

Vortioxetina 20 mg/dia: relação dose-resposta em pacientes com depressão

Pág. 4

Eletroconvulsoterapia pode ser superior à quetamina para o tratamento da depressão maior

Pág. 8

Ações da pregabalina, adesão e dose terapêutica

Pág. 12

Venlafaxina XR em pacientes com depressão

Pág. 17

Dormir pouco pode estar associado a múltiplas doenças crônicas

Pág. 22





Sumário

Vortioxetina 20 mg/dia: relação dose-resposta em pacientes com depressão

Pág. 4

Eletroconvulsoterapia pode ser superior à quetamina para o tratamento da depressão maior

Pág. 8

Ações da pregabalina, adesão e dose terapêutica

Pág. 12

Venlafaxina XR em pacientes com depressão

Pág. 17

Dormir pouco pode estar associado a múltiplas doenças crônicas

Pág. 22

Equipe editorial

Editores fundadores:

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann
Michel Haddad

Editora técnico-científica:

Naielly Rodrigues da Silva

Jornalista responsável:

Pedro S. Erramouspe

Desenho editorial:

Iuri Augusto

Revisão:

Glair Picolo Coimbra
Ricardo Pereira

Publicação destinada à classe médica.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

Produção editorial:

Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

Periodicidade:

Bimestral

Tiragem: 1.000

©2023 EUROPA PRESS

CNPJ: 04.629.455/0001-21
Rua Alcides Ricardini Neves, nº 12,
Conjs. 1111/1112 - CEP: 04575-050
Brooklin - São Paulo - SP
europapress.brasil@europapress.com.br
Tel. 55 11 5506 7006

*Os artigos assinados são de inteira
responsabilidade dos autores e não refletem,
necessariamente, a opinião da BIPP.*

Editorial

O campo das neurociências e da psicofarmacologia tem se expandido consideravelmente nos últimos anos. Com o aprimoramento e o desenvolvimento de tecnologias, inúmeras descobertas e avanços significativos foram realizados. Espera-se, então, muito mais do nosso campo de saber, visto que ainda há muito a ser aprendido acerca das doenças psiquiátricas.

A Revista *BIPPzine* tem o orgulho de inaugurar uma nova forma de aprendizado e de compartilhamento de conhecimento. Estamos comprometidos em fornecer um serviço de alta qualidade que abranja os mais recentes avanços científicos e clínicos, democratizando o ensino e facilitando o acesso à informação.

Publicaremos artigos de alta qualidade, com informações e dados precisos sobre temas de psiquiatria, neurologia, geriatria, psicologia e psicofarmacologia. Além disso, abordaremos questões éticas e legais relacionadas à área. Estamos empenhados em fornecer conteúdos relevantes e atuais que atendam às necessidades de clínicos, pesquisadores, estudantes e demais profissionais interessados.

A partir das próximas edições, contaremos com a colaboração de professores do BIPP. Este será um espaço para valorização dos nossos cientistas e educadores brasileiros!

Por meio de toda nossa paixão, dedicação e esforço, pretendemos continuar servindo à comunidade BIPPer e estamos ansiosos por este novo capítulo que se abre com a Revista *BIPPzine*.

Luiz Dieckmann e Michel Haddad

Editores





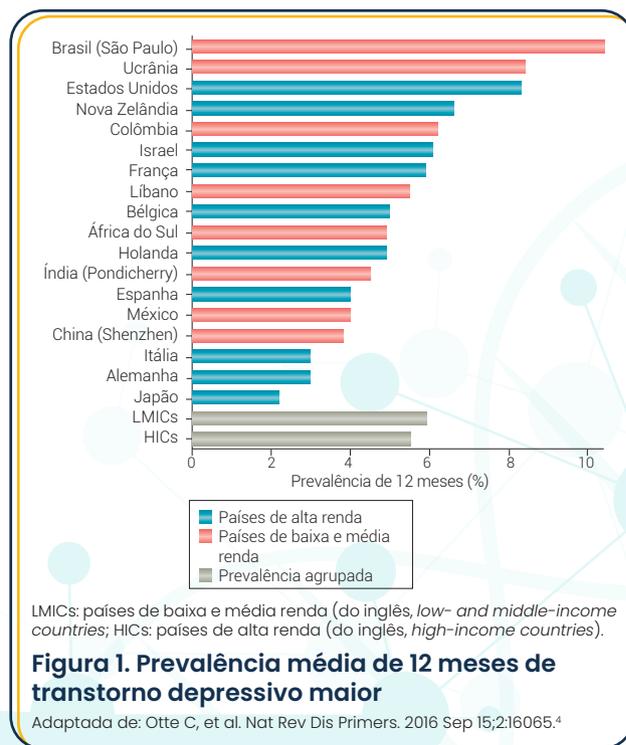
Vortioxetina 20 mg/dia: relação dose-resposta em pacientes com depressão

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença que afeta a forma como as pessoas se sentem, pensam e se comportam, causando sentimentos persistentes de tristeza e perda de interesse em atividades anteriormente apreciadas. Apesar de uma variedade de opções de tratamento farmacológico e não farmacológico, ainda há espaço para melhorias no tratamento da depressão em termos de eficácia e tolerabilidade. Um antidepressivo disponível é a vortioxetina.¹⁻⁴

Supõe-se que a ação antidepressiva da vortioxetina esteja relacionada a uma modulação direta da atividade de diversos receptores serotoninérgicos e inibição do transportador de serotonina. O mecanismo de ação não é totalmente compreendido, mas é considerado novo. A vortioxetina foi colocada na categoria de “outros” antidepressivos (multimodal) e pode, portanto, fornecer uma alternativa aos medicamentos antidepressivos existentes.²⁻⁴

A depressão maior frequentemente não é reconhecida e tratada e pode gerar consequências trágicas, como suicídio e relacionamentos interpessoais prejudicados no trabalho e na vida pessoal. Algumas pessoas podem experimentar

apenas um único episódio depressivo em suas vidas, mas mais frequentemente uma pessoa pode ter vários episódios.¹ A depressão tem alta prevalência no Brasil, como mostra a **figura 1**.⁴



Múltiplos fatores contribuem para o desenvolvimento da depressão. Essa condição tem sido associada a uma combinação de fatores genéticos, ambientais, biológicos e fisiológicos. Homens e mulheres experimentam os sintomas da depressão de forma diferente. As mulheres são 70% mais propensas a sofrer de TDM do que os homens e tendem a ter sentimento de culpa, tristeza e inutilidade, enquanto os homens tendem a ficar irritados, cansados, têm dificuldade para dormir e perdem o interesse em atividades outrora prazerosas.¹⁻⁴

DOSAGEM E PAPEL DA VORTIOXETINA NOS QUADROS DE DEPRESSÃO

Supõe-se que a vortioxetina funcione por meio do bloqueio da recaptação da serotonina; no entanto, a vortioxetina é farmacologicamente diferente de outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) porque também funciona por modulação direta de vários receptores de serotonina. A terapia crônica com antidepressivos aprovados precocemente causa uma dessensibilização da 5-hidroxitriptamina (5-HT_{1A}) no neurônio pré-sináptico, criando assim um ciclo de *feedback* negativo e possivelmente corroborando seus efeitos antidepressivos. A vortioxetina é um agonista de 5-HT_{1A} no neurônio pré-sináptico que pode acelerar os efeitos antidepressivos e incorporar o bloqueio do transportador de serotonina (SERT).^{1,5,6} A estrutura química da vortioxetina é mostrada na **figura 2**.¹

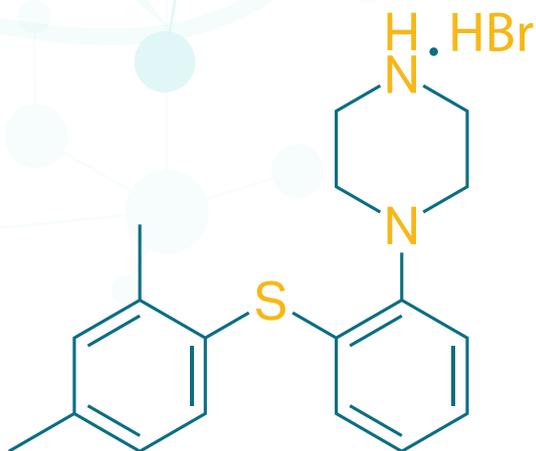


Figura 2. Estrutura química da vortioxetina

Adaptada de: D'Agostino A, et al. P T. 2015 Jan;40(1):36-40.¹

De acordo com revisão da Cochrane, a vortioxetina pode ser mais eficaz do que o placebo em três resultados de eficácia: resposta (Mantel-Haenszel RR 1,35, IC de 95%, 1,22 a 1,49; 14 estudos, 6.220 participantes), remissão (RR 1,32, IC de 95%, 1,15 a 1,53; 14 estudos, 6.220 participantes) e sintomas depressivos medidos pela Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) (faixa de pontuação: 0 a 34; pontuação mais alta significa pior resultado: MD -2,94, IC de 95% -4,07 a -1,80; 14 estudos, 5.566 participantes).²

A absorção e o metabolismo da vortioxetina são mostrados na **figura 3**.

