrômica é o transtorno mais comum nessa população, e acredita-se que os ISRSs podem ser eficazes para tal condição. Contudo, algumas psicopatologias podem ser uma consequência direta do envolvimento neurológico nas infecções por HIV. A encefalite por HIV ocorre em algum momento da doença na maioria dos aidéticos. Alterações do humor e da personalidade podem manifestar-se no início do curso da encefalite; e psicose, mania e demência, mais tarde. Os pacientes com outras consequências neurológicas da infecção por HIV, incluindo linfoma cerebral e toxoplasmose, normalmente apresentam sintomas cognitivos e psiquiátricos. Contudo, tais condições surgem mais tarde, à medida que a doença progride.

Freqüentemente, a zidovudina (antiga azidotimidina, ou AZT) auxilia na reversão da psicopatologia associada à encefalopatia por HIV. Os antidepressivos, o lítio e os antipsicóticos de alta potência também po-

dem ajudar no tratamento da psicopatologia associada a esse vírus. Todavia, em virtude de os portadores de SIDA serem geralmente sensíveis aos efeitos colaterais dos medicamentos psicotrópicos, é preciso muita cautela.

A recente introdução dos inibidores da protease produziu um tremendo impacto no tratamento dos pacientes HIV-positivos. Todos os atuais inibidores da protease são inibidores potentes da enzima 3A3/4 do sistema CYP e também são metabolizados por essa enzima. Por isso, deve haver cautela na combinação desses medicamentos com nefazodona, fluvoxamina e erva-de-são-joão. Além disso, um inibidor da protease, o ritonavir (Norvir), também inibe a enzima 2D6 do sistema CYP e pode elevar os níveis séricos dos ADTs e de outros medicamentos dependentes de tal enzima.

Transtornos associados a medicamentos não-psiquiátricos

Vários medicamentos anti-hipertensivos mais antigos (p. ex., reserpina e metildopa) foram, algumas vezes, associados à depressão. Esses fármacos raramente são utilizados na prática clínica atual. Contudo, agora, o propranolol é freqüentemente usado e, algumas vezes, está associado à depressão maior. Em muitas situações, os β -bloqueadores não parecem induzir a depressão. Ao contrário, doses altas de β -bloqueadores lipofílicos, como o propranolol, podem desencadear letargia e indiferença, as quais, às vezes, são confundidas com depressão. A troca por um diurético tiazídico ou por um β -bloqueador diferente, de ação não-central (p. ex., atenolol), pode ser de auxílio; outrossim, um ADT isolado, algumas vezes, trata adequadamente a depressão e a hipertensão.

O diazepam ocasionalmente está associado ao aumento da depressão. Os benzodiazepínicos e os barbitúricos podem agravar o TDAH. Os benzodiazepínicos podem produzir distúrbios de memória, principalmente em idosos.

Os estimulantes podem piorar a esquizofrenia ou a mania. Os esteróides e o L-dopa podem simular praticamente todas as síndromes psiquiátricas conhecidas, incluindo o *delirium*, a psicose paranóica, a mania, a depressão e a ansiedade.

O espectro total dos medicamentos utilizados no tratamento da doença de Parkinson pode causar alucinações e confusão. Algumas vezes, os agentes anticolinérgicos empregados nos distúrbios gastrintestinais também podem produzir confusão e *delirium* anticolinérgicos, assim como

os fármacos do tipo digitálico e a cimetidina. É impossível relacionar ou prever todos os medicamentos ou as suas combinações que, em certa dosagem e em determinados pacientes, podem causar ou agravar os sintomas de um transtorno. Um paciente que esteja recebendo diversos medicamentos para condições clínicas, e que apresente depressão, ansiedade ou aparente psicose, depois do início da farmacoterapia, deve ser cuidadosamente reavaliado para tal. Retirar o medicamento obviamente menos importante e substituir por agentes alternativos, menos ativos no âmbito central, quando algum fármaco faz-se necessário, são procedimentos recomendados.

Transtornos complicados por distúrbios

Doença renal

Muitos distúrbios podem ter efeitos razoavelmente previsíveis em relação à farmacocinética dos psicofármacos-padrão, mas a transição dos dados teóricos para a aplicação prática com frequência é inexata. No caso de insuficiência renal e terapia com lítio, os fatos são claros. Se a depuração renal diminuir, a excreção do lítio decrescerá de forma proporcional. Nos pacientes com níveis substancialmente elevados de creatinina sérica e uréia nitrogenada do sangue, que não apresentem insuficiência renal aguda, doses muito pequenas de lítio (p. ex., 150 mg/dia) podem ser iniciadas e tituladas de forma cuidadosa, do mesmo modo que nos indivíduos saudáveis, mas com mais cautela e incrementos menores. Nessa situação, o citrato de lítio proporciona, em doses mililítricas, flexibilidade extra. Alguns pacientes em diálise renal podem ser estabilizados com lítio, com uma dose única de 300 mg após cada sessão. Essa dose pode manter um nível sanguíneo adequado até que a próxima diálise remova os íons de lítio. Da mesma forma, indivíduos mais idosos experimentam a diminuição de 30 a 40% na filtragem glomerular e, portanto, requerem doses inicial e máxima mais baixas do que os mais jovens.

Os metabólitos hidroxilados de ADTs e outros agentes psicotrópicos também podem ficar elevados nos idosos e naqueles que apresentam doença renal avançada. Isso sugere que é necessária uma titulação mais leve desses medicamentos nesses dois grupos de pacientes.

Os estados de desidratação são comuns e podem aumentar a toxicidade da terapia com lítio. Além disso, existem evidências de que a desidratação é um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome

neuroléptica maligna, apesar de essa associação ser sutil. Finalmente, a desidratação pode exacerbar a ortostasia causada pelos ADTs, IMAOs, risperidona e clozapina.

A retenção urinária também pode ser bastante complicadora nos pacientes geriátricos, sobretudo homens com problemas de próstata. A maioria dos agentes anticolinérgicos, incluindo os ADTs de amina-terciária (amitriptilina, imipramina), neurolépticos de baixa potência e medicamentos antiparkinsonianos, como a benztropina, deve ser evitada, se possível, nos idosos.

Doença hepática

Quando existe uma lesão no fígado ou um decréscimo em sua eficiência devido ao envelhecimento normal, os efeitos são mais complicados. A maioria dos medicamentos é parcialmente metabolizada no fígado após sua absorção no intestino delgado (metabolismo de primeira passagem). Quando o tecido hepático está lesionado, muitos medicamentos penetram na circulação geral em níveis muito altos. Usualmente, a glucuronidação, como um método de desativação do medicamento, é bem-preserveda, considerando que a demetilação e outros processos metabólicos são degenerados de forma mais rápida. É por isso que medicamentos como o diazepam, que necessitam ser demetilados, produzem níveis sanguíneos muito mais altos por unidade de dose na cirrose, ao passo que fármacos como o lorazepam, que são apenas glucuronidados, são normalmente processados. Infelizmente, nem sempre está claro, nem mesmo para um farmacologista clínico experiente, qual o exato efeito da doença hepática crônica nas ações clínicas de qualquer medicamento específico.

É provável que, nos pacientes com insuficiência hepática parcial, os ADTs-padrão, como a amitriptilina e a imipramina, sejam menos rapidamente convertidos para seus metabólitos desmetil, nortriptilina e desipramina. As consequências dessa troca – talvez mais sedação, confusão ou efeitos colaterais anticolinérgicos – não estão totalmente claras. As lições óbvias são: proceder muito cautelosamente; usar as determinações dos níveis sanguíneos, se disponíveis; e assumir que a lesão hepática irá, de forma acentuada, aumentar a meia-vida do medicamento, fazendo acúmulo gradual cada vez mais alto nos níveis sanguíneos, talvez em duas semanas, em uma dose diária constante. A maioria dos psiquiatras acha que a fluoxetina é um medicamento seguro para uso, independentemente da sua meia-vida longa.

Níveis sanguíneos protéicos baixos, comuns nas doenças hepáticas, também podem aumentar os níveis do medicamento livre, não-acoplado a proteínas, tornando o fármaco mais potente em níveis sanguíneos mais baixos totais, medidos de forma convencional. Isso é menos provável com a venlafaxina, que demonstra uma ligação protéica baixa.

Um fígado hiperativo também pode apresentar problemas. Alguns medicamentos conhecidos, incluindo barbitúricos, fenitoína, carbamazepina e nicotina, induzem as enzimas hepáticas e aumentam a taxa na qual alguns psicofármacos são metabolizados, tornando necessárias doses mais altas para o alcance de resultados clínicos (ver Capítulos 3, 5 e 9). Também vale a pena observar que até os pacientes livres de medicamentos podem apresentar diversos graus de variabilidade biológica nas suas taxas naturais de metabolismo medicamentoso. Como exemplo, Glassman e colaboradores (1977, discutido no Capítulo 3) encontraram níveis de imipramina que variaram de 40 até 1.040 ng/mL nos pacientes depressivos que recebiam 2,5 mg/kg desse fármaco. Mais uma vez, a lição é que os pacientes que usam outros medicamentos, por necessidades clínicas, podem apresentar uma resposta alterada, baseada no aumento ou na diminuição do metabolismo hepático do psicofármaco recém-adicionado (para não mencionar as interações farmacológicas, como a sedação ou a hipotensão postural extras).

Na provável ausência de conhecimento claro sobre as interações em determinado paciente, por exemplo, cimetidina, fenitoína, hidroclorotiazida e isoniazida com imipramina, o médico, ao adicionar esta em um indivíduo que faz uso de todos esses outros medicamentos, deve estar preparado para proceder cautelosamente, mas também para empregar dosagens altas de imipramina, caso efeitos colaterais nem resposta clínica ocorram, se os níveis sanguíneos estiverem baixos e as alterações no ECG não forem observadas. Também ficou evidente que vários fármacos psicotrópicos podem estar associados às elevações nas enzimas hepáticas. Os ISRSs, os ADTs, a carbamazepina e o valproato, entre outros, podem estar associados a aumentos no aspartato aminotransferase (AST; anteriormente denominado de transaminase glutâmica-oxalacética sérica [STGO]) e na alanina aminotransferase (ALT; antigamente denominada transaminase glutâmica-pirúvica sérica [STGP]). A importância clínica dessas elevações permanece obscura. Contudo, aumentos persistentes, acima do dobro dos níveis normais, são particularmente preocupantes. Existem raros relatos de crianças com menos de 2 anos de idade que usavam valproato e desenvolveram insuficiência hepática fulminante; felizmente, o risco em adultos parece mínimo. Também há relatos isola-

dos de insuficiência hepática em crianças associada ao uso de ADT. Em geral, é prudente a obtenção TFHs no início do tratamento com carbamazepina e valproato, com verificação a cada 6 a 12 meses.

Vários medicamentos produzem menos problemas nos pacientes com doenças hepáticas avançadas porque são expressivamente menos metabolizados pelo fígado. Entre eles, estão a gabapentina, a pregabalina e o lítio. A selegilina transdérmica e Zydys também ignora a extensa passagem pelo fígado, podendo ser utilizada nos pacientes com doenças hepáticas avançadas.

Doença cardíaca

São muitas as evidências de que a depressão é um fator de risco para a doença arterial coronariana, bem como aumenta significativamente o risco de mortalidade nos pacientes que sofreram infarto do miocárdio (IM). De fato, a depressão pós-IM é um indicador muito mais forte de subsequente mortalidade do que muitos fatores mais intuitivos, como frações de elevação sistólica, que é uma medida da extensão da lesão cardíaca. O mecanismo pelo qual a depressão pode aumentar o risco de um IM ou de subsequente mortalidade após um IM é desconhecido. As especulações atuais são que a depressão aumenta a agregação plaquetária e, portanto, a coagulação, ou pode diminuir a frequência cardíaca de responsividade. Em qualquer caso, é útil saber se uma terapia com antidepressivo no período pós-IM diminui a mortalidade. É evidente que a sertralina pós-IM é bem tolerada e eficaz na depressão concomitante (McFarlane et al., 2001). Contudo, nesse pequeno estudo aberto, não foi possível demonstrar benefícios significativos na coagulação ou no ritmo cardíaco.

Vários ensaios randomizados indicaram que os ISRSs funcionam, ao menos, tão bem quanto os ADTs e são mais bem tolerados pelos pacientes cardíacos. Estudos comparando a paroxetina com a nortriptilina mostraram que ambos os medicamentos são altamente eficazes, mas a paroxetina é mais segura e mais bem tolerada (Nelson et al., 1999).

Há muito tempo que existe, em relação aos pacientes cardíacos, o temor de que todos os ADTs sejam cardiotóxicos e, provavelmente, causem arritmias graves. Apesar de eles produzirem taquicardia leve (aumento de 10 bpm) nos pacientes depressivos sadios no âmbito clínico, seus potenciais arritmogênicos aparentam ocorrer primariamente se os medicamentos forem administrados em *overdoses*. O mecanismo pelo qual os ADTs e a maprotilina afetam a função cardíaca é o retardo da condu-

ção cardíaca, como a quinidina. Os ADTs possuem a capacidade de diminuir a irritabilidade cardíaca e de suprimir as contrações prematuras. Eles não são, portanto, contra-indicados em doses baixas nos pacientes depressivos com contrações ventriculares prematuras, e podem auxiliar na irritabilidade cardíaca e na depressão. A nortriptilina demonstra ser eficaz e, geralmente, bem tolerada pelos pacientes cardíacos com depressão melancólica (Roose et al., 1994). Estudos mais recentes indicam que a paroxetina foi tão efetiva quanto a nortriptilina nos pacientes pós-IM, mas foi mais bem tolerada na perspectiva cardiovascular (Roose et al., 1998).

Entretanto, os ADTs devem ser utilizados com cautela nos pacientes com déficits de condução preexistentes, como bloqueio de ramo. Os indivíduos com bloqueio de primeiro grau apresentam a taxa de 9% de 2:1 no desenvolvimento de bloqueio atrioventricular, durante o uso de ADTs, *versus* taxa de 0,7% nos pacientes sem esse bloqueio. Os ADTs não devem ser administrados nos pacientes com retardos de condução intracardíaca conhecidos. Isso é particularmente específico para os indivíduos que fazem uso de medicamentos antiarrítmicos, que atuam retardando a condução cardíaca, pois os afeitos adicionais na condução podem ser prejudiciais. Nem todos os cardiologistas estão atentos para os efeitos cardíacos dos ADTs, e os psiquiatras que colaboram com cardiologistas ou médicos de cuidados primários precisam atuar no esclarecimento dessa questão junto aos seus colegas.

Outros antidepressivos com possíveis efeitos na irritabilidade cardíaca são a trazodona e a venlafaxina. A trazodona não afeta a condução, mas ocasionalmente (não de forma regular) está associada ao aumento de contrações ventriculares prematuras (CVPs) e deve ser evitada nos pacientes que apresentam CVPs ou ventriculares bigeminadas. Existe a preocupação de que as *overdoses* de venlafaxina possam estar associadas a um risco maior de mortalidade, principalmente devido a eventos cardíacos, do que os ISRSs. As *overdoses* de venlafaxina, normalmente combinada com outros medicamentos ou álcool, estão associadas ao prolongamento do intervalo QT, à bradicardia, à taquicardia ventricular e a outras arritmias. Por isso, a bula desse fármaco foi alterada por exigência da FDA para alertar sobre essa evidência. O risco parece ser substancialmente menor do que com *overdoses* de ADT, e pode ser um artifício dos pacientes mais doentes tratados com a venlafaxina do que daqueles tratados com ISRSs. Contudo, um monitoramento mais cuidadoso é recomendado. A venlafaxina, como os ISRSs, pode produzir aumento leve na

frequência cardíaca. Isso também pode aumentar a pressão sanguínea diastólica. Portanto, os pacientes com atual insuficiência cardíaca congestiva avançada não são os melhores candidatos para o tratamento com venlafaxina. Os indivíduos com história de hipertensão também podem precisar de uma vigilância maior quando o tratamento com a venlafaxina for iniciado. Em um relato, ela foi insatisfatoriamente tolerada no aspecto cardiovascular pelos pacientes internados em uma clínica de repouso (Oslin et al., 2003). Devido a esses efeitos e a um recente relato dos órgãos reguladores britânicos, alertando sobre a letalidade na *overdose*, o medicamento deve ser prescrito cuidadosamente nas populações vulneráveis (p. ex., idosos com doença cardíaca).

Os ISRSs parecem produzir um leve aumento (3 bpm) na frequência cardíaca nos pacientes depressivos clinicamente saudáveis. Apesar de esses agentes não estarem bastante estudados nos pacientes pós-IM, seu possível uso nesses indivíduos é sugerido nos estudos com animais e pelos dados disponíveis de sujeitos depressivos do ponto de vista cardiovascular saudáveis. Ademais, esses agentes produzem alterações mais leves na pressão arterial do que outros antidepressivos. Contudo, os ISRSs podem retardar o metabolismo de diversos medicamentos cardiovasculares, incluindo a digoxina, alguns β -bloqueadores e a classe 1C de antiarrítmicos. Os ISRSs também podem elevar os níveis desses outros medicamentos pela inibição competitiva da enzima 2D6 do sistema CYP, requerendo, assim, monitoramento intenso (Tabela 12.5). Em um estudo (Roose et al., 1994), a fluoxetina foi relatada como menos eficaz do que a nortriptilina nos pacientes cardíacos melancólicos, apesar de haver outros dados indicando sua eficácia e relativa segurança nos indivíduos cardíacos com depressão leve. Além disso, a paroxetina tem sido relatada como efetiva e mais bem tolerada do ponto de vista cardiovascular do que a nortriptilina nos indivíduos com depressão pós-IM (Roose et al., 1998).

O efeito mais significativo dos ADTs e IMAOs é a hipotensão postural, que pode ser agravada (potencializada) nos pacientes que já fazem uso de medicamentos como o propranolol, que igualmente causam hipotensão. Embora os indivíduos com doença cardíaca estável, mas que não apresentam insuficiência congestiva, apresentem probabilidade de também tolerar os antidepressivos, aqueles que fazem uso de vários medicamentos cardíacos estão especialmente predispostos a hipotensão postural e outros efeitos colaterais cardíacos. Para pacientes cardíacos seriamente doentes, com depressão grave, a ECT pode ser a alternativa terapêutica de escolha.

Tabela 12.5

Interações de agentes psicoativos normalmente usados com medicamentos cardiovasculares

Medicamento	ADT	ISRS	Antipsicóticos	Lítio	Carbamazepina
Bloqueadores do canal de cálcio	Aumenta a hipotensão	NA	Aumenta a hipotensão	Aumenta ou diminui os níveis de lítio, bradicardia	Aumenta os níveis da carbamazepina
Diuréticos tiazídicos	Pode aumentar a hipotensão	NA	Aumenta a hipotensão	Aumenta os níveis de lítio	NA
β-bloqueadores	Pode aumentar a hipotensão	Pode potencializar os β-bloqueadores	Aumenta os níveis antipsicóticos	NA	Diminui os níveis dos β-bloqueadores
Reserpina, guanetidina	Antagoniza agentes anti-hipertensivos	NA	Aumenta a hipotensão	NA	Desconhecido
Clonidina, prazosin	Aumenta a hipotensão	NA	Aumenta a hipotensão	NA	Desconhecido
Antiarrítmicos 1A	Prolonga a condução cardíaca	NA	Prolonga a condução cardíaca	Prolonga o tempo de recuperação do nodo sinusal	Pode diminuir os níveis antiarrítmicos
Antiarrítmicos 1C	Pode prolongar a condução cardíaca	Aumenta os níveis 1C	Pode prolongar a condução cardíaca	Prolonga o tempo de recuperação do nodo sinusal	Pode diminuir os níveis antiarrítmicos
Digitalícos	Aumenta os níveis da digoxina e do ADT	Pode aumentar os níveis da digoxina	Pode aumentar os níveis da digoxina	Prolonga o tempo de recuperação do nodo sinusal	Desconhecido

Nota: NA = não-aplicável; ISRS = inibidor seletivo da recaptação da serotonina; ADT = antidepressivo tricíclico.

A bupropiona tem sido avaliada nos pacientes depressivos com doença cardíaca moderada e aparenta ser mais bem tolerada do que os ADTs. Mesmo na *overdose*, aparentemente ela não apresenta os efeitos característicos nas funções cardíacas (Spiller et al., 1994).

Distúrbios pulmonares

Pacientes com distúrbios pulmonares, incluindo asma, enfisema e apnéia do sono, são freqüentemente encontrados na prática psiquiátrica, e alguns medicamentos psicotrópicos podem trazer problemas para essa população. Os benzodiazepínicos, por exemplo, podem ser contra-indicados para os indivíduos com apnéia do sono; esses fármacos podem relaxar ainda mais as vias aéreas e exacerbar o já restrito fluxo de ar. O zolpidem pode ser menos provável de causar esse problema do que os benzodiazepínicos. Além disso, os benzodiazepínicos reduzem a resposta hipóxica para ventilação e, portanto, devem ser utilizados com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica que retêm CO_2 . Além do mais, os fármacos psicotrópicos com atividade anticolinérgica significativa podem diminuir as secreções brônquicas e exacerbar os distúrbios pulmonares. Portanto, é preciso cautela no tratamento de pacientes com doenças pulmonares por meio de medicamentos como amitriptilina ou benzotropina.

Muitos agentes empregados no tratamento dos distúrbios pulmonares são afetados pelo uso concomitante de alguns psicotrópicos. Por exemplo, a fluvoxamina inibe o metabolismo da teofilina, o que pode ocasionar níveis potencialmente tóxicos. Por isso, os níveis de teofilina devem ser monitorados com freqüência quando a fluvoxamina é utilizada concomitantemente. Ao contrário, os medicamentos do tipo teofilina aumentam a excreção e baixam os níveis séricos do lítio.

Convulsões

Muitos agentes psicotrópicos são conhecidos por reduzir o limiar convulsivo e, portanto, devem ser utilizados com cautela nos pacientes com história de convulsões. A maioria dos antipsicóticos apresenta esse potencial, embora a molindona e a tioridazina possam ser menos problemáticas para os indivíduos com essa condição. A clozapina, de todos os antipsicóticos, talvez possua o maior potencial de indução de convulsões: até 5% dos pacientes desenvolvem convulsões nas dosagens acima de 600 mg/dia. Os ADTs e os agentes tetracíclicos também possuem poten-

cial de diminuição do limiar convulsivo; a amitriptilina e a maprotilina estão entre os mais ofensores. A bupropiona provavelmente é contraindicada para os pacientes com convulsões. Contudo, os ISRSs e a venlafaxina parecem relativamente seguros para essa população.

Os anticonvulsivantes também estão associados a diversas interações. A carbamazepina é um indutor enzimático que diminui os níveis séricos de uma variedade de medicamentos, incluindo os ADTs, o clonazepam e a maioria dos antipsicóticos. A oxcarbazepina é um indutor muito fraco da enzima 3A3/4. Os ISRSs, por sua vez, podem aumentar substancialmente os níveis da carbamazepina.

Outras interações aditivas ou antagonistas certamente ocorrem. Algumas das mais bem documentadas estão discutidas nos capítulos anteriores, focadas nas classes específicas de medicamentos.

Transtornos dolorosos

Os antidepressivos e outros medicamentos psicotrópicos são há muito tempo utilizados no tratamento de diversas síndromes dolorosas, incluindo neuralgia do trigêmio, neuropatia periférica, artrite, dor miofascial, fibromialgia, profilaxia da cefaléia e dor associada a algumas formas de câncer. Mais de 40 estudos controlados por placebo relatam que os antidepressivos são eficazes no controle da dor, independentemente de a depressão fazer ou não parte do quadro clínico.

Os ADTs possuem a maior quantidade de registros e, provavelmente, sejam o grupo mais eficaz de forma consistente dos agentes psicotrópicos usados no tratamento das condições dolorosas. Os ADTs de amin terciária, particularmente a amitriptilina, a imipramina e a doxepina, têm sido bem estudados e demonstram ser efetivos em uma variedade de síndromes dolorosas. Inicialmente, acreditava-se que o mecanismo de ação desses medicamentos consistia em aumentar a disponibilidade periférica da serotonina que, por sua vez, modularia a resposta à dor. Essa explicação não parece correta. Alguns ADTs, que são mais noradrenérgicos do que serotoninérgicos, também parecem eficazes no tratamento da dor, enquanto os ISRSs, que eficientemente aumentam a disponibilidade periférica da serotonina, são, algumas vezes, menos efetivos. Por exemplo, um estudo comparando a amitriptilina com o citalopram (um ISRS) na profilaxia da cefaléia por tensão crônica revelou que a amitriptilina foi eficaz, mas o citalopram não (Bendsen et al., 1996). Dosagens baixas como 25 a 50 mg/dia de amitriptilina ou imipramina são, freqüentemente, eficazes na profilaxia e no tratamento de condições dolorosas. Contudo,

a analgesia dos ADTs parece estar relacionada à dosagem, dessa forma, as doses mais altas são mais eficazes do que as mais baixas.

Os ISRSs desapontam no controle dos transtornos dolorosos, apesar de haver algumas evidências de que eles auxiliam na dor neuropática. Certos pacientes relataram benefícios dos ISRSs na profilaxia da cefaléia, mesmo muitos tendo experimentado piora na enxaqueca no início do tratamento. Os resultados de estudos abertos da paroxetina, em doses de 10 a 50 mg/dia, para cefaléias diárias crônicas têm sido encorajadores (Foster e Bafaloukos, 1994), enquanto resultados de estudos duplos-cegos foram menos promissores (Langemark e Olesen, 1994).

A venlafaxina e a duloxetina, que possuem um mecanismo de ação muito semelhante ao dos ADTs, têm sido extensamente estudadas no tratamento das condições de dor crônica. Baixas dosagens de venlafaxina, 25 a 75 mg/dia, aparentam ser eficazes, mas, como os ADTs, altas dosagens podem produzir uma analgesia maior. Em um estudo duplo-cego de seis semanas, a venlafaxina XR, em doses de 150 a 225 mg/dia, foi significativamente mais efetiva do que o placebo na redução da dor neuropática diabética. A venlafaxina XR, na dosagem de 75 mg/dia, não foi diferente do placebo (Kunz et al., 2000). Evidências preliminares também sugerem que o IRSN duloxetina possui benefícios similares aos da venlafaxina e dos ADTs no controle da dor neuropática, nas dosagens de 60 a 80 mg/dia.

A duloxetina passou a ser o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da dor associada à neuropatia diabética, em 2004. Tanto a dor diurna quanto a noturna foram reduzidas pela duloxetina, substancial e rapidamente, nas primeiras semanas de tratamento. A dosagens eficazes para a neuropatia diabética, nos ensaios clínicos, foram de 60 a 120 mg/dia. A duloxetina também foi relatada como efetiva nos pacientes com fibromialgia, especialmente nas mulheres (Arnold et al., 2004). A duloxetina aparentemente também reduziu os sintomas dolorosos dos pacientes depressivos, incluindo enxaquecas e dor nas costas. Devido a isso, a duloxetina tem sido cada vez mais utilizada nas clínicas para a dor. Para o portador de dor neuropática crônica, que também é depressivo, a duloxetina parece ser uma escolha particularmente boa.

Outros medicamentos psicotrópicos também foram relatados como eficazes no tratamento das condições dolorosas. Como relatado no Capítulo 5, a gabapentina e a pregabalina foram bem estudadas na dor neuropática. A gabapentina, nas doses de até 3.600 mg/dia, é tão efetiva quanto bem tolerada por muitos pacientes com dor. Como resultado, esse fármaco é o padrão na maioria das clínicas especializadas em dor. A pregabalina também foi aprovada para o tratamento da dor neuropática diabética, assim como para a neuralgia do trigêmeo.

Em vários estudos abertos, o haloperidol e a clorpromazina foram considerados eficazes no controle da dor neuropática. A carbamazepina é efetiva no tratamento de neuropatias periféricas, e o lítio é, algumas vezes, usado na abordagem terapêutica das cefaléias em salvas.

Vários agentes comuns utilizados no controle dos transtornos dolorosos podem interagir com os medicamentos psicotrópicos triviais. Por exemplo, o tramadol, indicado para dores de moderadas a graves, é um IRSN entre as suas propriedades analgésicas. Além disso, ele é um substrato da enzima 2D6 do sistema CYP. Portanto, existe o potencial para interações tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas com alguns ISRSs, e a síndrome serotoninérgica tem sido esporadicamente relacionada com tal combinação. Os opióides, quando combinados com depressores do SNC (incluindo os benzodiazepínicos), estão, às vezes, associados à depressão respiratória, particularmente na *overdose*. Da mesma forma, o carisoprodol (Soma) pode interagir com outros depressores do SNC, incluindo barbitúricos e benzodiazepínicos, promovendo sedação, tontura e, na *overdose*, depressão respiratória. Há muito tempo que a meperidina (Demerol) é associada à indução da síndrome serotoninérgica em combinação com os IMAOs; portanto, essa combinação é contra-indicada. Enquanto os IMAOs são utilizados de forma segura com outros narcóticos, a interação com os opióides, como o fentanil, é um pouco imprevisível.

CONCLUSÃO

Seria útil se nosso conhecimento atual das ações dos medicamentos pudesse ser disponibilizado para o uso clínico preciso, na avaliação dos efeitos da adição de novos psicofármacos, e para uma combinação preexistente de agentes clínicos e psiquiátricos. Infelizmente, os medicamentos não agem como a soma em uma equação algébrica. Alguém poderia pensar, por exemplo, que a ação da D-anfetamina, um agonista indireto da dopamina, seria opositora ao haloperidol, um fármaco bloqueador dopaminérgico razoavelmente puro. Na prática, contudo, alguns pacientes sentem-se mais vívidos e funcionais, sem ficarem mais psicóticos, quando a D-anfetamina é adicionada ao haloperidol. Em geral, os medicamentos atuam em diversos receptores, tanto pré quanto pós-sinápticos de um único tipo, produzindo efeitos e interações potencialmente complexos. O médico é freqüentemente desafiado no tratamento da esquizofrenia, da agorafobia com pânico ou da depressão nos pacientes com vários problemas clínicos. Esse tipo de situação requer uma terapia medicamentosa

para as condições clínicas, que de forma provável influenciará o metabolismo ou a absorção dos fármacos psiquiátricos, ou apresentará efeitos aditivos, antagônicos ou (possivelmente) desconhecidos em combinação com a mais apropriada psicofarmacoterapia.

