

## Uso de antidepressivos tricíclicos em pacientes idosos com neuropatia diabética periférica.

A alta prevalência de contra indicações, alertas e precauções acerca do uso de antidepressivos tricíclicos nas bulas destes medicamentos e o baixo nível de exposição encontrado para estes fármacos no presente estudo sugerem que muitos idosos com neuropatia diabética periférica em uso de antidepressivos tricíclicos possam estar inapropriadamente tratados.

**Fármaco em estudo:** amitriptilina

**Autoria:** Berger, A.; Dukes, E.; Edelsberg, J.; et al. Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy . *Clin J Pain*; 23:251–258. 2007.

### RESUMO

Embora controle glicêmico intensivo possa lentificar e, ocasionalmente, reverter a progressão da neuropatia diabética periférica (**NDP**), não diretamente envolve-se com a dor associada a esta desordem. O manuseio da dor da NDP é notoriamente difícil e muitos agentes diferentes têm sido usados. Antidepressivos tricíclicos (**ADT**) (ex, amitriptilina, nortriptilina) em particular têm-se mostrado efetivos no tratamento da dor neuropática e recomendados como terapia de primeira escolha para NDP dolorosa.

ADTs estão associados a vários efeitos adversos que possam limitar sua tolerabilidade (boca seca, constipação, sonolência, fadiga) ou ameaçar a segurança do paciente (arritmia, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, glaucoma). Além do mais, a presença de comorbidades ou o uso de certas medicações podem determinar problemas para a prescrição de ADTs. Assim, a bula da amitriptilina e da nortriptilina contra indicam seus usos para pacientes tomando inibidores da monoamino oxidase ou cisaprida e para pacientes na fase aguda de recuperação após infarto do miocárdio. Ainda, as bulas destas medicações listam alertas e precauções concernentes ao seu uso em pacientes com história de crises convulsivas, retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, desordens cardiovasculares, hipertireoidismo e esquizofrenia. A eficácia aumenta com a dosagem, mas os efeitos colaterais acompanham este aumento. Deve-se, portanto, avaliar risco-benefício quando da prescrição destes agentes, sobretudo em pacientes com idade superior a 65 anos, quando a incidência e intensidade dos efeitos colaterais aumentam com a prevalência das comorbidades.

Entre ADTs a amitriptilina causa mais efeitos colaterais que agentes como nortriptilina e desipramina. A *American Geriatrics Society* recomenda que amitriptilina não seja usada para pacientes idosos, sendo designada como “potencialmente inapropriada” para uso em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos. Recentemente publicaram-se recomendações concernentes ao tratamento da dor neuropática enfatizando o uso da nortriptilina e desipramina ao invés da amitriptilina em pacientes idosos.

Desconhece-se a extensão de uso dos ADTs em idosos nos EUA. Este estudo avalia este aspecto usando o banco de dados do seguro de saúde norte-americano. Assim, foram identificados todos os pacientes que receberam ADTs entre 1 de janeiro de 1999 e 30 de junho de 2001. A data da primeira receita de um ADT durante o período de estudo foi designada “data índice”. Entre estas pessoas selecionaram-se: (1) pacientes com idade igual ou superior a 65 anos na data índice e (2) pacientes com 1 ou mais visitas de saúde com diagnóstico de NDP no período de 30 dias imediatamente anterior a data índice. Avaliou-se, então, a prevalência de comorbidades e o uso concomitante de medicações que tornam a prescrição de ADTs potencialmente inapropriadas, com base em contra indicações, alertas e precauções encontradas nas bulas das medicações.

Avaliaram-se, ainda, os padrões de prescrições de ADTs (exemplo, número de prescrições e dias recebidos de terapia).