Biodisponibilidade oral	75%
Tempo para atingir a concentração plasmática máxima	7-11 horas
Via metabólica	CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, e CYP2B6, com conjugação de ácido glicurônico subsequente
Meia-vida	Aproximadamente 66 horas
Ligação proteica	98%
Eliminação	Aproximadamente 59% na urina e 26% nas fezes

Figura 3. Características farmacocinéticas da vortioxetina

Adaptada de: D'Agostino A, et al. P T. 2015 Jan;40(1):36-40.¹

A vortioxetina é aprovada para TDM em adultos com uma dose inicial de 10 mg por dia e pode ser aumentada para 20 mg por dia. Os prescritores podem considerar 5 mg por dia para pacientes que não toleram doses mais altas. A vortioxetina pode ser descontinuada abruptamente, mas uma redução para 10 mg por dia é recomendada para pacientes que tomam 15 mg por dia ou mais por uma semana antes da descontinuação completa.^{1,7,8}

Os ensaios clínicos demonstraram que a vortioxetina é eficaz e bem tolerada no tratamento de sintomas depressivos em pacientes com TDM ao longo da faixa de dose terapêutica aprovada, de 5 a 20 mg/dia. É importante ressaltar que a vortioxetina também é um dos poucos antidepressivos com relação dose-resposta comprovada para resultados relacionados à depressão. Isso permite que os prescritores elevem a dose de vortioxetina para otimizar a resposta clínica com o tratamento em andamento, em vez de trocar o medicamento.⁶⁻⁹

Há diferenças sutis e importantes na posologia de vortioxetina em todo o mundo. Nos EUA, a dose inicial recomendada é de 10 mg/dia em pacientes adultos (incluindo idades ≥ 65 anos), com afirmação em bula de que a dose de vortioxetina deve ser elevada para 20 mg/dia conforme tolerada. Na União Europeia (UE), a bula afirma que a dose inicial e recomendada de vortioxetina em adultos com idade < 65 anos é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual do paciente, a dose de vortioxetina pode ser elevada para um máximo de 20 mg, ou reduzida para um mínimo de 5 mg uma vez ao dia.⁹

Em pacientes com idade ≥ 65 anos, a dose inicial e recomendada de vortioxetina é de 5 mg/dia. A bula do produto aprovada e as recomendações de dose, na maioria dos demais países, seguem amplamente a bula da UE. Em 2019, vortioxetina foi aprovada no Japão após a conclusão de um programa local específico de estudos randomizados controlados usando doses fixas de 5, 10 e 20 mg/dia.⁹

Essas diferenças na posologia podem parecer pequenas, mas parecem ter grande impacto nas doses prescritas de vortioxetina na prática clínica. Nos EUA, 50% das prescrições atuais de vortioxetina são de 20 mg/dia; em comparação, essa dose é responsável por apenas 19% das prescrições de vortioxetina no restante do mundo. Embora essa flexibilidade ofereça aos médicos a oportunidade de individualizar a dose de vortioxetina e equilibrar efetivamente o manejo de sintomas depressivos e tolerabilidade, é importante garantir que os pacientes recebam o máximo benefício do tratamento. Sabe-se que a dose subterapêutica de antidepressivos contribui para a retirada precoce do tratamento em pacientes com TDM.^{8,9}

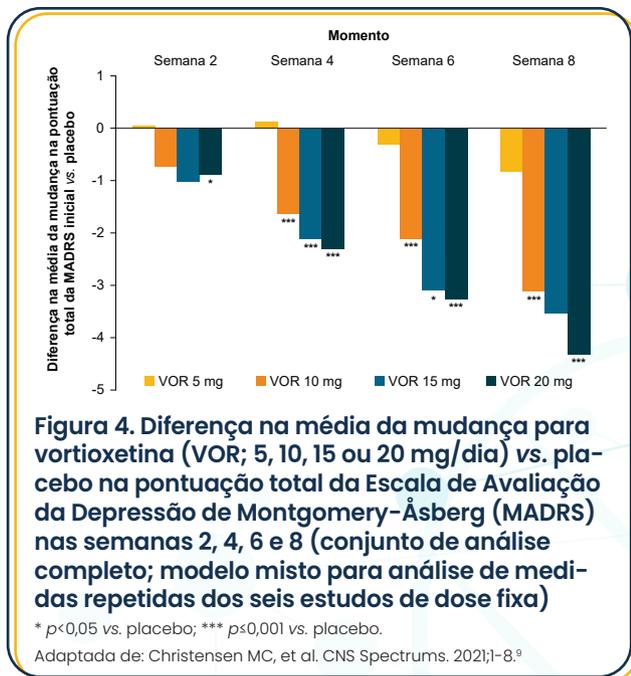
Um estudo recente avaliou a eficácia e a tolerabilidade da vortioxetina, bem como o momento ideal para ajuste de dose em pacientes com TDM. Essa revisão de seis estudos randomizados com dose fixa de 5 a 20 mg/dia de vortioxetina utilizou escalas de avaliação da depressão durante um período de tratamento com duração de oito semanas. No total, 3.032 pacientes foram incluídos na análise de eficácia.⁹

Principais achados

- Esse estudo confirmou uma relação dose-resposta clara do uso de vortioxetina em termos de melhora na pontuação total da MADRS (Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg).⁹
- Diferenças relevantes em relação ao placebo foram observadas para a vortioxetina 20 mg/dia a partir da semana 2; a vortioxetina 10 mg não se destacou em relação ao placebo até a semana 4.⁹
- Na semana 8, a média da mudança na pontuação total da MADRS inicial foi significativamente maior para a vortioxetina 20 mg/dia *versus* 10 mg/dia (diferença de 1,03 ponto; $p < 0,05$).⁹

Nos estudos de dose fixa, uma relação clara de dose-resposta para a vortioxetina foi observada em todos os pontos de tempo pós-basais avaliados. **(Figura 4)** Diferenças significativas nas médias da mudança da linha de base na pontuação total da MADRS entre vortioxetina 20 mg/dia e placebo foram observadas a partir da semana 2 ($p < 0,05$ vs. placebo na semana 2 e $p < 0,001$ vs. placebo nas semanas 4, 6 e 8). Uma diferença estatisticamente significativa, em relação ao placebo, foi observada para vortioxetina 10 mg/dia (3,11, $p < 0,001$) e 20 mg/dia (4,32, $p < 0,001$) para a média na mudança na pontuação total da MADRS após 8 semanas de tratamento. A média da mudança na pontuação total da MADRS inicial, após 8 semanas de tratamento, foi significativamente maior para a vortioxetina 20 mg/dia, em comparação com a vortioxetina 10 mg/dia (diferença, -1,03; $p < 0,05$).⁹

Diferenças significativas na média da mudança entre vortioxetina 20 mg/dia e placebo foram observadas para as pontuações dos itens individuais da MADRS, como tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interior e pensamentos pessimistas, a partir da semana 2.⁹



Achados semelhantes foram observados sobre a pontuação total da CGI-S (Impressão Clínica Global – Gravidade). Diferenças estatisticamente significativas *versus* placebo para mudança na pontuação total de CGI-S inicial após oito semanas de tratamento foram demonstradas com vortioxetina 10 mg ($-0,35$, $p=0,003$) e vortioxetina 20 mg ($-0,51$, $p<0,001$).⁹

A incidência de eventos adversos não aumentou em pacientes que receberam vortioxetina 20 mg/dia *versus* 10 mg/dia. Nos estudos de dose flexível, a dose foi aumentada para 20 mg/dia após uma semana em 48% dos pacientes; a dose final foi de 20 mg/dia em 64,3% dos pacientes.⁹

Conclusões e relevância científica

Nos estudos de dose flexível, aumentos de dose tendiam a ocorrer logo após o início do tratamento, e reduções subsequentes foram incomuns. Na análise conjunta dos estudos randomizados de dose flexível, a dose de vortioxetina foi aumentada para 20 mg/dia na semana 1 em 48,0% dos pacientes, e 64,3% recebiam vortioxetina 20 mg/dia como dose final (semana 8 ou descontinuação). Dos pacientes que tiveram a dose de vortioxetina aumentada para 20 mg/dia, 9,3% tiveram a dose posteriormente diminuída para 10 mg/dia.⁹

Esse estudo confirma a eficácia e a tolerabilidade da vortioxetina em pacientes com TDM

e, pela primeira vez, demonstra que a vortioxetina 20 mg/dia é estatística e clinicamente mais eficaz do que a vortioxetina 10 mg/dia no tratamento dos sintomas do TDM.⁹

Após uma semana do início do tratamento com vortioxetina 10 mg/dia, incidência semelhante de eventos adversos foi observada entre pacientes tratados com vortioxetina 10 mg/dia e 20 mg/dia nas semanas subsequentes, justificando o uso precoce da dose de 20 mg/dia na prática clínica.⁹

Em estudos clínicos randomizados de dose flexível, com vortioxetina 10 mg/dia por uma semana e ajuste posterior para até 20 mg/dia, com base no julgamento clínico do investigador, quase metade de todos os pacientes teve sua dose elevada para 20 mg/dia após uma semana, e dois terços dos pacientes receberam vortioxetina 20 mg/dia como dose final, justificando ainda mais a eficácia, a tolerabilidade e a utilidade clínica da dose mais alta de vortioxetina.⁹

Referências

1. D'Agostino A, English CD, Rey JA. Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant. *PT*. 2015 Jan;40(1):36-40.
2. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 5;7(7):CD011520.
3. Chand SP, Arif H. Depression. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>. Acesso em: 13 nov. 2022.
4. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 15;2:16065.
5. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2014 Jan;68(1):60-82.
6. Sowa-Kućma M, Pańcyszyn-Trzewik P, Misztak P, Jaeschke RR, Sendek K, Styczeń K, et al. Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacol Rep*. 2017 Aug;69(4):595-601.
7. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov*. 2019 Jan;14(1):81-89.
8. Papalexli E, Galanopoulos A, Kontis D, Markopoulou M, Balta G, Karavelas E, et al. Real-world effectiveness of vortioxetine in outpatients with major depressive disorder: functioning and dose effects. *BMC Psychiatry*. 2022 Aug 12;22(1):548.
9. Christensen MC, McIntyre RS, Florea I, Loft H, Fagiolini A. Vortioxetina 20 mg/dia em pacientes com transtorno depressivo maior: análise atualizada de eficácia, segurança e momento ideal para ajuste de dose. *CNS Spectrums*. 2021;1-8. <https://doi.org/10.1017/S1092852921000936>.