Todas as terapias medicamentosas consistem em uma série empírica de ensaios clínicos; o tratamento de pacientes clinicamente doentes apenas representa ensaios clínicos mais complexos. O psiquiatra pode tentar deduzir o caminho pelo qual o medicamento novo agirá ou será afetado pela doença clínica do paciente e pela terapia medicamentosa corrente, mas é mais provável que este seja apenas um trabalho de conjecturas. Se existem interações adversas previsíveis, alguém poderia tentar evitá-las com a escolha de um psicofármaco menos provável de causar problemas, ou prosseguir cautelosamente, com monitoramento intenso do paciente para efeitos colaterais previsíveis e imprevisíveis, em colaboração com os médicos que tratam das condições não-psiquiátricas. Em relação ao fato de que os pacientes clinicamente doentes ficariam muito frágeis e se intoxicariam facilmente durante o uso de medicamentos psiquiátricos, é provável que esse não seja um problema geral; alguns indivíduos podem manifestar complicações, enquanto outros toleram os psicofármacos muito bem.

REFERÊNCIAS

- Alessi N, Naylor MW, Ghaziuddin M, et al: Update on lithium carbonate therapy in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:291-304, 1994
- Alexopoulos GS, Schultz SK, Lebowitz BD: Late-life depression: a model for medical classification. *Biol Psychiatry* 58(4):283-289, 2005
- Altshuler LL, Szuba MP: Course of psychiatric disorders in pregnancy: dilemmas in pharmacologic management. *Neurol Clin* 12:613-635, 1994
- Aman MG, De Smedt G, Derivan A, et al: Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry* 159:1337-1346, 2002
- Aman MG, Gharabawi GM, Special Topic Advisory Panel on Transitioning to Risperidone Therapy in Patients With Mental Retardation and Developmental Disabilities: Treatment of behavior disorders in mental retardation: report on transitioning to atypical antipsychotics, with an emphasis on risperidone. *J Clin Psychiatry* 65:1197-1210, 2004
- Armenteros JL, Whitaker AH, Joachim N, et al: Open trial of risperidone in adolescents with schizophrenia. Paper presented at meeting of the International Academy for Biomedical and Drug Research, Florence, Italy, 1995

- Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP, et al: National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children With ADHD (the MTA): design challenges and choices. *Arch Gen Psychiatry* 54:865-870, 1997
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 50:2974-2984, 2004
- Asarnow JR, Tompson MC, Goldstein MJ: Childhood-onset schizophrenia: a follow up study. *Schizophr Bull* 20:599-617, 1994
- Bairry KL, Madhyastha S, Ashok KP, et al: Developmental and behavioral consequences of prenatal fluoxetine. *Pharmacology* 79(1):1-11, 2006
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC, et al: Long-term stimulant medication treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 27(1):1-10, 2006
- Barbarich NC, McConaha CW, Gaskill J, et al: An open trial of olanzapine in anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 65(11):1480-1482, 2004
- Barkley R, Cunningham L: Do stimulant drugs improve academic performance of hyperkinetic children? A review of outcome studies. *Clin Pediatr (Phila)* 17:85-92, 1978
- Barrickman LL, Perry PJ, Allen AJ, et al: Bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:649-657, 1995
- Benazzi F: Mania associated with donepezil (letter). *Int J Geriatr Psychiatry* 13:814-815, 1998
- Benazzi F, Rossi E: Mania and donepezil (letter). *Can J Psychiatry* 44:506-507, 1999
- Bendtsen L, Jensen R, Olesen J: A non-selective (amitriptyline), but not a selective (citalopram), serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61:285-290, 1996
- Berle JO, Sreen VM, Aamo TO, et al: Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry* 65(9):1228-1234, 2004
- Biederman J, Thisted RA, Greenhill LL, et al: Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year-old children. *J Clin Psychiatry* 56:87-93, 1995
- Biederman J, Mick E, Faraone SV, et al: Risperidone for the treatment of affective symptoms in children with disruptive behavior disorder: a post hoc analysis of data from a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-arm study. *Clin Ther* 28(5):794-800, 2005
- Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, et al, Modafinil ADHD Study Group: A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 67(5):727-735, 2006
- Birnbaum C, Cohen L, Bailey J, et al: Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: a case series. *Pediatrics* 104:e11, 1999

Breuning SE, Ferguson DG, Davidson NA, et al: Effects of thioridazine on the intellectual performance of mentally retarded drug responders and non-responders. *Arch Gen Psychiatry* 40:309-313, 1983

Briggs G, Bodendorfer T, Freeman R, et al: *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1983

Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, et al: A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13:249-257, 2004

Burns A, Rossor M, Hecker J, et al: The effects of donepezil in Alzheimer's disease: results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:237-244, 1999

Bun T, Sachs GS, Demopulos C: Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 45:959-964, 1999

Campbell M: Drug treatment of infantile autism: the past decade, in *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. Edited by Meltzer HY. New York, Raven, 1987, pp 1225-1232

Campbell M, Spencer EK: Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: review of past 5 years. *J Am Acad Child Psychiatry* 27:269-279, 1988

Campbell M, Small AM, Green WH, et al: Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate: a comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41:650-656, 1984

Campbell M, Adams PB, Small AM, et al: Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:445-453, 1995

Casat CD, Pleasants DZ, Schroeder DH, et al: Bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 25:198-201, 1989

Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, et al: Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatrics* 142:402-408, 2003

Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 335:1010-1015, 1996

Chambers CD, Anderson PO, Thomas RG, et al: Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 104:e61, 1999

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 354(6):579-587, 2006

Chang K, Saxena K, Howe M: An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3):298-304, 2006

Chavez B, Chavez-Brown M, Rey JA: Role of risperidone in children with autism spectrum disorder. *Ann Pharmacother* 40(5):909-916, 2006

Chen Y, Guo JJ, Zhan S, et al: Treatment effects of antidepressants in patients with poststroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* November 21, 2006 [Epub ahead of print]

- Choi-Kwon S, Han SW, Kwon SU, et al: Fluoxetine treatment in poststroke depression, emotional incontinence, and anger proneness: a double-blind, placebo-controlled study. *Stroke* 37(1):156-161, 2006
- Cohen B, Sommer B: Metabolism of thioridazine in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 8:336-339, 1988
- Cohen DJ, Detlor J, Young JG, et al: Clonidine ameliorates Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 37:1350-1357, 1980
- Cohen LS, Rosenbaum JF: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine (letter; comment; discussion). *N Engl J Med* 336:872-873, 1997
- Cohen LS, Heller VL, Rosenbaum JF: Treatment guidelines for psychotropic drug use in pregnancy. *Psychosomatics* 30:25-33, 1989
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al: A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 271:146-150, 1994 [erratum: *JAMA* 271:1485, 1994; also see comments: 271:1828-1829, 1994]
- Cole JO: Research issues, in Anxiety in the Elderly. Edited by Salzman C, Lebowitz BD. New York, Springer, 1990
- Cole J, Hardy P, Marcel B, et al: Organic states, in Common Treatment Problems in Depression. Edited by Schatzberg AF. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 79-100
- Colenda CC III: Buspirone in treatment of agitated demented patient (letter). *Lancet* 1(8595):1169, 1988
- Correll CU, Leucht S, Kane JM: Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 161:414-425, 2004
- Courtney DB: Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review of published randomized controlled trials. *Can J Psychiatry* 49:557-563, 2004
- Cuzzell JZ: Paroxetine may increase risk for congenital malformations. *Dermatol Nurs* 18(1):68, 2006
- Dahlin M, Knutsson E, Nergardh A: Treatment of spasticity in children with low dose benzodiazepine. *J Neurol Sci* 117:54-60, 1993
- Dam M, Tonin P, De Boni A, et al: Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 27:1211-1214, 1996
- Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, et al: A double-blind multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. Tacrine Study Group. *N Engl J Med* 327:1253-1259, 1992
- Daviss WB, Bentivoglio P, Racusin R, et al: Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:307-314, 2001
- DelBello MP, Kawatch RA, Adler CM, et al: A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3):305-313, 2006

Dennis K, Le Grange D, Bremer J: Olanzapine use in adolescent anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 11(2):e53-e56, 2006 [Epub]

DeVane CL, Sallee FR: Selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent psychopharmacology: a review of published experience. *J Clin Psychiatry* 57:55-56, 1996

Dietrich A, Mortensen ME, Wheller J: Cardiac toxicity in an adolescent following chronic lithium and imipramine therapy. *J Adolesc Health* 14:394-397, 1993

DiGiacomo J: The hypertensive or cardiac patient, in *Common Treatment Problems in Depression*. Edited by Schatzberg AF. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 29-56

Djulus J, Karen G, Einarson TR, et al: Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. *J Clin Psychiatry* 67(8):1280-1284, 2006

Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, et al: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 317(7162):839-843, 1998

Eisendorfer C, Fann WE (eds): *Psychopharmacology and Aging*. New York, Plenum, 1973

Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 54:1031-1037, 1997

Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, et al: Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:1205-1215, 2002

Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, et al: Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43:1397-1405, 2004

Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al: A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 101(2):147-154, 2002

Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, et al: A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. Tacrine Study Group. *JAMA* 268:2523-2529, 1992

Federoff JP, Robinson RG: Tricyclic antidepressants in the treatment of poststroke depression: *J Clin Psychiatry* 50 (7, suppl):18-23, 1989

Findling RL, Aman MG, Eerdekens M, et al: Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. *Am J Psychiatry* 161:677-684, 2004

Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, et al: Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(5):409-417, 2005

Findling RL, McNamara NK, Stinsbrey R, et al: Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom restabilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(2):142-148, 2006

- Foster CA, Bafaloukos J: Paroxetine in the treatment of chronic daily headache. *Headache* 34:587-589, 1994
- Frankenburg FR, Kando JC: Sertraline treatment of attention deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome (letter). *J Clin Psychopharmacol* 14:359-360, 1994
- Friedel R: Pharmacokinetics in the geropsychiatric patient, in *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Edited by Lipton M, DiMascio A, Killam K. New York, Raven, 1978, pp 1499-1506
- Geller B, Cooper TB, Sun K, et al: Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37:171-178, 1998
- Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, et al: Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:773-779, 1998
- Georgotas A, McCue RE, Cooper TB: A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 46:783-786, 1989
- Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ: The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry* 163(11): 1898-1904, 2006
- Glassman A: The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. *Psychopharmacol Bull* 20:272-277, 1984
- Glassman A, Perel J, Shostak M, et al: Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 34:197-204, 1977
- Glassman AH, Bigger JT, Giardino EGV, et al: Clinical effects of imipramine induced orthostatic hypotension. *Lancet* 1:468-472, 1979
- Glassman A, Walsh B, Roose S, et al: Factors related to orthostatic hypotension associated with tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 43:35-40, 1982
- Gleason RP, Schneider LS: Carbamazepine treatment of agitation in Alzheimer's out-patients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 51:115-118, 1990 [see comments]
- Gold M, Estroff T, Pottash A: Substance-induced organic mental disorders, in *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review, Vol 4*. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1985, pp 227-240
- Goldenberg G, Kahaner K, Basavaraju N, et al: Gabapentin for disruptive behaviour in an elderly demented patient (letter). *Drugs Aging* 13:183-184, 1998
- Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL: Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 89(5, pt 1):713-718, 1997a
- Goldstein DJ, Sundell KL, Corbin LA: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine (letter; comment; discussion). *N Engl J Med* 336:872-873, 1997b
- Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, et al: Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol* 57:94-99, 2000

Greendyke RM, Kanter DR: Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 47:423-426, 1986

Greendyke RM, Berkner JP, Webster JC, et al: Treatment of behavioral problems with pindolol. *Psychosomatics* 30:161-165, 1989

Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H: Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38:503-512, 1999

Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(5):503-511, 2006

Gualtieri CT, Barnhill I, McGimsey I, et al: Tardive dyskinesia and other movement disorders in children treated with psychotropic drugs. *J Am Acad Child Psychiatry* 19:491-510, 1980

Guerin P, Barthelemy C, Garreau B, et al: The complexity of dopamine receptors and psychopharmacotherapy in children. *Acta Paedopsychiatr* 56:139-151, 1993

Gupta S, Ghaly N, Dewan M: Augmenting fluoxetine with dextroamphetamine to treat refractory depression. *Hosp Community Psychiatry* 43:281-283, 1992

Haw C, Stubbs J: A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *J Intellect Disabil Res* 49 (pt 11):858-864, 2005

Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, et al: Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ* 310:897-901, 1995

Hechtman L: Multimodal treatment plus stimulants vs stimulant treatment alone in ADHD: results from a collaborative 2-year comparative treatment study. Presented at the annual meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, New Orleans, October 1995

Hellings JA, Zarcone IR, Reese RM, et al: A crossover study of risperidone in children, adolescents and adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 36(3):401-411, 2006

Helms PM: Efficacy of antipsychotics in the treatment of the behavioral complications of dementia: a review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 33:206-209, 1985

Hendrick V, Smith LM, Suri R, et al: Birth outcomes after prenatal exposure to anti-depressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 188:812-815, 2003

Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL: Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 161:1113-1115, 2004

Horrigan JP, Barnhill LJ: Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 27:313-323, 1997

Huessey H, Ruoff P: Towards a rational drug usage in a state institution for retarded individuals. *Psychiatr J Univ Ott* 9:56-58, 1984

Jacobsen PM, Comas-Diaz L: Donepezil for psychotropic-induced memory loss. *J Clin Psychiatry* 60:698-704, 1999

Jann MW: Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy* 20:1-12, 2000

- Janowsky DS, Barnhill LJ, Shetty M, et al: Minimally effective doses of conventional antipsychotic medications used to treat aggression, self-injurious and destructive behaviors in mentally retarded adults. *J Clin Psychopharmacol* 25(1):19-25, 2005
- Kafantaris V: Treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:732-741, 1995
- Kalra S, Born L, Sarkar M, et al: The safety of antidepressant use in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 4(2):273-284, 2005
- Kaplan CA: Depression in childhood, I: drugs may be useful. *BMJ* 300:1260-1261, 1990
- Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al: Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:762-772, 2001
- Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, et al: Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* e114:1-8, 2004
- Kent JD, Blader JC, Koplewicz HS, et al: Effects of late-afternoon methylphenidate administration on behavior and sleep in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatrics* 96:320-325, 1995
- Killen JD, Robinson TN, Ammerman S, et al: Randomized clinical trial of the efficacy of bupropion combined with nicotine patch in the treatment of adolescent smokers. *J Consult Clin Psychol* 72:729-735, 2004
- Knapp MJ, Knopman DS, Solomon ER, et al: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. Tacrine Study Group. *JAMA* 271:985-991, 1994
- Koren G, Graham K, Feigenbaum A, et al: Evaluation and counseling of teratogenic risk: the mother-risk approach. *J Clin Pharmacol* 33:405-411, 1993
- Kramer JR, Loney J, Ponto LB, et al: Predictors of adult height and weight in boys treated with methylphenidate for childhood behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:517-524, 2000
- Kratochvil CJ, Heiligenstein JH, Dittmann R, et al: Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:776-784, 2002
- Kratochvil CJ, Wilens TE, Greenhill LL, et al: Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(8):919-927, 2006
- Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, et al: Childhood-onset schizophrenia: a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 53:1090-1097, 1996
- Kunz NR, Goli V, Entsnah AR: Venlafaxine extended release in the treatment of pain associated with diabetic neuropathy. *Neurology* 54 (suppl 3):A444, 2000
- Langemark M, Olesen J: Sulpiride and paroxetine in the treatment of chronic tension-type headache: an explanatory double-blind trial. *Headache* 34:20-24, 1994
- Lavenstein B: Neonatal signs after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 294(18):2300 [author reply: 2300-2301], 2005

Lebert F, Pasquier F, Petit H: Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 55:536-538, 1994

Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL: Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents: a double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry* 46:1088-1092, 1989

Lipsey J, Robinson R, Pearlson J, et al: Nortriptyline treatment of post-stroke depression. *Lancet* 1:297-300, 1984

MacMillan CM, Karndorfer SR, Rao S, et al: A comparison of divalproex and oxcarbazepine in aggressive youth with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract* 12(4):214-222, 2006

Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, et al: Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 33:149-154, 1997

March JS, Klee BJ, Kremer CM: Treatment benefit and the risk of suicidality in multicenter, randomized, controlled trials of sertraline in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(1-2):91-102, 2006

Marcus A, Bahro M, Sartoris J, et al: Acute exogenous psychosis following oral ingestion of 2 mg lormetazepam in an eleven-year-old boy. *Pharmacopsychiatry* 26:102-103, 1993

McClellan J, Werry J: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. Work Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:616-635, 1994

McCracken JT, McGough J, Shah B, et al: Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 347:314-321, 2002

McDougle CJ, Holmes JB, Carlson DC, et al: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55:633-641, 1998 [see comment: *Arch Gen Psychiatry* 55:643-644, 1998]

McFarlane A, Kamath MV, Fallen EL, et al: Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 142:617-623, 2001

McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al: The PRIME North America Randomized Double-Blind Clinical Trial of Olanzapine Versus Placebo in Patients at Risk of Being Prodromally Symptomatic for Psychosis, I: study rationale and design. *Schizophr Res* 61(1):7-18, 2003

McKenna K, Karen G, Tetelbaum M, et al: Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 66(4):444-449; quiz 546, 2005

Mellow AM, Solano-Lopez C, Davis S: Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbance in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 6:205-209, 1993

Michelson D, Faries D, Wernicke J, et al: Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 108(5):e83, 2001

Miller LJ: Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Ann Pharmacother* 35:427-431, 2001

- Mondraty N, Birmingham CL, Touyz S, et al: Randomized controlled trial of olanzapine in the treatment of cognitions in anorexia nervosa. *Australas Psychiatry* 13(1):72-75, 2005
- Morgan MH, Read AE: Antidepressants and liver disease. *Gut* 13:697-701, 1972
- Morrison JL, Riggs KW, Rurak DW: Fluoxetine during pregnancy: impact on fetal development. *Reprod Fertil Dev* 17(6):641-650, 2005
- Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, et al: Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA* 293(19):2372-2383, 2005
- Mosholder AD, Willy M: Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(1-2):25-32, 2006
- Mozes T, Toren P, Chernauzan N, et al: Clozapine treatment in very early onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:65-70, 1994
- Mozes T, Greenberg Y, Spivak B, et al: Olanzapine treatment in chronic drug-resistant childhood-onset schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 13:311-317, 2003
- Nelson JC, Kennedy JS, Pollock B, et al: Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry* 156:1024-1028, 1999
- Nulman I, Koren G: The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation. *Teratology* 53:304-308, 1996
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al: Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 336:258-262, 1997
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al: Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 159:1889-1895, 2002
- Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE, et al: Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents. *J Clin Psychiatry* 64:875-882, 2003
- Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, et al: Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(3):289-297, 2006
- Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, et al: Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord* 7(3):266-273, 2005
- Paykel E, Fleming R, Watson J: Psychiatric side effects of antihypertensive drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2:14-33, 1982
- Pinner E, Rich CL: Effects of trazodone on aggressive behavior in seven patients with organic mental disorders. *Am J Psychiatry* 145:1295-1296, 1988
- Platt JE, Campbell M, Green WH, et al: Cognitive effects of lithium carbonate and haloperidol in treatment-resistant aggressive children. *Arch Gen Psychiatry* 41:657-662, 1984

- Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, et al: Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(5):520-526, 2006
- Pomp EF, Gedde-Dahl A: Fluoxetine – safe during pregnancy and breast feeding [in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 121:199-203, 2001
- Pool D, Mileke DH, Ronger JJ, et al: A controlled evaluation of Loxitane in 75 schizophrenic adolescents. *Curr Res Ther* 19:99-104, 1976
- Popper CW: Psychopharmacologic treatment of anxiety disorders in adolescents and children. *J Clin Psychiatry* 54:52-63, 1993
- Prien RF: Chemotherapy in chronic organic brain syndrome: a review of the literature. *Psychopharmacol Bull* 9:5-20, 1973
- Profenno LA, Jakimovich L, Holt CJ, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of safety and tolerability of two doses of divalproex sodium in outpatients with probable Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer's Res* 2:553-558, 2005
- Purdon SE, Lit W, Labelle A, et al: Risperidone in the treatment of pervasive developmental disorder. *Can J Psychiatry* 39:400-405, 1994
- Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M: Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol* 22(4):571-575, 2006
- Raj AB, Sheehan DV: Medical evaluation of the anxious patient. *Psychiatr Ann* 18:176-181, 1988
- Raskin DE: Antipsychotic medications and the elderly. *J Clin Psychiatry* 46:36-40, 1985
- Raskin DE, et al: Presentation at the International College of Geriatric Psychopharmacology, Basel, Switzerland, 2004
- Rasmussen A, Lunde M, Paulsen DL, et al: A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics* 44:216-221, 2003
- Ratey JJ, Sovner R, Mikkelsen E, et al: Buspirone therapy for maladaptive behavior and anxiety in developmentally disabled persons. *J Clin Psychiatry* 50:382-384, 1989
- Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, et al: Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 316:363-369, 1987
- Ray WA, Griffin MR, Downey W: Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA* 262:3303-3307, 1989
- Reding MJ, Orto LA, Winter SW, et al: Antidepressant therapy after stroke: a double-blind trial. *Arch Neurol* 43:763-765, 1986
- Reisberg B, Ferris SH, Gershon S: An overview of pharmacologic treatment of cognitive decline in the elderly. *Am J Psychiatry* 138:593-600, 1981
- Reisberg B, Doody R, Stoffer A, et al: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 348:1333-1341, 2003

Reiter S, Kutcher S, Gardner D: Anxiety disorders in children and adolescents: clinical and related issues in pharmacological treatment. *Can J Psychiatry* 37:432-438, 1992

Reyes M, Buitelaar J, Toren P, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone maintenance treatment in children and adolescents with disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 163(3):402-410, 2006a

Reyes M, Croonenberghs J, Augustyns I, et al: Long-term use of risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: efficacy, safety, and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(3):260-272, 2006b

Richardson MA, Haugland G, Craig TJ: Neuroleptic use, parkinsonian symptoms, tardive dyskinesia, and associated factors in child and adolescent psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 148:1322-1328, 1991

Richardson PH, Williams AC: Meta-analysis of antidepressant-induced analgesia in chronic pain: comment (letter). *Pain* 52:247-249, 1993 [also see comments]

Riddle MA, Geller B, Ryan N: Another sudden death in a child treated with desipramine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32:792-797, 1993 [also see comments]

Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al: Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 157:351-359, 2000

Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al: Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in melancholia and atypical depression. Paper presented at the 147th annual meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA, May 21-26, 1994

Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, et al: Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 279:287-291, 1998

Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR, et al: Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 161:2050-2059, 2004

Rosenberg DR, Holttun J, Gershon S: *Textbook of Pharmacotherapy for Child and Adolescent Psychiatric Disorders*. New York, Brunner/Mazel, 1994

Rugino TA, Copley TC: Effects of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: an open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:230-235, 2001

Rugino TA, Samsock TC: Modafinil in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 29:136-142, 2003

Ryan ND: The pharmacologic treatment of child and adolescent depression. *Psychiatr Clin North Am* 15:29-40, 1992

Ryan ND: Pharmacological treatment of child and adolescent major depression. *Encephale* 19:67-70, 1993

Salzman CA: Practical considerations in the pharmacologic treatment of depression and anxiety in the elderly. *J Clin Psychiatry* 51 (1, suppl):21-26, 1990

Saxena K, Howe M, Simeonova D, et al: Divalproex sodium reduces overall aggression in youth at high risk for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(3): 252-259, 2006

Schaeff FW, Miller RR, Lipsey JR, et al: ECT for major depression in four patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Psychiatry* 146:782-784, 1989

Schatzberg AF, Roose S: A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 14:361-370, 2006

Schatzberg AF, DeBattista C: Phenomenology and treatment of agitation. *J Clin Psychiatry* 60 (suppl 15):17-20, 1999

Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues H, et al: Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:541-550, 2002

Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, et al: Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry* 162(1): 58-64, 2005

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al, CATIE-AD Study Group: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 355(15):1525-1538, 2006

Schreier HA: Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 8:49-59, 1998

Schvehl TJ, Mandoki MW, Sumner GS: Clonidine therapy for comorbid attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder: preliminary findings in a children's inpatient unit. *South Med J* 87:692-695, 1994

Shader RI (ed): *Psychiatric Complications of Medical Drugs*. New York, Raven, 1972

Shapiro AK, Shapiro E, Wayne H: Treatment of Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 28:92-97, 1973

Shea S, Turgay A, Carroll A, et al: Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 114(5):e634-e641, 2004 [Epub]

Shedlack KJ, Hennen J, Magee C, et al: Assessing the utility of atypical antipsychotic medication in adults with mild mental retardation and comorbid psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 66(1):52-62, 2005

Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, et al: The relative efficacy of buspirone, imipramine and placebo in panic disorder: a preliminary report. *Pharmacol Biochem Behav* 29:815-817, 1988

Sheikha SH, Wagner KD, Wagner R Jr: Fluoxetine treatment of trichotillomania and depression in a prepubertal child. *Cutis* 51:50-52, 1993

Shepard TH: *The Catalogue of Teratogenic Agents*, 4th Edition. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1983

Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, et al: A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 29:133-145, 2004

Silver JM, Hales RE, Yudofsky SC: Psychopharmacology of depression in neurologic disorders. *J Clin Psychiatry* 51 (1, suppl):33-39, 1990

Simeon JG: Use of anxiolytics in children. *Encephale* 19:71-74, 1993

Simon GE, Cunningham ML, Davis RL: Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 159:2055-2061, 2002

Singer HS, Brown J, Quaskey S, et al: The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics* 95:74-81, 1995

Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, et al: Citalopram use in pregnancy: prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 193(6):2004-2009, 2005

Solikhah R, Wilens TE, Daly J, et al: Bupropion SR for the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and mood disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 15:777-786, 2005

Sovner R: The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorders, *J Clin Psychiatry* 50 (3, suppl):40-43, 1989

Sovner R, Hurley A: Do the mentally retarded suffer from affective illness? *Arch Gen Psychiatry* 40:61-67, 1983

Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol MV, et al: Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in progress. *Psychopharmacol Bull* 28:183-186, 1992

Spencer TJ, Faraone SV, Biederman J, et al, Concerta Study Group: Does prolonged therapy with a long-acting stimulant suppress growth in children with ADHD? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(5):527-537, 2006

Spiller HA, Ramoska EA, Krenzelok EP, et al: Bupropion overdose: a 3-year multicenter retrospective analysis. *Am J Emerg Med* 12:43-45, 1994

Steiner H, Petersen ML, Saxena K, et al: Divalproex sodium for the treatment of conduct disorder: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Psychiatry* 64:1183-1191, 2003

Stowe ZN, Kilts C, Ely T, et al: Excretion of sertraline in breast milk. Paper presented at the annual meeting of the Society for Psychosomatic Obstetrics and Gynecology, 1995

Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, et al: The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain* 50:5-13, 1992 [also see comments]

Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al: Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc* 49:1294-1300, 2001

Summers W, Majovski L, Marsh G, et al: Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia. *N Engl J Med* 315:1241-1245, 1986

Swanson JM, Lerner M, Williams L: More frequent diagnosis of attention deficit-hyperactivity disorder (letter). *N Engl J Med* 333:944, 1995

Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al: Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 155:54-61, 1998

Tariot PN, Jakimovich LJ, Erb R, et al: Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 60:684-689, 1999

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 291:317-324, 2004

Tariot PN, Raman R, Jakimovich LJ, et al: Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer disease complicated by agitation: a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 13:942-949, 2005

Taylor FB, Russo J: Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 10:311-320, 2000

Thakur A, Jagadheesan K, Sinha VK: Lamotrigine add-on to valproate therapy for paediatric bipolar affective disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 39(7):639, 2005

Thompson TL, Moran MG, Nies AS: Psychotropic drug use in the elderly, II. *N Engl J Med* 308:194-199, 1985

Tinetti ME, Speechley M: Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 320:1055-1059, 1989

Trifiro G, Verhamme KM, Ziere G, et al: All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* October 12, 2006 [Epub ahead of print]

Troost PW, Lahuus BE, Steenhuis ME, et al: Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(11):1137-1144, 2005

Tsuang MM, Lu L, Stotsky BA, et al: Haloperidol vs thioridazine for hospitalized psychogeriatric patients: double-blind study. *J Am Geriatr Soc* 19:593-600, 1971

Turner DC, Clark L, Dowson J, et al: Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 55:1031-1040, 2004

Vetro A, Szentistvanyi I, Pellaj L, et al: Therapeutic experience with lithium in childhood aggressivity. *Neuropsychobiology* 14:121-127, 1985

Wagner KD, Fershtman M: Potential mechanism of desipramine-related sudden death in children. *Psychosomatics* 34:80-83, 1993

Wagner KD, Robb AS, Findling R, et al: Citalopram is effective in the treatment of major depressive disorder in children and adolescents: results of a placebo-controlled trial, in Abstracts of the 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, HI, 2001

Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al: Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 290:1033-1041, 2003

- Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163(7):1179-1186, 2006 [erratum: *Am J Psychiatry* 163(10): 1843, 2006]
- Weiler PG, Mungas D, Bernick C: Propranolol for the control of disruptive behavior in senile dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1:226-230, 1988
- Weller EB, Weller RA, Fristad MA: Bipolar disorder in children: misdiagnosis, under diagnosis, and future directions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34:709-714, 1995
- Whitaker A, Rao U: Neuroleptics in pediatric psychiatry. *Psychiatr Clin North Am* 15:243-276, 1992
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy E, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363:1341-1345, 2004
- Wilens TE, Biederman J, Mick E, et al: A systematic assessment of tricyclic antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Nerv Ment Dis* 183:48-50, 1995
- Wilens TE, Haight BR, Hortigan JP, et al: Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 57:793-801, 2005
- Winn S, Stowe ZN, Landry JC, et al: Sertraline in breast milk and nursing infants, in 1995 New Research Program and Abstracts, American Psychiatric Association 148th Annual Meeting, Miami, FL, May 20-25, 1995. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1995, p 73
- Wragg RE, Jeste DV: Neuroleptics and alternative treatments: management of behavioral symptoms and psychosis in Alzheimer's disease and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 11:195-213, 1988
- Wragg RE, Jeste DV: Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 146:577-587, 1989
- Yudofsky SC, Silver JM, Schneider SE: The use of beta blockers in the treatment of aggression. *Psychiatry Letters* 6:15-23, 1988

Fitoterápicos e suplementos dietéticos

Os medicamentos fitoterápicos e os suplementos dietéticos tornaram-se muito populares na metade da década de 1990 para uso no tratamento de sintomas psiquiátricos. A erva-de-são-joão, os ácidos graxos ômega-3 e a DHEA (deidroepiandrosterona) contribuem para vendas estimadas em US\$ 6 bilhões anuais nos EUA. Como parte de um decreto de 1994, um departamento de medicina alternativa e suplementos dietéticos foi criado nos institutos nacionais de saúde para avaliar os agentes alternativos. Os fitoterápicos, em sua maioria, são considerados suplementos alimentares e, por isso, não estão sujeitos aos regulamentos da Food and Drug Administration (FDA). Ao mesmo tempo em que é ilegal afirmar que um suplemento alimentar é eficaz para uma doença específica, existem poucas restrições sobre a afirmação do fabricante de que um suplemento alimentar ajuda nos sintomas de humor ou desconforto gastrointestinal.