Encontrou-se um total de 1.749 pacientes no estudo com idade superior ou igual a 65 anos, com uma ou mais prescrições dispensadas envolvendo medicamentos relacionados a dor (incluindo ADTs) e com diagnóstico de NDP nos 30 dias que antecederam uma ou mais prescrições; destes pacientes 349 iniciaram terapia com ADT durante o período do estudo. Dentre estes pacientes, 14.2% tiveram, no mínimo, um encontro com profissional da área da saúde com o diagnóstico de depressão. A maioria dos pacientes (84%) recebeu amitriptilina (88.7% entre pacientes com depressão, 83.1% entre pacientes sem depressão, com  $p = 0.37$ ). A idade média dos pacientes no estudo foi de 73.8 anos, com 55.9% de mulheres. Como esperado, a prevalência de doenças crônicas foi alta. Com poucas exceções, as características demográficas e clínicas dos pacientes com depressão foram similares a de pacientes sem depressão.

Cerca de 53.6% dos pacientes tinham uma ou mais prescrições dispensadas para outras medicações relacionadas a dor durante o período de 2 meses que precedeu o início da terapia com ADT (32.6% de opióides; 18.3% de AINHs; 10.6% de anticonvulsivantes; 10.9% de benzodiazepínicos). Pacientes com depressão receberam mais destas medicações que pacientes sem depressão (66% vs 51.4%,  $p = 0.05$  sendo para opióides: 45.3% vs 30.7%,  $p = 0.04$ ; para SSRIs: 17% vs 0.03%,  $p < 0.01$  e para AINHs: 28.3% vs 16.6%,  $p = 0.04$ ).

Cerca de 167 pessoas (47.9%) tiveram evidências de uso potencialmente inapropriado de ADTs. Embora poucos pacientes (0.3%) tivessem conhecimentos das contra indicações da terapia com ADT, 42.7% denotavam condições listadas como alertas e desordens cardiovasculares pré-existent (34.7%) incluindo aqui doenças coronarianas (21.8%) e arritmias cardíacas (15%); 11.7% estavam recebendo medicações para tireoidopatias. Em análise de subgrupos, pacientes com depressão apresentaram evidências maiores de uso potencialmente inapropriado de ADTs (62.3%) do que pacientes sem depressão (45.3%), com  $p = 0.02$  (doença cardíaca coronariana: 32.1% vs 19.9%,  $p = 0.05$ ; doença cerebrovascular aguda: 15.1% vs 5.4%,  $p = 0.01$ ; uso concorrente de SSRIs: 13.2% vs 1.4%,  $p < 0.01$ ).

Entre pacientes com evidências de uso potencialmente inapropriado de ADT, 43.1% tiveram apenas uma prescrição dispensada para ADT enquanto 27% tiveram 5 ou mais prescrições, com valores correspondentes para pacientes sem evidências de uso potencialmente inapropriado de ADT de 34.6% e 28%, respectivamente ( $p = 0.43$ ). Os achados foram similares para pacientes com e sem depressão. Assim, embora a dor associada com NDP seja frequentemente crônica em sua natureza, cerca de metade dos pacientes nesta amostra (57.5% e 51.2% com e sem indicadores de uso potencialmente inapropriado, respectivamente) receberam não mais que duas prescrições para ADTs. Este nível relativamente baixo de prescrições de ADT pode sugerir aspectos relacionados à tolerabilidade, benefício analgésico inadequado ou medo de efeitos colaterais indesejados. Por outro lado, é possível que estes baixos níveis de prescrições indiquem erros no banco de dados, explicação, no entanto, pouco provável para os resultados encontrados.

A dose diária média foi de 23.3 mg entre pacientes com evidências de uso potencialmente inapropriado e 25.4 mg entre aqueles sem evidências de uso potencialmente inapropriado; a dose mediana diária foi de 25 mg em ambos os grupos ( $p = 0.25$ ). Cerca de 85% dos pacientes com evidências de uso potencialmente inapropriado de ADT e 78.6% daqueles sem tais evidências receberam menos que 30 mg de ADTs diariamente ( $p = 0.12$ ). Entre o subgrupo de pacientes com depressão, 81.2% dos pacientes com evidências de uso potencialmente inapropriado de ADT e 65% daqueles sem evidências receberam menos de 30 mg de ADTs diariamente ( $p = 0.20$ ); os valores correspondentes para pacientes sem depressão foram 85.8% e 80.3%, respectivamente ( $p = 0.21$ ).