Eletoconvulsoterapia pode ser superior à quetamina para o tratamento da depressão maior

O transtorno depressivo maior (TDM) está entre os transtornos psiquiátricos mais prevalentes em todo o mundo e é uma das principais causas de morbidade e perda de produtividade. Um grande estudo prospectivo multicêntrico mostrou que apenas 28% dos pacientes apresentam remissão após a monoterapia com um inibidor de recaptção de serotonina. Além disso, as taxas de remissão após o uso de antidepressivos diminuem com cada falha sucessiva do tratamento, de modo que após 12 meses de acompanhamento e até quatro tentativas de controle dos sintomas com medicamentos diferentes, apenas 60% dos pacientes com TDM apresentam remissão.^{1,2}

O fracasso dos medicamentos moduladores das monoaminas em tratar com sucesso uma porcentagem significativa de casos de TDM desafia a concepção tradicional dessa condição como um estado de deficiência de monoaminas. Assim, e à luz dos modelos de neurocircuitos do cérebro, nos últimos anos houve aumento nos avanços na tecnologia que permitem vários meios de modular a atividade em estruturas-chave do cérebro, com interesse no potencial terapêutico da neuromodulação para transtornos de humor difíceis de tratar.¹

Atualmente, existem dois tratamentos principais para combater a depressão, antidepressivos e psicoterapia, enquanto uma terceira abordagem, a eletroconvulsoterapia (ECT), é considerada uma terapia de segunda ou terceira linha, geralmente utilizada nos casos em que a medicação e a psicoterapia falharam. No entanto, a maioria dos pacientes resistentes aos antidepressivos ou à psicoterapia apresentou melhora após a introdução da ECT. Em outras palavras, a ECT pode ter um efeito maior do que os dois métodos usados rotineiramente no combate à depressão. Além disso, a taxa de falha na medicação ou na psicoterapia é alta e consistente. Portanto, mais conhecimento sobre como tratar pacientes resistentes a esses tratamentos é urgentemente necessário.²

Quais são as opções de neuromodulação para a depressão maior?

A neuromodulação pode ser não invasiva ou invasiva, com base na medida em que a tecnologia interage diretamente com o cérebro. **(Figura 1)** As opções não invasivas incluem terapia eletroconvulsiva, estimulação magnética transcraniana e estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS). Opções invasivas incluem estimulação do nervo vago e estimulação cerebral profunda (DBS).¹

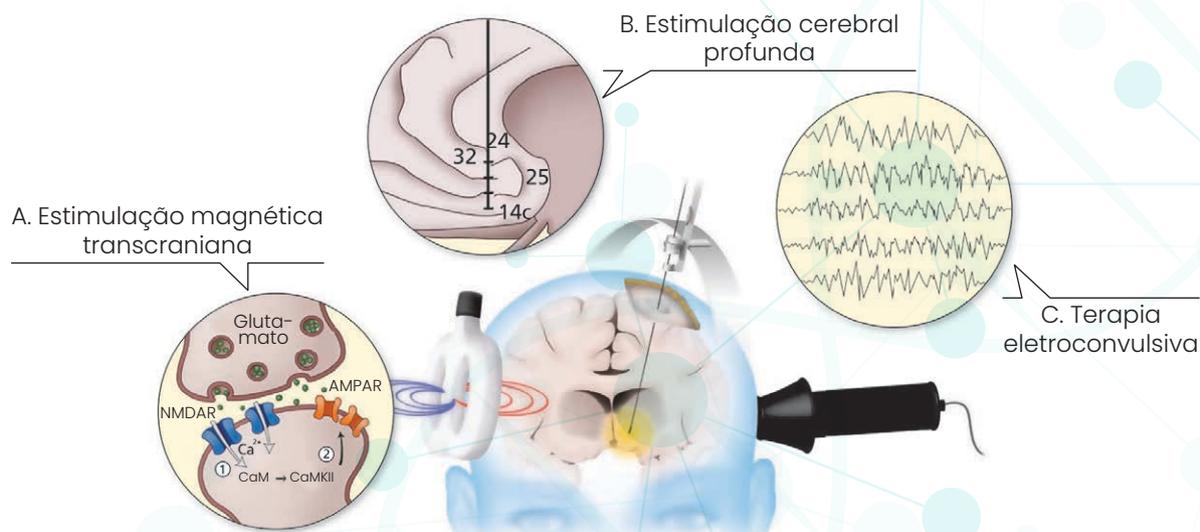


Figura 1. (A) Acredita-se que a estimulação magnética transcraniana produza mudanças duradouras na força sináptica por meio dos mecanismos dependentes do receptor NMDA de potencialização e depressão de longo prazo. A estimulação simultânea de neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos fortalece ou enfraquece a conexão sináptica, dependendo da frequência e do padrão de estimulação. Quando aplicada em áreas do córtex pré-frontal que são hipoativas na depressão, a estimulação magnética transcraniana repetitiva aumenta gradualmente sua atividade, aliviando assim a doença. **(B)** Com estimulação cerebral profunda, eletrodos são inseridos sob orientação estereotáxica em regiões do cérebro que se acredita conduzirem pensamentos e comportamentos desadaptativos. A eletricidade constante, fornecida por um gerador de pulso implantado, interrompe a atividade neural tanto em locais (ou seja, no alvo) quanto em estruturas remotas, mas conectadas, compreendendo um “circuito de humor”. **(C)** A terapia eletroconvulsiva induz a atividade ictal, conforme demonstrado pelo registro eletroencefalográfico

Adaptada de: Lipsman N, et al. CMAJ. 2014 Jan 7; 186(1):33-9.¹

Importância da ECT no controle da depressão

A eletroconvulsoterapia (ECT) é a modalidade neuromoduladora mais antiga ainda usada para tratar o TDM. Sem dúvida, continua sendo o padrão-ouro com o qual outros tratamentos antidepressivos são comparados, mas é subutilizada. A ECT envolve a administração de uma corrente elétrica ao cérebro através do couro cabeludo para induzir uma convulsão enquanto o paciente está em estado de anestesia geral.¹ Embora introduzida pela primeira vez há quase 1 século, a ECT é reservada como o último recurso no tratamento de transtornos mentais graves, como depressão ou transtorno bipolar. A razão para essa diferença entre ECT e outros tratamentos é, em parte, devido ao seu procedimento ligado ao estigma e efeitos colaterais. No entanto, quando a anestesia é aplicada e os aparelhos são aprimorados, os resultados da ECT são encorajadores.²

Para o TDM grave, a ECT é um dos tratamentos mais eficazes, trazendo benefícios de resposta relativamente alta e taxas de remissão rápida (por exemplo, aproximadamente três a quatro semanas) em comparação com outros antidepressivos. Apesar da alta eficácia da ECT, a remissão prolongada é incerta e ameaçada principalmente pela falta de cuidados continuados. Para proteger contra a recaída após uma ECT de fase aguda, duas estratégias principais são recomendadas: aumentar a ECT com farmacoterapia durante a fase aguda ou continuar o curso de tratamento além da resposta inicial com apenas um desses tratamentos.³

A ECT pode diminuir a taxa metabólica cerebral bilateralmente no lobo frontal superior (córtex pré-frontal dorsolateral, córtex pré-frontal medial), regiões parietais e lobos temporais mediais. Por outro lado, estudos sugerem haver alterações pré-frontais precoces com

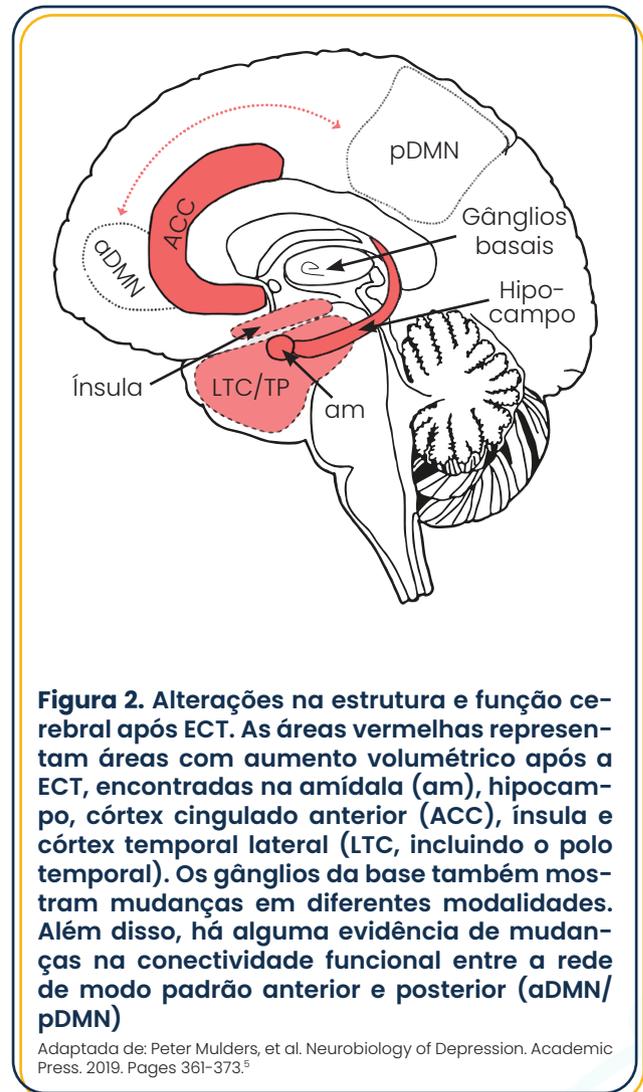
psicoterapia e respostas diferenciais ao longo da terapia. Por exemplo, tanto o hipocampo quanto o cíngulo médio exibem atividade aumentada após a psicoterapia, enquanto a atividade diminui nos córtices frontal orbital e frontal medial. Tais mudanças nas áreas reguladoras do humor do cérebro potencializam as mudanças de pensamento e comportamento associadas às técnicas psicoterapêuticas. Foi levantada a hipótese de que a ECT pode funcionar de “baixo para cima”, enquanto a psicoterapia pode funcionar de “cima para baixo”.³