A falta de regulamentos e de supervisão da FDA em relação a esses compostos promove uma série de outras diferenças entre os agentes farmacêuticos e os *over-the-counter*. Uma questão importante é que a eficácia não precisa ser estabelecida no caso de um suplemento alimentar. Na maioria dos casos, os dados que sustentam o uso de muitos desses compostos são anedóticos e não se comparam àqueles dos medicamentos com prescrição. Isso não quer dizer que alguns fitoterápicos e suplementos não podem ser úteis. É apenas para realçar que mesmo os suplementos fitoterápicos tão extensivamente estudados, como a erva-de-são-joão, ainda são estudados de forma insatisfatória quando comparados com qualquer antidepressivo sujeito à prescrição.

Outra diferença importante entre os fitoterápicos e os medicamentos com prescrição é que a segurança ou a dosagem ideal de um suple-

mento alimentar não precisa ser estabelecida antes do composto ser comercializado. No caso de medicamentos com prescrição, são exigidos testes extensivos em animais para determinar os riscos, incluindo aqueles durante a gravidez. Depois que o perfil carcinogênico, mutagênico, gestacional e toxicológico farmacocinético está estabelecido nos testes com animais, são realizados estudos em voluntários humanos. E, enfim, ocorrem os primeiros estudos de eficácia.

Os fitoterápicos e os suplementos alimentares não estão tradicionalmente sujeitos a testes de segurança em qualquer circunstância. Os preparados *over-the-counter*, como a DHEA, possuem claras propriedades hormonais e produzem efeitos colaterais importantes nos homens e nas mulheres. Até hoje, a DHEA ainda é considerada um suplemento alimentar e, por isso, não é monitorada nem regulada.

Outra diferença importante é que o processamento e a manufatura dos fitoterápicos e dos suplementos dietéticos são muito menos consistentes do que o processamento e a manufatura dos medicamentos com prescrição. Os fitoterápicos, por exemplo, não são moléculas simples. Eles são derivados de plantas, e safras diferentes das mesmas plantas crescem em partes distintas do país ou do mundo e são processadas por diversos métodos, podendo produzir produtos muito diferentes. Por isso, as propriedades farmacológicas de um lote de ervas produzido pelo mesmo fabricante e processado de forma consistente podem ser diferentes daquelas do próximo lote. Algumas dessas ervas estão sujeitas à oxidação rápida do ar e perdem suas propriedades farmacológicas em pouco tempo. Além disso, o tempo de validade da maioria dos suplementos fitoterápicos é desconhecido, e há evidências de que muitos compostos são mantidos em depósitos por meses antes de serem distribuídos para o mercado varejista. O resultado é que alguns, talvez muitos, sejam farmacologicamente inócuos na época de seu consumo. Apesar de muitas pessoas atestarem os benefícios do uso dos fitoterápicos inertes, a taxa de resposta do placebo para alguns transtornos também é bastante alta.

Finalmente, alguns pacientes com doenças graves, como depressão ou transtorno bipolar, podem ficar muito mais tentados a consumir preparados *over-the-counter* do que consultar um médico. Normalmente, o público em geral equipara o “natural” com o seguro e bom, enquanto os compostos sintéticos são encarados com algum receio. Além disso, os fitoterápicos e os suplementos dietéticos estão facilmente disponíveis nas lojas de produtos naturais ou nos supermercados, não havendo necessidade de consultar um psiquiatra para obter esses suplementos dietéticos. O estigma e o custo associados à busca da ajuda psiquiátrica também contribuem para a promoção do uso desses compostos. No entanto, como

muitos transtornos psiquiátricos são potencialmente ameaçadores à vida, o autotratamento nesses casos seria análogo à automedicação, sem a busca por assistência médica, em pacientes com algumas formas de câncer. Ambos os exemplos de autoterapia podem acarretar consequências desastrosas.

Isso posto, também é provável que alguns fitoterápicos e suplementos dietéticos venham a ser eficazes em determinados pacientes. Outros, sim, muitos compostos efetivos, desde o ácido acetilsalicílico (aspirina) até os digitálicos, foram originalmente sintetizados a partir de produtos herbáceos. É importante que esses compostos sejam estudados e aperfeiçoados. Neste capítulo, revisaremos o que é conhecido a respeito de alguns dos mais comumente usados fitoterápicos e suplementos dietéticos, bem como do preparado hormonal DHEA (Tabela 13.1), e faremos algumas sugestões para o seu emprego no tratamento das psicopatologias.

ERVA-DE-SÃO-JOÃO (*HYPERICUM PERFORATUM*)

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) é utilizada há séculos no tratamento de uma série de doenças. Nos últimos anos, tem sido empregada primariamente para várias condições clínicas, desde cicatrização de feridas externas até o tratamento da ansiedade e da depressão leves. Nos tempos medievais, era comum levar a erva-de-são-joão para as batalhas dentro de sacos costurados, como amuletos, e pendurados ao redor do pescoço para evitar os males que acontecem a um soldado. Uma vez que a doença mental foi atribuída a eventos demoníacos ou bruxarias, é provável que o povo usasse tal erva para doenças como depressão e ansiedade.

Um fato mitológico envolve a erva-de-são-joão. Conta a lenda que, nos tempos bíblicos, como o da Rosa de Sharon, a erva-de-são-joão cresceu no chão ensanguentado pela decaptação de São João Batista, florescendo todos os meses de junho (próximo ao dia de São João). A planta é encontrada em todos os continentes, exceto na Antártica. No Noroeste dos EUA, ela cresce livremente e também é conhecida como erva de Klamath, pois cresce intensamente ao longo dos bancos do Rio Klamath, ou erva-de-cabra, já que as cabras alimentam-se dela. Os pastores de ovelhas e de cabras não gostam dessa erva e, em geral, tentam erradicá-la, pois é responsável pelo desenvolvimento de hipersensibilidade a reações cutâneas.

Na Alemanha, a erva-de-são-joão é um agente popular de primeira linha no tratamento da ansiedade e da depressão leves, com cerca de três milhões de prescrições emitidas em 1990. O suplemento fitoterápico está

coberto pelo plano do Serviço Nacional de Saúde da Alemanha, com prescrição similar àquela para quase todos os antidepressivos-padrão. A maioria dos estudos envolvendo a erva-de-são-joão foi realizada na Alemanha. Entretanto, os pacientes que satisfazem os critérios para depressão maior moderada ou grave tendem a ser tratados com antidepressivos-padrão.

A erva-de-são-joão tornou-se popular nos EUA na década de 1920, com a publicação de vários manuscritos e livros leigos promovendo seus benefícios. Além disso, é tratada com especial destaque em vários programas transmitidos em cadeia nacional de televisão. O Gabinete de Medicina Alternativa do Instituto Nacional da Saúde Mental exigiu pesquisas e apoiou o mais importante estudo controlado por placebo, com mais de 300 pacientes, que comparou a erva-de-são-joão ao placebo e à sertralina. Nesse estudo, a sertralina (na dosagem aproximada de 100 mg/dia) e a erva-de-são-joão não se distanciaram do placebo (Hypericum Depression Trial Study Group, 2002). Em outro estudo, a erva-de-são-joão não foi significativamente mais eficaz do que o placebo em 200 pacientes com depressão maior (Shelton et al., 2001). Fava e colaboradores (2005) relataram que essa erva foi consideravelmente mais efetiva do que a fluoxetina, mas não do que o placebo. De forma oposta, uma série de estudos europeus revelou que o remédio era substancialmente mais eficaz do que o placebo em pacientes com depressão leve a moderada. Por exemplo, Kasper e colaboradores (2006) notaram que um extrato da erva-de-são-joão, WS 5570, foi superior ao placebo no tratamento do transtorno depressivo maior. Ademais, outro estudo sugeriu que a ela poderia ser mais efetiva na prevenção da recaída (Anghelescu et al., 2006).

Uso

Como a erva-de-são-joão é um suplemento alimentar, ela não possui aprovação de indicação da FDA. No entanto, dois de seus fabricantes receberam uma indicação da FDA dos seus compostos específicos para o tratamento da depressão de leve a moderada. Pelo menos 30 estudos europeus sustentam o uso da erva-de-são-joão no tratamento da depressão. A maioria desses estudos sugeriu que ela é mais eficaz do que o placebo e pode ser tão efetiva quanto os agentes comparativos, normalmente antidepressivos tricíclicos (ADTs), administrados em doses baixas. Os estudos europeus são criticados por causa de vários problemas, entre eles critérios de inclusão incertos, dosagem inadequada dos agentes de comparação e falta de rigor científico. Conforme dito ante-

Tabela 13.1

Fitoterápicos, suplementos dietéticos e um preparado hormonal normalmente usados e seus empregos no tratamento de psicopatologias

Suplemento ou preparado	Uso	Dosagem	Efeitos colaterais/ interações medicamentosas
Fitoterápicos			
Erva-de-são-joão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Depressão, ansiedade	900-1.800 mg/dia	Desconforto GI, fadiga, rash indutor da enzima CYP 3A3/4
Kava (<i>Piper methysticum</i>) ^a	Ansiedade	75-150 mg	Intoxicação, depressão do SNC
Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)	Insônia, ansiedade	—	Depressão do SNC, sedação
Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>)	Perda de memória, disfunção sexual	60-240 mg/dia	Alergias, sangramentos
Dietéticos			
Ácidos graxos ômega-3 (ácido α-linolênico, ácido eicosapentaenóico, ácido docosahexaenóico)	Transtorno bipolar	9,6 g/dia	Desconforto GI, odor de peixe
S-adenosilmetionina (SAME)	Depressão	400-1.600 mg/dia	Náuseas
Inositol	Depressão	6-12 g/dia	Desconforto GI, odor de peixe
Preparado hormonal			
DHEA (deidroepiandrosterona)	Depressão	50-450 mg/dia	Masculinização, hirsutismo, alteração na voz

Nota: SNC = sistema nervoso central; CYP = citocromo P450. GI = gastrointestinal.

^a Está associado à hepatotoxicidade; no momento, de modo geral, não deve ser usado em qualquer circunstância.

riormente, uma série de estudos norte-americanos falhou em demonstrar a eficácia dessa erva.

A erva-de-são-jão também tem sido estudada de forma preliminar no tratamento da gastrite e topicamente na intervenção terapêutica de queimaduras de primeiro grau e mialgias. Esses usos são muito menos investigados do que sua utilização no tratamento da depressão.

Mecanismo de ação

O *Hypericum perforatum* não é uma molécula simples e contém muitos constituintes potencialmente ativos. Não está claro qual, se algum, desses componentes contribui para os efeitos da erva. Os extratos-padrão de hipericina e de hiperforin da erva-de-são-jão demonstram propriedades leves de bloqueio da recaptação da serotonina. Existe pouca evidência de que essa erva produz alguma inibição significativa da monoaminoxidase (MAO) *in vitro*, contudo, esse efeito é comumente atribuído à ela. A hipericina também possui afinidade para os receptores σ , podendo inibir a COMT (catecol-O-metiltransferase) e aumentar os receptores GABA (ácido γ -aminobutírico).

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

A erva-de-são-jão parece ser bem tolerada. Os seus efeitos colaterais mais comuns são: o desconforto gastrointestinal, a fotodermatite e a fadiga. Nos ensaios clínicos, aproximadamente 18% dos pacientes que usaram a erva-de-são-jão relataram efeitos colaterais. Estes são consideravelmente mais baixos do que os efeitos colaterais relatados com a maioria dos antidepressivos. Poucas pessoas descontinuaram o uso da erva-de-são-jão por causa dos efeitos colaterais. Existe um relato isolado de neuropatia reversível associada a um preparado da erva-de-são-jão, e um estudo com animais que sugeriu a redução da fertilidade. Assim como os antidepressivos com prescrição, a erva-de-são-jão tem sido, ainda que raramente, associada à indução de mania ou hipomania nos pacientes suscetíveis.

Parece que as interações medicamentosas graves são raras. Há poucos relatos de uma síndrome serotoninérgica associada ao uso dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs). Por isso, muitos médicos advertem sobre o risco de uso de fitoterápicos com um ISRS. Teoricamente, a erva-de-são-jão pode aumentar os efeitos sedativos dos narcóticos e benzodiazepínicos.

Uma descoberta farmacocinética recente é que a erva-de-são-jão é um indutor da enzima 3A3/4 do citocromo P450. Essa enzima é responsável pelo metabolismo da maioria dos medicamentos usados na prática médica, incluindo os bloqueadores do canal de cálcio, os contraceptivos orais, muitos antibióticos e os glicocorticóides. Foi notado que a erva-de-são-jão aumenta o metabolismo dos inibidores da protease nos portadores de SIDA, tornando esses medicamentos menos eficazes. A erva-de-são-jão é popular no tratamento dos sintomas depressivos dos aidéticos em algumas práticas, e a sua adição a certos regimes de tratamento dessa condição pode ser problemática.

Dosagem e administração

A determinação da dosagem apropriada da erva-de-são-jão envolve alguma dificuldade, já que cada preparação – e talvez cada lote – da erva é variável. A dose típica é de 0,2 a 1 mg de hipericina ou 900 a 1.800 mg/dia de toda a erva ingerida em 2 ou 3 doses fracionadas. As pessoas também consomem 1 g até três vezes ao dia da erva desidratada, na forma de chá, normalmente fervida em 150 mL de água e depois coada. A erva-de-são-jão normalmente é consumida na dosagem inicial de 300 a 600 mg por dia, via oral, que depois é aumentada a cada 1 a 2 semanas. Assim como acontece com os antidepressivos prescritos, os efeitos podem não ser observados por várias semanas.

Nossa experiência com a erva-de-são-jão é que os efeitos parecem modestos, mas podem não ser insignificantes em alguns pacientes. Por causa dos resultados de dois ensaios controlados (i. e., Hypericum Depression Trial Study Group, 2002; Shelton et al., 2001), não estamos aconselhando o uso da erva. Se tiver de ser utilizada, sugerimos parar com a erva-de-são-jão pelo menos três dias antes de iniciar um ISRS, a duloxetina ou a venlafaxina.

ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

Os ácidos graxos ômega-3 constroem blocos de gorduras da mesma forma que os aminoácidos constroem blocos de proteínas. Eles são encontrados em abundância nos peixes de água fria, como o salmão, e também no óleo de canola e de soja. As três formas mais comuns de ácidos graxos ômega-3 são: ácido α -linolênico, ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA). Há um interesse recente na ação dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento do transtorno bipolar, da depressão e do

transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Além disso, dietas deficientes em ácidos graxos ômega-3 estão associadas ao aumento das taxas de doença arterosclerótica.

Uso e mecanismo de ação

Uma série de relatos dos últimos 10 anos sugere que a doença afetiva pode estar associada à deficiência de alguns ácidos graxos ômega-3. Por exemplo, parece haver alguma correlação entre a taxa mais elevada do ácido araquidônico em relação ao ácido eicosapentaenóico nos pacientes mais gravemente depressivos do que naqueles menos depressivos. Outros estudos indicam que pode haver níveis mais baixos de ácidos graxos ômega-3 nas membranas das células vermelhas dos pacientes depressivos do que nas dos sujeitos de controle saudáveis. Além do mais, existem evidências limitadas de que os ácidos graxos ômega-3 podem impactar a transdução de sinais de maneira análoga ao lítio.

Um estudo preliminar duplo-cego relatou que a adição suplementar de ácidos graxos ômega-3 aos regimes medicamentosos dos pacientes bipolares melhorou seus resultados (Stoll et al., 1999). Nesse estudo, 30 pacientes com transtorno bipolar foram randomizados para receber suplementos de ômega-3 e de óleo de oliva (como controle) por quatro semanas. Eles continuaram usando os estabilizadores do humor. Os indivíduos tratados com ômega-3 experimentaram remissão prolongada e uma resolução dos sintomas mais completa do que aqueles tratados com placebo. Entretanto, estudos duplos-cegos mais recentes falharam em demonstrar consistentemente benefícios no tratamento do transtorno bipolar (ver Capítulo 5). Embora os estudos dos ácidos graxos ômega nos pacientes com depressão unipolar resistente também sejam inconsistentes, alguns estudos sinalizam benefícios na adição de 1,0 a 4,4 g/dia do ácido eicosapentaenóico nos regimes existentes.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

Os efeitos colaterais mais comuns são os arrotos e o desconforto gastrintestinal em doses mais elevadas. Além disso, os pacientes podem desenvolver um odor parecido com o de peixe em seu hálito. Alguns preparados de ácidos graxos ômega-3 apresentam maior probabilidade de causar o odor de peixe do que outros.

Pode haver a tendência de os ácidos graxos ômega-3, em doses altas, agirem como um anticoagulante e reduzirem o tempo de coagulação. Por essa razão, a combinação de doses elevadas de ácidos graxos ômega-3 com outros anticoagulantes, inclusive a aspirina ou o warfarin (Coumadin), pode ser problemática em alguns pacientes.

Interações medicamentosas graves entre os ácidos graxos ômega-3 e os estabilizadores do humor, os antidepressivos ou os antipsicóticos são desconhecidas.

Dosagem e administração

A dosagem dos ácidos graxos ômega-3 estudada como tratamento adjuvante para o transtorno bipolar é de 9,6 g/dia em doses fracionadas. As doses em cápsulas, normalmente, são de 3.000 mg, porque é provável que uma cápsula três vezes ao dia seja o suficiente.

Recomendamos esse regime em combinação com estabilizadores do humor ou antidepressivos-padrão para alguns pacientes, porque os riscos dos ácidos graxos ômega-3 são pequenos. Em determinadas pessoas, esse regime demonstra eficácia no tratamento dos sintomas.

KAVA (*PIPER METHYSTICUM*)

A kava é usada há muitos anos na medicina popular; na Polinésia, é empregada como bebida cerimonial para induzir o relaxamento. A planta kava é indígena, oriunda das ilhas do Pacífico Sul e pertence à família das pimentas. Nos últimos dois anos, a kava tornou-se significativamente popular nos EUA como tratamento *over-the-counter* para o estresse.

Uso

As pessoas usam a kava para várias condições clínicas, inclusive a ansiedade e a agitação. Alguns poucos dados sugerem que a kava ingerida por via oral, em extratos que contêm 70% de kavapironas, alivia sintomaticamente a ansiedade. Há relatos anedóticos de que ela pode piorar os sintomas depressivos em alguns pacientes com o transtorno depressivo maior.

Embora a kava seja usada na medicina popular como um tratamento tópico, para doenças de pele, queixas urogenitais e doenças respirató-

rias, não há evidência significativa de que ela seja útil em qualquer uma dessas condições.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da *Piper methysticum*, bem como o de outras ervas, não está completamente elucidado. Há algumas evidências de que as lactonas da kava agem como agonistas do GABA de uma maneira similar a dos benzodiazepínicos. Entretanto, o efeito nos receptores de GABA não é potente nem específico como é o dos benzodiazepínicos. Além disso, a kava pode bloquear de forma leve a recaptação da noradrenalina, todavia ela não apresenta efeitos no sistema serotoninérgico.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

Em 2001, os médicos alemães começaram a relatar uma possível relação entre o uso da kava e as lesões hepáticas. Havia pelo menos 30 casos conhecidos de hepatotoxicidade na Suíça e na Alemanha, e em alguns desses casos, os pacientes precisaram de transplantes. Em 2002, a erva foi banida da França, e as autoridades norte-americanas e canadenses, incluindo a FDA, emitiram o alerta de que a kava estava associada a lesões hepáticas. Nos EUA, 60 casos (talvez mais) de hepatotoxicidade, com pelos menos quatro transplantes de fígado, estão associados à utilização da kava desde 1998. Por isso, ela não deve ser usada genericamente no presente momento em qualquer circunstância.

A kava também está associada a uma série de outros efeitos colaterais, especialmente quando ingerida em doses altas por períodos superiores a 12 semanas. Os efeitos colaterais mais comuns da kava são similares àqueles do álcool e dos benzodiazepínicos, incluindo sedação, ataxia e descoordenação motora. A kava não deve ser utilizada antes de o paciente dirigir ou operar máquinas pesadas. Há relatos sobre a tolerância para o aumento das doses da kava, mas não está claro se os sintomas de abstinência ocorrem depois do uso prolongado.

A utilização extensiva de doses altas de kava está associada a uma doença do tipo pelagra, com os seguintes sintomas: pele escamosa e seca, olhos avermelhados e descoloração do cabelo. Além disso, efeitos colaterais gastrintestinais e cefaléias foram relatados com o uso via oral.

Parece que a kava potencializa os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central (SNC), inclusive o álcool, os benzodiazepínicos e

os barbitúricos. Há relatos de confusão, *delirium* e problemas temporários de equilíbrio associados à combinação de kava e álcool.

Dosagem e administração

A dose oral da kava varia normalmente de 60 a 120 mg de kavapirona extraída da raiz da erva. Um chá feito da raiz da kava é regularmente ingerido de 1 a 3 vezes ao dia. Os extratos da kava são geralmente usados conforme a necessidade. O uso dessa erva por longo tempo pode causar dependência.

Nossa experiência é que a kava pode agir no tratamento dos estados de ansiedade. Entretanto, ela parece ter poucas vantagens sobre os benzodiazepínicos e é menos potente do que esses fármacos. Parece que ela é capaz de induzir intoxicação, e o uso de longo prazo, incluindo o risco de dependência, não foi avaliado de forma adequada. Atualmente recomendamos que os pacientes evitem o uso de kava, em virtude de seus riscos e dos conhecidos benefícios limitados em relação aos ansiolíticos prescritos.

VALERIANA (*VALERIANA OFFICINALIS*)

Como a maioria das ervas, a valeriana é usada há muitos anos na medicina popular na Europa, nos EUA e na América Central. A raiz dessa planta é usada em chás e soluções líquidas para uma variedade de doenças, bem como um aromatizante em alguns alimentos e bebidas.

Uso

A valeriana é primariamente empregada no tratamento sintomático da ansiedade e da insônia. De acordo com alguns relatos, ela demonstra reduzir a latência do sono e possivelmente aumenta o sono total. Seu uso como agente coadjuvante na depressão não foi testado. As pessoas usam a valeriana para cefaléias, cólicas e dismenorréia, embora não haja dados razoáveis para sustentar tal utilização.

Mecanismo de ação

Especula-se que um mecanismo segundo o qual a valerina poderia impactar a ansiedade e a insônia são seus efeitos sobre o GABA. O ácido

valeriano, derivado da raiz da valeriana, parece inibir a quebra do GABA no SNC e, por isso, pode facilitar a neurotransmissão gabaérgica. O GABA é o neurotransmissor inibitório mais prevalente do SNC. Os hipnóticos benzodiazepínicos e ansiolíticos funcionam como agonistas indiretos do GABA.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

Os efeitos colaterais primários da valeriana são: sedação e sonolência. Assim como outros depressores do SNC, a valeriana pode induzir ataxia, descoordenação motora e tontura, especialmente em doses elevadas. As *overdoses* estão associadas a cólicas abdominais, tremores, ataxia e confusão.

A valeriana pode potencializar os efeitos de outros depressores do SNC, incluindo o álcool, os benzodiazepínicos e os barbitúricos. Ela é relatada por prolongar os efeitos do tiopental e do pentobarbital.

Dosagem e administração

Extratos de 300 a 600 mg de valeriana são normalmente ingeridos de 1 a 3 vezes ao dia via oral, ou até 2 g na forma de tintura ou chá. A valeriana tem baixo potencial para adicção, e alguns relatos sugerem que ela precisa ser consumida por 2 a 4 semanas para produzir seu efeito máximo.

GINKGO (*GINKGO BILOBA*)

O ginkgo é um remédio ancestral da medicina popular usado há milhares de anos. A árvore do ginkgo é encontrada na Ásia, e suas folhas são processadas para a produção de comprimidos, cápsulas e solução líquida.

Uso

O ginkgo é normalmente usado nos EUA para problemas de memória associados à idade. Nosso grupo participou de um estudo em que foi descoberto que a *Ginkgo biloba*, na dosagem de 120 mg/dia, era significativamente mais eficaz do que o placebo no retardo da progressão da demência (LeBars et al., 1997). O uso do ginkgo para a depressão foi

focado na redução da disfunção sexual associada ao antidepressivo. As evidências que sustentam a utilização do ginkgo para tal condição estão limitadas a relatos de casos e um estudo aberto envolvendo a planta na abordagem da disfunção sexual induzida pelo ISRS.

Mecanismo de ação

O ginkgolido deriva da folha da planta e pode aumentar o fluxo sanguíneo cerebral e cardiovascular. Ele também parece combater os radicais livres. Além disso, demonstra inibir a atividade do fator de ativação plaquetária. Seu mecanismo na disfunção sexual recai no aumento do fluxo sanguíneo nos órgãos genitais, mas, na época de conclusão deste livro, não havia dados que sustentassem tal efeito.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

A folha do ginkgo está associada a reações alérgicas quando ingerida por via oral ou aplicada topicamente. Nos idosos, os extratos da folha em doses altas estão associados à confusão e ao aumento da suscetibilidade ao sangramento.

Em virtude de o ginkgo antagonizar o fator de agregação plaquetária, ele aumenta o risco de sangramento com medicamentos antiplaquetários e com o warfarin. Considera-se que o ginkgo pode potencializar os efeitos dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

Outros efeitos colaterais mais leves incluem cefaléia, desconforto gastrointestinal e *rashes* (Sommer e Schatzberg, 2002).

Dosagem e administração

Para o tratamento da disfunção sexual, o ginkgo é usado na dosagem de 120 a 240 mg/dia. Relatos de casos sugerem que pode haver a necessidade de o ginkgo ser consumido diariamente por várias semanas para tratar os efeitos colaterais sexuais induzidos pelo antidepressivo. Para a doença de Alzheimer, a dose diária é de 180 a 360 mg/dia (Sommer e Schatzberg, 2002).

Tentamos usar o ginkgo para reverter a disfunção sexual induzida pelo ISRS; nos pacientes estudados, observamos que a planta funciona

tão insatisfatoriamente quanto outros antídotos recomendados. Entretanto, uma vez que nenhum tratamento funciona satisfatoriamente no alívio dos efeitos colaterais sexuais induzidos pelo ISRS, e já que o ginkgo pode ser mais benigno do que alguns antídotos, vale a pena usá-lo. O sildenafil (Viagra) e a bupropiona parecem ser mais eficazes do que o ginkgo, mas existe um efeito placebo importante nos antídotos sexuais.

FOLATO E VITAMINAS DO COMPLEXO B

Observou-se que os pacientes com depressão maior apresentavam níveis mais baixos de folato do que os sujeitos saudáveis de controle (Fava et al., 1997) e acredita-se que o folato desempenhe um papel importante no humor devido à sua ação na formação da S-adenosilmetionina (SAME). Além disso, os pacientes com níveis baixos de folato apresentam respostas mais insatisfatórias aos ISRSs (Papkostas et al., 2005). Uma série de estudos sugere que o folato pode auxiliar como coadjuvante no tratamento da depressão. Por exemplo, Coppen e colaboradores (Abou-Saleh e Coppen, 2006; Coppen e Bailey, 2000; Coppen e Bolander-Gouaille, 2005) observaram que as mulheres tratadas com 500 µg de ácido fólico e fluoxetina apresentaram maior probabilidade de responder do que aquelas que receberam placebo e fluoxetina. Similarmente, Alpert e colaboradores (2002) notaram que a adição do ácido fólico (leucovorin) melhorou a resposta, embora modestamente, em um grupo de pacientes que não apresentaram resposta adequada a um ISRS isolado.

Os níveis séricos baixos de B₁₂ também estão associados a um resultado muito insatisfatório nos pacientes depressivos (Hintikka et al., 2003). Tanto o folato quanto a B₁₂ são os determinantes mais importantes do metabolismo do carbono-1, em que a SAME é formada. Apesar do conhecimento, há muitos anos, de que a deficiência de B₁₂, na forma de anemia perniciosa, pode ocasionar muitas seqüelas neuropsiquiátricas graves, incluindo a demência e a psicose, apenas mais recentemente se percebeu que as formas mais leves de deficiência da B₁₂ podem estar associadas aos sintomas depressivos. Da mesma forma, a deficiência de B₆ também está associada aos sintomas depressivos.

A recomendação de uma dieta saudável e balanceada é mais eficaz do que a adição de suplementos vitamínicos. Entretanto, é importante verificar os níveis de B₁₂ e talvez os de folato nos idosos depressivos, nos pacientes que foram submetidos a ressecção gástrica ou desvio intestinal, nos alcoolistas e nos indivíduos depressivos caquéticos. Devido aos baixos riscos do folato e da B₁₂, também pode ser razoável tratar alguns pacientes empiricamente, em especial aqueles com risco de deficiência

vitamínica. Em geral, o folato é bem tolerado como suplemento. Sua dosagem típica oral é de 500 $\mu\text{g}/\text{dia}$. As dosagens acima de 1.000 $\mu\text{g}/\text{dia}$ podem interferir nos níveis da B_{12} e estar associadas à promoção de deficiência de B_{12} . O folato em doses muito elevadas (>15.000 $\mu\text{g}/\text{dia}$) também está associado a náuseas, reações cutâneas e convulsões. Além disso, doses altas de folato podem interferir na absorção de anticonvulsivantes, barbitúricos e estrógeno. Para a deficiência grave de B_{12} , os suplementos são administrados intramuscularmente nas doses de 1 mg de 1 a 4 vezes na semana. As doses orais típicas de B_{12} são de 1.000 a 2.000 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Ao mesmo tempo em que as *overdoses* de B_{12} são extremamente raras em pessoas saudáveis, seus sintomas podem incluir pruridos, sensação de queimação e outras manifestações táteis. A dose ideal de folato e B_{12} em pacientes depressivos não está estabelecida.

S-ADENOSILMETIONINA (SAME)

A SAME está entre os tratamentos *over-the-counter* mais populares para os sintomas depressivos, depois da erva-de-são-joão. Há várias publicações relacionadas ao uso da SAME no tratamento da depressão, mas empresas fornecedoras de alimentos têm dificuldades para manter o estoque. A SAME é consumida oral ou intravenosamente no tratamento da depressão maior e, como relatado de forma anedótica, é usada para potencializar os antidepressivos-padrão.

Uso

Assim como muitos preparados *over-the-counter*, a SAME é usada no tratamento de diversas doenças. Há menos estudos da SAME na depressão maior do que da erva-de-são-joão. Uma metanálise sugeriu que a SAME é cerca de 17 a 38% mais eficaz do que o placebo, o que a torna comparável à média dos antidepressivos. Entretanto, faltam comparações randomizadas, cabeça a cabeça entre a SAME e os antidepressivos-padrão. Por isso, não é possível determinar com precisão como a SAME compara-se com os antidepressivos na mesma população pertinente. Há alguns relatos de que a adição de 200 mg de SAME a uma dose-padrão de imipramina resultou em resposta mais rápida, comparada com o placebo. Os estudos da SAME normalmente envolveram a depressão de leve a moderada. Uma metanálise recente também concluiu que a SAME pode agir no tratamento da depressão (Williams et al., 2005).