A maioria dos estudos de NDP e ADTs demonstra analgesia com doses de ADT no intervalo de 50 a 150 mg/dia, mas se tem notado, também, que doses maiores diárias cursam com riscos maiores de efeitos colaterais. A dose média de ADTs neste estudo foi de 23 mg e não diferiu estatisticamente entre pacientes com e sem evidências de uso potencialmente inapropriado, assim como não diferiu entre pacientes com e sem depressão, sugerindo neste caso que o uso indicado do fármaco era o tratamento da neuropatia mais do que o tratamento da depressão. Embora a dose média esteja abaixo das doses analgésicas preconizadas por estudos prospectivos, está em concordância com as doses de 10 a 25 mg propostas pelo **AGS** (*American Geriatrics Society*) para

o tratamento de dor geriátrica e recomendações publicadas para o manuseio de NDP em pacientes idosos. Estas doses menores recomendadas podem refletir efeitos colaterais doses limitantes ou efeitos colaterais em doses maiores.

Notou-se, ainda, que a amitriptilina correspondia a 4 de cada 5 prescrições de ADT, apesar da potencialidade deste fármaco para uso inapropriado e as recomendações da AGS concernentes à população geriátrica, contra indicando este medicamento.

**SSRIs:** inibidor seletivo de recaptção de serotonina

**AINHs:** antiinflamatórios não hormonais

### EXEMPLIFICAÇÃO DE FÓRMULA

#### Amitriptilina - cápsula

Amitriptilina cloridrato.....10 mg  
 Excipiente qsp.....1 cápsula

Mande.....cápsulas.

Posologia: **1 cápsula a cada 8 horas ou a critério médico.**

*A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.*

### FARMACOLOGIA RESUMIDA: AMITRIPTILINA

Fármaco	Amitriptilina
<b>Classe Terapêutica</b>	Antidepressivo tricíclico. Analgésico não-narcótico
<b>Indicações Principais</b>	<p><b>1. No estado depressivo de todas as naturezas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• depressões endógenas uni ou bipolares, depressões de involução;</li> <li>• depressões exógenas psicogênicas, neuróticas, reacionais, situacionais;</li> <li>• depressões sintomáticas, secundárias a uma doença orgânica ou psiquiátrica;</li> <li>• depressões mascaradas, que se exprimem em termos de problemas somáticos onde figuram em primeiro lugar a insônia e a fadiga, às vezes distúrbios funcionais digestivos ou cardiopulmonares, algias;</li> <li>• depressões iatrogênicas devido aos neurolepticos, levodopa, reserpina, etc.</li> </ul> <p>2. <b>Enurese</b> (tratamento adjunto);</p> <p>3. <b>Síndrome do Pânico</b> (tratamento);</p> <p>4. <b>Dor Neurogênica</b> (tratamento);</p> <p>5. <b>Dor de Cabeça</b> (profilaxia);</p> <p>6. <b>Úlcera Péptica</b> (tratamento);</p> <p>7. <b>Bulimia Nervosa</b> (tratamento)</p>
<b>Interações Medicamentosas Principais</b>	<p>1. Álcool ou outros fármacos depressores do SNC: O uso conjunto destas substâncias pode resultar em séria depressão do SNC, depressão respiratória e efeitos hipotensores;</p> <p>2. Amantadina, anticolinérgicos, antispasmodicos, anti-histaminicos: Intensificação dos efeitos anticolinérgicos, especialmente confusão mental, alucinações e potencialização dos efeitos depressores do SNC;</p> <p>3. Anticoagulantes cumarínicos ou idandiona-derivados: Aumento da atividade anticoagulante, provavelmente por inibir o metabolismo dos anticoagulantes;</p> <p>4. Anticonvulsivantes: Diminuição dos efeitos dos anticonvulsivantes e ocorrência de crises convulsivas tônico-clônicas;</p> <p>5. Barbitúricos e carbamazepina: Pode ocorrer diminuição das concentrações plasmáticas e terapêuticas da amitriptilina durante o uso de barbitúricos, especialmente fenobarbital, ou pela indução de metabolismo devido à ativação do sistema microsomal hepático pela carbamazepina;</p> <p>6. Bupropiona, clozapina, ciclobenzaprina, haloperidol, loxapina, maprotilina, fenotiazinas: Prolongamento e intensificação dos efeitos anticolinérgicos tanto destes fármacos quanto da amitriptilina. Também pode aumentar o risco de ocorrência de convulsões nesta associação;</p> <p>7. Cimetidina: A cimetidina pode inibir o metabolismo da amitriptilina e aumentar as suas concentrações plasmáticas, levando à toxicidade; pode ser necessária a redução da dose do ADT;</p> <p>8. Contraceptivos orais contendo estrógenos: Aumento da biodisponibilidade da amitriptilina devido à inibição de seu metabolismo hepático; isto pode resultar em toxicidade crônica;</p> <p>9. Corticosteróides (glicocorticóides): Pode exacerbar a depressão mental causada pelos corticosteróides;</p> <p>10. Fluoxetina: Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos do ADT, possivelmente pela</p>