No entanto, o exato mecanismo de ação da ECT permanece pouco compreendido. As hipóteses variam desde o envolvimento da ECT no direcionamento de neurotransmissores e desregulação neuroendócrina, efeitos anti-convulsivantes GABAérgicos e envolvimento no nível molecular. Como a ECT desencadeia uma convulsão generalizada, existem alterações biológicas que não podem ser atribuídas a um mecanismo de ação singular. A representação de mudanças na estrutura e função do cérebro com o uso de ECT é mostrada na **figura 2**.^{4,5}

Metanálises comparando a ECT à medicação antidepressiva descobriram que a terapia eletroconvulsiva é superior à medicação na redução dos sintomas depressivos (tamanho do efeito 0,80, IC de 95%: 0,29–1,29) e na obtenção de uma resposta antidepressiva, definida como uma redução de 50% ou mais nas pontuações dos pacientes na escala de Avaliação de Hamilton para Depressão em comparação com a linha de base (*odds ratio* [OR] 3,72, IC de 95%: 2,60–5,32). Tradicionalmente, pensava-se que o subtipo melancólico do TDM era o mais responsivo à ECT, embora estudos recentes tenham sugerido que a terapia eletroconvulsiva pode produzir uma resposta antidepressiva em vários subtipos de episódios depressivos maiores.¹

Uma revisão sistemática de dados sobre o uso combinado de psicoterapia com ECT para o tratamento de pacientes com TDM grave mostrou que, embora as pesquisas nas últimas sete décadas documentando o uso combinado de ECT e psicoterapia sejam limitadas, as evidências disponíveis sugerem que testar essa combinação é promissor e pode conferir resultados funcionais positivos adicionais. Essa revisão apoiou a necessidade de futuras

investigações de ECT combinada e psicoterapia em estudos clínicos bem planejados e controlados.³



Revisão sistemática e metanálise publicada pela revista *JAMA Psychiatry*, em outubro de 2022,⁶ teve como objetivo responder à seguinte pergunta: a quetamina (cetamina) é tão eficaz quanto a eletroconvulsoterapia (ECT) em pacientes com depressão maior? A revisão sistemática e metanálise de seis estudos sugere que a ECT pode ser superior à quetamina na melhora da gravidade da depressão. Os resultados também sugerem que a quetamina e a ECT têm perfis únicos de efeitos adversos. Os estudos revisados totalizaram 340 pacientes, sendo 162 tratados com ECT e 178 tratados com quetamina. A idade média dos participantes variou de 37 a 52 anos.⁶

Principais achados

A ECT foi superior à quetamina em diferentes medidas de sintomas depressivos.

- A diferença das médias padronizadas foi de -0,59 (intervalo de confiança [IC] de 95%: -0,85 a -0,33) na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg, de -0,83 (IC de 95%: -1,22 a -0,44) na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton e de -0,86 (IC de 95%: -1,50 a -0,22) no Inventário de Depressão de Beck.⁶
- A diferença geral dos dados agrupados de sintomas de depressão para ECT *versus* quetamina foi de -0,69 (IC de 95%: -0,89 a -0,48), sugerindo uma vantagem de eficácia para a ECT em comparação com a quetamina no tratamento da depressão.⁶
- ECT e quetamina apresentaram perfis únicos de efeitos adversos. Com a quetamina, houve menor risco de dor de cabeça e dores musculares, mas maior risco de sintomas transitórios dissociativos ou de despersonalização. Com a ECT, por sua vez, houve menor risco de visão turva, vertigem e diplopia/nistagmo. Apenas um estudo relatou tentativas de suicídio e mortes por suicídio, para as quais não houve diferença marcante entre os grupos ECT e quetamina.⁶

Conclusões e relevância científica

A terapia eletroconvulsiva pode ser o método de neuroestimulação mais antigo e ainda amplamente utilizado, mas só muito recentemente foi o foco de muitos grupos de pesquisa em neuroimagem em todo o mundo. Seus fortes efeitos antidepressivos justificam os esforços empreendidos para desvendar seus mecanismos de ação. Embora as mudanças ocorram em todo o cérebro em resposta à ECT, há várias regiões que estão mais implicadas do que outras.⁵

Infelizmente, o estigma em torno da ECT pode limitar seu uso. Alguns prescritores ainda podem ter a impressão de que a ECT deve ser deixada como último recurso para o tratamento da depressão, embora a literatura indique

que o benefício da ECT é maior naqueles que tiveram menos tentativas de medicamentos.⁴

No contexto da depressão grave, a ECT deve ser considerada se os sintomas de depressão forem gravemente debilitantes, independentemente do número de tentativas de medicação tentadas. Além disso, a ECT também deve ser considerada como uma intervenção precoce na depressão psicótica, na qual sua eficácia está bem documentada e em casos psiquiátricos de emergência (por exemplo, tendências suicidas, catatonia grave e síndrome neuroléptica maligna). Talvez o mais importante, a ECT demonstrou ter um robusto efeito antissuicida.⁴

Com relação ao recente estudo sobre o uso de ECT *versus* quetamina, apesar da aparente superioridade da ECT, os pesquisadores alertam de que, embora a ECT possa ser mais eficaz do que a quetamina na fase aguda da depressão, as opções de tratamento devem ser individualizadas e centradas no paciente, considerando diferentes perfis de efeitos adversos e preferências do paciente.⁶

Referências

1. Lipsman N, Sankar T, Downar J, Kennedy SH, Lozano AM, Giacobbe P. Neuromodulation for treatment-refractory major depressive disorder. *CMAJ*. 2014 Jan 7; 186(1):33-9.
2. Li M, Yao X, Sun L, Zhao L, Xu W, Zhao H, Zhao F, et al. Effects of Electroconvulsive Therapy on Depression and Its Potential Mechanism. *Front Psychol*. 2020 Feb 20;11:80.
3. McClintock SM, Brandon AR, Husain MM, Jarrett RB. A systematic review of the combined use of electroconvulsive therapy and psychotherapy for depression. *J ECT*. 2011 Sep;27(3):236-43.
4. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Sep;41(3):341-353.
5. Peter Mulders, Stevie Jaarsveld, Indira Tendolkar, Philip van Eijndhoven, Chapter 32 - Electroconvulsive Therapy for Depression: Neurobiological Mechanisms. Editor(s): João Quevedo, André F. Carvalho, Carlos A. Zarate, *Neurobiology of Depression*. Academic Press, 2019. Pages 361-373. ISBN 9780128133330.
6. Rhee TG, Shim SR, Forester BP, Nierenberg AA, McIntyre RS, Papakostas GI, et al. Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022 Oct 19. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3352. Epub ahead of print. PMID: 36260324.



Ações da pregabalina, adesão e dose terapêutica

Com mecanismo de ação anticonvulsivante gabapentinoide sobre os canais de cálcio dependentes de voltagem, a pregabalina proporciona efeito analgésico e ansiolítico, sendo indicada para tratamento da dor neuropática, fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG).¹⁻⁴ No controle do TAG, a pregabalina se destaca.⁴⁻⁶ Uma revisão sistemática e metanálise de Generoso *et al.*⁵ concluiu que a pregabalina apresenta resposta clínica comparável à dos benzodiazepínicos, com menores taxas de abandono. Na dor neuropática, a pregabalina é indicada como primeira linha de tratamento.⁷ Entretanto, pesquisas epidemiológicas mostraram que muitos pacientes com dor neuropática não recebem o tratamento adequado para a dor.⁸ Isso pode ocorrer devido à falta de acurácia diagnóstica e ao uso de medicamentos relativamente ineficazes, mas também ao conhecimento insuficiente sobre medicamentos eficazes e seu uso adequado na prática clínica.⁸

A pregabalina é estruturalmente semelhante ao neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA). Foi modificada para ser um análogo lipofílico para aumentar a difusão através da barreira hematoencefálica. No entanto, a pregabalina não se liga diretamente aos receptores GABA-A ou GABA-B. Além disso, não é metabolizada em um agonista do receptor GABA.³

Em modelos animais, a pregabalina liga-se a canais de cálcio controlados por voltagem pré-sinápticos na subunidade alfa-2-delta em tecidos do sistema nervoso central. A ligação na subunidade alfa-2-delta diminui o influxo de cálcio induzido pela despolarização nos neurônios e reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios. Essa ação pode explicar os efeitos anticonvulsivantes e analgésicos da pregabalina. A pregabalina não tem atividade conhecida nos canais de sódio, receptores de dopamina e receptores de serotonina.³

A pregabalina é administrada por via oral e está disponível em cápsulas ou soluções orais. Após a administração oral, a pregabalina atinge o pico de concentração plasmática em 1,5 hora e atinge o estado estacionário em 24 a 48 horas. Sua absorção é independente da dose. Ela atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Os seres humanos não podem metabolizar significativamente a pregabalina. Sua eliminação é principalmente como fármaco inalterado (menos de 2% metabolizado) por excreção renal. Em pacientes com função renal normal, a meia-vida de eliminação média é de 6,3 horas. Os pesquisadores estudaram a pregabalina em dosagens de até 600 mg por dia.³

Propriedades

Propriedades farmacológicas:

- Alta afinidade para o local de ligação alfa-2-delta em canais de cálcio dependentes de voltagem no SNC
- Sem efeito nos mecanismos GABAérgicos
- Atividade anticonvulsiva consistente e potente em uma variedade de modelos animais
- Maior afinidade de ligação/maior potência em modelos animais do que GBP

Propriedades farmacocinéticas:

- Absorção rápida ($T_{máx} \leq 1$ h) e extensa com estado estacionário em 24–48 h
- $C_{máx}$ linear proporcional à dose e AUC na faixa de dose 150–600 mg/dia
- Curvas tempo-concentração semelhantes para regimes de dose diária de duas e três vezes
- Ausência de ligação a proteínas
- Metabolismo insignificante
- Excreção renal (98% inalterada)
- Atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica

Relevância clínica potencial

Mecanismo de ação recentemente elucidado – pode ser eficaz em pacientes refratários a outras DAEs

Sem toxicidade retinal ou do nervo óptico

Correlaciona-se com alta eficácia clínica

Maior eficácia clínica do que GBP

Início de ação já na semana 1

Ajuste rápido da dose

Níveis previsíveis e dose-resposta

Eficácia semelhante de regimes de dose diária de duas e três vezes

Sem interações medicamentosas

Sem interações medicamentosas

Ajuste de dose na insuficiência renal

Sem efeitos hepáticos

Acesso ao local de ação do SNC

GBP: gabapentina; $C_{máx}$: concentração plasmática máxima; AUC: área sob o tempo de concentração plasmática; SNC: sistema nervoso central; DAEs: drogas antiepilépticas.