Outro uso estudado da SAME é no tratamento da osteoartrite. Também há estudos preliminares sobre seu emprego na abordagem terapêutica da fibromialgia e da mielopatia relacionada à SIDA.

Mecanismo de ação

A SAME participa em várias reações de transmetilação, incluindo aquelas envolvidas na síntese e ativação dos neurotransmissores da monoamina. Por isso, ela pode potencialmente aumentar a atividade e disponibilidade da serotonina, da noradrenalina e da dopamina. Há dados limitados sugerindo que também pode bloquear a recaptação das monoaminas. A SAME parece atravessar a barreira hematoencefálica, mas possui uma meia-vida curta (1,5 hora).

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

Parece que a SAME é bem tolerada pela maioria das pessoas. O efeito colateral mais comum são as náuseas, que estão associadas ao aumento da dose da SAME. Há poucos relatos sobre o fato de ela aumentar a ansiedade em alguns pacientes depressivos e também de induzir a hipomania em indivíduos suscetíveis.

Não há registros de interações medicamentosas da SAME.

Dosagem e administração

A dosagem típica inicial da SAME é de 400 a 800 mg/dia, com aumentos até o máximo de 1.600 mg/dia. Como a SAME possui uma meia-vida curta, o composto deve ser administrado 2 ou 3 vezes ao dia. Parece que são necessárias 2 a 4 semanas antes que seus benefícios possam ser avaliados.

As injeções intravenosa e intramuscular da SAME envolvem normalmente doses de 200 a 400 mg. Não está claro se a injeção de SAME possui vantagens clínicas consideráveis sobre a fórmula parenteral do composto, mas a apresentação intravenosa aumenta a biodisponibilidade do composto, já que a SAME submete-se a um efeito significativo de primeira passagem.

Recomendamos a SAME para paciente ocasional que está apresentando uma resposta inadequada a um antidepressivo e que prefere não receber adicionalmente um agente potencializador-padrão, como o lítio, ou outro antidepressivo ao agente original. Contudo, a SAME é mais cara do que um antidepressivo genérico, e sua eficácia é questionável.

INOSITOL

O inositol é usado há vários anos e relatado como sendo benéfico em alguns transtornos, incluindo a depressão e o pânico. Ele demonstra eficácia em alguns modelos animais de depressão. A experiência clínica do inositol como antidepressivo é limitada, mas, anedoticamente, ele não é eficaz em alguns pacientes.

Uso

O uso do inositol no tratamento da depressão maior é limitado a poucos pequenos estudos. Um estudo comparou 12 g de inositol com placebo em 28 pacientes com depressão maior, por quatro semanas, e indicou que o inositol foi superior. Outro, mais recente, adicionou o inositol a um ISRS e não observou qualquer diferença entre o ISRS e o placebo na eficácia ou no tempo de início da ação. Nierenberg e colaboradores (2006) compararam o acréscimo de inositol, lamotrigina ou risperidona a um estabilizador do humor estabelecido para os pacientes com depressão bipolar resistente. Não houve diferenças nos resultados preliminares avaliados entre os três tratamentos de potencialização, mas a lamotrigina evidenciou superioridade em alguns resultados. Não é possível dizer, a partir do projeto desse estudo, se o inositol é tão eficaz quanto os tratamentos-padrão ou se é simplesmente inefetivo, como outras estratégias de potencialização.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do inositol como potencial tratamento coadjuvante da depressão é totalmente desconhecido. Há evidências de que ele pode reverter a dessensibilização dos receptores serotoninérgicos e afetar outras monoaminas.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

Os efeitos colaterais do inositol parecem muito limitados. Doses até 18 g/dia não estão associadas a efeitos colaterais consistentes. Alguns pacientes queixam-se de desconforto gastrointestinal com doses mais altas. As combinações de inositol e lecitina estão associadas ao odor de peixe.

Dosagem e administração

A dosagem do inositol usada no tratamento normalmente é de 12 g/dia via oral, na forma de pó ou em comprimidos.

Parece improvável que o inositol seja eficaz como agente coadjuvante. Entretanto, pode valer a pena considerá-lo inicialmente como agente potencializador no algoritmo de tratamento em alguns pacientes depressivos. Nossa limitada experiência com o inositol indica que ele é tão benigno quanto ineficaz.

DEIDROEPIANDROSTERONA (DHEA)

A DHEA ganhou popularidade há poucos anos como um preparado hormonal *over-the-counter* por aparentemente reverter os problemas associados à idade, incluindo disfunção sexual, debilidade muscular, fadiga e déficits de memória. Evidências de que a DHEA traga algum desses benefícios são limitadas; ademais, dados crescentes indicavam que ela pode ser problemática em alguns pacientes.

Uso

A DHEA tem sido pesquisada na depressão maior. Um estudo (Wolkowitz et al., 1999) relatou que 90 mg/dia de DHEA por seis semanas resultou em uma melhora significativa na condição de 5 dos 11 pacientes, considerando que o placebo não produziu resposta em qualquer um dos sujeitos. Outro estudo notou que a DHEA, na dosagem de 90 mg/dia, por três semanas, e 450 mg/dia, por outras três semanas, ajudou no alívio da depressão mais do que o placebo em 46 pacientes com depressão maior ou menor no início da meia-idade (Schmidt et al., 2005). Da mesma forma, Rabkin e colaboradores (2006) observaram que a DHEA na dosagem de 100 a 400 mg/dia foi superior ao placebo no tratamento dos sintomas depressivos nos portadores de HIV.

Mecanismo de ação

A DHEA é metabolizada em androstenediona, que é depois convertida em andrógenos e estrógenos. Por isso, ela pode aumentar os níveis dos estrógenos e andrógenos em homens e mulheres.

Efeitos colaterais e interações medicamentosas

Os efeitos colaterais da DHEA são: hirsutismo e voz mais grave nas mulheres; queda de cabelo e aumento do risco de câncer de próstata nos homens; e disfunção hepática em ambos os sexos.

A DHEA pode potencializar ou antagonizar outros esteróides sexuais.

Dosagem e administração

A dosagem da DHEA relatada como de auxílio na depressão varia de 50 a 450 mg/dia.

Atualmente, estamos advertindo contra o uso da DHEA isolada ou combinada com antidepressivos. Os dados limitados da eficácia desse preparado hormonal não sugerem maior eficácia do que a dos antidepressivos-padrão. Além disso, os riscos a longo prazo associados à DHEA também são desconhecidos, mas podem ser consideráveis em alguns pacientes.

REFERÊNCIAS

- Abou-Saleh MT, Coppen: Folic acid and the treatment of depression. *J Psychosom Res* 61:285-287, 2006
- Agnoli A, Andreoli V, Casacchia M, et al: Effect of S-adenosyl-L-methionine (S-AdoMet) upon depressive symptoms. *J Psychiatr Res* 13:43-54, 1976
- Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, et al: Folinic acid (leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatry* 14:33-38, 2002
- Anghelescu IG, Kohnen R, Szegedi A, et al: Comparison of Hypericum extract WS 5570 and paroxetine in ongoing treatment after recovery from an episode of moderate to severe depression: results from a randomized multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 39:213-219, 2006
- Barkai A, Dunner D, Gross H, et al: Reduced myo-inositol levels in cerebrospinal fluid from patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 13:65-72, 1978
- Bennett DA Jr, Phun L, Polk JF, et al: Neuropharmacology of St.-John's-wort (Hypericum). *Ann Pharmacother* 32:1201-1208, 1998
- Bottiglieri T, Hyland K: S-Adenosylmethionine levels in psychiatric and neurological disorders: a review. *Acta Neurol Scand Suppl* 154:19-26, 1994
- Bressa GM: S-Adenosyl-L-methionine (S-AdoMet) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 154:7-14, 1994
- Coppen A, Bailey J: Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 60:121-130, 2000

Coppen A, Bolander-Gouaille C: Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B₁₂. *J Psychopharmacol* 19:59-65, 2005

Einat H, Karbovski H, Kotik J, et al: Inositol reduces depressive-like behaviors in two different animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 144:158-162, 1999

Fava M, Giannelli A, Rapisarda V, et al: Rapidity of onset of the antidepressant effect of parenteral S-adenosyl-L-methionine. *Psychiatry Res* 56:295-297, 1995

Fava M, Borus JS, Alpert JE, et al: Folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 154:426-428, 1997

Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, et al: A double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 25:441-447, 2005

Frey R, Metzler D, Fischer R, et al: Myo-inositol in depressive and healthy subjects determined by frontal ¹H-magnetic resonance spectroscopy at 1.5 tesla. *J Psychiatr Res* 32:411-420, 1998

Glisson J, Crawford R, Street S: The clinical applications of Ginkgo biloba, St. John's won, saw palmetto, and soy. *Nurse Pract* 24:28, 31, 35-36 passim [quiz 47-49], 1999

Hadley SK, Petry JJ: Medicinal herbs: a primer for primary care. *Hosp Pract (Off Ed)* 34(6):105-106, 109-112, 115-116 passim, 1999

Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, et al: High vitamin B₁₂ level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 3:17, 2003

Hypericum Depression Trial Study Group: Effect of Hypericum perforatum (St. John's won) in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 287:1807-1814, 2002

Josey ES, Tackett RL: St. John's won: a new alternative for depression? *Int J Clin Pharmacol Ther* 37:111-119, 1999

Kasper S, Anghelescu IG, Szegedi A, et al: Superior efficacy of St John's wort extract WS 5570 compared to placebo in patients with major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial [ISRCTN77277298]. *BMC Med* 4:14, 2006

Kim HL, Streltzer J, Goebert D: St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 187:532-538, 1999

Kofman O, Bersudsky Y, Vinnitsky I, et al: The effect of peripheral inositol injection on rat motor activity models of depression. *Isr J Med Sci* 29:580-586, 1999

Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al: A placebo-controlled, double-blind randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA* 278:1327-1332, 1997

Lecrubier Y, Clerc G, Didi R, et al: Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 159:1361-1366, 2002

Lewin LM, Szeinberg A, Lepkifker E: Gas chromatography measurement of myo-inositol in human blood, cerebrospinal fluid and seminal fluid. *Clin Chim Acta* 45:361-368, 1973

Miccoli L, Porro V, Bertolino A: Comparison between the antidepressant activity of S-adenosylmethionine (SAME) and that of some tricyclic drugs. *Acta Neurol* 33: 243-255, 1978

Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al: Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 163:210-216, 2006

Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, et al: Serum folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 65:1090-1095, 2004

Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, et al: The relationship between serum folate, vitamin B₁₂, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:523-528, 2005

Perry EK, Pickering AT, Wang WW, et al: Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J Pharm Pharmacol* 51:527-534, 1999

Pietta PG, Gardana C, Mauri PL: Identification of Ginkgo biloba flavonol metabolites after oral administration to humans. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 693:249-255, 1997

Rabkin JG, McElhiney MC, Rabkin R, et al: Placebo-controlled trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) for treatment of nonmajor depression in patients with HIV/AIDS. *Am J Psychiatry* 163:59-66, 2006

Rey JM, Walter G: Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: pest or blessing? *Med J Aust* 169:583-586, 1998

Ritschel WA, Wagensohn D, Heringer EA: Statistical evaluation of the effect of 3 stimulants of cellular metabolism. *Schweiz Rundsch Med Prax* 59:1278-1283, 1970

Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G, et al: Double-blind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women. *Psychother Psychosom* 59:34-40, 1993

Sandberg-Gertzen H: An open trial of Cedemin, a Ginkgo biloba extract with PAF-antagonistic effects for ulcerative colitis (letter). *Am J Gastroenterol* 88:615-616, 1993 [see comments]

Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, et al: Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 62:154-162, 2005

Schneck C: St. John's wort and hypomania (letter). *J Clin Psychiatry* 59:689, 1998

Shelton RC, Keller MH, Gelenberg A, et al: Effectiveness of St. John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1978-1986, 2001

Sommer BR, Schatzberg AF: Ginkgo biloba and related compounds in Alzheimer's disease. *Psychiatr Ann* 32:13-18, 2002

Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al: Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 56:407-412, 1999

Vitiello B: Hypericum perforatum extracts as potential antidepressants. *J Pharm Pharmacol* 51:513-517, 1999

Wheatley D: Hypericum in seasonal affective disorder (SAD). *Curr Med Res Opin* 15:33-37, 1999

Williams AL, Girard C, Jui D, et al: S-Adenosylmethionine (S-AdoMet) as treatment for depression: a systematic review. *Clin Invest Med* 28:132-139, 2005

Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al: Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156:646-649, 1999

Yager J, Siegfried SL, DiMatteo TL: Use of alternative remedies by psychiatric patients: illustrative vignettes and a discussion of the issues. *Am J Psychiatry* 156:1432-1438, 1999

Apêndice A

Concentrações e custos dos medicamentos antidepressivos, antipsicóticos e estabilizadores do humor*

Medicamento	Concentração (mg)	Custo de 100 unidades, ou conforme especificado (\$)ª
Antidepressivos		
Amitriptilina	25	36
Amoxapina	25	62
Bupropiona (genérico)	100	96
Bupropiona (Wellbutrin)	100	224
Bupropiona de liberação sustentada (genérico)	100	169
Bupropiona de liberação sustentada (Wellbutrin SR)	100	160 (60 comprimidos)
Bupropiona de liberação prolongada (Wellbutrin XR)	150	120 (30 comprimidos)
Citalopram (Celexa)	20	300
Citalopram (genérico)	20	251
Clomipramina	50	106
Desipramina	25	48
Duloxetina (Cymbalta)	60	384
Doxepina	25	44
Escitalopram (Lexapro)	20	286
Fluoxetina (genérico)	20	267
Fluoxetina (Prozac)	20	496
Fluoxetina de liberação retardada (Prozac Semanal)	90	108 (4 comprimidos)
Fluvoxamina (genérico)	50	257
Imipramina	25	72
Mirtazapina (genérico)	30	84 (30 comprimidos)

(continua)

* N. de T. Tabela referente à realidade norte-americana.

Medicamento	Concentração (mg)	Custo de 100 unidades, ou conforme especificado (\$)ª
Antidepressivos (continuação)		
Mirtazapina (Remeron)	30	112 (30 comprimidos)
Nefazodona (genérico)	100	92 (60)
Nortriptilina	25	80
Paroxetina (genérico)	20	270
Paroxetina (Paxil)	20	342
Paroxetina de liberação controlada (Paxil CR)	25	104 (30 comprimidos)
Fenelzina (Nardil)	15	66
Protriptilina (Vivactil)	10	173
Sertralina (Zoloft)	50	302
Tranilcipromina (Parnate)	10	108
Trazodona	50	52
Trimipramina (Surmontil)	25	137
Venlafaxina (Effexor)	37,5	133 (60 comprimidos)
Venlafaxina de liberação sustentada (Effexor XR)	37,5	295 (90 cápsulas)
Antipsicóticos		
Aripiprazol (Abilify)	15	447 (30 comprimidos)
Clorpromazina	100	69
Clozapina (genérico)	25	153
	100	338
Clozapina (Clozaril)	25	199
	100	517
Flufenazina	5	95
Decanoato de flufenazina	25 mg/mL	39 (5 mL MDV)
Haloperidol	5	78
Decanoato de haloperidol	100 mg/mL	250 (5 mL MDV)
Loxapina	10	127
Olanzapina (Zyprexa)	5	235 (30 comprimidos)
	10	353 (30 comprimidos)
Olanzapina (Zydis)	5	270 (30 comprimidos)
	10	388 (30 comprimidos)
Perfenazina	8	114
Pimozida (Orap)	2	140
Quetiapina (Seroquel)	200	673
Risperidona (Risperidol)	2	433 (60 comprimidos)
	3	509 (60 comprimidos)
Risperidona (Risperdal M-Tabs)	2	226 (28 comprimidos)
Risperidona (Risperdal Consta)	25	285 (frasco)
	37,5	427 (frasco)
Tioridazina	100	67
Tiotixeno	5	47

(continua)

Medicamento	Concentração (mg)	Custo de 100 unidades, ou conforme especificado (\$)ª
<i>(continuação)</i>		
Trifluoperazina	5	108
Ziprasidona (Geodon)	60	357 (60 comprimidos)
	80	357 (60 comprimidos)
Estabilizadores do humor		
Carbamazepina (genérico)	200	40
Carbamazepina (Tegretol)	200	76
Carbamazepina de liberação prolongada (Tegretol XR)	200	76
Divalproato (Depakote)	500	276
Divalproato de liberação estendida (Depakote ER)	500	263
Gabapentina (Neurontin)	400	197
Gabapentina (genérico)	400	160
Lamotrigina (Lamictal)	100	437
Carbonato de lítio	300	19
Carbonato de lítio ER (Eskalith)	450	64
Carbonato de lítio ER (genérico)	450	52
Oxcarbazepina (Trileptal)	300	268
Topiramato (Topamax)	100	316 (60 comprimidos)

Nota: MDV = frasco com multidoses.

ªCusto relatado como o preço médio de atacado (AWP) baseado no Cardinal Health Pharmaceutical Distribution (www.cardinal.com), julho de 2006. Se um medicamento genérico estava disponível por mais de um fabricante, pelo menos três preços foram considerados para a obtenção do AWP.

Apêndice A

Leituras sugeridas

PARA OS MÉDICOS

DeBattista C, Glick IR: The Medical Management of Depression, 4th Edition. Dallas, TX, Essential Medical Information Systems, 2003

Gilman AG, Goodman LS, Gilman A (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Edition. New York, Pergamon, 2001

Gitlin MJ: The Psychotherapist's Guide to Psychopharmacology. Los Angeles, CA, Simon & Schuster, 1996

Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness. New York, Oxford University Press, 1990

Hyman SE (ed): Manual of Psychiatric Emergencies, 3rd Edition. Boston, MA, Little, Brown, 1994

Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, et al: Principles and Practice of Psychopharmacotherapy, 2nd Edition. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1997

Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, et al: Lithium Encyclopedia for Clinical Practice, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1987

Koran LM: Obsessive-Compulsive and Related Disorders in Adults. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1999

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC: Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neurosciences. New York, McGraw-Hill, 2000

Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology, 3rd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2004

Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Essentials of Clinical Psychopharmacology, 2nd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2006

Stahl SM: Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, 2nd Edition. New York, MA, Cambridge Press, 2000

PARA OS PACIENTES E FAMILIARES

- Burns D: *The Feeling Good Handbook*. New York, Plume, 1999
- Charney DS, Nemeroff CB: *The Peace of Mind Prescription*. Boston, MA, Houghton-Mifflin, 2004
- Duke P, Hochman G: *A Brilliant Madness: Living With Manic-Depressive Illness*. New York, Bantam Books, 1992
- Fawcett J, Golden B, Rosenfeld N, et al: *New Hope for People With Bipolar Disorder*. New York, Crown/Random House, 2000
- Gilson M, Freeman A: *Overcoming Depression: A Cognitive Approach to Taming the Depression Beast*. San Antonio, TX. Harcourt Press/Psychological Corporation, 2000
- Graves BB: *Bulimia: Perspectives on Mental Illness*. Mankato, MN, Lifematters Books/Capstone Press, 2000
- Hales D, Hales RE: *Caring for the Mind*. New York, Bantam Press, 1996
- Healy D: *The Antidepressant Era*. Boston, MA, Harvard University Press, 1998
- Jamison KR: *An Unquiet Mind*. New York, Alfred A Knopf, 1995
- Jamison KR: *Touched With Fire: Manic-Depressive Illness and the Artistic Temperament*. New York, Free Press, 1996
- Jamison KR: *Night Falls Fast: Understanding Suicide*. New York, Vintage Books/Random House, 1999
- Karp DA: *The Burden of Sympathy: How Families Cope With Mental Illness*. New York, Oxford University Press, 1999
- Kerns LL, Lieberman AB: *Helping Your Depressed Child: A Reassuring Guide to the Causes and Treatment of Childhood and Adolescent Depression*. Roseville, CA, Prima, 1993
- Kramer PD: *Listening to Prozac*. New York, Viking, 1993.
- Levenkron S: *The Anatomy of Anorexia*. New York, WW Norton, 2000
- Mondimore FM: *Bipolar Disorder: A Guide for Patients and Families*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1999
- Rosen LE, Amador XF: *When Someone You Love Is Depressed*. New York, Free Press, 1996
- Rothschild B: *The Body Remembers: The Psychophysiology of Trauma and Trauma Treatment*. New York, WW Norton, 2000
- Solomon A: *The Noonday Demon: An Atlas of Depression*. New York, Touchstone, 2002
- Styron W: *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York, Random House, 1990
- Torrey EF: *Surviving Schizophrenia: A Manual for Families, Consumers, Providers*. New York, Harper & Row, 2001
- Weiden P: *Breakthroughs in Antipsychotic Medications: A Guide for Consumers, Families, and Clinicians*. New York, WW Norton, 2000
- Weissman M: *Mastering Depression Through Interpersonal Psychotherapy*. San Antonio, TX, Harcourt Press/Psychological Corporation, 2000

Apêndice A

Índice

Os números das páginas impressos em **negrito** referem-se a tabelas ou figuras.

A

Abbot, Laboratórios, 457
Abordagem de dose baixa para antipsicóticos, 201-203
Abstinência de medicamentos psicotrópicos. *Ver também* Descontinuação; Redução
abuso de opióides e, 394-396, 548, 549-551
abuso de sedativo-hipnóticos e, 555-556
ADTs e, 142-143
antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 102-103
barbitúricos e, 405, 442-443
benzodiazepínicos e, 376-380, 558-559
dependência de *cannabis* e, 567
estimulantes e, 547
gravidez e, 578-579
IMAOs e, 153
lítio e, 289
meprobamato e, 410, 412
transtornos relacionados substâncias e, 53
Abstinência e transtornos relacionados a substâncias, 53, 562-563

Abuso, definição de, 52-53. *Ver também* Álcool e alcoolismo, Transtornos relacionados a substâncias
Abuso/dependência, 53. *Ver também* Dependência; Transtornos relacionados a substâncias
Abuso de substância e transtornos relacionados a substância. *Ver também* Álcool e alcoolismo; Cocaína; Dependência; Desintoxicação; Intoxicação; Tolerância; Abstinência
alucinógenos e, 568
anfetaminas e, 460-463, 548
barbitúricos e, 555-556
benzodiazepínicos e, 376-377, 555-560, 568
cannabis e, 567
diagnóstico e classificação dos, 52-53
estimulantes e, 457, 460-465, 472-474, 547-548
fenciclidina e, 568-570
opióides e, 548-555
reações psicóticas e, 535
sedativo-hipnóticos e, 555-558
terapia psicossocial e, 566, 568

- testes de medicamentos e, 545-546
tratamento da insônia e, 449-450
visão geral dos, 544-546
- Acamprosato, 53, 544-545, 563-564
- Acatisia como efeito colateral dos antipsicóticos, 246-247
dos ISRSs, 59-60, 82-83
- Acatisia tardia e antipsicóticos, 250-251
- Acidentes vasculares cerebrais (AVCs)
antipsicóticos atípicos e, 211, 603-604
depressão e, 604-606, 614-616
- Ácido araquidônico e depressão, 652-653
- Ácido eicosapentaenóico (EPA) e depressão, 346-348, 652-653
- Ácido para-aminobenzoico (PABA), 241-242
- Ácido valpróico. *Ver* Valproato
- Ácidos graxos ômega-3
depressão em crianças e, 347-348
dosagens e efeitos colaterais de, 347-348, 651-653
estabilizadores do humor e, 346-348, 505-507
transtorno bipolar e, 346-348, 652-653
utilização e mecanismos de ação, 651-654
- Adicose metabólica hiperclorêmica, 338-339
- Acinesia e antipsicóticos, 245-246
- Adesão
antipsicóticos e, 198-199, 202-204
estimulantes para TDAH e, 458-459
terapia de manutenção com lítio para transtorno bipolar e, 288
- Adição e benzodiazepínicos, 376-379
- Adinazolam, 367-368
- Administração. *Ver* Dosagens;
Fórmula intramuscular; *Spray* nasal; Solução oral; Fórmula transdérmica
- Adolescentes e antidepressivos, 32, 594. *Ver também* Crianças
- Adultos e TDAH, 53, 462-464
- Advertências de tarja preta. *Ver também* Food and Drug Administration
- antagonistas do receptor 5-HT₂ e hepatotoxicidade, 93-94
- antidepressivos para crianças e, 58, 83-84, 590-591
- antipsicóticos e, 211, 242-243
- lamotrigina e, 328-329
- nefazodona e, 58-59, 99
- Afinidade do receptor dos benzodiazepínicos, 370-372
- Agentes ansiolíticos. *Ver também* Barbitúricos; Benzodiazepínicos; Buspirona; Meprobamato
- antagonistas do receptor 5-HT₂ como, 94-95
- anticonvulsivantes como, 391-394
- antidepressivos como, 361-363, 380-391
- anti-histamínicos como, 361-362, 397-398, **404**
- antipsicóticos como, 393-394
- barbitúricos como, 393-394
- catatonia e, 408-411
- crianças e, 585-598
- riscos teratogênicos dos, **576-577**
- visão geral dos, 361-364
- β-bloqueadores como, 394-396
- Agentes autonômicos para a ansiedade, 361-362
- Agentes de noradrenérgicos e ansiedade, 394-395, **403-404**. *Ver também* β-bloqueadores
- Agitação
antipsicóticos e, 211
- aripiprazol e, 237, 239
- buspirona e, 610-611
- na sala de emergência, 525-530, 539-540, 569-570
- nos pacientes geriátricos, 608-611
- olanzapina e, 227-228
- valproato e, 309-310
- Agomelatina, 60-61, 158-160
- Agonistas 5-HT, e abuso de álcool, 564-566

- Agonistas da dopamina e antidepressivos, 490-492
- Agorafobia. *Ver também* Transtorno de pânico
- antidepressivos e, 380-382
- benzodiazepínicos e, 374-375
- diagnóstico de transtornos de ansiedade e, 46-48
- Agranulocitose como efeito colateral da carbamazepina, 323
- dos antipsicóticos, 215-217
- Agressão. *Ver também* Comportamento violento, antipsicóticos para crianças e, 588-590
- buspirona e, 530
- clozapina e, 215-216
- ISRSs e, 77-78
- lítio e, 292, 295
- na sala de emergência, 530
- propranolol e, 261-262
- valproato e, 309-310
- Alamo Pharmaceuticals, 215-216
- Alanina aminotransferase (ALT), 620-621
- Álcool e alcoolismo, *Ver também* Abuso de substância e transtornos relacionados a substâncias
- ansiedade e, 567
- buspirona e, 400-401
- desintoxicação e, 559-563
- dissulfiram e, 544-545
- hidrato de cloral e, 442-444
- insônia e, 449-450
- prevalência de, 53
- terapia de manutenção para, 562-567
- terapia medicamentosa para abstinência de, 335-336
- uso terapêutico de, 475-477
- Alimentos. *Ver* Dieta; Suplementos dietéticos; Tiramina
- Alopecia, 298-299, 313-314
- Alprazolam. *Ver também* Benzodiazepínicos
- abuso de benzodiazepínicos e, 375-376, 557-558
- ansiedade e, 363-364
- crianças e, 585-597
- dosagem do, 373-375
- esquizofrenia e, 260
- estrutura química do, **368, 670**
- farmacocinética do, 366-367
- Alucinações
- esquizofrenia e, 45
- TEPT e, 387-388
- Alucinógenos. *Ver também*
- Dietilamida do ácido lisérgico (LSD)
- abuso de substância e, 568
- uso médico de, 408-409, 475-476
- Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), 606-607
- Amamentação e medicamentos psicotrópicos, 325, 581-582
- Amantadina, **81, 249**, 248-250
- American Diabetes Association, 219-220, **220**
- American Medical Association, 33-34
- American Psychiatric Association, 33-34, 219-220, **220**
- Amilorida, 296-298
- Aminoácidos e potencialização de antidepressivos, 491-492
- Amisulprida, 261-263, 509
- Amitriptilina e perfenazina, combinação de, 496-497, **497**
- Amitriptilina. *Ver também*
- Antidepressivos tricíclicos
- custos da, **667**
- dosagem da, **133**
- estratégias de potencialização e, 496-497, **497**, 499-500
- estrutura química da, **128**
- IMAOs e, 499-500
- metadona em pacientes clínicos e, 554-555
- riscos teratogênicos da, **576-577**
- Amnésia
- amobarbital e, 407
- benzodiazepínicos e, 432-434
- Amnésia anterógrada, e benzodiazepínicos, 432-434

- Amnésia histérica, 407
Amorbarbital. *Ver também* Barbitúricos
ansiedade e, 400-402, 405-409
catatonía e, 408-411, 540-541
dosagem do, **403**, **441**
efeitos colaterais do, 409-410, 540-541
insônia e, **441**
sala de emergência e, 540-541
Amoxapina. *Ver também*
Antidepressivos tetracíclicos
custo da, **667**
depressão psicótica e, 65-66
desenvolvimento da, 61-62
dosagem da, **133**, 142-143
efeitos colaterais da, 139-141
estrutura química da, **128**
Ampakine, 262-263
Andrógenos e DHEA, 662-663.
Ver também Testosterona
Anedonia e SIDA, 470-471
Anemia aplásica e carbamazepina, 323
Anemia e deficiência de vitamina B,
658-659
Anemia perniciosa, 658-659
Anestesia e IMAOs, 152-153
Anfetaminas. *Ver também*
Metanfetamina; Estimulantes
Abuso de substância e, 460-463, 548
depressão e, 466-469
farmacocinética das, 459-460
TDAH e, 457
Anomalia de Ebstein e lítio, 302-303,
575, 577-578
Anorexia nervosa,
antipsicóticos para crianças e,
589-590
ISRSs e, 76-77
Anorgasmia e IMAOs, 150
Ansiedade de desempenho e
antidepressivos, 382-383
Ansiedade e transtornos de ansiedade
abuso de *cannabis*, 567
anticonvulsivantes e, 361-362,
391-394
antidepressivos e, 361-363,
380-391
anti-histamínicos e, 361-362,
397-398, **404**
antipsicóticos e, 206-209
desintoxicação de álcool e, 567
diagnóstico e classificação de,
46-47, 46-51, 365-367
gabapentina e, 335-336, 384-385,
392-393
gravidez e, 574-575
ISRSs e, 76-77, 362-364, 380-391
kava e, 653-654
mirtazapina, 117-118
sala de emergência e, 538-540
terapia de longo prazo com
benzodiazepínico para, 558-560
transtornos do sono e, 420-423
valeriana e, 655-656
Ansiolíticos. *Ver* Agentes ansiolíticos
Antagonista 5-HT_{1A} e antidepressivos
novos, 161-162
Antagonistas da dopamina e
antipsicóticos, 185
Antagonistas do receptor 5-HT₂. *Ver*
também Nefazodona;
Trazodona
ansiedade e, 94-95
descontinuação dos, 102-103
dosagens dos, **88**, 101-103
efeitos colaterais dos, 96-99
farmacocinética dos, 93-95
indicações para, 94-96
interações medicamentosas e,
100-101
janela terapêutica e, 101
overdose de, 99-100, 534
pressão arterial e, 97, 100
visão geral dos, 93-94
Antagonistas do receptor
glicocorticóide, 44, 160-161
Anticonvulsivantes. *Ver também*
Carbamazepina; Gabapentina;
Oxcarbazepina; Tiagabina;
Topiramato; Valproato
convulsões e, 625-626
crianças e, 585-597
efeitos colaterais dos, 585-597
gravidez e, 575, 577-580