	<p>diminuição de seu metabolismo hepático;</p> <p>11. Inibidores da MAO: Aumento da incidência de episódios hiperpiréticos, convulsão grave, crises hipertensivas e morte;</p> <p>12. Simpatomiméticos: Potencialização dos efeitos cardiovasculares possivelmente resultando em arritmias, taquicardia ou severa hipertensão ou hiperpirexia;</p> <p>13. Hormônios Tireoideanos: O uso conjunto pode aumentar os efeitos terapêuticos e tóxicos de ambos os fármacos, possivelmente por aumentar a sensibilidade dos receptores às catecolaminas; podem ocorrer efeitos tóxicos, incluindo arritmias cardíacas e estimulação do SNC.</p>
<p><b>Reações Adversas Principais</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipomania ou mania</li> <li>• Psicose tóxica</li> <li>• Insônia, agitação</li> <li>• Tremores finos</li> <li>• Crises convulsivas</li> <li>• Coma</li> <li>• Secura da boca</li> <li>• Dilatação pupilar, visão turva</li> <li>• Agravamento de glaucoma de ângulo fechado</li> <li>• Retenção urinária, constipação</li> <li>• Impotência</li> <li>• Íleo paralítico</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Hipotensão</li> <li>• Distúrbio da condução (aumento do intervalo QT, diminuição do segmento ST, achatamento da onda T)</li> <li>• Taquicardias ventriculares</li> <li>• Morte súbita</li> </ul>
<p><b>Precauções de Uso</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alertar o paciente para o fato de que a amitriptilina pode causar hipotensão, que é mais séria ao levantar pela manhã. Da mesma forma, lembrar que ela pode reduzir reflexos e atenção. Tomar cuidados que exijam reflexos rápidos (máquinas, dirigir carro).</li> <li>• Esclarecer que, em geral, os efeitos colaterais mais comuns (boca seca, visão turva, constipação intestinal, hipotensão) desaparecem ou diminuem de intensidade depois de 2 a 4 semanas do início do uso. Ensinar como lidar com esses efeitos.</li> <li>• Evitar exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.</li> <li>• Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar doses altas em idosos, em pessoas suspeitas de doença cardíaca e em crianças.</li> <li>• Pacientes com risco de suicídio devem ser hospitalizados. Quando tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade de fármaco possível, deixar sob os cuidados dos familiares e alertá-los sobre os possíveis riscos.</li> <li>• Se houver reações maníacas ou hipomaniacas, suspender o fármaco e iniciar um estabilizador de humor.</li> <li>• A amitriptilina pode provocar um agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos. Neste caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de antipsicóticos.</li> <li>• Não há necessidade de suspender o uso de amitriptilina antes do uso de anestesia.</li> <li>• Alertar o paciente que o início do tratamento pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o fármaco.</li> </ul>

### Referências:

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11<sup>th</sup> ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.
8. Fonseca, A. L.; *Interações Medicamentosas*; 1ª edição; Editora Publicações Científicas; Rio de Janeiro, 1991. p. 71-76.

**Artigo Técnico Ginecologia** é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.