Figura 1. Perfis farmacológicos e farmacocinéticos da pregabalina e seu possível significado clínico

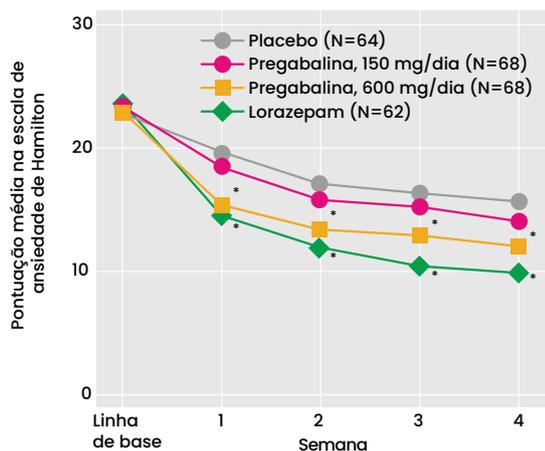
Adaptada de: Ben-Menachem E. Epilepsia. 2004;45 Suppl 6:13–8.⁹

Os perfis farmacológicos e farmacocinéticos da pregabalina fornecem uma base para seu uso na prática clínica, como mostra a **figura 1**.⁹

Um estudo duplo-cego, realizado em 276 pacientes com TAG que receberam pregabalina (150 mg/dia ou 600 mg/dia), lorazepam (6 mg/dia) ou placebo, mostrou que menos pacientes que receberam lorazepam (59%, N=40 de 68) completaram o estudo em comparação com aqueles que receberam placebo (73%, N=50 de 69), 600 mg/dia de pregabalina (71%, N=50 de 70), ou 150 mg/dia ou pregabalina (90%, N=62 de 69). As reduções médias na pontuação total da escala de ansiedade de Hamilton nos pacientes que receberam 150 mg/dia de pregabalina (-9,2), 600 mg/dia de pregabalina (-10,3) e lorazepam (-12,0) foram significativamente maiores em comparação à diminuição daqueles que receberam placebo (-6,8). (**Figura 2**) Já na observação da semana 1, a pregabalina reduziu significativamente a pontuação total da escala de ansiedade de Hamilton em comparação com o placebo. Os eventos adversos mais frequentes relatados em pacientes que receberam pregabalina e

lorazepam foram sonolência e tontura. Esses resultados indicam que a pregabalina é um tratamento eficaz, de ação rápida e seguro para o TAG, sem apresentar os sintomas de abstinência associados aos benzodiazepínicos.⁴

Embora numerosos agentes de várias classes de medicamentos estejam disponíveis para tratar o TAG, até 50% dos pacientes apresentam resposta inadequada, constituindo um importante desafio clínico. Diante disso, novas alternativas farmacológicas precisam ser mais estudadas visando a melhora clínica e melhor qualidade de vida aos pacientes. Nesse sentido, uma revisão sistemática avaliou a eficácia da pregabalina em comparação com o placebo na melhora dos sintomas de ansiedade em pacientes com TAG. Essa revisão incluiu oito estudos clínicos randomizados (n=2.299), comparando o uso de pregabalina em diferentes dosagens e placebo, e mostrou que a pregabalina foi superior ao placebo para a melhora dos sintomas de TAG, com taxa de abandono não sendo significativamente maior do que a dos grupos placebo.⁵



*Melhora significativamente maior do que a observada em pacientes que receberam placebo ($p < 0,01$).

Figura 2. Mudança nas pontuações da escala de ansiedade de Hamilton em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada designados aleatoriamente para receber 4 semanas de pregabalina (150 ou 600 mg/dia), lorazepam (6 mg/dia) ou placebo

Adaptada de: Pande AC, et al. Am J Psychiatry. 2003 Mar;160(3):533-40.⁴

Doses recomendadas

- Tratamento da Dor Neuropática Associada à Neuropatia Periférica Diabética:** A dose terapêutica máxima recomendada é de 300 mg/dia. A dose inicial sugerida é de 50 mg três vezes ao dia. A dose pode ser aumentada até 300 mg/dia uma semana após o início do tratamento.¹⁻³
- Tratamento da Dor Neuropática Associada à Lesão Medular:** A dose terapêutica recomendada é de 150 mg a 600 mg por dia. A dose inicial recomendada é de 75 mg duas vezes por dia. A dose pode ser aumentada para 150 mg duas vezes por dia dentro de uma semana após o início do tratamento. Em pacientes com alívio da dor abaixo do ideal após 2 a 3 semanas de tratamento com 150 mg duas vezes ao dia, podem ter suas doses aumentadas até 300 mg duas vezes ao dia. Na lesão medular, a melhora da dor pode ser observada já uma semana após o início do tratamento. No entanto, para avaliar a eficácia da pregabalina, recomenda-se tentar a medicação por 4 a 6 semanas se tolerada pelo paciente.¹⁻³
- Manejo da Neuralgia Pós-herpética:** A dose terapêutica recomendada é de 150 mg a 300 mg por dia, dividida em doses duas ou três vezes ao dia. A dose inicial recomendada é de 75 mg duas vezes por dia ou 50 mg três vezes por dia. A dose pode ser aumentada até 300 mg por dia em uma semana após o início do tratamento. Após 2 a 4 semanas de tratamento com 300 mg por dia, os pacientes com alívio da dor abaixo do ideal podem ter suas doses aumentadas para 600 mg por dia, divididas em duas vezes por dia ou três vezes por dose.³
- Tratamento da Fibromialgia:** A dose terapêutica recomendada é de 300 mg a 450 mg por dia. A dose inicial recomendada é de 150 mg/dia dividida em duas doses diárias. A dose pode ser aumentada para 300 mg por dia dentro de uma semana após o início do tratamento. Pacientes com alívio da dor abaixo do ideal com 300 mg por dia podem ter suas doses aumentadas ainda mais para 450 mg por dia, divididas em duas doses ao dia.^{1,3}
- Terapia Adjuvante para Adultos com Convulsões de Início Parcial:** A pregabalina é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) apenas como adjuvante no tratamento de convulsões de início parcial. A dose eficaz é de 150 mg a 600 mg por dia, dividida duas ou três vezes por dose. A dose inicial sugerida não é superior a 150 mg por dia. A dose total pode ser aumentada até um máximo de 600 mg por dia.³
- Tosse e Refratária Crônica:** O uso de pregabalina em tosse e condições refratárias crônicas é *off label*. A dose inicial é de 75 mg por dia, podendo-se aumentar em 75 mg por dia durante a primeira semana de tratamento. A dose máxima pode ser de até 300 mg por dia, dividida em três vezes por dosagem.³
- Transtorno de Ansiedade Generalizada:** A pregabalina também é usada *off-label* no transtorno de ansiedade generalizada. A dose inicial é de 75 mg por dia, podendo-se aumentar em 75 mg por dia durante a primeira semana de tratamento. A dose máxima pode ser de até 300 mg por dia, dividida em três vezes por dosagem.³
- Prurido Crônico:** A pregabalina também é usada *off-label* como tratamento preferencial em pacientes com resistência ao prurido.

A dose inicial é de 75 mg duas vezes ao dia, podendo-se aumentar de 150 mg a 300 mg em duas a três doses diárias divididas. Esta dose pode chegar a 600 mg por dia em populações de pacientes oncológicos.³

- **Síndrome das Pernas Inquietas:** Outro uso *off-label* de pregabalina é na síndrome das pernas inquietas. A dose inicial é de 50 mg a 75 mg diariamente antes de dormir, podendo-se aumentar de 75 mg a 150 mg semanalmente. A dose terapêutica usual é de até 150 mg a 450 mg diariamente com base na eficácia e tolerabilidade da terapia.³
- **Transtorno de Ansiedade Social:** A pregabalina é usada *off-label* como terapia mono ou adjuvante no transtorno de ansiedade social, tosse e condições refratárias crônicas. A dose inicial é de 100 mg três vezes ao dia, podendo ser aumentada em 150 mg por dia durante uma semana. Esta dose pode chegar a 600 mg por dia com base na resposta e tolerabilidade.³

Em virtude de sua excreção urinária, um cuidado ao prescrever a pregabalina é a correção de dose em pacientes com insuficiência renal.³ (Figura 3)

Clearance de creatinina	Dose de pregabalina
≥60 mL/min	Sem correções
30-60 mL/min	50% da dose diária
15-30 mL/min	25% da dose diária
≤15 mL/min	8% a 16% da dose diária
Após hemodiálise, administrar dose suplementar de 25 mg de pregabalina	