- interações medicamentosas com, **316-317, 332**
- lítio combinado com, 501-503
- pacientes geriátricos e, 602-603, 609-610
- transtorno bipolar e, 38-39, 41-42, 279-280, **303-304**
- transtornos de ansiedade e, 361-362, 391-394
- visão geral dos, 303-306
- Antidepressivos. *Ver também*
- Bupropiona; Fluoxetina;
 - Inibidores da monoaminooxidase; Nefazodona; Inibidores seletivos da recaptação da serotonina; Trazodona;
 - Antidepressivos tricíclicos
- agonistas dopaminérgicos combinados com, 490-492
- antipsicóticos e, 206-207, 496-499, 508-509
- crianças e, 32, 58-60, 83-84, 590-594
- custos dos, 59-60, **667-668**
- dosagens e administração dos, 67-68, **593**
- duração do tratamento com, 67-69, 72
- escolha dos, 62-68
- estabilizadores do humor e, 504-506
- estratégias de potencialização para, 291, 480-501, 508-509
- estrogênio combinado com, 487-490
- história dos, 60-63
- insônia e, 422-423
- lítio combinado com, 285-286, 480-484
- overdoses* de, **533**
- pacientes geriátricos e, 598-601
- precursores da monamina e, 491-493
- riscos teratogênicos dos, **576-577, 578-582**
- suicídio em criança e, 32, 58-60, 83-84, 590-591
- suplementos tireoidianos combinados com, 291, 484-487
- transtornos de ansiedade e, 361-363, 380-391
- transtornos dolorosos e, 625-626
- Antidepressivos novos, 159-162
- Antidepressivos tetracíclicos. *Ver*
- Amoxapina; Maprotilina;
 - Mirtazapina; Antidepressivos tricíclicos
- agentes potencializadores para, **482**
- convulsões e, 139-143, 625-626
- Antidepressivos tricíclicos (ADTs). *Ver também*
- Amitriptilina;
 - Clomipramina; Desipramina;
 - Doxepina; Imipramina;
 - Nortriptilina; Protriptilina;
 - Trimipramina
- agonistas dopaminérgicos e, 490-491
- alcoolistas e, 566
- barbitúricos e, 440-442
- clordiazepóxido combinado com, **497, 499-501**
- convulsões e, 625-626
- crianças e, 591-594
- depressão pós-AVC e, 605-606
- descontinuação de, **127, 142-145**
- doença cardíaca e, 621-623, 625, **624**
- doença hepática e, 619-620
- doença renal e, 618-619
- dosagens e, **127, 133, 140-143**
- efeitos colaterais dos, 126, 129, **127, 130, 131, 137-141**
- eficácia dos, **127**
- esquizofrenia e, 46-47
- estimulantes e, 470-472
- estratégias de potencialização para, 482-483, 485, 498-500
- estrogênio e, 488-490
- farmacocinética dos, 126, 129-131
- história dos, 61-62
- IMAOs e, 154-155, 498-500
- indicações para, 130-133
- insônia e, 427-429, 438-440
- interações medicamentosas e, 85-86, **127, 141-142**

- ISRSs adicionados a, 85-86, 493-494
- janela terapêutica para, 142-143
- melancolia e depressão
- melancólica, 43, 65-66
- níveis sanguíneos de, 132-134, **135**, 136-138
- overdose* de, **127**, 140-141, 532, **533**
- pacientes geriátricos e, 65-66, 598-599
- papel da prática clínica, 59-60
- riscos teratogênicos dos, **576-577**
- TDAH e, 583-584, 592-593
- transtornos de ansiedade e, 381-382
- transtornos dolorosos e, 626-627
- Antidepressivos unicyclicos. *Ver* Bupropiona
- Anti-histamínicos. *Ver também* Difenidramina
- ansiedade e, 361-362, 397-398, 404
- crianças e, 585-598
- IMAOs e, 151-153
- insônia e, 437-440
- Antipsicóticos. *Ver também*
- Antipsicóticos atípicos;
 - Aripiprazol; Clorpromazina;
 - Droperidol; Flufenazina;
 - Haloperidol; Loxapina;
 - Mesoridazina; Molindona;
 - Perfenazina; Pimozida;
 - Promazina; Tioridazina;
 - Tiotixina;
 - Trifluoperazina
- alternativas para, 259-262
- antidepressivos e, 206-207, 496-499, 508-509
- carbamazepina combinada com, 320-321, 504-505, 510
- clozapina e abstinência de, 217-218
- combinações de, 506-508
- consentimento informado e, 28-31
- convulsões e, 242-243, 536-537, 625-626
- crianças e, 586-590
- cursos dos, 184, **667-669**
- depressão e, 205-207
- depressão unipolar e, 205-207
- descontinuação dos, 192-194, 225-226
- desenvolvimento de novos, 261-264
- dosagens dos, **238**, **588-589**
- efeitos colaterais dos, **238**, 239-256, 589-590, 592-594
- eficácia dos, 191-194, **238**
- esquizofrenia e, 45-47, 182-183, 214
- estabilizadores do humor e, 342-343, 502-505, 509-511
- estratégias de potencialização para, 496-499, 502-511
- forma farmacêutica e concentrações dos, **186-187**
- interações medicamentosas e, **238**
- janela terapêutica e, 198-200
- lítio combinado com, 285-286, 502-505, 509-511
- medicamentos cardiovasculares e, **624**
- overdoses* de, **238**, **536**, 536-538
- pacientes geriátricos e, 211, 602-605, 608-610
- potência do medicamento e, **196-197**
- princípios de uso, 185, 191
- retardo mental e, 611-612
- riscos teratogênicos dos, **576-577**, 580-581
- risperidona e descontinuação dos, 225-226
- sala de emergência e, 527
- síndrome neuroléptica maligna e, 253-255, 510, 536-538
- TEPT e, 207-209, 387-388, 393-394
- terapia medicamentosa de manutenção e, 200-205
- transtorno bipolar e, 199-200, 204-206, 209, 342, 343
- transtornos da personalidade e, 209-210, 539-540
- transtornos de ansiedade e, 206-209, 393-394

- tratamento agudo e, 193-197
 tratamento de paciente hospitalizado e, 196-200
 valproato e, 309-310, 510-511
 visão geral de, 182-184, 237, 239-240
- Antipsicóticos atípicos. *Ver também*
 Antipsicóticos; Aripiprazol;
 Clozapina; Olanzapina;
 Quetiapina; Risperidona;
 Ziprasidona
- ansiedade e, 393-394
 autismo e, 212
 consentimento informado e, 31
 crianças e, 586-588
 demência e, 211
 depressão e, 206-207
 descontinuação dos, **213**
 dosagens dos, **213**
 efeitos colaterais dos, 31, **213**, 218-220
 eficácia dos, **213**
 escolha de, 194-195
 esquizofrenia e, 45, 200-202
 estratégias de potencialização e, 497-499
 interações medicamentosas e, **214**
 overdose de, **213**
 pacientes geriátricos e, 603-604, 608-610
 retardo mental e, 611-612
 riscos teratogênicos dos, **576-577**, 579-581
 sala de emergência e, 528
 TEPT e, 387-389
 terapia de manutenção e, 200-202
 TOC e, 390-391
 transtorno bipolar e, 38-39, 184
 transtorno da personalidade
borderline e, 209-210, 539-540
 transtorno de pânico e, 207-208
 transtornos do humor e, 205-206
 visão geral dos, 182-184, **213-214**
- Apnéia do sono, 420-422, 426-427, 459-460
- Apomorfina, 473-474
- Aripiprazol. *Ver também*
 Antipsicóticos
- custos do, **667-668**
 dosagem do, 236-237
 efeitos colaterais de, 236-237, 239
 estrutura química do, **190-192**
 farmacocinética do, 235-236
 gravidez e, **576-577**
 indicações para, 235-237
 potencialização de, 498-499, 503-504, 506-508
 sala de emergência e, **528**, 529
- Arritmias. *Ver* Medicamentos
- Antiarrítmicos
- Asenapina, 261-262
- Asma, e β -bloqueadores, 396-397
- Aspartato aminotransferase (AST), 620-621
- Aspirina, 548
- Ataques de pânico, 48, 49. *Ver também* Transtorno de pânico
- Atenolol, 382-383
- Atomoxetina. *Ver também* Inibidores da recaptação da noradrenalina
- dosagem da, 124-125
 potencialização dos ISRSs com, 493-494
- TDAA e, 123-124, 463-466, 584-586
- Atorvastatina, 119
- Autismo
- antipsicóticos e, 212, 390-391, 587-588
 estimulantes e, 472-473
 quetiapina e, 231-232
 risperidona e, 222-223, 587-588
- Autotratamento com fitoterápicos, 646-647
- B**
- β -bloqueadores. *Ver também*
 Clonidina; Pindolol; Propranolol
- ansiedade e, 394-396
 depressão e, 616-617
 dosagem dos, 395-397
 efeitos colaterais dos, 396-398
 fobia social e, 382-385
 indicações para, 394-396

- medicamentos cardiovasculares e, **624**
TEPT e, 539-540
Barbitúricos. *Ver também*
Amobarbital; Fenobarbital
abuso de substância e, 555-556
como agentes ansiolíticos, 400-409
dosagem dos, **403**
forma farmacêutica e concentrações dos, **403**
insônia e, 439-443
Benactizina e meprobamato, 412-413
Benzodiazepínicos. *Ver também*
Alprazolam; Clonazepam;
Lorazepam
abstinência de, 376-380, 558-559
abuso de substância e, 376-377, 555-560, 568
buspirona comparada com, 400
como estabilizadores do humor, 344-346
compostos genéricos de, 35-36
crianças e, 585-597
descontinuação dos, **365**, 377-378
distúrbios pulmonares e, 623, 625
dosagens dos, **365**, **369**, 371-378, 395-397, **430**
efeitos colaterais dos, **365**, 379-381, 432-434
eficácia dos, **365**
exigências legais para prescrição de, 412-413
farmacocinética dos, 366-368, **370**, 370-371, **430**, 429, 432-433
fobia social e, 384-386
forma farmacêutica e concentrações dos, **369**
história dos, 361-362
indicações para, 363-367
insônia e, 79-80, 425, 432-434, 448-449
interações medicamentosas com, **365**
lítio combinado com, 287
overdose de, **365**, 380-381
pacientes geriátricos e, 376-377, 379-380, 600-602, 609-610
pacientes suicidas e, 532
riscos teratogênicos dos, **576-577**, 575, 577-578, 580-581
sala de emergência e, 529-530, 532, 535, 538-540
subclasses de, 367-368, 370-372
TEPT e, 388-390
visão geral dos, 428-429
Benzotropina, **249**, 536-537
Betanecol e efeitos anticolinérgicos dos ADTs, 138-140
Bifeprunox, 261-262
Bioequivalência e compostos genéricos, 132-133
Biperideno, **249**, 248-250
Blackouts e benzodiazepínicos, 432-434
Bloqueadores do canal de cálcio, 345-347, 547, **624**
Boca seca e efeitos colaterais. *Ver também* Efeitos colaterais anticolinérgicos
dos ADTs, 139-140
dos antagonistas do receptor 5-HT₂, 96
dos ISRSs, 82-83
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), 160-161, 233-234
Bristol-Myers Squibb (BMS), 93-94, 99
Brofaromina, 158-159, 387-388
Brometo de propantelina, 142-143
Bromocriptina, 79-80, 248-250, 256, 536-538
Bulimia nervosa, 53, 75-77
Buprenorfina e abuso de opióide, 544-545, 551-555
Bupropiona. *Ver também*
Antidepressivos
cessação do tabagismo e, 58-59, 111-112, 594
como agente potencializador, 58-59
convulsões e, 113-115, 625-626
crianças e, **592-593**

- custo da, **667**
 dosagens da, **89**, 114-115,
592-593
 efeitos colaterais da, 113-114
 farmacocinética da, 110-112
 função cardíaca e, 623, 625
 gravidez e, 579-580
 indicações para, 111-113
 interações medicamentosas e,
 114-115
 ISRSs e, 80-82, 112-113, 492-494
overdose e, 113-114, **533**, 534
 pacientes geriátricos e, 599-600
 TDAH e, 32, 463-465, 583-585, 594
 transtorno bipolar e, 111-112,
 505-506
 visão geral da, 109-111
 Bupiriona. *Ver também* Agentes
 ansiolíticos
 agitação na demência e, 610-611
 agressão e, 530
 benzodiazepínicos comparados
 com, 400
 crianças e, 585-597
 desenvolvimento da, 397-398
 discinesia tardia e, 253-254
 dosagens da, 400, **404**
 efeitos colaterais da, 400-401
 efeitos colaterais sexuais dos ISRSs
 e, 80-81
 eficácia da, 398-400
 farmacocinética da, 398-399
 gravidez e, **576-577**
 indicações para, 398-399
 introdução da, 361-362
 potencialização dos ISRSs e,
 493-495
 retardo mental e, 612-613
 TOC e, 390-391
 Butabarbital, 402, **403**, **441**
- C**
 C-1073, 160-161
 Cafeína, 410, 412, 455, 465-466,
 475-476
 California Teratogen Information
 Service (CTIS), 575, 577-579
 Calvinismo farmacológico e abuso de
 benzodiazepínico, 376-377
 Canadá
 disponibilidade de antipsicóticos
 no, 263-264
 importação de medicamentos do,
 33-35, 36-37, 445-446
 Câncer de próstata e testosterona,
 490-491
 Câncer e estrogênio, 489-490
 Cannabis (maconha), 567.
Ver também Marijuana
 Caraco Clozapine Distribution System
 (CCDS), 215-216
 Caraco Pharmaceutical Laboratories,
 215-216
 Carbamazepina (CBZ). *Ver também*
 Anticonvulsivantes;
 Estabilizadores do humor
 abuso de benzodiazepínico e,
 558-559
 abuso de substância e, 547
 antipsicóticos combinados com,
 504-505, 510
 convulsões e, 625-626
 crianças e, 595-596, **595**, 597
 custo da, **668-669**
 descontinuação da, **319**
 dosagens da, 303, **304**, **319**,
 321-323, **595**, 597
 efeitos colaterais da, **293-294**,
319, 323-324
 eficácia da, **319**
 esquizofrenia e, 260
 estrutura química da, 304-306, **305**
 gravidez e, 325, 576-577
 indicações para, 318, 320-321-322
 interações medicamentosas e,
316-317, **319**, 324-325, 338-339
 lamotrigina e, 329-330, 502-503
 lítio e, 500-502
 medicamentos cardiovasculares
 e, **624**
 metadona e, 554-555

- níveis sanguíneos da, 321-323
overdose de, **319**, 324
pacientes geriátricos e, 602-603,
609-610
potencialização e, 500-505, 510
transtorno bipolar e, 279-280,
315, 318
transtorno da personalidade
borderline e, 321-322
visão geral da, 315, 318, 320
Carisoprodol, 627-628
Cataratas e quetiapina, 232-233
Catatonia
induzida por neuroléptico, 254-255
medicamentos ansiolíticos e, 408-411
na sala de emergência, 539-541
Catatonia induzida por neuroléptico,
254-255
Catatonia letal, 540-541
Cefaléias
efeitos colaterais dos ISRSs e, 82-83
IMAOs e, 152-153
Celltech Pharmaceuticals, 458-459
Cessação do tabagismo e bupropiona,
58-59, 594
Cetoacidose diabética e antipsicóticos
atípicos, 31, 218-220
Ciclagem rápida. *Ver* Transtorno
bipolar
5-hidroxitriptofano (5-HTP), 446-447
Ciproheptadina, 80-82, 84-85,
511-512, 534
Cisaprida, 78-79
Citalopram. *Ver também* Escitalo-
pram; Inibidores seletivos da
recaptação da serotonina
crianças e, 591-592, **593**
custo do, **667**
dosagem do, **88**, 90, **593**
interações medicamentosas e,
86-87
Citicolina, 548
Citocromo P450
ADTs e, 134, 136
antagonistas do receptor 5-HT₂
e, 100
carbamazepina e, 324
erva-de-são-jão e, 651
gabapentina e, 336-337
ISRSs e, 72-73, **74**, 84-86
valproato e, 314-315
Cleptomania, 49-50
Clinical Antipsychotic Trial of
Intervention Effectiveness
(CATIE), 182-183, 194-195,
223-228, 237, 239, 608-610
Clomipramina. *Ver também*
Antidepressivos tricíclicos
custo da, **667**
dosagens da, **133**
estrutura química da, **128**
IMAOs e, 499-500
importação antes da aprovação,
33-35
TOC e, 362-363, 390-391, 592-593
transtornos de ansiedade e,
384-385, 390-391
Clonazepam. *Ver também*
Benzodiazepínicos
abuso de benzodiazepínicos e,
344-346, 557-559
depressão maior e, 366-367
dosagem do, 373
estrutura química do, **305**
potencialização dos ISRSs e,
495-496
sala de emergência e, 539-540
transtornos de ansiedade e,
384-386
Clonidina. *Ver também* β -blo-
queadores
abstinência de opióides e, 394-396
abstinência do álcool e, 560-562
dosagem da, **403**
efeitos colaterais da, 397-398,
549-551
medicamentos cardiovasculares e, **24**
TDAH e, 463-464, 584-585
transtorno de Tourette, 588-589
transtornos de ansiedade e, 395-397
Clorazepato, **368**, **670**
Clordiazepóxido
abstinência do álcool e, 559-562,
561, **562**, 567
ADTs combinados com, **497**,
499-501

- dosagens do, 371-372
estrutura química do, **368, 670**
Clorpromazina. *Ver também*
Antipsicóticos
custo da, **667-668**
desenvolvimento da, 182
dosagem da, **588**
efeitos colaterais da, 323
estrutura química da, **188**
potência do medicamento e,
196-197
sala de emergência e, 529, 539-540
transtorno doloroso e, 627-628
Clorprotixina, **190**
Clozapina. *Ver também* Antipsicóticos
atípicos
abstinência de antipsicóticos e,
217-218
agressão e, 530
carbamazepina e, 325
consentimento informado e, 31
convulsões e, 536-537, 625-626
crianças e, 586-589
curso de melhora com, 217-219
custo da, **667-668**
desenvolvimento da, 212
discinesia tardia e, 218-219,
253-254
dosagem da, 216-217
efeitos colaterais da, 216-219, 323,
504-505
estrutura química da, **190**
gravidez e, **576-577**
monitoramento da, 219-222,
221-222
potencialização e, 217-218,
503-508
registro nacional para, 215-216
suicídio e, 214-216
transtorno bipolar e, 343
Clozapine Patient Registry, 215-216
Clozapine Prescription Access System
(CPAS), 215-216
Clozaril National Registry, 215-216
Clozaprexin, 262-263
Cocaína
abuso de anfetamina e, 461-462
farmacocinética da, 459-460
gabapentina e abstinência da,
335-336
história de uso, 475-476
TDAH e, 464-465
terapia medicamentosa para abuso
de, 547-548
Cognição e efeitos cognitivos.
Ver também Memória
antipsicóticos para crianças e,
589-590
benzodiazepínicos e, 376-377
escolha de antidepressivos e,
67-68
medicamentos para convulsão em
pacientes com retardo mental e,
612-613
TEPT e, 388-389
topiramato e, 338-339
Colesterol e mirtazapina, 119
Coma e valproato, 313-314
Combate à fadiga e amobarbital, 407
Combinação de antidepressivo
noradrenérgico e
dopaminérgico. *Ver* Bupropiona
Co-morbidade dos transtornos e
TEPT, 539-540
Comportamento. *Ver também*
Agressão; Agitação; Terapia
comportamental; Impulsividade;
Comportamento autodestrutivo;
Suicídio e comportamento
suicida; Comportamento
violento
depressão pós-AVC e, 604-606
retardo mental e, 611-612
teratogenicidade e, 580-581
Comportamento autodestrutivo
clozapina e, 215-216
lítio e, 292, 295
Comportamento violento
na sala de emergência, 525-530,
539-540, 569-570
propranolol e, 261-262
retardo mental e, 612-613
transtorno da conduta em crianças
e, 588-589, 595-596
Compostos 3-hidroxi, 367-368,
369, 370

- Compostos genéricos
antidepressivos e, 58
benzodiazepínicos e, 35-36
buspirona e, 397-398
de antipsicóticos, 196-197,
216-217, 222-223
diferenças entre fórmulas originais
e, 34-36
dos ADTs, 132-133
ISRSs e, 58
nefazodona e, 93-94, 99
níveis sanguíneos de medicamentos
e, 34-36
- Compostos lipofílicos, 370-371
- Compostos triazolo, **369**, 368, **370**,
370-371
- Comprovação por escrito do
consentimento informado,
30-31. *Ver também*
Documentação
- Compulsões, definição de, 49
- Condições médicas. *Ver também* SIDA;
Doença de Alzheimer; Doença
cardíaca; Fígado e enzimas
hepáticas; Distúrbios pulmona-
res; efeitos renais e doença
renal
escolha do antidepressivo e, 65-67
estimulantes e, 470-471
questões especiais na
psicofarmacologia e, 613-628
transtornos psiquiátricos resultan-
tes de, 613-617
- Condições resistentes ao tratamento.
Ver também Estratégias de
potencialização
ADTs e, 132-133
antipsicóticos atípicos e esquizofrenia,
182-183, 214
escolha dos antidepressivos para,
64-65
estimulantes para depressão e,
465-466
IMAOs e depressão como, 153
importação de medicamentos
não-aprovados e, 33-35
ISRSs e, 104-105
lamotrigina para transtorno bipolar
e, 327-328
lítio e esquizofrenia como, 290
mirtazapina e, 58-59
olanzapina e esquizofrenia como,
227-228
valproato para depressão maior
refratária, 308-309
- Conduta e controle dos efeitos
colaterais da ECT, 138-139
- Consentimento informado
crianças ou adolescentes e, 589-590
gravidez durante a
psicofarmacologia e, 578-579
questões legais e éticas em, 27-31
- Contagem absoluta de neutrófilos,
215-216
- Contagens das hemácias (WBCs)
antipsicóticos e, 241-242
carbamazepina e, 323-324
clozapina e, 215-217, 220-222, **221**
- Contenções mecânicas na sala de
emergência, 527, 538-539
- Contraceptivos orais
antidepressivos e, 488
carbamazepina e, 325
oxcarbazepina e, 340-341
- Contrações ventriculares prematuras
(CVPs), 622-623
- Controle das crises e estimulantes
para depressão, 466-468
- Controle de qualidade e compostos
genéricos, 35-36
- Convulsões
abstinência de benzodiazepínico e,
377-378
abstinência de sedativo-hipnóticos
e, 555-556
anticonvulsivantes e, 625-626
antidepressivos tetracíclicos e,
139-143
antipsicóticos e, 242-243, 536-537,
625-626
bupropiona e, 113-115, 625-626
retardo mental e, 612-613
transtornos complicados por,
625-626

“Crack”. *Ver* Metanfetamina cristalina

Crianças. *Ver também* Adolescentes

ácidos graxos ômega-3 e depressão em, 347-348

antidepressivos e, 32, 58-60, 83-84, 590-594

anti-histamínicos e, 585-598

antipsicóticos e, 586-590

benzodiazepínicos e, 585-597

bupropiona e, **593**

bupiriona e, 585-597

depressão bipolar em, 595-596

estabilizadores do humor para, 594-597

estimulantes para TDAH em, 462-466, 582-587

ISRSs e, 32, 590-592

medicamentos ansiolíticos e, 585-598

psicofarmacologia pediátrica, 581-598

suicídio e uso de antidepressivo em, 32, 58-60, 83-84, 590-591

Criatividade e lítio, 295-296

Crises oculóginas, e antipsicóticos, 243-245

Cristal. *Ver* Metanfetamina cristalina

Cuidado com a saúde. *Ver* Sala de emergência; Seguro de saúde; Cuidado controlado; Condições médicas; Médicos; Médicos de cuidados primários

Cuidado controlado. *Ver também* Seguro de saúde

impacto na prática clínica e psicofarmacologia, 34-35

tempo de hospitalização e, 196-197

Cuidado do paciente hospitalizado, e antipsicóticos, 196-200.

Ver também Hospitalização

Custos. *Ver também* Questões econômicas

compostos genéricos e, 34-35

da clozapina, 222-223

da oxcarbazepina, 340-341

da selegilina, 156-157

do teste do medicamento, 545-546

dos antidepressivos, 59-60, **667-668**

dos antipsicóticos, 184, **667-669**

dos estabilizadores do humor, **668-669**

dos estudos de eficácia e segurança de dosagens, 32

dos inibidores da monoaminoxidase, 59-60

suprimentos de medicamentos prescritos e, 35-37

CUtLASS 25, estudo, 194-195, 237, 239

D

Δ -9-tetraidrocanabinol (THC), 567

Dantrolene, 84-85, 256, 534, 536-538

Defeitos do tubo neural e valproato, 579-580

Deidroepiandrosterona. *Ver* DHEA

Delírios e esquizofrenia, 45

Delirium

antipsicóticos e, 210

na sala de emergência, 536-539

pacientes geriátricos e, 600-601

Demência

antipsicóticos atípicos e, 211

carbamazepina e, 321-322

ginkgo e, 656-657

insônia e, 422-423

pacientes geriátricos e, 604-610

valproato e, 309-310

Dependência. *Ver também* Transtornos relacionados a substâncias; Tolerância

benzodiazepínicos e, 448-449

definição de, 53

hipnóticos não-benzodiazepínicos e, 434-436

Depressão. *Ver também* Depressão atípica; Depressão bipolar; Depressão endógena; Depressão maior; Depressão melancólica; Depressão pós-parto; Depressão pós-AVC; Depressão unipolar

- ácidos graxos ômega-3 e, 346-348, 652-653
anfetaminas e, 466-469
antipsicóticos e, 205-207
AVC e, 614-616
β-bloqueadores e, 616-617
deficiência em vitamina B e, 658-659
demência em pacientes geriátricos e, 604-605
diagnóstico e classificação da, 41-45
doença cardíaca e, 621-622
em pacientes sob uso de metadona, 554-555
erva-de-são-joão e, 647-650
estimulantes e, 465-471, 490-491
estratégias de potencialização para, 206-207, 291, 480-501
insônia e, 420-422
lítio e, 285-286, 290-291, 484
pacientes geriátricos e tratamento de, 599-600
quetiapina e, 231-232
subtipos de e escolha de antidepressivos para, 64-65
teorias biológicas de, 43, 60-61, 126, 129
tratamento na sala de emergência da, 530-534
- Depressão atípica
como subtipo da depressão, 44
escolha do antidepressivo para, 64-65
estimulantes e, 465-466
gepirona e, 125-126, 129
IMAOs e, 44, 144-147
ISRSs e, 73-75
- Depressão bipolar
anticonvulsivantes e, 280-281
antipsicóticos atípicos e, 184
crianças e, 595-596
inositol e, 492-493
lítio e, 482-483
olanzapina e, 226-228
quetiapina e, 231-232
- Depressão de nascença e mirtazapina, 116-117
- Depressão endógena. *Ver também*
Depressão maior
diagnóstico e classificação da, 39-40, 43
estimulantes e, 465-466, 490-491
IMAOs e, 145, 147
níveis sanguíneos dos ADTs e, 134, 136
- Depressão maior, episódio com características psicóticas, 44. *Ver também* Depressão psicótica
- Depressão maior. *Ver também*
Depressão
abordagem psicofarmacológica para diagnóstico de, 14-38
ADTs e, 134, 136
antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 94-95
critérios de diagnóstico para, 38-40, 43
dependência de álcool e, 566
DHEA e, 661-662
dor crônica e, 50-51
folato e, 657-658
gepirona e, 125-126
inositol e, 660-661
IRSNs e, 104-105
ISRSs e, 73-75
lítio e, 285-286
valproato e, 308-309
- Depressão melancólica
diagnóstico e classificação da, 43
escolha dos antidepressivos para, 64-66
inibidores da recaptação da noradrenalina e, 122-123
IRSNs e, 104-105
ISRSs e, 75-76, 91-92
- Depressão perimenopausa, 488
- Depressão perinatal, 347-348
- Depressão pós-AVC, 604-606, 614-616
- Depressão pós-parto, 44, 487-488
- Depressão psicótica
antidepressivos novos e, 160-161
antipsicóticos atípicos e, 205-206
combinações de antipsicóticos e antidepressivos para, 496-497
diagnóstico de, 199-200

- escolha dos antidepressivos para, 64-66
ISRSs e, 73-75, 508
olanzapina e, 227-228
- Depressão respiratória. *Ver também*
Distúrbios pulmonares
amobarbital e, 406, 540-541
antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 99-100
- Depressão unipolar
ácidos graxos ômega-3 e, 347-348
antipsicóticos e, 205-207
lítio e, 68-69, 290-291, 482-483
olanzapina e, 227-228
- Depressores do sistema nervoso
central
antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 99, 100
barbitúricos e, 440-442
mirtazapina e, 120
- Deprol, 412-413
- Depuração de creatina e lítio, 297-299
- Desconforto gastrointestinal (GI), e efeitos colaterais
da clozapina, 216-217
da naltrexona, 563-564, **565**
do lítio, **293**, 295-296, 299-302
do valproato, 313-314
dos ADTs, 142-143
dos antagonistas do receptor 5-HT₂, 96
dos IRSNs, 106-107
dos ISRSs, 78-79
estabilizadores do humor e, **293**
- Descontinuação. *Ver também*
Redução; Abstinência
da carbamazepina, 319
da lamotrigina, 329-330
das benzodiazepínicos, **365**, 377-378
do lítio, 289
do topiramato, 338-339
do valproato, **307**
dos ADTs, **127**, 142-145
dos antagonistas do receptor 5-HT₂, 102-103
dos antipsicóticos atípicos, **213**
dos antipsicóticos, 192-194
dos estabilizadores do humor, **283**
dos IMAOs, **146**, 153-155
dos inibidores da recaptação da noradrenalina, 124-126
dos IRSNs, 109-110
dos ISRSs, **71**, 90-94
- Desidratação e doença renal, 618-619
- Desintoxicação
abuso de álcool e, 559-563
abuso de opióides e, 548-552
abuso de sedativo-hipnóticos e, 555-558
dependência de barbitúricos e, 442-443
- Desintoxicação de pacientes
ambulatoriais por abuso de álcool, 561-563
- Desipramina. *Ver também*
Antidepressivos tricíclicos
crianças e, **593**
custo da, **667**
dosagens da, **133**, **593**
estrutura química da, **128**
níveis plasmáticos e resposta clínica à, **135**
TDAH e, 463-465
- Desmetildiazepam, 367-368, 370-371
- Desmetilvenlafaxina, 60-61
- Desmineralização óssea e hormônios da tireóide, 487
- Dextroanfetamina, 490-491, 583-584
- DHEA (deidroepiandrosterona), 489-490, 661-663
- Diabete e efeitos colaterais de antipsicóticos atípicos, 31, 218-219
- Diagnóstico. *Ver também* Diagnóstico diferencial; Diagnóstico errado; Superdiagnóstico
abordagem psicofarmacológica para, 38-40
da depressão, 41-45
da esquizofrenia e dos transtornos do seu espectro, 45-47
da mania, 41

- da síndrome neuroléptica maligna, **255**
- de ansiedade mista e depressão, 365-367
- do TDAH, 53-54
- do transtorno bipolar, 39-42, 199-200
- do transtorno da personalidade *borderline*, 52
- do transtorno dismórfico corporal, 49-51, 385-386
- dos transtornos da infância e adolescência, 53-54
- dos transtornos da personalidade, 50-52
- dos transtornos de ansiedade, 46-51, 365-367
- dos transtornos do humor, 39-45
- dos transtornos relacionados a substâncias, 52-53
- dos transtornos somatoformes, 50-51
- maior atenção para, na prática clínica, 38
- resposta aos antipsicóticos e reconsiderações de, 199-200
- Diagnóstico diferencial de acatisia, 246-247
- Diagnóstico errado de síndrome neuroléptica maligna, 254-255
- Diazepam
- abstinência do álcool e, 560-562, **561, 562**
 - alucinógeno alucinogênico e, 568
 - convulsões e, 377-378
 - depressão e, 616-617
 - dosagens do, 371-372
 - esquizofrenia e, 260
 - estrutura química do, **368, 670**
 - sala de emergência e, **528, 530, 538-540**
- Dieta. *Ver também* Folato; Vitamina B; Vitamina E
- ácidos graxos ômega-3 e, 651
 - deficiências vitamínicas e, 658-659
 - depressão e ácidos graxos ômega-3, 346-347
 - IMAOs e, 149-151, 153, 158-159
- Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), 98, 408-409, 475-476, 568
- Difenidramina. *Ver também*
- Anti-histamínicos
 - ansiedade e, 397-398
 - efeitos colaterais dos antipsicóticos e, **249, 248-250, 536-537**
 - IMAOs e, 152-153, 156-157
 - insônia e, 437-438, 449-450
 - reações entre o dissulfiram e o álcool e, 562-563
- Digitálicos, **624**
- Discinesia tardia
- antipsicóticos e, 205-206, 250-254
 - bupiriona e, 253-254, 400-401
 - clozapina e, 218-219, 253-254
 - consentimento informado e, 30
 - lítio e, 252-254
 - medicamentos antiparkinsonianos e, 252-253
 - olanzapina e, 227-229
 - pacientes geriátricos e, 603-604
 - quetiapina e, 232-233
 - risperidona e, 225-226
- Disfunção plaquetária e valproato, 313-314
- Disfunções sexuais como efeitos colaterais. *Ver também*
- Priapismo
 - bupropiona e, 113-114
 - bupiriona e, 80-81
 - da lamotrigina, 328-329
 - dos antagonistas do receptor 5-HT₂, dos IMAOs, 150
 - dos ISRSs, 79-82, 113-114
 - ginkgo* e, 656-658
- Dissociação e transtorno da personalidade *borderline*, 52
- Dissulfiram e abuso de substâncias, 544-545, 547-548, 562-564
- Distonia e antipsicóticos, 243-245, 536-538, **536**
- Distonia tardia e antipsicóticos, 250-251
- Distúrbios pulmonares e complicação dos transtornos, 623, 625-626.