Figura 3. Doses recomendadas de pregabalina de acordo com a função renal

Adaptada de: Cross AL, et al. Pregabalina. StatPearls; 2022.³

Ao descontinuar a pregabalina, a recomendação é reduzir gradualmente a droga ao longo de uma semana. Em pacientes com distúrbios convulsivos, retire a pregabalina gradualmente para minimizar o risco de aumento das convulsões.³

Como melhorar a adesão ao tratamento

Na prática clínica, a eficácia do tratamento é influenciada pela adesão do paciente. Nesse sentido, a titulação adequada de pregabalina pode auxiliar a alcançar o equilíbrio ideal entre eficácia e tolerabilidade, aumentando-se a adesão e o sucesso terapêutico. Evidências recentes mostraram que os efeitos da titulação da dose no tratamento com pregabalina foram associados a melhor adesão e a persistência no tratamento entre pacientes com dor neuropática.^{10,11}

Em uma avaliação da titulação da dose de pregabalina e seu impacto na adesão e duração do tratamento em pacientes com dor neuropática, que incluiu mais de 5 mil pacientes com dor neuropática, apenas 18% dos pacientes tiveram titulação da dose. Os pacientes que tiveram titulação da dose apresentaram aproximadamente 2,6 vezes mais chances de serem aderentes (*odds ratio* = 2,59, $p < 0,001$) do que aqueles que não tiveram titulação da dose. A análise de Kaplan-Meier mostra que o tempo para descontinuação ou troca foi significativamente maior entre os pacientes que tiveram titulação da dose (4,99 vs. 4,04 meses, $p = 0,009$). Os autores concluíram que a titulação da dose foi associada a uma melhor adesão ao tratamento e persistência entre os pacientes com dor neuropática que receberam pregabalina.¹¹

Uma estratégia importante para melhorar a adesão ao tratamento com pregabalina é a abordagem de “dosagem assimétrica”. Como tontura e sonolência são os efeitos colaterais mais comuns associados ao uso da pregabalina, essa estratégia, que visa à administração da maior dose no período noturno, pode ser bastante útil principalmente em pacientes que requerem uma titulação com doses maiores. Além disso, considerar a farmacocinética linear e previsível da pregabalina pode levar a um melhor equilíbrio entre os efeitos terapêuticos e colaterais.^{9,12}

Uma revisão da Cochrane sobre o uso da pregabalina em pacientes com fibromialgia sugere algumas recomendações para aumentar a adesão ao tratamento, diminuir o risco de descontinuação precoce e maximizar o benefício clínico.¹ **(Figura 4)**

Começar com doses baixas

Iniciar o tratamento na hora de dormir para diminuir o risco dos efeitos colaterais

Titular a dose gradativamente para equilibrar a analgesia com efeitos colaterais toleráveis

Figura 4. Recomendações para otimizar a adesão ao tratamento com a pregabalina

Adaptada de: Derry S, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 29;9(9):CD011790.¹

Considerações finais

A pregabalina é uma importante ferramenta terapêutica nos casos de dor neuropática, fibromialgia e TAG, e, reconhecendo que os pacientes são heterogêneos em termos de sua dose terapêutica ideal, um dos principais desafios na prescrição da pregabalina é a titulação da dose.¹⁻⁴ A dose ideal da pregabalina deve ser individualizada, para se obter eficácia analgésica com efeitos colaterais que não impactem a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, usar diferentes doses da pregabalina, com aumento de dose gradativo e

correção em virtude da função renal, quando necessário, pode auxiliar a se obter um ajuste personalizado.^{1,3}

Referências

1. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 29;9(9):CD011790.
2. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 23;1(1):CD007076.
3. Cross AL, Viswanath O, Sherman AI. Pregabalin. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470341/>. Acesso em: 4 nov. 2022.
4. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 2003 Mar;160(3):533-40.
5. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and metaanalysis. Int Clin Psychopharmacol. 2017 Jan;32(1):49-55.
6. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2019 Feb;393(10173):768-77.
7. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep;17(9):1113-e88.
8. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):162-73.
9. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia. 2004;45 Suppl 6:13-8.
10. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, Dimatteo MR. The challenge of patient adherence. Ther Clin Risk Manag. 2005 Sep;1(3):189-99.
11. Yeh YC, Cappelleri JC, Marston XL, Shelbaya A. Effects of dose titration on adherence and treatment duration of pregabalin among patients with neuropathic pain: A MarketScan database study. PLoS One. 2021 Jan;16(1):e0242467.
12. Freynhagen R, Baron R, Kawaguchi Y, Malik RA, Martire DL, Parsons B, et al. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. Postgrad Med. 2021 Jan;133(1):1-9.





Venlafaxina XR em pacientes com depressão

A venlafaxina é um derivado bicíclico de feniletilamina, que inibe a recaptação pré-sináptica de serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), de noradrenalina (norepinefrina; NA) e, em menor grau, de dopamina (DA). A venlafaxina de liberação prolongada, por sua vez, foi posteriormente desenvolvida, representando tanto um ganho de eficácia antidepressiva quanto de facilidade posológica.¹⁻⁴

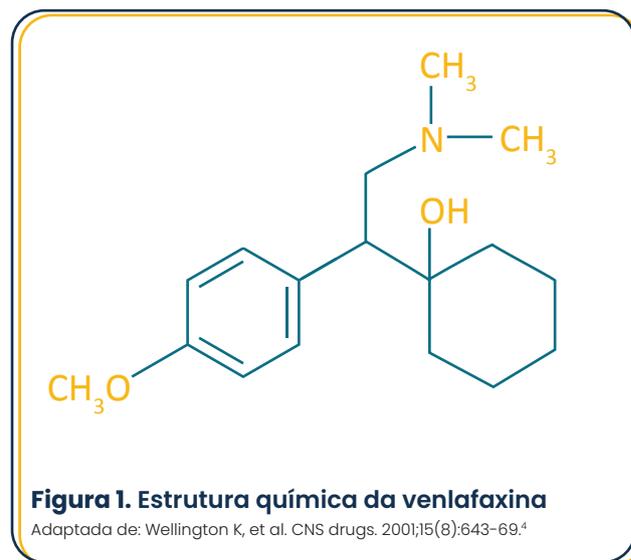
Propriedades farmacodinâmicas

A venlafaxina e seu principal metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina (ODV) inibem a recaptação pré-sináptica de serotonina e noradrenalina. A venlafaxina foi referida como um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), com fraca inibição sobre a recaptação de dopamina. A droga não tem afinidade significativa para receptores α 1-adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos, H1 histaminérgicos, benzodiazepínicos ou opioides e não inibe a monoamina oxidase.⁴

Venlafaxina 75 a 150 mg/dia não prejudicou o desempenho psicomotor em nenhum grau clinicamente significativo em voluntários

saudáveis. Embora a droga tenha afetado a vigilância, não interferiu na capacidade de dirigir. Além disso, não exacerbou os efeitos prejudiciais de desempenho psicomotor quando coadministrada com diazepam ou álcool.⁴

A estrutura química da venlafaxina é mostrada na **figura 1**.⁴



Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade absoluta da venlafaxina XR ($\approx 45\%$) não é afetada pela alimentação ou pelo horário de administração, e as concentrações plasmáticas da droga não são afetadas pelo sexo ou idade. As concentrações plasmáticas máximas de venlafaxina e seu metabólito ativo ocorrem aproximadamente 5,5 e 9 horas, respectivamente, após a administração de venlafaxina XR, e as concentrações no estado estacionário são atingidas em 3 dias com a administração contínua. Foi demonstrada a proporcionalidade entre a dose e as concentrações plasmáticas de venlafaxina. A ligação às proteínas plasmáticas é mínima para venlafaxina (27%) e seu metabólito ativo (30%).⁴

A venlafaxina sofre extenso metabolismo oxidativo de primeira passagem mediado pelo citocromo P450 (CYP) 2D6 para produzir seu metabólito ativo. Na maioria dos indivíduos, as concentrações plasmáticas do metabólito ativo são aproximadamente 2 a 3 vezes maiores que as da droga original.⁴

As meias-vidas de eliminação terminal da venlafaxina e seu metabólito ativo são de 5 e 11 horas, respectivamente, e dentro de 48 horas após a administração, 87% de uma dose de venlafaxina é recuperada na urina. A depuração da venlafaxina é reduzida e ajustes de dose são necessários em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, em hemodiálise e em pacientes com cirrose hepática.⁴

Os resultados de estudos *in vitro* e com voluntários sugerem que a venlafaxina tem baixo potencial para interferir no metabolismo de outras drogas. No entanto, a administração concomitante de venlafaxina e difenidramina resultou na diminuição da depuração oral da venlafaxina em 59% e em um aumento de mais de 2 vezes na área sob a curva concentração-tempo. A cimetidina também inibiu o metabolismo da venlafaxina em voluntários saudáveis; no entanto, a interação pode não ter significado clínico.⁴

Eficácia terapêutica

Além de ser eficaz no tratamento de episódio depressivo agudo, a venlafaxina XR também foi aprovada para a prevenção de recaídas e da recorrência da depressão.⁴ O potencial

clínico da venlafaxina XR administrada uma vez ao dia foi investigado em pacientes com depressão maior e em pacientes com depressão grave com ansiedade associada, em ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos e multicêntricos.⁵ Além de reduzir os sintomas depressivos, a venlafaxina também reduz significativamente os sintomas relacionados à ansiedade.^{5,6}

A venlafaxina também apresenta rápido início de ação, em comparação com a maioria dos antidepressivos, como mostram estudos clínicos em que os efeitos terapêuticos da venlafaxina podem ocorrer antes mesmo de uma semana após o início do tratamento.⁷⁻⁹

Estudo sobre eficácia comparativa da venlafaxina mostra que a molécula parece ser superior aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) em termos de resposta clínica e remissão, com boa tolerabilidade geral.⁵