- Ver também* Asma; Depressão respiratória
- Diuréticos e lítio, 297-298.
- Ver também* Diuréticos tiazídicos
- Diuréticos tiazídicos, 297-298, **624**
- Divalproato sódico, 279-280, **668-669**. *Ver também*
- Estabilizadores do humor;
- Valproato
- Documentação
- do consentimento informado, 30-31, 33-34
- do tratamento psicofarmacológico, 34-35
- utilização não-aprovada e, 33-34
- Doença bipolar de ciclagem contínua, 320-321
- Doença cardíaca como complicação de transtornos, 621-623, 625, **624**. *Ver também* Efeitos colaterais cardiovasculares
- Doença da tireóide e antidepressivos, 486-487. *Ver também* Hipertireoidismo; Hipotireoidismo
- Doença de Alzheimer, 211, 605-609
- Doença de Parkinson e selegilina, 155-156
- Doença de Raynaud e β -bloqueadores, 396-397
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 623, 625
- Donepezil, 606-609
- Dopamina. *Ver* Sistemas neurotransmissores
- amoxapina e bloqueio do receptor, 140-141
- antipsicóticos e, 509
- bupropiona e, 110-111
- estimulantes e, 459-460
- lítio e, 284-285
- Dosagem duas vezes ao dia para valproato, 310-311
- Dosagens. *Ver também* Dosagem duas vezes ao dia; Descontinuação; Estratégia de dose-de-ataque; *Overdose*; Redução; Dose-teste
- crianças e, **592-593**
- de ADTs, **127, 133**, 140-143
- de anticonvulsivantes, **304, 319**, 321-323, **331, 595**
- de antidepressivos, 67-68, **592-593**
- de antipsicóticos atípicos, **213**
- de antipsicóticos, **238, 588**
- de barbitúricos, **403, 441**
- de benzodiazepínicos, **365, 369**, 371-377, 395-397, **430**
- de bloqueadores do canal de cálcio, 345-347
- de buspírona, 400, **404**
- de fitoterápicos e suplementos, 645-646, 651-653, 656-660, 662-663
- de IRSNs, 108-110
- de ISRSs, **71**, 76-78, 86-91
- de medicamentos antiparkinsonianos, 247-248, **249**
- de β -bloqueadores, 395-397
- dos antagonistas do receptor 5-HT₂, **88**, 101-103
- dos estabilizadores do humor, **283**
- dos hipnóticos não-benzodiazepínicos para insônia, **444**
- dos IMAOs, **146, 147**, 153
- dos inibidores da recaptação da noradrenalina, 124-125
- exceções para as recomendações da FDA, 31-32
- pacientes geriátricos e, 598-599
- redefinição do máximo, 32-34
- Dose-teste de barbitúrico, 442-443
- Doxepin, **128, 667**. *Ver também* Antidepressivos tricíclicos
- Doxilamina, 438-439
- Droperidol, **189, 528**, 529.
- Ver também* Antipsicóticos
- Drug Enforcement Agency (DEA), 106-107, 455-456, 552-553
- DSM-II
- estudos de antipsicóticos e, 190-192
- transtornos de ansiedade no, 46-47
- DSM-III
- avancos no diagnóstico e, 38

- transtorno bipolar no, 41
transtorno distímico no, 44
transtornos de ansiedade em, 46-48
transtornos relacionados a substâncias no, 52
- DSM-III-R
avanços no diagnóstico e, 38
classificação dos transtornos do humor no, 38
depressão e, 43
estudos de antipsicóticos e, 190-192
TOC e,
transtornos de ansiedade no, 48
transtornos relacionados a substâncias no, 52
- DSM-IV
avanços no diagnóstico e, 38
classificação dos transtornos do humor no, 38
depressão e, 43, 44
estudos de antipsicóticos e, 190-192
mania no, 41
revisão recomendada do, 39-40
transtorno distímico no, 44-45
transtornos da infância e adolescência no, 53
transtornos da personalidade e, 50-52
transtornos de ansiedade no, 46-50
transtornos relacionados a substâncias no, 52
- DSM-IV-TR
avanços no diagnóstico e, 38
classificação dos transtornos do espectro da esquizofrenia no, **45**
classificação dos transtornos do humor no, **41**
delirium no, 536-538
depressão no, 43-44
transtorno da personalidade e, 50-51
transtorno de ansiedade generalizada e, 374-375, 381-382
transtornos da infância e adolescência em, 53
transtornos de ansiedade no, **47**, 46-50, 363-364
DSM-V e farmacogenética, 54-55
Duloxetine. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina
custo da, **667**
dosagem da, 108-110
forma farmacêutica e concentrações da, **89**
pacientes geriátricos depressivos e, 599-600
transtornos dolorosos e, 626-628
Duração do tratamento. *Ver também* Tratamento de longo prazo; Terapia de manutenção
antidepressivos e, 67-69, 72
para fobia social, 384-385
- E**
- Ecopipam, 548
Efedrina, 455, 468-469, 475-476
Efeitos colaterais. *Ver também* Efeitos colaterais anticolinérgicos; Sistema nervoso central; efeitos colaterais endócrinos; Sintomas extrapiramidais, Síndrome neuroléptica maligna; Síndrome serotoninérgica; Disfunções sexuais; Efeitos colaterais visuais
consentimento informado e, 28-29
da agomelatina, 159-160
da bupropiona, 113-114
da buspirona, 400-401
da carbamazepina, **293-294**, **319**, 323-324
da clonidina, 397-398, 549-551
da clozapina, 216-219, 323, 504-505
da DHEA, 662-663
da gabapentina, **333**, 335-337
da gepirona, 125-126
da lamotrigina, 328-330, **333**
da memantina, 607-608
da mirtazapina, 117-120
da moclobemida, 158-159

- da naltrexona, 563-564, **565**
da olanzapina, 227-230, 528
da quetiapina, 231-233
da risperidona, 223-226
da rivastigmina, 606-607
da selegilina, 156-158
da tiagabina, **293-294**, **333**, 339-340
da trazodona, **97**, 449-450
da ziprasidona, 234-235
do amobarbital, 409-410
do dissulfiram, 562-564
do donepezil, 606-607
do lítio, 292, **293-294**, 295-299, 395-396
do meprobamato, 410, 412
do modafinil, 585-586
do ramelteon, 436-437
do topiramato, **293-294**, **333**, 338-339
do valproato, **293-294**, **307**, 312-315
dos ácidos graxos ômega-3, 347-348, 652-653
dos ADTs, 126, 129, **127**, **130**, **131**, 137-141
dos antagonistas do receptor 5-HT₂, 58-59, 96-99
dos anticonvulsivantes, 585-597
dos antidepressivos em crianças, 592-594
dos antipsicóticos, 31, **213**, 218-220, 236-237, **238**, 239-256, 589-590, 592-594
dos benzodiazepínicos, **365**, 379-381, 432-434
dos bloqueadores do canal de cálcio, 345-346
dos estabilizadores do humor, **283**
dos fitoterápicos, 650-651, 655-657
dos hipnóticos benzodiazepínicos, 434-436
dos IMAOs, **146**, 144-145, 148-150
dos inibidores da recaptação da noradrenalina, 123-124
dos IRSNs, 106-108
dos ISRSs, 71, 77-84
dos β -bloqueadores, 396-398
escolha de antidepressivos e, 62-63, 66-68
insônia e, 422-423
Efeitos colaterais anticolinérgicos da olanzapina, 228-229
dos ADTs, 126, 129, **130**, **131**, 138-139
dos IRSNs, 107-108
medicamentos antiparkinsonianos e, 248-250, 616-619
Efeitos colaterais autonômicos de antipsicóticos, 240-241
Efeitos colaterais cardiovasculares. *Ver também* Função cardíaca; Doença cardíaca; Frequência cardíaca; Prolongamento do intervalo QT
da clozapina, 216-217
da testosterona, 490-491
do lítio, **294**, 298-299
dos ADTs, **130**, **131**
dos estabilizadores do humor, 294
Efeitos colaterais endócrinos. *Ver também* Estrogênio; Testosterona
do lítio, **294**, 295-297
dos antipsicóticos, 240-241
dos estabilizadores do humor, 294
Efeitos colaterais visuais da quetiapina, 232-233
dos ADTs, 139-140
dos antagonistas do receptor 5-HT₂, 98
dos antipsicóticos, 241-242
Efeitos dermatológicos. *Ver* *Rashes*; *Pele*
Efeitos do bloqueio do receptor 5-HT de ADTs, 129-131. *Ver também* Sistema serotoninérgico
Efeitos hematológicos dos estabilizadores do humor, **294**
Efeitos renais e doença renal do lítio, **293**, 296-299
estabilizadores do humor e, **293**

- topiramato e, 338-339
transtornos complicados por, 618-620
- Efeitos urogenitais dos estabilizadores do humor, **293**
- Eficácia
- da buspirona, 398-400
 - da carbamazepina, **319**
 - do valproato, **307**, 308-309
 - dos ADTs, **127**
 - dos antagonistas do receptor 5-HT₂, 94-95
 - dos antidepressivos mais novos, 62-63
 - dos antipsicóticos atípicos, **213**
 - dos antipsicóticos, 191-194, **238**
 - dos benzodiazepínicos, **365**
 - dos compostos genéricos, 35-36
 - dos estabilizadores do humor, **283**
 - dos fitoterápicos, 645-646
 - dos IMAOs, **146**
 - dos ISRSs, **71**, 75-76
 - escolha dos antidepressivos e, 62-65, 67-68
- Eletrocardiogramas (ECGs)
- ADTs para crianças e, 592-593
 - lítio e, 298-299
 - valproato e, 308-309
- Eletroconvulsoterapia (ECT)
- catatonia e, 408-410
 - depressão pós-AVC e, 615-616
 - depressão psicótica e, 65-66, 205-206
 - esquizofrenia resistente ao medicamento e, 199-200
 - pacientes suicidas e, 532
 - para depressão nos pacientes geriátricos, 599-601
 - síndrome neuroléptica maligna e, 256
 - TEPT e, 388-389
- Eli Lilly Pharmaceuticals, 61-62, 109-110, 123-124, 229-230
- Encefalite por HIV, 615-616. *Ver também* SIDA
- Entrevistas com Amytal, 406-411
- Enurese e ADTs, 592-593
- Enxaquecas e ISRSs, 82-83
- Epidemiologia. *Ver* Prevalência
- Epidemiologic Catchment Area (ECA), estudo, 39-40
- Epilepsia. *Ver também* Convulsões;
- Epilepsia do lobo temporal antipsicóticos e, 242-243
 - fenobarbital para, 402
 - valproato e, 306-307
- Epilepsia do lobo temporal, 614-615. *Ver também* Epilepsia
- Erva-de-são-jão (*Hypericum perforatum*), 646-651
- Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (HDRS), 64-65, 104-105, 116-117
- Escitalopram, 58-59, **88**, 90, **667**. *Ver também* Citalopram;
- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
- Esperança e suicídio, 532
- Esquizofrenia
- acinesia e sintomas negativos, 245-246
 - alternativas para os antipsicóticos, 256-262
 - antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 96
 - antipsicóticos e, 45-47, 182-183, 200-202, 214
 - aripirazol e, 235-236
 - carbamazepina e, 625-626
 - crianças e, 586-588
 - estimulantes e, 461-462, 471-472
 - estratégias de potencialização e, 199-200, 506-512
 - gravidez e, 574-575
 - ISRSs e, 245-246, 509
 - lítio e, 46-47, 290
 - nefazodona e, 509
 - risperidona e, 222-223
 - sala de emergência e, 535-538
 - sintomas negativos e opções de tratamento para, 256-259
 - sintomas obsessivo-compulsivos em, 207-208
 - terapia de manutenção com antipsicóticos para, 200-201
 - terapias psicossociais para, 203-205

- transtorno bipolar e, 38
valproato e, 46-47, 260, 309-310
Estabilização da dose da metadona, 549-551
Estabilizadores do humor. *Ver também*
Anticonvulsivantes;
Carbamazepina; Divalproato
sódico; Gabapentina;
Lamotrigina; Lítio;
Oxcarbazepina; Topiramato
ácidos graxos ômega-26-27 e, 346-348
antidepressivos e, 504-506
antipsicóticos e, 342-343, 502-505, 509-511
benzodiazepínicos como, 344-346
bloqueadores do canal de cálcio como, 345-347
crianças e, 594-597
custos dos, **668-669**
dosagens dos, **283, 585-597**
efeitos colaterais dos, **283**
eficácia dos, **283**
forma farmacêutica e concentrações dos, **282-282**
interações medicamentosas e, **283**
overdose de, **283**
pacientes geriátricos e, 601-603
potencialização de, 500-507
quetiapina e, 231-232
riscos teratogênicos dos, **576-577**
toxicologia dos, **293-294**
transtorno bipolar e, 41-42
visão geral dos, 279-281, **283**
Estazolam, **431, 430**, 429, 432
Estimulação e efeitos colaterais, 149
Estimulantes. *Ver também*
Anfetaminas
abuso de substância e, 457, 460-465, 472-474, 547-548
autismo e, 472-473
condições médicas e, 614-615
crianças e, 582-587
depressão e, 465-470, 490-492, 616-617
esquizofrenia e, 461-462, 471-472
forma farmacêutica e concentrações dos, **456**
IMAOs e, 471-472, 490-491
interações medicamentosas com, 470-472
obesidade e, 459-460
psicose e, 471-473, 616-617
retardo mental e, 613-614
SIDA e, 469-471
TDAH e, 462-466, 582-587
visão geral dos, 455-460
Estratégia de dose-de-ataque e valproato, 311-312
Estratégias de potencialização. *Ver também* Transtornos resistentes ao tratamento antidepressivos e, 291, 480-501, 508-509
antipsicóticos e, 496-499, 502-511
aripirazol e, 498-499, 503-504, 506-508
clozapina e, 217-218, 503-508
depressão e, 206-207, 291, 480-501
esquizofrenia e, 199-200, 506-512
ISRSs e, 58-59, **482**, 482-485, 491-496, 508-509
lítio e, 291, 480-484, 500-505
mirtazapina e, 117-118, 495-496
transtorno bipolar e, 500-507
visão geral das, 480-481
Estratégias de redução dos sintomas e FDA, 54
Estresse. *Ver também* Transtorno de estresse agudo; Transtorno de estresse pós-traumático
gravidez e, 574-575
insônia e, 422-423
transtorno da personalidade *borderline* e, 52
Estrógeno, 487-490, 662-663
Estruturas químicas. *Ver* Farmacocinética
Estupor e catatonia na sala de emergência, 540-541
Eszopiclone. *Ver também* Sedativo-hipnóticos
benzodiazepínicos comparados com, 433-434
dependência de, 434-436
dosagem do, **444**

- eficácia do, 420-421, 425-429, 448-449
 estrutura química do, **434, 435**
 pacientes geriátricos e, 601-602
 Etclorvinol, **443**, 444-445
 Etinamato, **443**, 444-445
 Etosuximida, 340-342
 Europa
 desenvolvimento de novos antipsicóticos, 261-264
 importação de medicamentos do, 33-35
 uso da erva-de-são-joão na, 647-650
 visão do TOC na, 49
 Exame de cabelo para uso de substâncias, 545-546
 Exames de adesivos para uso de substâncias, 545-546
 Exames do suor para uso de substâncias, 545-546
- F**
- Fadiga e estimulantes, 470-471, 585-586
 Famotidina e ganho de peso, 229-230
 Farmacocinética. *Ver também*
 Citocromo P450; Meias-vidas; Sistemas neurotransmissores
 da bupropiona, 110-112
 da buspirona, 398-399
 da mirtazapina, 114-116
 da olanzapina, 226-227
 da quetiapina, 230-231
 da ziprasidona, 233-234
 das anfetaminas, 459-460
 do aripiprazol, 235-236
 do lítio, 281, 284-285
 dos ADTs, 126, 129-131
 dos antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 93-95, 102-104
 dos benzodiazepínicos, 366-368, **370**, 370-371, **430**, 429, 432-433
 dos estimulantes, 459-462, 470-471
 dos IMAOs, 143-145
 dos inibidores da recaptação da noradrenalina, 121-123
 dos IRSNs, 102-104
 dos ISRSs, **74, 75**
 Farmacocinética e DSM-V, 54-55
 Fator de liberação da corticotropina (CRF) antagonistas, 159-161
 Fatores de risco
 para abuso de benzodiazepínicos, 376-377
 para suicídio, 530, **531**
 Fazaclo Patient Registry (FPR), 215-216
 Fenciclidina (PCP), 568-570
 Fenelzina. *Ver também* Inibidores da monoaminooxidase
 crianças e, **593**
 custo da, **667-668**
 dosagem da, **147, 153**, 592-593
 estrutura química da, **144, 145**
 IMAOs e, 499-500
 Fenfluramina, 459-460, 472-473
 Fenilalanina, 491-492
 Fenilpropanolamina, 468-470
 Fenitoína, 561-562
 Fenobarbital. *Ver também* Barbitúricos
 dosagens do, **403, 441**
 insônia e, **441**
 TDAH e, 402
 transtornos de ansiedade e, 400-402
 Fenotiazinas e ansiedade, 361-362
 Fentermina, 459-460
 Fentolamina, 152-153
 Feocromocitoma, 614-615
 Fibromialgia
 duloxetine e, 627-628
 ISRSs e, 77-78
 milnaciprano e, 60-61, 102-104
 Fígado e enzimas hepáticas
 antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 93-94, 98-99
 antipsicóticos e, 242-243
 carbamazepina e, 324
 ISRSs e, 72-73
 nefazodona e, 58-59
 transtornos complicados por distúrbios de, 619-621
 valproato e, 312-313
 Filtro solar e antipsicóticos, 241-242

- Fisostigmina e efeitos colaterais dos ADTs, 138-139
- Fitoterápicos. *Ver também*
- Suplementos dietéticos
- ácidos graxos ômega-26-27 e, **649**
- DHEA e, **649**, 661-663
- erva-de-são-joão e, 646-651
- folato e vitaminas B, 657-659
- ginkgo* e, **649**, 656-658
- inositol e, **649**, 660-662
- kava e, **649**, 653-656
- preocupações com o uso de, 645-646
- S-adenosilmetionina (SAME) e, **649**, 657-661
- valeriana e, **649**, 655-657
- Fludrocortisona, 148
- Flufenazina, **189**, 256-257, **667-668**.
Ver também Antipsicóticos
- Flumazenil, 386-387
- Fluoxetina. *Ver também*
- Antidepressivos
- alcoolistas e, 566
- crianças e, 590-591, **593**
- custo da, **667**
- depressão em adolescentes e, 32
- depressão pós-AVC e, 605-606, 615-616
- depressão psicótica e, 65-66
- descontinuação da, 90-91
- dosagens da, 76-77, 86-87, **88**, 90, **593**
- estrogênio e, 488
- fórmula genérica da, 35-36
- gravidez e, 578-580
- história de, 61-62
- ideação suicida e, 82-84
- IMAOs e, 154-155
- insônia e, 422-423
- L-triptofano e, 446-447
- overdose* de, 66-67
- pacientes geriátricos e, 598-600, 605-606
- potencialização e, 485, 493-499, 508
- transtorno bipolar e, 41-42
- transtorno de pânico e, 381-382
- Flupentixol, 263-264
- Flurazepam, 424, **431**, **430**, 429, 432, 600-601
- Fluspirilene, 262-263
- Fluvoxamina. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
- autismo e, 390-391
- custo da, **667-668**
- distúrbios pulmonares e, 623, 625-626
- dosagem da, **88**, 90-91
- esquizofrenia e, 508
- interações medicamentosas e, 85-87, 554-555
- TEPT e, 388-389
- Fobia de animal, 46-47
- Fobia escolar, 585-597
- Fobia social
- antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 96
- antidepressivos e, 382-386
- β-bloqueadores e, 382-385
- benzodiazepínicos e, 384-386
- crianças e, 597-598
- diagnóstico de, 46-47
- gabapentina e, 335-336
- IMAOs e, 157-158
- ISRSs e, 76-77
- Fobias específicas, 46-47
- Fobias simples, 46-47
- Folato, 657-659
- Food and Drug Administration (FDA).
Ver também Advertências de tarja preta
- antidepressivos e suicídio em crianças, 32, 58, 83-84, 590-591
- compostos genéricos e, 34-36
- desenvolvimento de antipsicóticos novos e, 263-264
- estimulantes *over-the-counter* e, 469-470
- estratégias de redução dos sintomas e, 54
- medicamentos importados e, 33-35
- regulamento dos fitoterápicos e, 645
- utilização não-aprovada e, 31-34
- Fórmula concentrada oral, de benzodiazepínicos, 371-372

- Fórmula de liberação controlada da paroxetina, 90
- Fórmula de liberação lenta da nefazodona, 101-103
- Fórmula transdérmica
- da clonidina, 561-562
 - da selegilina, 59-65, 155-157, 509
 - do estrogênio, 488
 - do metilfenidato, 458-459
- Fórmulas. *Ver* Fórmula de liberação controlada; Medicamentos *depot*; Fórmulas de liberação prolongada; Fórmulas de liberação imediata; Fórmulas de liberação intramusculares; Preparados de ação prolongada; *Spray* nasal; Fórmulas orais concentradas; Solução oral; Preparados de liberação sustentada; Fórmulas transdérmicas
- Fórmulas de liberação prolongada
- da carbamazepina, 279-280, 318, 320
 - de antipsicóticos, 194-195
 - do valproato, 310-312
 - dos IRSNs, 108-109
- Fórmulas intramusculares
- de antipsicóticos atípicos, 194-195, 235-236
 - de tranquilização rápida na sala de emergência, 527
- Fosfatidilinositol (PI), sistema, 284-285, 492-493
- Fotossensibilidade e antipsicóticos, 241-242
- Frequência cardíaca no transtorno de pânico, 613-615
- Freud, Sigmund, 70
- Função cardíaca. *Ver também* Pressão arterial; Frequência cardíaca; Prolongamento do intervalo QT_c
- bupropiona e, 623, 625
 - monitoramento de, 592-593
- Função cerebral em idosos, 557-558. *Ver também* Cognição e efeitos cognitivos
- G**
- GABA e extrato de valeriana, 447-448, 655-656
- Gabapentina. *Ver também*
- Anticonvulsivantes;
 - Estabilizadores do humor antipsicóticos e, 510-511
 - custo da, 668-669
 - delirium* e, 538-539
 - discinesia tardia e, 253-254
 - dosagens da, **304**, 337-338
 - efeitos colaterais da, **293-294**, 335-337
 - estrutura química da, 304-306
 - gravidez e, 336-337, **576-577**
 - indicações para, 334-336
 - insônia e, 428-429, 438-440, 448-449
 - interações medicamentosas com, **332**, 336-337
 - lítio e, 501-503
 - pacientes geriátricos e, 609-610
 - transtorno bipolar e, 334-335
 - transtornos de ansiedade e, 335-336, 384-385, 392-393
 - transtornos dolorosos e, 627-628
 - visão geral da, 330, 334-335
- Gabinete de Medicina Alternativa (Instituto Nacional da Saúde Mental), 647, 648
- Galantamina, 606-608
- Ganho de peso como efeito colateral. *Ver também* Obesidade
- da mirtazapina, 119
 - da olanzapina, 228-230
 - da quetiapina, 232-233
 - da risperidona, 225-226
 - do lítio, 295-297
 - do valproato, 313-314
 - dos ADTs, 139-140
 - dos antipsicóticos atípicos, 31
 - dos antipsicóticos, 201-202, 210, 240-241, 503-504
- Genéricos. *Ver* Farmacocinética
- Gepirona, 60-61, 125-126, 129, 161-162

Ginkgo (*Ginkgo biloba*), **81**, 81-82, 656-658
 Glicina e esquizofrenia, 511
 Glutetímida, **443**, 444-445
 Gravidez. *Ver também* Amamentação;
 Riscos teratogênicos
 ansiedade durante a, 574-575
 anticonvulsivantes e, 575, 577-580
 bupropiona e, 579-580
 carbamazepina e, 325
 gabapentina e, 336-337
 lamotrigina e, 330, 334
 lítio e, 302-304
 psicofarmacologia durante a, 574-582
 valproato e, 315, 318, **576-577**, 579-580
 Guanetidina, **624**
 Guanfacina, 463-464, 584-585

H

Haloperidol. *Ver também*
 Antipsicóticos
 alucinação alucinogênica e, 568
 combinações de antipsicóticos e, 506-507
 como alternativa para flufenazina depot, 256-257
 crianças e, 586-587, **588**, 589-590
 custo do, **667-668**
 dosagens do, 256-257, **588-589**
 estrutura química do, **189**
 gravidez e, 575, 577-578
 interações medicamentosas e, 287
 intoxicação por *cannabis* e, 567
 salas de emergência e, **528**, 529, 538-539
 transtornos dolorosos e, 627-628
 Hepatite alérgica obstrutiva, e antipsicóticos, 242-243
 Heroína, 549, 550.
 Ver também Opióides
 Hidrato de cloral e insônia, 442-444, **444**
 Hidroclorotiazida, 296-297
 Hidroxizina, 397-398, 437-438

Hioscina, 473-474
 Hipercortisolemia, 159-160
 Hipericina, 650-651
 Hipersonia, 67-68, 79-80
 Hipertensão. *Ver também* Pressão arterial
 IRSNs e, 106-108
 mirtazapina e, 120
 Hipertireoidismo, 614-615.
 Ver também Doença da tireóide
 Hipnóticos. *Ver* Barbitúricos;
 Benzodiazepínicos;
 Sedativo-hipnóticos
 Hipnóticos não-benzodiazepínicos, 434-438. *Ver também*
 Eszopiclone; Zaleplon;
 Zolpidem
 Hipocondria, 50-51
 Hipoglicemia, 295-296
 Hipomania, 41-42
 Hipotensão. *Ver* Ortostasia e
 Hipotensão ortostática;
 Hipotensão postural
 Hipotensão postural e antidepressivos, 623, 625
 Hipotireoidismo, 296-297, 487, 504-505. *Ver também* doença da tireóide
 História de medicamentos. *Ver também* História do paciente
 escolha dos antipsicóticos e, 196-199
 sala de emergência e, 525-526
 História do paciente. *Ver também*
 Aceitação
 escolha dos antidepressivos e, 62-63
 escolha dos antipsicóticos e, 195-199
 sala de emergência e, 525-526
 Homens. *Ver também* Sexo
 ADTs e, 78-79
 escolha dos antidepressivos para, 65-66
 fatores de risco para suicídio e, 530, 531
 testosterona para depressão em, 489-491