Muitos estudos demonstraram que a venlafaxina é um tratamento eficaz e seguro para o transtorno depressivo maior (TDM). Um estudo duplo-cego e controlado por placebo foi realizado para avaliar a eficácia da venlafaxina de liberação prolongada (XR) (75–225 mg/dia) na prevenção da recaída da depressão. Pacientes com TDM que responderam a um curso de 8 semanas de tratamento com venlafaxina XR, ou seja, tiveram uma pontuação ≤ 3 na escala de impressões clínicas globais – item de gravidade da doença (CGI-S) e uma escala de classificação de Hamilton de 21 itens para Escore de depressão (HAM-D(21) ≤ 10), foram aleatoriamente designados para receber tratamento continuado (até 6 meses) com venlafaxina XR ($n=161$) ou placebo ($n=157$). A principal medida de resultado de eficácia foi o número de pacientes que tiveram uma recaída da depressão. Durante o período de avaliação de 6 meses, significativamente mais pacientes no grupo placebo tiveram uma recaída de TDM do que os pacientes que continuaram o tratamento com venlafaxina XR. **(Figura 2)** As taxas cumulativas de recaída em 3 e 6 meses foram de 19% e 28%, respectivamente, para venlafaxina XR, e 44% e 52%, respectivamente, para placebo. Este estudo mostrou que o tratamento com a venlafaxina XR é eficaz e seguro em pacientes com TDM.¹⁰

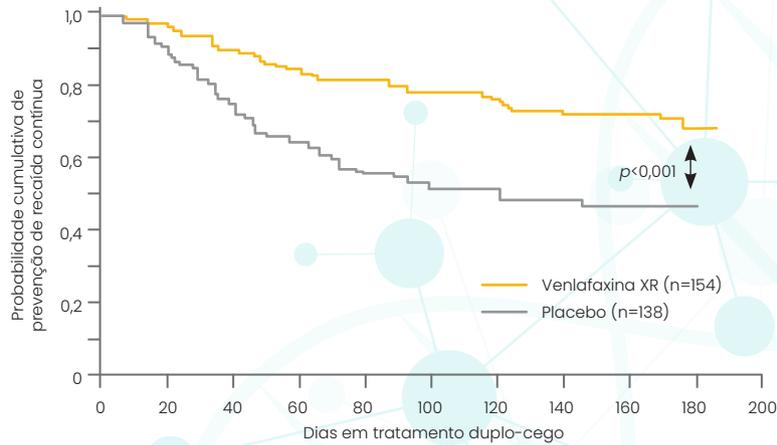


Figura 2. Probabilidade cumulativa de prevenção de recaída contínua – venlafaxina XR versus placebo contabilizando todos os meses do período duplo-cego

Adaptada de: Simon JS, et al. J Psychiatr Res. 2004 May-Jun;38(3):249-57.⁹

Em metanálise dos estudos disponíveis de venlafaxina no tratamento de TDM, incluindo depressão resistente ao tratamento e prevenção de recaídas em longo prazo, em comparação com tricíclicos e ISRSs, foi observado que, em comparação com todos os ISRSs para o tratamento da depressão maior (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina), a venlafaxina foi associada a uma maior resposta [odds ratio (OR) 1,15 (IC de 95% 1,02-1,29)] e remissão [OR 1,19 (IC de 95%, 1,06-1,34)]. (Figura 3) As taxas gerais de abandono pareceram semelhantes para os ISRSs e venlafaxina. Em comparação com os tricíclicos, a resposta à venlafaxina foi estimada como sendo maior pelo método exato, OR 1,21 (IC de 95%, 1,03-1,43). Os tricíclicos foram menos bem tolerados com taxas de abandono globais mais elevadas. Em comparação com antidepressivos alternativos na depressão resistente ao tratamento (os ensaios incluíram comparação com sertralina, bupropiona, fluoxetina, citalopram e um com uma variedade de agentes – principalmente ISRSs), a razão de chances para resposta foi de 1,35 (IC de 95%, 1,19-1,54). O odds ratio para remissão foi de 1,35 (IC de 95%, 1,20-1,52). Em comparação ao placebo, a razão de chances para prevenção de recaída com venlafaxina foi de 0,37 (IC de 95%, 0,27-0,51). Essa metanálise fornece evidências da eficácia clínica da venlafaxina na obtenção de resposta terapêutica e remissão em pacientes com depressão maior. A venlafaxina parece ser mais eficaz que os ISRSs e pelo

menos tão eficaz quanto os antidepressivos tricíclicos, no tratamento do episódio depressivo maior. A venlafaxina pareceu ser mais eficaz do que os comparadores na depressão resistente ao tratamento. Além disso, a venlafaxina é eficaz na redução da recaída quando administrada a longo prazo após um episódio depressivo maior.⁵

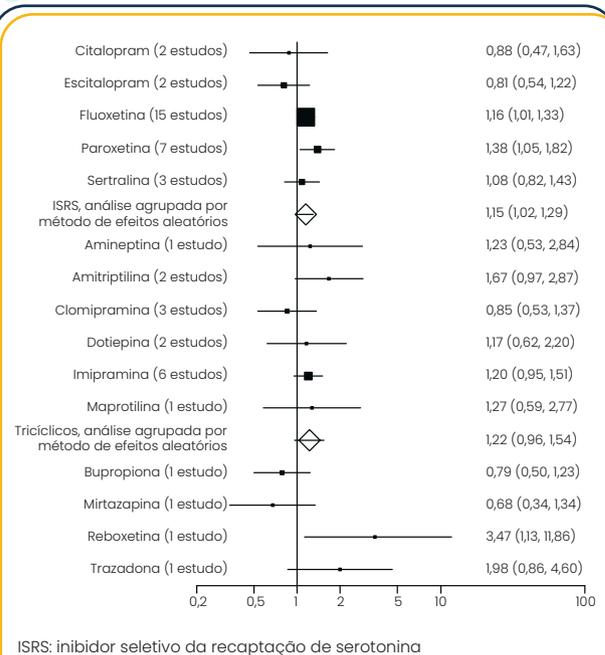


Figura 3. Venlafaxina versus comparador ativo – resposta (odds ratio e intervalos de confiança de 95%)

Adaptada de: Bauer M, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009;259(3):172-85.⁵



Metanálise de 54 estudos clínicos randomizados que comparou o efeito antidepressivo de curto prazo de duloxetina e venlafaxina com placebo, ISRSs e antidepressivos tri e tetracíclicos (TCAs) em adultos com depressão maior mostrou que tanto a duloxetina quanto a venlafaxina apresentaram eficácia superior (taxas de remissão e resposta mais altas). A venlafaxina apresentou eficácia superior nas taxas de resposta (OR = 1,20, IC de 95%, 1,07-1,35). A duloxetina não apresentou vantagens sobre outros antidepressivos e foi menos bem tolerada que os ISRSs e a venlafaxina (OR = 1,53, IC de 95%, 1,10-2,13 e OR 1,79, IC de 95%, 1,16-2,78, respectivamente).¹¹

A venlafaxina produz taxas de remissão significativamente mais altas em pacientes com depressão do que os ISRSs. Em uma análise de dados agrupados em que foram exploradas a relação entre as diferenças na eficácia do tratamento, melhora precoce dos sintomas e gravidade da ansiedade basal em pacientes deprimidos tratados com venlafaxina ou fluoxetina de pacientes ambulatoriais com

depressão maior de cinco estudos randomizados duplos-cegos comparando a eficácia de 6 semanas de venlafaxina (542 pacientes) com fluoxetina (555 pacientes), a venlafaxina e a fluoxetina produziram taxas de resposta e remissão estatisticamente significativas em comparação com o placebo a partir da semana 2 para resposta e semanas 3 a 4 para remissão. A venlafaxina foi significativamente superior à fluoxetina da semana 3 até a semana 6 em relação à taxa de resposta e da semana 2 até a semana 6 para a taxa de remissão. Após 1 semana de tratamento, foi observada maior melhora nos sintomas individuais nos itens humor deprimido, suicídio e ansiedade psíquica da escala HAM-D para ambos os pacientes tratados com venlafaxina e fluoxetina em comparação com placebo. A melhora na ansiedade psíquica foi significativamente maior com venlafaxina do que com fluoxetina. Em pacientes deprimidos com ansiedade moderada, a venlafaxina aumentou estatística e significativamente as taxas de remissão em comparação com placebo da semana 4 até a semana 6, enquanto um efeito significativo da fluoxetina nas taxas de remissão foi observado a partir da semana 6. As taxas de remissão nos pacientes deprimidos gravemente ansiosos foram significativamente maiores com venlafaxina do que com placebo a partir da semana 3 até o final do período de estudo, mas nenhuma diferença pôde ser observada entre fluoxetina e placebo.¹²

Foi realizado um estudo multicêntrico, com duração de 6 meses, que incluiu pacientes com diagnóstico de depressão maior de acordo com os critérios do DSM-IV com pontuação mínima de 18 na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) e que não responderam a tratamento prévio com ISRS em doses terapêuticas por, no mínimo, 4 semanas. A avaliação da eficácia foi realizada com a escala HAM-D, a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS), a Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e a Impressão Clínica Global (GCI). A tolerabilidade foi avaliada registrando as reações adversas e com a pontuação GCI na tolerabilidade geral da droga. Nesse estudo, um total de 69 pacientes, dos quais 59 foram avaliados quanto à eficácia, foi incluído. Cerca de 81% de todos obtiveram redução de pelo menos 50% no HAM-D, 74% foram considerados "bastante melhor" ou "muito melhor" na GCI e

69% preencheram ambos os critérios. A dose média de venlafaxina utilizada foi de 170,4 mg (DP=43,8). Dos 21 pacientes que não completaram os 6 meses de tratamento, 3 foram por falta de eficácia, 6 por efeitos adversos e 12 por outros motivos. Cerca de 89,2% dos efeitos colaterais foram considerados leves ou moderados. Os resultados desse estudo corroboram a eficácia e a tolerabilidade da venlafaxina em pacientes com depressão que não responderam ao tratamento com ISRS.¹³