- transtorno da personalidade anti-social em, 52
- Hormônio estimulante da tireóide (TSH), 486
- Hormônio liberador de tireotropina (TRH), 486
- Hospitalização. *Ver também*
Hospital-dia; Sala de emergência;
Cuidado do paciente hospitalizado
abuso de substância e, 547
para TEPT, 387-388
- I**
- Idade e escolha dos antidepressivos, 65-66. *Ver também* Adolescentes; Adultos; Idade no início; Crianças; Pacientes geriátricos
- Idade no início
da agorafobia, 48
do transtorno da personalidade anti-social, 52
- Idosos. *Ver* Pacientes geriátricos
- Illinois Tetratogen Information Service, 578-579
- Iloperidona, 262-263
- Imipramina. *Ver também*
Antidepressivos tricíclicos
crianças e, 591-594, **593**
custo da, **667-668**
depressão nos pacientes sob uso de metadona e, 554-555
descoberta da, 61-62
doença hepática e, 620-621
dosagens da, **133**, 141-142, **592-593**
estimulantes e, 470-472
estrutura química da, **128**
gravidez e, **576-577**
níveis plasmáticos e resposta clínica à, **135**
potencialização dos ISRSs com, 493-494
terapia de manutenção e, 68-69
transtorno de pânico e, 380-382
importação de medicamentos, 33-35, 36-37, 263-264
- Impulsividade e carbamazepina, 321-322
- Incontinência urinária e efeitos colaterais, 123-124, 148
- Incontinência urinária por estresse, e IRSNs, 106-107
- Indicações
para ADTs, 130-133
para antagonistas do receptor 5-HT₂, 94-96
para anticonvulsivantes, **333**
para aripiprazol, 235-237
para benzodiazepínicos, 363-367
para bupropiona, 111-113
para buspirona, 398-399
para carbamazepina, 318, 320-322
para gabapentina, **333**, 334-336
para IMAOs, 143-145, 147
para inibidores da recaptação da noradrenalina, 122-124
para IRSNs, 104-107
para ISRSs, 73-78
para lamotrigina, 326-328, **333**
para lítio, 280-281, 284-292, 295
para mirtazapina, 116-118
para olanzapina, 226-228
para oxcarbazepina, **333**
para tiagabina, 339-340
para topiramato, **333**
para valproato, 306-311
para ziprasidona, 233-235
para β -bloqueadores, 394-396
- Indicações e sala de emergência, 540-542
- Infarto do miocárdio (IM) e depressão, 621-622
- Informação na bula
efeitos colaterais dos ADTs e, 137-138
efeitos colaterais e consentimento informado, 28-29
hipnóticos para insônia e, 425
resistência às mudanças em, 31-32
- Inibidores da acetilcolinesterase, 606-610
- Inibidores da colinesterase, 606-610
- Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). *Ver também*

- Isocarboxazida; Fenelzina;
Inibidores reversíveis da
monoaminoxidase; Selegilina;
Tranilcipromina
ADTs e, 154-155, 498-500
antagonistas do receptor 5-HT₂
e, 100
anti-histamínicos e, 151-153
bupropiona e, 114-115
crianças e, 592-593
depressão atípica e, 44, 144-147
descontinuação dos, **146**, 153-155
doença cardíaca e, 623, 625
dosagens dos, **146**, **147**, 153
efeitos colaterais dos, **146**,
144-145, 148-150
eficácia dos, **146**
estimulantes e, 471-472, 490-491
farmacocinética dos, 143-145
forma farmacêutica e concentra-
ções dos, **147**
história dos, 60-61
indicações para, 143-147
inibidores da recaptação da
noradrenalina e, 124-125
interações medicamentosas e,
84-85, 100, **146**, 150-153
IRSNs e, 107-108
ISRSs e, 91-92
mirtazapina e, 120
overdose de, **146**, 150, 532-534
pacientes geriátricos e, 65-66
papel na prática clínica, 59-60
potencialização com hormônios da
tireóide de, 485
potencialização de, **482**, 485, 490-
491, 498-500
pressão arterial e, 149, 152-153
transtornos de ansiedade e, 380-
385, 387-388
visão geral dos, **146-147**
Inibidores da protease e portadores
de HIV, 66-67, 616-617, 651
Inibidores da recaptação da
noradrenalina (IRNs).
Ver também Amoxetina
descontinuação de, 124-126
dosagem e administração de, 124-125
efeitos colaterais dos, 123-124
farmacocinética dos, 121-123
indicações para, 122-124
interações medicamentosas e,
124-125
overdose de, 124-125
visão geral dos, 121
Inibidores seletivos da recaptação da
serotonina (ISRSs). *Ver também*
Citalopram; Escitalopram;
Fluvoxamina; Nefazodona;
Paroxetina; Sertralina
agressão e, 530
antagonistas do receptor 5-HT₂ e,
100-101
antipsicóticos e, 206-207, 210, 508
bupropiona e, 80-82, 112-113,
492-494
comportamento suicida em
crianças e, 32, 58-60
compostos genéricos e, 58
crianças e, 32, 590-592
depressão atípica e, 73-75
depressão psicótica e, 73-75, 508
descontinuação dos, **71**, 90-94
doença cardíaca e, 621-623,
625, **624**
dosagens e administração dos, **71**,
76-78, 86-91
efeitos colaterais dos, **71**, 77-84,
113-114
eficácia dos, **71**
erva-de-são-joão e, 650
esquizofrenia e, 46-47
estruturas químicas dos, 70
farmacocinética dos, **74-75**
IMAOs e, 91-92, 154-155
interações medicamentosas e, **71**,
84-87
melancolia e, 43
mirtazapina e, 116-118
modafinil para depressão e,
470-471
overdose e, 66-67, **71**, 77-79,
84-85, **533**, 534
pacientes geriátricos e, 598-599
pacientes sob uso de metadona e,
554-555

- potencialização com hormônios da tireóide dos, 485
potencialização de, 58-59, **482**, 482-485, 491-496, 508-509
publicidade dos, 378-379
riscos teratogênicos dos, **576-577**, 578-580
risperidona e, 223-224
substituição de um para outro, 91-94
terapia de manutenção e, 68-69
transtorno de pânico e, 58, 76-77
transtorno dismórfico corporal e, 32
transtorno esquizoafetivo e, 508, 509
transtorno misto de ansiedade e depressão e, 44
transtornos da personalidade e, 77-78
transtornos de ansiedade e, 76-77, 362-364, 380-391
transtornos dolorosos e, 77-78, 626-627
visão geral dos, 69, **71**, 72-75
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs). *Ver também*
Duloxetine; Venlafazina
descontinuação dos, 109-110
dosagens e administração dos, 108-110
efeitos colaterais dos, 106-108
eficácia dos, 58-59
farmacocinética dos, 102-104
indicações para, 104-107
interações medicamentosas e, 107-109
overdose e, 107-108, **533**
pressão arterial e, 106-108
TDAH e, 106-107
transtornos dolorosos e, 105-106
visão geral dos, 102-104
- Inibidores seletivos ou reversíveis da monoaminoxidase (RIMAs), 62-63, 154-159. *Ver também*
Inibidores da monoaminoxidase
Inositol, 492-493, 660-662
- Insônia
abordagens farmacológicas para, 426-429
antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 96
antidepressivos e, 422-423
antidepressivos tricíclicos e, 427-429, 438-440
anti-histamínicos e, 437-440
barbitúricos e, 439-443
benzodiazepínicos e, 79-80, 425, 432-434, 448-449
como efeito colateral da psicofarmacologia, 79-80, 113-114
depressão e, 420-422
escolha dos antidepressivos para, 66-67
extrato de valeriana e, 447-449, 655-656
gabapentina e, 428-429, 438-440, 448-449
hidrato de cloral e, 442-444
hipnóticos e, 420-429
IMAOs e, 149-150, 156-157
ISRSs e, 79-80
L-triptofano e, 445-447
medicamentos *over-the-counter* para, 420-421, 437-438, 445-449
médicos de cuidados primários e, 420-421
melatonina e agonistas do receptor de melatonina para, 436-438, 446-448
metaqualone e, 444-446
recomendações sobre o tratamento da, 448-450
terapia comportamental para, 426-427
- Interações medicamentosas
ADTs e, 85-86, **127**, 141-142
antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 100-101
anticonvulsivantes e, **316-317**, **319**, 324-325, **332**, 338-339
antipsicóticos atípicos e, **214**

antipsicóticos e, **238**
 benzodiazepínicos e, **365**
 bupropiona e, 114-115
 carbamazepina e, **319**, 324-325
 com medicamentos
 cardiovasculares, **624**
 erva-de-são-joão e, 650-651
 estabilizadores do humor e, **283**
 estimulantes e, 470-472
 fitoterápicos e suplementos
 dietéticos, 655-657
 gabapentina e, **332**, 336-337
 IMAOs e, 84-85, 100, 150-153,
 317, 340-341
 inibidores da recaptação da
 noradrenalina e, 124-125
 IRSNs e, 107-109
 ISRSs e, 71, 84-87
 lamotrigina e, 314-315, **317**,
 329-330, 334, **332**
 lítio e, 287
 metadona e, 554-555
 mirtazapina e, 120
 moclobemida e, 158-159
 oxcarbazepina e, **332**
 topiramato e, **317**, **332**, 338-339
 valproato e, **306-307**, 314-315,
 316, 318, 338-339
 Internet. *Ver Web sites*
 Intoxicação. *Ver também* Álcool e
 alcooolismo
 abuso de *cannabis* e, 567
 fenciclidina e, 568-570
 IMAOs e, 150
 Ioimbina
 efeitos colaterais dos ISRSs e,
 80-82
 TEPT e, 386-387
 Iproniazida, 60-61
 Irritabilidade e lítio, 285-286
 IRSNs. *Ver* Inibidores seletivos da
 recaptação de serotonina e
 noradrenalina
 Isocarboxazida, **144**, **145**, **147**,
 499-500. *Ver também* Inibidores
 da monoaminoxidase
 Ivax Pharmaceuticals, 215-216

J

Janela terapêutica
 para ADTs, 142-143
 para antagonistas do receptor
 5-HT₂, 101
 para antipsicóticos, 198-200
 Japão e desenvolvimento de novos
 antipsicóticos, 262-263
Jet lag e benzodiazepínicos, 432-433

K

Kava (*Piper methysticum*), 653-656
 Kings Country Hospital (Nova York),
 559-560

L

LAAM e abuso de opióides, 544,
 552-553
 Lamotrigina. *Ver também*
 Anticonvulsivantes;
 Estabilizadores do humor
 carbamazepina e, 325, 329-330,
 502-503
 crianças e, 585-597
 custo da, **668-669**
 dosagens da, **304**, 329-330, **595**
 efeitos colaterais da, **293-294**,
 328-330
 estratégias de potencialização e,
 502-503
 estrutura química da, **305**
 indicações para, 326-328
 interações medicamentosas com,
 314-315, **317**, 329-330,
 334, **332**
 lítio e, 502-503
 overdose de, 328-330
 TEPT e, 387-388
 transtorno bipolar e, 41-42,
 279-280, 326-328
 visão geral da, 325-327, **331-333**
 gravidez e, 330, 334, **576-577**
 Laringospasmo e reações distônicas
 aos antipsicóticos, 536-537

- Latência dos efeitos antidepressivos, 62-63
- L-dopa, 248-250
- Lesão cerebral e valproato, 309-310
- Leucopenia
 carbamazepina e, 323
 clozapina e, 504-505
- Levetiracetam, 340-342
- Ligação protéica e doença hepática, 619-620
- Lilly, *Ver* Eli Lilly Pharmaceuticals
- Linhas telefônicas exclusivas sobre
 riscos teratogênicos dos
 medicamentos, 575, 577-578
- Lithium Information Center, 303-304
- Lítio. *Ver também* Estabilizadores do humor
 anticonvulsivantes e, 501-503
 antidepressivos e, 285-286, 480-484
 antipsicóticos e, 285-286, 502-505, 509-511
 β-bloqueadores e, 395-396
 benzodiazepínicos e, 287
 carbamazepina e, 500-502
 crianças e, 589-590, 595-596, **595**
 custo do, **668-669**
 depressão bipolar e, 482-483
 depressão unipolar e, 68-69, 290, 291, 482-483
 discinesia tardia e, 252-254
 doença renal e efeitos do, **293**, 296-299, 618-619
 dosagens do, 300-303
 efeitos colaterais do, 292, 295, **293-294**, 295-299, 395-396
 esquizofrenia e, 46-47, 290
 estratégias de potencialização e, 291, 480-484, 500-505
 farmacocinética do, 281, 284-285
 fórmulas disponíveis de, 299-300
 gravidez e, 302-304, **576-577**, 575, 577-578
 indicações para, 280-281, 284-292, 295
 interações medicamentosas e, 287
 mania e, 285-287
 medicamentos cardiovasculares e, 624
 pacientes geriátricos e, 302-303, 601-603
 retardo mental e, 612-613
 topiramato e, 338-339
 transtorno bipolar e, 287-289
 transtorno ciclotímico e, 41-42
 transtorno da personalidade *borderline* e, 292, 295
 tratamento de longo prazo com, 289
- Lorazepam. *Ver também*
 Benzodiazepínicos
 abstinência do álcool e, 560-562
 catatonia e, 409-411
 como estabilizador do humor, 344
 estrutura química do, **368, 670**
 intoxicação por *cannabis* e, 567
 salas de emergência e, 529-530, 536-540
- Loxapina, **190, 528, 667-668**.
 Ver também Antipsicóticos
 LY86032, 61-62
- M**
- Madison Institute of Medicine e
 Lithium Information Center
- Mania. *Ver também* Transtorno bipolar
 antipsicóticos atípicos e, 184
 aripiprazol e, 236-237
 bupropiona e, 111-112
 clonazepam e, 344
 critérios diagnóstico para, 41-42
 donepezil e, 606-607
 gravidez e, 574-575
 insônia e, 422-423
 lítio e, 285-287
 olanzapina e, 226-227
 quetiapina e, 231-232
 reações psicóticas na sala de emergência e, 535-538
 risperidona e, 222-223
 valproato e, 306-308

- ziprasidona e, 233-235
- Mania aguda na sala de emergência (SE), 535
- Maprotilina. *Ver também*
- Antidepressivos tetracíclicos
 - depressão pós-AVC e, 615-616
 - desenvolvimento da, 61-62
 - dosagem da, 142-143
 - efeitos colaterais da, 139-141
 - estrutura química da, **128**
 - resposta lenta à, 68-69
- Marijuana, 473-474. *Ver também Cannabis*
- Massachusetts General Hospital, 152-153, 464-465
- McLean Hospital, 204-205, 251-253, 559-560, 562-563
- m-clorofenilpiperazina (m-CPP), 94-95, 97, 100, 386-387
- Med-Alert Card e IMAOs, 152-153
- Medical Letter on Drugs and Therapeutics* (1996), 447-448
- Medicamentos 2-ceto, 367-368, **369**, **370**, 370-371
- Medicamentos antiarrítmicos, 624
- Medicamentos antiparkinsonianos
- discinesia tardia e, 252-253
 - efeitos colaterais anticolinérgicos dos, 248-250, 616-619
 - efeitos colaterais neurológicos dos antipsicóticos e, 246-251
 - pacientes geriátricos e, 603-604
 - síndrome psiquiátrica associada com, 616-617
- Medicamentos de ação rápida, 473-477. *Ver também Estimulantes*
- Medicamentos *depot* e antipsicóticos, 202-204, 256-257
- Medicamentos frios e IMAOs, 151-153
- Medicamentos *over-the-counter*. *Ver também* Fitoterápicos
- estimulantes e, 469-470
 - para insônia, 420-421, 437-438, 445-448
- Medicamentos, transtornos
- associados com condições não-psiquiátricas, 616-619. *Ver também* Medicamentos *over-the-counter*;
 - Psicofarmacologia
- Medicare, 222-223, 250-251
- Médicos de cuidados primários, e insônia, 420-421. *Ver também* Médicos
- Médicos na sala de emergência, 540-542. *Ver também* Médicos de cuidados primários
- Mefenesina, 410-411
- Mefobarbital, **403**
- Meias-vidas. *Ver também*
- Farmacocinética
 - da ziprasidona, 234-235
 - do valproato, 310-311
 - dos anticonvulsivantes, **331**
 - dos barbitúricos, 440-442
 - dos benzodiazepínicos, 367-368
 - dos ISRSs, 72-75
- Melatonina e insônia, 436-438, 446-448
- Memantina, 607-609
- Memória. *Ver também* Cognição e efeitos cognitivos
- ginkgo* e, 656-657
 - lítio e déficits de, 292, 295-296
- Meperidina, 627-628
- Meprobamato, e transtornos de ansiedade, 361-362, **403**, 410-413
- Merck Pharmaceuticals, 160-161
- Mesoridazina, **188**. *Ver também* Antipsicóticos
- Metabolismo de medicamentos. *Ver também* Farmacocinética
- ADTs e, 134, 136-137
 - anticonvulsivantes e, **331**
 - clozapina e, 219-222
- Metadona e abuso de opióides, 544, 549, 550-555
- Metanfetamina
- abuso de substância e, 461-462, 548
 - cristalina, 461-462, 548

- entrevistas psicoterápicas e, 408-409
TDAH e, 457
Metaqualone, **443**, 444-446
Metformina, 229-230
Metilenodioximetanfetamina (MDMA), 408-409
Metilfenidato. *Ver também*
Estimulantes
depressão e, 468-469, 490-491
farmacocinética de, 459-460
fórmulas de liberação sustentada de, 457-459
SIDA e, 469-470
TDAH e, 106-107, 457, 583-584
Metiprilon, **443**, 444-445
Metoclopramida, 263-264
Metotrimeprazina, 263-264
Metronidazol, 563-564
MHPG (3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol) e antidepressivos, 68-69, 121
Microfagia e antipsicóticos, 245-246
Midazolam, 539-540
Mifepristona, 160-161
Milnaciprano, 60-61, 102-104
Minaprina, 161-162
Mineralcorticóides e hipotensão ortostática, 148
Mini-Mental State Exam, 606-607
Mirtazapina. *Ver também*
Antidepressivos tetracíclicos
ansiedade e, 117-118
custo da, **667-668**
depressão resistente ao tratamento e, 58-59
dosagens da, **89**, 120-121
efeitos colaterais da, 117-120
farmacocinética da, 62-63, 114-116
indicações para, 116-118
insônia e, 438-439, 448-449
interações medicamentosas e, 120
overdose de, 120
pacientes geriátricos e, 598-602
potencialização dos ISRSs e, 117-118, 495-496
pressão arterial e, 120
MK 869, 160-161
Moclobemida, 157-159
Modafinil
depressão e, 470-471
ISRSs e, 493-494
narcolepsia e, 79-80, 421-422, 460-461
pacientes geriátricos e, 600-601
TDAH e, 463-464, 585-587
Moduladores específicos do receptor estrogênico (SERMs), 489-490
Molindona, 177, **187**, **190**. *Ver também* Antipsicóticos
Monitoramento. *Ver também* Pressão arterial; Níveis plasmáticos da ideação suicida nos pacientes usando antidepressivos, 59-60 da terapia com clozapina, 219-222, **221-222**
de estimulantes para depressão, 467-468
do lítio, 281, 284, 302-303
psicofarmacologia pediátrica e, 592-593, 597-598
Monoaminoxidase A (MAO-A) e monoaminoxidase B (MAO-B), 143-145, 154-156
Montgomery-Åsberg Depression Scale, 233-234, 327-328
Mortalidade. *Ver* Óbitos
Motivação e programas de tratamento do álcool, 562-563
Mulheres. *Ver também* Sexo; Gravidez
agorafobia em, 48
discinesia tardia em pacientes geriátricos, 603-604
escolha dos antidepressivos para, 65-66
estrogênio e transtorno do humor em, 488
hipotireoidismo e, 296-297, 487
sildenafil e, 81-82
TOC e, 49
transtornos do humor no período pós-parto e, 44
transtornos somatoformes e, 50-51
Musculoesqueléticos, efeitos colaterais 563-564, **564-565**
naltrexona, 621-622
Mylan Laboratories, 215-216

N

- Nadolol, 612-613
Nalmefene, 386-387
Naloxona, 544-545, 551-554
Naltrexona, 544-545, 551-554, 563-564
Narcolepsia, 421-422, 460-461
National Comorbidity Survey (NCS), 39-40
National Institute of Mental Health (NIMH), 68-69, 301-302, 427-440, 480-481, 647, 648
National Institute on Drug Abuse, 547
National Institutes of Health (NIH), 420, 645
National Non-Rechallenge Masterfile, 215-216
Nefazodona. *Ver também*
 Antidepressivos
 custo da, **667-668**
 declínio no uso da, 58-59
 dosagens da, **88**
 efeitos colaterais da, **97**
 esquizofrenia e, 509
 estrutura química da, **93**
 fórmulas de liberação lenta da, 101-103
 insônia e, 427-429
 pacientes com SIDA e, 66-67
 pacientes geriátricos e, 599-600
 TEPT e, 387-388
Nefrite intersticial e lítio, 297-298
Neuralgia do trigêmeo e
 carbamazepina, 315, 318
Neurológicos, efeitos colaterais de, antipsicóticos, 243-251.
 Ver também Sistema nervoso central; Neurotoxicidade
Neuropatia diabética
 duloxetina e, 626-628
 gabapentina e, 50-51
 ISRSs e, 77-78
Neurotoxicidade por lítio e antipsicóticos, 287
Neurotransmissor, sistema.
 Ver também Dopamina;
 Noradrenalina; Sistema serotoninérgico
 ADTs e, **130, 131**
 benzodiazepínicos e, 366-368
 escolha de antidepressivos e, 64-65
 ISRSs e, 72-73
 lítio e, 281, 284-285
 olanzapina e, 227-228
New England Journal of Medicine (Summers et al., 1986), 605-606
Newcastle coquetel, 491-492
Níveis de glicose, monitoramento dos, 219-220
Níveis do hormônio da tireóide e lítio, 296-297
Níveis plasmáticos. *Ver também* Níveis sanguíneos
 do lítio, 300-303
 dos ADTs, 132-134, **135**, 136-138
 dos anticonvulsivantes, **331**
 dos antipsicóticos, 198-199
 dos ISRSs, 73-75
Níveis sanguíneos. *Ver também* Níveis plasmáticos; Contagem das células brancas do sangue
 compostos genéricos vs. originais e, 34-36
 da carbamazepina, 321-323
 do valproato, 310-312
 dos ADTs, 132-134, **135**, 136-138
Noradrenalina. *Ver também* Inibidores da recaptação da noradrenalina;
 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina
 ADTs e, 129-131
 bupropiona e, 110-112
 lítio e, 284-285
Nortriptilina. *Ver também*
 Antidepressivos tricíclicos
 crianças e, **593**
 custo da, **667-668**
 depressão pós-AVC e, 605-606
 dosagens da, **133**, 142-143, **593**
 estrutura química da, **128**
 gravidez e, **576-577**, 579-580

- níveis plasmáticos e resposta clínica à, **135**
 pacientes geriátricos e, 138-139, 598-599, 605-606
 potencialização do ISRS e, 493-494
 Nova York e prescrição de benzodiazepínicos, 412-413
 Novartis Pharmaceuticals, 215-216, 458-459
- O**
- Obesidade. *Ver também* Ganho de peso
 antipsicóticos atípicos e, 587-588
 estimulantes e, 459-460
 Óbito. *Ver também* Mortalidade;
 Suicídio e comportamento suicida
 abstinência dos sedativo-hipnóticos e, 555-556
 ADTs e, 140-141, 532, 592-593
 antipsicóticos e, 216-217, 242-245
 ISRSs e, 84-85
 L-triptofano e, 445-446
 sala de emergência e, 525-526
 Obsessões, definição de, 49
 Olanzapina. *Ver também*
 Antipsicóticos atípicos
 crianças e, 587-590, **588**
 custo da, **667-669**
 depressão bipolar e, 226-228
 depressão psicótica e, 65-66
 dosagens da, 229-231, **588**
 efeitos colaterais da, 227-230, 528
 estabilizadores do humor e, 342-343, 503-504
 estrutura química da, **191**
 farmacocinética da, 226-227
 gravidez e, **576-577**
 indicações para, 226-228
 mania e, 226-227
 potencialização e, 496-499, 503-504
 sala de emergência e, 528, 539-540
 topiramato e, 337-338
 transtorno bipolar e, 38-39, 41-42, 280-281, 503-504
 Ondansetron, 512
 Ontario Healthcare Database, 603-604
 Opióide antagonistas e TEPT, 386-387
 Opióides
 abuso de substância e, 544-545, 548-555
 agitação ou comportamento violento, 473-474
 clonidina e abstinência de, 394-396
 Organization of Teratology Information Services (OTIS), 578-579
 Orientações
 para abordagem psicofarmacológica para diagnóstico, 38-39
 para monitoramento da clozapina, **221-222**
 para uso de antipsicótico, 185, 191
 recomendações sobre a insônia e, 448-450
 Orientações para o consumidor e informações sobre efeitos colaterais, 28-29
 Orientações práticas, 27-28. *Ver também* Orientações
 Ortostasia e hipotensão ortostática
 ADTs e, 138-139
 antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 96-97
 IMAOs e, 148-149
 mirtazapina e, 120
 olanzapina e, 228-229
 risperidona e, 223-224
 Ovation Pharma, 457
 Overdose. *Ver também* Segurança;
 Efeitos colaterais
 ADTs e, **127**, 140-141, 532, **533**
 antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 99-100, 534
 antidepressivos e, **533**
 antipsicóticos atípicos e, **213**
 antipsicóticos e, **238**, 536-537, **536**, 537-538
 barbitúricos e, 440-442
 benzodiazepínicos e, **365**, 380-381
 bupropiona e, 113-114, **533**, 534
 carbamazepina e, **319**, 324
 estabilizadores do humor e, **283**

- fluoxetina e, 66-67
IMAOs e, **146**, 150, 532-534
inibidores da recaptação da noradrenalina e, 124-125
IRSNs e, **533**
ISRSs e, 66-67, **71**, 77-79, 84-85, **533**, 534
lamotrigina e, 328-330
meprobamato e, 410-411
olanzapina e, 229-230
quetiapina e, 233-234
valproato e, **307**
Oxazepam, **368**, **670**, 538-539, 609-610
Oxcarbazepina. *Ver também*
 Anticonvulsivantes;
 Estabilizadores do humor
 convulsões e, 625-626
 crianças e, 595-596, **595**
 custo da, **668-669**
 dosagens da, **304**, 340-341, **595**
 eficácia da, 339-340
 estrutura química da, 305-306
 gravidez e, **576-577**
 interações medicamentosas com, **317**, **332**, 340-341
 visão geral da, **331-333**
- P**
- Pacientes geriátricos. *Ver também*
 Doença de Alzheimer
 abordagens psicofarmacológicas para, 597-599
 ADTs e, 138-139, 141-143, 438-439, 499-500
 agitação e, 608-611
 antagonista do receptor 5-HT₂ e, 101
 anticonvulsivantes e, 602-603, 609-610
 antidepressivos e, 598-601
 antipsicóticos e, 211, 602-605, 608-610
 benzodiazepínicos e, 376-377, 379-380, 600-602, 609-610
 bupropiona e, 599-600
 buspirona e, 400
 carbamazepina e, 602-603, 609-610
 demência em, 604-609
 depressão e, 75-76, 599-600
 dosagens de medicamentos e, 598-599
 escolha de antidepressivos para, 65-66
 estabilizadores do humor e, 601-603
 ginkgo e, 656-657
 hipnóticos não-benzodiazepínicos e, 434-436
 IMAOs e, 499-500
 IRSNs e retenção urinária em, 107-108
 ISRSs e depressão em, 75-76
 lítio e, 302-303, 601-603
 medicamentos antiparkinsonianos e, 603-604
 melatonina e, 447-448
 mirtazapina e, 116-117
 retenção urinária e, 619-620
 risperidona e, 223-224
 sedativo-hipnóticos e, 600-602
 uso do álcool e, 476-477
 Países Baixos e taxas de suicídio em adolescentes, 32
 Paliperidona e, 226-227
 Pancreatite e valproato, 312-313
 Paraldeído, 443-445
 Paralisia histérica, 476-477
 Paranóia e consentimento informado, 28-29
 Paroxetina. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
 crianças e, 591-592
 custos da, **667-668**
 descontinuação da, 90-92
 dosagens da, 76-77, **88**, 90, 381-382
 gravidez e, **576-577**, 579-580
 lítio e, 484
 TEPT e, 387-388
 transtornos dolorosos e, 626-627
 Pastilha sublingual de clonazepam, 371-372

- Pele e efeitos colaterais. *Ver também*
 Rashes
 da lamotrigina, **293**
 do lítio, **293**, 298-299
 dos antipsicóticos, 241-242
 estabilizadores do humor e, **293**
- Pemolina, 459-463, 490-491
- Pemolina de magnésio, 461-463
- Penfluridol, 262-263
- Pentobarbital, **403**, **441**, 555-557
- Pentobarbital, teste de tolerância ao, 556-558
- Peptídeo, antagonistas ao hormônio, 160-162
- Perda de peso e topiramato, 337-339
- Perfenazina. *Ver também* Antipsicóticos
 combinação de antidepressivos com, 496-497, **497-498**
 combinações de antipsicóticos e, 506-507
 custo da, 668-669
 disponível na Europa, 262-263
 estrutura química da, **189**
- Período sem medicamento
 para antagonistas do receptor 5-HT₂ depois da descontinuação de ISRSs, 100-101
 para IMAOs depois da descontinuação de ISRSs, 154-155
- Peyote, 475-476
- Physicians' Desk Reference
 sobre consentimento informado e efeitos colaterais, 28-29
 sobre efeitos colaterais dos ADTs, 137-138
 sobre hipnóticos para insônia, 426-427
 sobre indicações não-aprovasdas, 33-34
 sobre lamotrigina e advertências de tarja preta, 328-329
 sobre lítio combinado com diuréticos, 297-298
 sobre medicamentos antiparkinsonianos para efeitos colaterais dos antipsicóticos, 247-248
 sobre transições entre ADTs e IMAOs, 154-155, 498-499
- Pilocarpina, 139-140
- Pimozida, **189**, **668-669**. *Ver também* Antipsicóticos
- Pindolol, 395-397, 494-496. *Ver também* β -bloqueadores
- Pipotiazina, 262-263
- Piridoxina, 150
- Plasticidade neural e lítio, 281, 284
- Polidipsia e lítio, 296-297
- Polifarmácia e acatisia, 246-247.
 Ver também Estratégias de potencialização
- Poliúria e lítio, 296-298, 301-302
- Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, 233-234
- Potencialização de antidepressivos com hormônio da tireóide, 291, 484-487
- Pramipexole, 248-251, 491-492
- Prática clínica. *Ver* Diagnóstico;
 Documentação, Questões éticas; Orientações; Consentimento informado; Questões legais; Psiquiatras; Psicoterapia
- Prazosin, 123-124, **624**
- Precursosores da monoamina e antidepressivos, 491-493
- Pregabalina. *Ver* Gabapentina
- Preparados de ação prolongada de estimulantes, 458-459, 583-584
- Preparados de liberação sustentada de anfetamina, 468-469, 583-584
 de bupropiona, 111-112
 de lítio, 299-300
 de metanfetamina, 457-459
 de valproato, 310-311
- Prescrição *off-label*. *Ver* Utilização não-aprovasda
- Prescription Drug Plans (PDPs), 222-223
- Pressão arterial. *Ver também* Hipertensão; Ortostasia e hipotensão ortostática

- antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 97, 100
IMAOs e, 149, 152-153
IRSs, 106-108
mirtazapina e, 120
Pressão positiva contínua nas vias aéreas e apnéia do sono, 426-427
Prevalência
da agorafobia, 48
da depressão, 41-43
da mania, 41
do TEPT, 49-50
do transtorno da personalidade anti-social, 52
do transtorno de ansiedade generalizada, 49
do transtorno distímico, 45
do transtorno obsessivo-compulsivo, 49
dos transtornos de ansiedade 46-47
dos transtornos esquizofrênicos, 45
dos transtornos relacionados a substâncias, 53
dos transtornos somatoformes, 50-51
Priapismo, como efeito colateral, 98, 449-450
Prociclidina, **249**
Proclorperazina, **189**
Progesterona, 488-490
Projeto Genoma Humano, 54-55
Prolongamento do intervalo QT_c e antipsicóticos, 185, 234-235, 243-245
Promazina, **188**. *Ver também* Antipsicóticos
Pró-medicação, e benzodiazepínicos, 367-368
Prometazina, 437-438
Propranolol. *Ver também* β-bloqueadores
acatisia como efeito colateral de antipsicóticos e, 246-247
agitação nos pacientes geriátricos e, 609-611
agressão e, 530
ansiedade e, 394-396
dosagens do, 395-396, **404**
efeitos colaterais do, 396-398
esquizofrenia e, 260-262
ideação suicida nos pacientes usando IRSs e, 82-83
Propriedades de absorção, dos benzodiazepínicos, **370**, 370-372, 429, 432
Proteínas G e lítio, 284-285
Protriptilina. *Ver também* Antidepressivos tricíclicos
apnéia do sono e, 422-423
custo da, **667-668**
dosagem da, **133**, 142-143
estrutura química da, **128**
Pseudodemência, 604-605
Pseudo-efedrina, 468-469
Pseudoparkinsonismo e antipsicóticos, 245-246, 603-604.
Ver também Sintomas parkinsonianos
Psicofarmacologia. *Ver também* Agentes ansiolíticos; Antidepressivos; Antipsicóticos; Estratégias de potencialização; Dosagens; Interações medicamentosas; Eficácia; Compostos genéricos; Indicações; Terapia de manutenção; Monitoramento; Estabilizadores do humor; *Overdose*; Farmacocinética; Segurança; Sedativo-hipnóticos; Efeitos colaterais; Estimulantes; Condições de tratamento; Abstinência
condições médicas e, 613-628
crianças e, 581-598
cuidado geriátrico e, 597-599
desenvolvimentos recentes em, 25-26
diagnóstico e classificação dos transtornos e, 38-40
DSM-V e farmacogenética, 54-55
fitoterápicos e, 645-663

- gravidez e, 574-582
orientações práticas para, 27-28
questões econômicas em, 34-36
questões legais e éticas em, 27-35
retardo mental e, 610-614
sala de emergência e, 525-542
transtornos relacionados a substâncias e, 544-570
- Psicose. *Ver também* Depressão psicótica; Esquizofrenia em crianças, 587-589
estimulantes e, 461-462, 471-473
gravidez e, 574-575
induzida por medicamentos, 535
na sala de emergência, 534-539
- Psicoterapia. *Ver também* Terapia comportamental; Terapia cognitivo-comportamental; Terapia psicossocial; Psicoterapia estereotática amobarbital e entrevistas, 408-409
insônia e, 449-450
- Psicoterapia estereotática e TOC, 391-391
- Psilobicina, 408-409, 475-476
- Psiquiatras
indicações para a sala de emergência e, 540-542
metadona para manutenção e, 552-553
- Psychiatric News* (Rosack, 2001), 457
- Publicidade dos ISRSs, 378-379
- Q**
- Qualidade de vida e antipsicóticos, 192
- Quazepam, 427-429, **431-430**
- Questões econômicas, 34-36.
Ver também Custos
- Questões éticas
cuidado controlado e, 34-35
medicamentos importados e, 33-35
utilização não-aprovada como, 31-34
- Questões legais. *Ver também* Tratamento inadequado de um paciente
- benzodiazepínicos e, 412-413
consentimento informado e, 27-31
contenção mecânica na sala de emergência e, 527
medicamentos importados e, 34-35
utilização não-aprovada e, 33-34
- Quetiapina. *Ver também* Antipsicóticos atípicos
autismo e, 231-232
crianças e, 589-590
custo da, **668-669**
depressão bipolar e, 231-232
efeitos colaterais da, 231-233
farmacocinética da, 230-231
gravidez e, **576-577**
indicações para, 230-232
overdose de, 233-234
potencialização dos antidepressivos e, 498-499
transtorno bipolar e, 231-232
- R**
- R121919, 159-161
- Raiva. *Ver também* Irritação; Raiva antipsicóticos para crianças e, 588-589
ISRSs para transtornos da personalidade e, 77-78
Raiva e lítio, 291-292, 295
- Raloxifene, 489-490
- Ramelteon, 420-421, 436-438, **444-445**, 601-602. *Ver também* Sedativo-hipnóticos
- Rashes* como efeito colateral da lamotrigina, 328-329
da selegilina, 156-157
do lítio, 298-299
- Reações alérgicas ao lítio, 298-299
- Reações mistas psicóticas, 534-535
- Recaída e terapia de manutenção com antipsicóticos, 200-201.
Ver também Sintomas de rebote; Recorrência
- Receptor de NMDA, e esquizofrenia, 511
- Recorrência. *Ver também* Recaída
duração da terapia antidepressiva e, 68-69

eficácia do lítio no transtorno bipolar e, 287-289

Redução da dosagem. *Ver também* Descontinuação; Abstinência antipsicóticos e, 201-202, 217-218 benzodiazepínicos e, 375-376, 378-379

IMAOs e, 153-155

inibidores da recaptação da noradrenalina e, 125-126

ISRSs e, 90-91

lamotrigina e, 329-330

Registro nacional para clozapina, 215-216

Regulamento. *Ver* Drug Enforcement Agency; Food and Drug Administration; Questões legais; Registro nacional; Nova York

Relação de dose-resposta da risperidona para esquizofrenia, 222-223

Reserpina, **624**

Resposta clínica. *Ver também* Eficácia antipsicóticos e, 190-192, 198-200 níveis sanguíneos dos ADTs e, **135**

Resposta parcial aos antidepressivos e ideação suicida, 59-60

Retardo mental, questões especiais na psicofarmacologia para, 210, 610-614

Retardo psicomotor e hormônios da tireóide, 487

Retenção urinária em pacientes geriátricos, 619-620

Rins. *Ver* efeitos renais e doença renal

Riscos teratogênicos dos medicamentos psicotrópicos, 574-575, **576-577**

Risperidona. *Ver também* Antipsicóticos atípicos antipsicóticos e, 225-226 autismo e, 222-223, 587-588 crianças e, 587-590, **588** custo da, **668-669** dosagem da, 223-226, **588** efeitos colaterais da, 223-226 estrutura química da, **191** gravidez e, **576-577** indicações para, 222-223

overdose de, 536-537

potencialização e, 498-499, 503-504, 506-507

TOC e, 390-391

transtorno bipolar e, 503-504

Ritonavir, 616-617

Rivastigmina, 606-607

Ropinirole, 248-251, 491-492

S

S-adenosilmetionina (SAME), 657-661

Sala de emergência (SE). *Ver também* Hospitalização

abstinência de sedativo e, 555-556

abuso de estimulantes e, 547

agitação e comportamento violento em, 525-530, 539-540

amobarbital e, 406

ansiedade e, 538-540

ansiedade grave e, 538-540

antipsicóticos e, 193-197, 527, **528**, 529, 534-539

benzodiazepínicos e, 529-530, 532, 535, 538-540

catatonia e estupor em, 539-541

depressão e suicídio em, 530-534

IMAOs e pressão arterial, 152-153

indicações e, 540-542

intoxicação por fenciclidina em, 569-570

priapismo e, 98, 449-450

reações psicóticas em, 534-539

tipos de situações em, 525-526

Sandoz Pharmaceuticals, 212, 214

Sedação e efeitos colaterais. *Ver também* Sedativo-hipnóticos; Sonolência

da clozapina, 216-217

da mirtazapina, 117-119

da olanzapina, 228-230

do amobarbital, 407-409

do valproato, 313-314

dos ADTs, 126, 129, 138-139

dos antagonistas do receptor 5-HT₂, 97

dos antipsicóticos, 239-240

- dos IMAOs, 149
dos ISRSs, 79-80
Sedativo-hipnóticos. *Ver também*
Barbitúricos; Benzodiazepínicos;
Eszopiclone; Ramelteon;
Sedação; Zaleplon; Zolpidem
abuso de substância e, 555-558
agitação e, 473-474
anti-histamínicos como, 437-440
fórmulas não-benzodiazepínicas de,
434-438
insônia e, 420-429
meprobamato como, 410, 412
Segurança. *Ver também* Advertências
de tarja preta; Óbito; *Overdose*;
Efeitos colaterais; Suicídio e
comportamento suicida
da venlafaxina na *overdose*,
107-108
dos fitoterápicos, 645-647
dos ISRSs, 78-79
escolha dos antidepressivos e,
66-67
Seguro-saúde e custo dos medicamen-
tos, 35-37, 222-223. *Ver também*
Cuidado controlado
Selegilina. *Ver também* Inibidores da
monoaminoxidase
acinesia e, 245-246
depressão e, 64-65
doença de Parkinson e, 155-156
dosagens da, **147**, 153
esquizofrenia e, 245-246, 509
estrutura química e, **144-145**
fórmulas transdérmicas da, 59-65,
155-157
Serotonina, sistema serotoninérgico e
lítio, 281, 284-285. *Ver também*
Agonistas 5-HT; Antagonistas
5-HT_{1A}; Antagonistas do
receptor 5-HT₂; Efeitos do
bloqueio do receptor 5-HT;
Síndrome serotoninérgica
Sertralina. *Ver também* Inibidores
seletivos da recaptação da
serotonina
amamentação e, 581-582
crianças e, 591-592
custo da, **667-668**
depressão pós-AVC, 615-616
dosagens da, 76-78, **88**, 90
interações medicamentosas e,
85-86, 329-330, 334
TEPT e, 387-388
Sexo e escolha dos antidepressivos,
65-66. *Ver também* Homens;
Mulheres
Sibutramina, 459-460, 470-471
SIDA (síndrome da imunodeficiência
adquirida). *Ver também*
Encefalite por HIV
antidepressivos e, 66-67
buspirona e, 400
DHEA e, 489-490
erva-de-são-jão para depressão e,
651
estimulantes e, 469-471
importação de medicamentos e,
33-34, 263-264
transtornos nos portadores de,
615-617
Sildenafil, **81**, 81-82
Síncope e IRSNs, 107-108
Síndrome das pernas inquietas,
421-422, 491-492
Síndrome de eosinofilia-mialgia e
L-triptofano, 445-446
Síndrome de Stevens-Johnson,
586-587
Síndrome de Wernicke, 560-562
Síndrome do nodo sinusal e lítio,
298-299
Síndrome dos ovários policísticos
(SOP) e valproato, 313-315
Síndrome neuroléptica maligna (SNM)
antipsicóticos e, 253-255, 510,
536-538
catatonia e, 408-410, 540-541
clozapina e, 217-218, 504-505
lítio e, 510
olanzapina e, 228-229
Síndrome serotoninérgica
ADTs e, **130**
IMAOs e, 151, 533-534
ISRSs e, 84-85
L-triptofano e, 446-447

- Sintomas conversivos, e
amobarbital, 407
- Sintomas de rebote. *Ver também*
Recorrência; Recaída
descontinuação de ADTs e, 142-145
insônia e, 424, 432-434
- Sintomas extrapiramidais (SEPs)
antidepressivos tetracíclicos e,
139-140
antipsicóticos e, 182-183, 185,
227-228, 510, 528-529,
535-537, 587-588, 603-604
crianças e, 587-588
olanzapina e, 227-228, 528
sala de emergência e, 529, 535
- Sintomas negativos da esquizofrenia,
245-246, 256-259
- Sintomas parkinsonianos e lítio, 292,
295. *Ver também* Medicamentos
antiparkinsonianos;
Pseudoparkinsonismo
- Sintomas-alvo
escolha dos antidepressivos e,
66-68
lítio e, 301-302
- Sistema de crenças e suicídio, 532
- Sistema de suporte social e desintoxicação do álcool, 561-562
- Sistema nervoso central (SNC). *Ver também* Efeitos colaterais neurológicos; Neurotoxicidade
ADTs e, **130, 131**
antagonistas do receptor 5-HT₂ e,
97
β-bloqueadores e, 396-397
estabilizadores do humor e, 292,
295, **293**
ISRSs e ativação do, 79-80
naltrexona e, 563-564, **565**
SIDA e, 469-470, 615-616
TDAH e, 462-463
- Sistemas de segundo mensageiro e
lítio, 281, 284-285
- Solução oral de fluoxetina, 590-591
- Sono. *Ver também* Sonolência diurna;
Insônia; Narcolepsia; Apnéia do sono; Sonolência
amobarbital e, 406
ansiedade e transtornos do,
420-423
indicações para programas do sono, 449-450
- Sonolência como efeito colateral.
Ver também Sonolência diurna;
Sedação
da mirtazapina, 117-118
da quetiapina, 231-233
dos antagonistas do receptor
5-HT₂, 97
- Sonolência diurna e estimulantes,
460-461
- Spray nasal de alprazolam, 371-372
- STAR*D (Sequenced Treatment
Alternatives for Resistant
Depression), estudo, 58-59,
91-92, 112-113, 116-118, 291,
480-481
- Substância P, antagonistas, 160-162
- Suicídio e comportamento suicida
antidepressivos e risco em crianças
de, 32, 58-60, 83-84, 590-591
clozapina e, 214-216
depressão na sala de emergência e,
530-534
fluoxetina e, 82-84
gravidez e risco de, 574-575
overdose de meprobamato e,
410-411
- Sulpiride, 261-264
- Sundowning e transtornos do sono,
422-423
- Superdiagnóstico do transtorno
bipolar, 41-42
- Superestimulação diurna
e IMAOs, 149
- Suplementos dietéticos. *Ver* Fitoterápicos
- Systematic Treatment Enhancement
Program for Bipolar Disorder
(STEP-BD), 314-315, 327-328,
480-481

T

- Tacrina, 605-606
- Talidomida, 575, 577-578
- Tamsulosina, 123-124

- TDAH. *Ver* Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade
- Temazepam
dosagem do, **430**
estrutura química do, **431**
farmacocinética do, 429, 432
insônia e, 420-421, 448-449
pacientes geriátricos e, 601-602
- Teofilina, 85-87
- Teorias biológicas da depressão, 43, 60-61, 126, 129
- TEPT. *Ver* Transtorno de estresse pós-traumático
- Terapia cognitivo-comportamental (TCC)
insônia e, 426-427
redução dos benzodiazepínicos e, 378-379
TOC e, 391
transtornos de ansiedade e, 362-363, 382-385
- Terapia combinada. *Ver* Estratégias de potencialização
- Terapia comportamental. *Ver também* Terapia cognitivo-comportamental
para insônia, 426-427
para transtorno dismórfico corporal, 385-386
- Terapia comportamental dialética (TCD), 210
- Terapia de manutenção. *Ver também* Duração do tratamento;
Tratamento de longo prazo
abuso de álcool e, 562-567
abuso de fenciclidina e, 569-570
antipsicóticos e, 200-205
catatonias e, 409-410
clozapina e, 218-219
compostos genéricos e, 35-36
crianças e, 595-598
dosagens de antidepressivos e, 68-69
estimulantes para TDAH e, 460-461
lítio e, 300-301, 595-596
meprobamato e, 412-413
metadona para abuso de opióides e, 551-555
para TOC, 391-391
para transtorno bipolar, 288-289, 327-328
valproato e, 312-313
- Terapia de reposição hormonal, 488
- Terapia de restrição do sono, 426-427
- Terapia do controle do estímulo para insônia, 426-427
- Terapia por dessensibilização e reprocessamento dos movimentos oculares (EMDR) para TEPT, 388-389
- Terapia por exposição, para TEPT, 388-389
- Terapia por luz brilhante para insônia, 426-427
- Terapia psicossocial
para agitação nos pacientes geriátricos com demência, 610-611
para esquizofrenia, 203-205
para TEPT, 388-389
para transtornos relacionados a substâncias, 566, 568
- Terapia tripla com benzodiazepínico, antipsicótico e lítio, 287
- Testes da função hepática (TFHs), 620-621
- Testes da saliva para uso de substâncias, 545-546
- Testosterona para depressão em homens, 489-491
- Tiagabina. *Ver também* Anticonvulsivantes
efeitos colaterais da, **293-294**, **333**, 339-340
estrutura química da, **305-306**
indicações para, 339-340
transtornos de ansiedade e, 392-393
visão geral da, **331-333**
- Tioridazina, **188**, **668-669**.
Ver também Antipsicóticos
- Tiotixina, **190**, **528**, **668-669**.
Ver também Antipsicóticos
- Tipo estado misto, transtorno bipolar do, 288, 306-309, 326-327
- Tiramina e IMAOs, 149, 150, 156-157
- TOC. *Ver* Transtorno obsessivo-compulsivo

- Tolerância. *Ver também* Dependência barbitúricos e, 405
benzodiazepínicos e, 375-376
estimulantes e, 467-468
teste de tolerância ao fenobarbital, 556-558
- Tomografia computadorizada (TC), e tratamento de longo prazo com benzodiazepínicos, 375-376
- Tontura como efeito colateral da gepirona, 125-126
da mirtazapina, 120
dos antagonistas do receptor 5-HT₂, 96-97
dos IMAOs, 148
- Topiramato. *Ver também* Anticonvulsivantes;
Estabilizadores do humor como agente coadjuvante ou potencializador, 502-504, 511
custo do, **668-669**
descontinuação do, 338-339
dosagens do, 229-230
efeitos colaterais do, **293-294**, **333**, 338-339
estrutura química do, **305-306**
indicações para, 337-339
interações medicamentosas e, **317**, **332**, 337-338, **338-339**
visão geral do, **331-333**
- Toxicologia dos estabilizadores do humor, **293-294**. *Ver também* Neurotoxicidade; Riscos teratogênicos
- Tramadol, 627-628
- Tranilcipromina. *Ver também* Inibidores da monoaminooxidase
custo da, **667-668**
dosagens da, **147**, 153
estrutura química da, **144**, **145**
lítio e, 482-483
- Tranquilização rápida de pacientes agitados, 527, **528**, 529-530
- Transpiração e efeitos colaterais dos ISRSs, 82-83
- Transtorno afetivo sazonal (TAS), 112-113
- Transtorno bipolar. *Ver também* Mania ácidos graxos ômega-3 e, 346-348, 652-653
anticonvulsivantes e, 38-39, 41-42, 279-280, **303-304**
antipsicóticos atípicos e, 184
antipsicóticos e, 199-200, 204-206, 209, 342-343
aripirazol e, 236-237
bloqueadores do canal de cálcio e, 345-346
bupropiona e, 111-112, 505-506
carbamazepina e, 279-280, 315, 318, 320, 327-328
diagnóstico e classificação do, 38-42, 199-200
esquizofrenia e diagnóstico de, 38
estratégias de potencialização e, 500-507
gabapentina e, 334-335
lamotrigina e, 41-42, 279-280, 326-328
lítio e, 287-289
olanzapina e, 38-39, 41-42, 280-281, 503-504
quetiapina e, 231-232
valproato e, 306-309
- Transtorno ciclotímico, 41-42, 308-309
- Transtorno da conduta. *Ver também* Transtornos do comportamento
agressão ou violência em crianças e, 589-590, 595-596
estimulantes e, 464-465
transtorno da personalidade anti-social e, 52
- Transtorno da personalidade anti-social, 52
- Transtorno da personalidade *borderline*
antipsicóticos e, 209-210, 539-540
carbamazepina e, 321-322
diagnóstico de, 52
lítio e, 292, 295
transtorno bipolar e, 41-42
valproato e, 308-311
- Transtorno da personalidade esquizotípica, 207-209
- Transtorno da personalidade paranóide, 52

- Transtorno de ansiedade generalizada (TAG). *Ver também* Ansiedade e transtornos de ansiedade
- antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 94-95
 - antidepressivos e, 381-383, 392-393
 - benzodiazepínicos e, 363-364, 373-375
 - bupiriona e, 398-399
 - diagnóstico e classificação da, 48-49
 - escitalopram e, 58-59
 - gabapentina e pregabalina para, 334-336, 392-394
 - ISRSs e, 58, 77-78, 104-106
 - mirtazapina e, 117-118
- Transtorno de ansiedade social
- antidepressivos e, 382-383, 392-393
 - β-bloqueadores e, 395-397
 - gabapentina e, 335-336
 - ISRSs e, 105-106
- Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH)
- antidepressivos tricíclicos e, 583-584, 592-593
 - atomoxetina e, 123-124, 463-466, 584-586
 - bupropiona e, 32, 463-466, 583-585, 594
 - diagnóstico de, 53-54
 - em adultos, 53, 462-464
 - estimulantes e, 462-466, 582-587
 - fenobarbital e, 402
 - ISRSs e, 106-107
 - metilfenidato e, 106-107, 457, 583-584
- Transtorno de estresse agudo, 46-47, 49-51. *Ver também* Estresse
- Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)
- amobarbital e, 407
 - antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 96
 - antidepressivos e, 385-390
 - antipsicóticos e, 207-209, 387-389, 393-394
 - benzodiazepínicos e, 388-390
 - carbamazepina e, 321-322
 - diagnóstico de, 49-50
 - insônia e, 422-423
 - ISRSs e, 105-106
 - ISRSs e, 58, 76-78
 - mirtazapina e, 117-118
 - nefazodona e, 387-388
 - sala de emergência e, 538-540
 - terapia psicossocial para, 388-389
 - transtorno do estresse agudo e, 50-51
 - tratamento de longo prazo para, 389-390
 - β-bloqueadores e, 539-540
- Transtorno de pânico. *Ver também* Agorafobia; Ataques de pânico
- antagonistas do receptor 5-HT₂ e, 96
 - antidepressivos e, 380-381
 - antipsicóticos atípicos e, 207-208
 - benzodiazepínicos e, 363-364, 373-375
 - condições médicas e, 613-615
 - diagnóstico e classificação do, 48
 - inibidores da recaptação da noradrenalina e, 122-123
 - ISRSs e, 58, 76-77
 - sala de emergência e, 538-540
 - valproato e,
- Transtorno de Tourette e antipsicóticos atípicos, 390-391, 588-589
- Transtorno de Tourette tardio, 250-251
- Transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), 77-78, 96, 291
- Transtorno dismórfico corporal
- antidepressivos e, 385-386
 - diagnóstico e classificação do, 49-51, 385-386
 - ISRSs e, 32
 - terapia comportamental para, 385-386
- Transtorno distímico e distímia, 44-45
- Transtorno do pensamento, estimulantes para, 466-467
- Transtorno esquizoafetivo

- diagnóstico do, 46-47
ISRSs e, 508-509
lítio e, 290, 510
risperidona e, 222-223
valproato e, 306-308
- Transtorno esquizofreniforme, 46-47, 535-538
- Transtorno explosivo intermitente, 595-596
- Transtorno misto de ansiedade e depressão, 44, 499-500
- Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)
antidepressivos e, 389-391
antipsicóticos e, 207-208, 390-391, 393-394
buspirona e, 390-391
clomipramina e, 362-363, 592-593
diagnóstico e classificação do, 49-50
gravidez e, 574-575
ISRSs e, 58, 75-76
- Transtornos. *Ver* Transtornos afetivos;
Co-morbidade; Transtornos do humor, Recorrência; Recaída;
Transtornos resistentes ao tratamento; *transtornos específicos*
- Transtornos afetivos. *Ver também* Depressão; Transtornos do humor; Transtorno afetivo sazonal (TAS)
deficiência de ácidos graxos ômega-3 e, 505-506
β-bloqueadores e, 396-397
- Transtornos da alimentação e ISRSs, 75-77. *Ver também* Anorexia nervosa; Bulimia nervosa
- Transtornos da personalidade.
Ver também Transtorno da personalidade *borderline*;
Transtorno da personalidade esquizotípica
antipsicóticos e, 209-210, 539-540
diagnóstico e classificação dos, 50-52
ISRSs e, 77-78
sala de emergência e, 539-540
- Transtornos de ansiedade dupla,
Transtornos do comportamento.
Ver Transtorno da conduta
- Transtornos do controle dos impulsos, 49-50
- Transtornos do desenvolvimento e antipsicóticos, 587-588
- Transtornos do humor. *Ver também* Transtorno bipolar; Depressão; Mania
antipsicóticos atípicos e, 205-206
diagnóstico e classificação dos, 39-45
- Transtornos do movimento induzidos pelo neuroléptico, 335-336
- Transtornos dolorosos
antidepressivos e, 625-626
condições médicas e, 613-614
gabapentina e, 334-336
ISRSs e, 105-106
ISRSs e, 77-78, 626-627
transtornos complicados por, 625-628
transtornos somatoformes e, 50-51
- Transtornos em crianças e adolescentes, diagnóstico e classificação dos, 53-54
- Transtornos somatoformes, 50-51
- Tratamento agudo. *Ver também* sala de emergência
antipsicóticos e, 193-197
lítio e, 284-285
- Tratamento de controle do pânico (TCP), 379-380
- Tratamento de longo prazo.
Ver também Duração do tratamento; Terapia de manutenção
agressão e, 530
antidepressivos e, 69, 72
antipsicóticos e, 193-194
benzodiazepínicos e, 374-377, 558-560
lítio e, 289
para insônia, 449-450
TEPT e, 389-390

Tratamento inadequado de um paciente. *Ver também* Questões legais
 discinesia tardia nos pacientes depressivos e, 205-206
 medicamentos importados e, 34-35
 utilização não-aprovada e, 33-34
 Trazodona. *Ver também* Antidepressivos; Antagonistas do receptor 5-HT₂
 agressão e, 530
 antipsicóticos e, 508-509
 depressão pós-AVC e, 615-616
 desenvolvimento da, 61-62
 doença cardíaca e, 622-623
 dosagens da, **88**
 efeitos colaterais de, **97**, 449-450
 estrutura química da, **93-94**
 insônia e, 79-80, 150, 427-429, 438-439, 448-449
 pacientes geriátricos e, 599-602, 610-611
 potencialização dos ISRSs com, 493-495
 Tremor como efeito colateral do lítio, 292, 295, 395-396
 dos ISRSs, 82-83
 Triagens de substâncias pela urina, 545-546
 Triagens sanguíneas para uso de substâncias, 545-546
 Triazolam, 425, **431**, 429, 432-434
 Tricotilomania, 49-50
 Triexifenidil, **249**, 247-250
 Trifluoperazina, **188**, **588**, **668-669**. *Ver também* Antipsicóticos
 Triglicerídeos e mirtazapina, 119
 Trimipramina. *Ver também* Antidepressivos tricíclicos
 custo da, **667-668**
 dosagens da, **133**
 estrutura química da, **128**
 IMAOs e, 499-500
 insônia e, 142-143, 439-440, 448-449
 Triptofano, 445-447, 491-492
 Trombocitopenia e valproato, 313-314
 Tromboflebite, 488

U

Universidade da Califórnia, San Diego, 575, 577-578
 Universidade de Colúmbia, 144-147
 Universidade de Kansas, 85-86
 Universidade de Stanford, 202-203, 575, 577-578, 580-581
 Universidade de Yale, 495-496
 Utilização não-aprovada de medicamentos psicoativos, 31-34, 130-131, 448-450

V

Vacina e abuso de cocaína, 548
 Valeriana (*Valeriana officinalis*), 447-449, 655-657
 Valproato. *Ver também*
 Anticonvulsivantes
 antipsicóticos e, 309-310, 510-511
 crianças e, 595-597
 descontinuação do, **306-307**
 dosagens do, **304**, **307**, 310-313, **585-597**
 efeitos colaterais do, **293-294**, **307**, 312-315
 eficácia do, **307**, 308-309
 esquizofrenia e, 46-47, 260, 309-310
 farmacocinética do, 304-308
 gravidez e, 315, 318, **576-577**, 579-580
 indicações para, 306-311
 interações medicamentosas com, **307**, 314-315, **316**, 318, 338-339
 lamotrigina e, 329-330, 502-503
 lítio combinado com, 501-502
 níveis sanguíneos de, 310-312
 overdose de, **307**
 pacientes geriátricos e, 602-603, 609-610
 potencialização e, 501-503, 510-511
 retardo mental e, 612-613
 sala de emergência e, 535

terapia de manutenção para transtorno bipolar, 32
transtorno bipolar e, 306-309
transtorno da personalidade *bordeline* e, 308-311
transtorno de pânico e, 309-310
transtorno esquizoafetivo e, 306-308
Vardenafil, 80-82
Venlafaxina. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina
custo da, **667-668**
doença cardíaca e, 622-623
dosagens da, **89**, 108-109
introdução da, 61-63
overdose de, 107-108, 534
pacientes depressivos suicidas e, 532
pacientes geriátricos e, 65-66, 598-600
TDAH e, 463-464
transtornos dolorosos e, 626-627
Verapamil, 345-347
Veteranos de guerra e TEPT, 49-50, 386-387. *Ver também* Fadiga de combate
Vigilantes do Peso, 229-230
Vitamina B e suplementos dietéticos, 657-659
Vitamina E e discinesia tardia, 253-254

W

Web sites
informação sobre riscos teratogênicos e, 575, 577-579
uso terapêutico dos alucinógenos e, 475-476

Women's Health Initiative Study, 488
Wyeth Pharmaceuticals, 64-65

Z

Zaleplon. *Ver também*
Sedativo-hipnóticos
benzodiazepínicos comparados com, 433-434
dependência e, 434-436
dosagem do, **444-445**
eficácia do, 425, 427-429, 448-449
estrutura química do, **434, 435**
pacientes geriátricos e, 601-602
Zidovudina, 616-617
Zimelidina, 566
Ziprasidona. *Ver também*
Antipsicóticos atípicos
custo da, **668-669**
dosagens da, 234-236
efeitos colaterais da, 234-235, 529
estrutura química da, **190-192**
farmacocinética da, 233-234
gravidez e, **576-577**
indicações para, 233-235
tranquilização rápida e, **528**, 529
Zolpidem. *Ver também* Sedativo-hipnóticos
benzodiazepínicos comparados com, 433-434
dependência e, 434-436
distúrbios pulmonares e, 623, 625
dosagem do, **444**
eficácia do, 420-421, 425, 427-429, 448-449
estrutura química do, **434, 435**
pacientes geriátricos e, 601-602
Zonisamida, 340-342
Zopiclone, 434-436
Zotepina, 262-263