Venlafaxina de liberação prolongada (XR, do inglês *extended release*) foi investigada em pacientes com depressão maior e em pacientes com depressão maior com ansiedade associada em estudos randomizados, duplos-cegos e multicêntricos. Uma resposta terapêutica em pacientes com depressão maior foi evidente na semana 2 do tratamento com venlafaxina XR 75 a 225 mg/dia em um estudo controlado por placebo. Na semana 4, o medicamento foi significativamente mais eficaz do que o placebo na redução dos escores totais da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) e da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS). Além disso, as taxas cumulativas de recaída foram menores entre os receptores de venlafaxina XR 75 a 225 mg/dia do que os receptores de placebo após 3 e 6 meses em outro estudo. Venlafaxina XR 75 a 150 mg/dia foi significativamente mais eficaz do que venlafaxina de liberação imediata (IR) 75 a 150 mg/dia ou placebo durante um estudo de 12 semanas. As reduções da linha de base em todos os 4 parâmetros de eficácia (HAM-D, MADRS, item de humor deprimido HAM-D e a escala de gravidade da doença de impressão clínica global) foram significativamente maiores entre os pacientes tratados com venlafaxina XR do que venlafaxina IR ou placebo na semana 12 (usando uma intenção de tratar, última observação realizada análise). A venlafaxina XR demonstrou eficácia no tratamento da depressão maior e foi pelo menos tão eficaz quanto a fluoxetina ou paroxetina e mais eficaz que a venlafaxina IR. Além disso, é eficaz na redução dos sintomas de ansiedade em pacientes deprimidos. A incidência de eventos adversos em receptores de venlafaxina XR é similar àquela em pacientes recebendo tratamento com ISRSs bem estabelecidos. Como um antidepressivo eficaz e bem tolerado, a venlafaxina XR deve ser considerada como tratamento farmacológico de primeira linha em pacientes com depressão maior.⁴

Dosagem e administração

Em pacientes com depressão, a dosagem inicial recomendada é de 75 mg uma vez ao dia, tomada junto com alimentos, dose essa que pode ser titulada até 75 mg/dia, em intervalos de pelo menos quatro dias, até uma dosagem máxima de 225 mg/dia. Ajustes de dose não são necessários em pacientes idosos, mas, sim, em pacientes com disfunção renal ou hepática.⁴

Referências

1. Blier P. Dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors: Focus on their differences. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2006;10 Suppl 2:22-32.
2. Montgomery S. Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: Logical evolution of antidepressant development. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2006;10 Suppl 2:5-11.
3. Kennewell PD. Major Drug Introductions. *Comprehensive Medicinal Chemistry II.* Elsevier, 2007. p. 97-249.
4. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release. *CNS drugs.* 2001;15(8):643-69.
5. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(3):172-85.
6. Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord.* 1999;56(2-3):171-81.
7. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(2):57-66.
8. Dierick M. A review of the efficacy and tolerability of venlafaxine. *Eur Psychiatry.* 1997;12 Suppl 4:307s-13s.
9. Dawson LA, Nguyen HQ, Geiger A. Effects of venlafaxine on extracellular concentrations of 5-HT and noradrenaline in the rat frontal cortex: augmentation via 5-HT1A receptor antagonism. *Neuropharmacology.* 1999;38(8):1153-63.
10. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2004 May-Jun;38(3):249-57.
11. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Apr;123(4):247-65.
12. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D. Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety.* 2002;16(1):4-13.
13. Sáiz-Ruiz J, Ibáñez A, Díaz-Marsá M, Arias F, Padín J, Martín-Carrasco M, et al. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002 Oct;26(6):1129-34.

DORMIR POUCO PODE ESTAR ASSOCIADO A MÚLTIPLAS DOENÇAS CRÔNICAS

A duração do sono tem mostrado associação com doenças crônicas e multimorbidade. É o que diz um estudo publicado na revista *Plos Medicine*, em outubro de 2022.¹ Pessoas com mais de 50 anos de idade que dormem pouco podem apresentar risco de uma série de doenças graves e crônicas, como mostram os resultados desse grande estudo.¹ Pesquisadores da Universidade de Londres avaliaram dados ao longo de 25 anos, que incluíram mais de 10 mil pessoas com idade superior a 50 anos. Os participantes do estudo não apresentavam doenças crônicas aos 50 anos de idade e eram, em sua maioria, do sexo masculino (67,5%) e brancos (90%).¹

Principais achados

- Os pesquisadores descobriram uma associação robusta de que, a partir dos 50 anos de idade, aqueles que dormiam cinco horas ou menos por noite tinham risco 30% maior de desenvolver várias doenças crônicas ao longo do tempo do que aqueles que dormiam pelo menos sete horas por noite. Quando os participantes atingiram 70 anos de idade, esse risco aumentou para 40%.¹



- As doenças para as quais havia risco maior incluíam: diabetes, câncer, doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, doença hepática, depressão, demência, doença de Parkinson e artrite.¹

Aos 50 anos de idade, aqueles que dormiam cinco horas ou menos tinham 30% mais chances de serem diagnosticados com múltiplas doenças crônicas ao longo do tempo (*hazard ratio* [HR]: 1,30; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,12-1,50; $p < 0,001$), em comparação com aqueles que dormiram sete horas. Aos 60 anos de idade, aqueles que dormiam cinco horas ou menos tinham risco 32% maior de desenvolver mais de uma doença crônica (HR: 1,32; IC de 95%: 1,13-1,55; $p < 0,001$), e aos 70 anos de idade esse risco aumentou para 40%, em comparação com aqueles que dormiam sete horas por noite (HR: 1,40; IC de 95%: 1,16-1,68; $p < 0,001$).¹ Para os participantes que dormiam nove horas ou mais por noite, apenas aqueles com 60 anos (HR: 1,54, IC de 95%: 1,15-2,06; $p = 0,003$) e 70 anos de idade (HR: 1,51, IC de 95%: 1,10-2,08; $p = 0,010$) apresentaram maior risco de desenvolver mais de uma doença crônica.¹

Conclusões e relevância científica

A prevalência de multimorbidade está aumentando, como refletido em mais da metade dos idosos com pelo menos duas doenças crônicas, em países de alta renda, tornando a multimorbidade um grande desafio para a saúde pública.¹ Esse estudo mostra que dormir pouco está consistentemente associado ao desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes, depressão ou demência, doenças essas que geralmente coexistem, principalmente em idosos. Esses achados apoiam a promoção de uma boa higiene do sono na prevenção primária e secundária, visando a condições comportamentais e ambientais que afetam a duração e a qualidade do sono.¹

Referência

1. Sabia S, Dugravot A, Léger D, Ben Hassen C, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Association of sleep duration at age 50, 60, and 70 years with risk of multimorbidity in the UK: 25-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med.* 2022 Oct 18;19(10):e1004109.

DADOS SOBRE DEPRESSÃO



Mais de **300 milhões** de pessoas de **TODAS AS IDADES** sofrem de depressão.¹

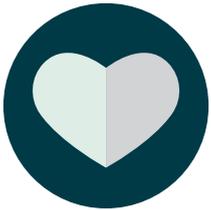


Após a pandemia de COVID-19, houve um aumento de quase **30%** dos casos de **DEPRESSÃO E ANSIEDADE** em apenas um ano.²



Quase **metade dos pacientes com depressão** também são diagnosticados com **TRANSTORNO DE ANSIEDADE**.³

A depressão predispõe:⁴



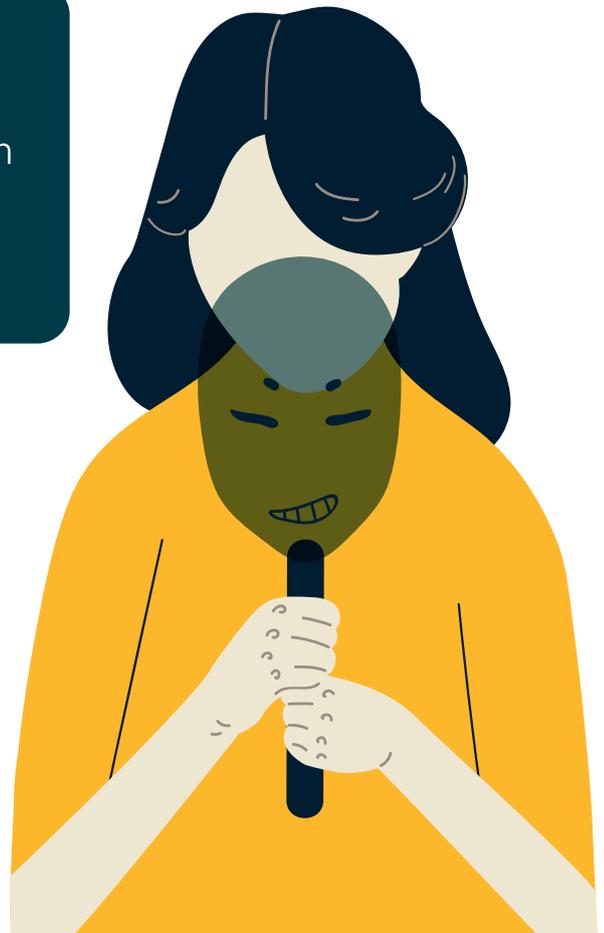
Ataques cardíacos



Diabetes



Distúrbios do sono e do apetite



A depressão é duas vezes mais comum **EM MULHERES** do que em homens.⁴



Na América Latina, **O BRASIL** é o país com maior prevalência de depressão, além de ser o segundo país com maior prevalência nas Américas, **DE ACORDO COM A OMS**.¹



bippzine 

SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA