

Uso de antidepressivos e taxas de perda óssea em quadril em mulheres idosas: o estudo de fraturas

Este estudo de coorte com mulheres idosas avaliou o papel de antidepressivos no metabolismo ósseo, constatando que usuárias de inibidores seletivos da recaptação da serotonina, mas não de antidepressivos tricíclicos, denotam taxa aumentada de perda óssea no quadril.

Fármaco em estudo: amitriptilina

Autoria: DIEM, S.J., BLACKWELL, T.L., STONE, K.L. et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Archives Internal Medicine*. v 167, p. 1240-45.2007.

Resumo

Introdução

O uso substancial de antidepressivos por idosos nas últimas duas décadas associado à recente descrição da presença de transportadores funcionais de serotonina em osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, aumentando a possibilidade de que estejam envolvidos no metabolismo ósseo, estimularam o presente estudo. Neste estudo se avaliou o papel do uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI) e de antidepressivos tricíclicos (TCA) em mulheres idosas, no que se refere ao aumento das taxas de perda óssea em quadril.

Métodos

O estudo envolveu 2.722 mulheres idosas participantes da coorte *Study of Osteoporotic Fractures*, com idade média de 78.5 anos. Avaliadas para a densidade mineral óssea do quadril na sexta visita e na oitava (esta cerca de 4.9 anos depois), categorizou-se as mulheres segundo o uso de antidepressivos como não usuárias (ausência do uso de SSRIs ou TCAs em ambas as visitas, correspondendo a 2.406 pacientes), usuárias de SSRI (usuárias de SSRI, mas não de TCAs em ambas as visitas, com 198 pacientes) ou usuárias de TCA (usuárias de TCA, mas não de SSRIs em ambas as visitas, totalizando 118 mulheres). Os sintomas depressivos foram identificados segundo *cutoff* mínimo de 6 na *Geriatric Depression Scale - GDS* (sensibilidade de 88% e especificidade de 62% comparado com entrevista clínica estruturada para depressão). Os participantes completaram, ainda, um questionário com dados concernentes à saúde, atividade física e status de fumante. Uso atual de estrogênio oral, tiazídicos, bifosfonatos, suplementos de vitamina D e cálcio foram determinados e a ingestão dietética de cálcio estimada.

Resultados

Das mulheres incluídas no estudo 7.3% eram usuárias de SSRI e 4.3% de TCA, com 88.4% não usuárias de antidepressivos. Dentre os usuários de TCA, 2% estavam em uso de amitriptilina na visita 6 e 1.7% na visita 8. Já a nortriptilina correspondeu a 0.4% dos usuários de TCA na visita 6 e 0.4% na visita 8.

Comparativamente aos não usuários de antidepressivos, os usuários de SSRIs denotaram um maior *score* de GDS de no mínimo 6 (13.1% vs 5.2%; P menor que 0.001). Em relação aos usuários de TCA o *score* de GDS de no mínimo 6 assumiu proporções similares com a de não usuários. Ainda, em relação aos não usuários de antidepressivos, os usuários de SSRI e TCA denotaram maior prejuízo das atividades independentes da vida diária. Observou-se, também, que os usuários de TCA tiveram evidências de funcionamento físico pior, refletido por menor velocidade de deambulação (P menor que 0.01) e maior dificuldade para se levantar de uma cadeira (P igual a 0.002).

Mulheres em uso de SSRI experimentaram uma taxa maior de perda óssea no quadril total em relação a não usuárias (-0.77% vs -0.49%/ano; P igual a 0.005), ajustada pela idade. Estes

resultados não se alteraram após ajuste para fatores de confusão potenciais (como idade, raça e status funcional). Para qualquer sítio avaliado a taxa ajustada de perda óssea entre usuários de SSRIs foi no mínimo 1.6 vezes maior que entre não usuários de antidepressivos.

Já entre usuários de TCA as taxas médias de perda óssea em quadril foram similares às observadas em pacientes não usuáries de antidepressivos nas análises ajustadas. Tais achados foram similares no colo femoral e trocânter.

Conclusões

O uso de SSRIs, mas não de TCA, associou-se com uma taxa aumentada de perda óssea no quadril neste estudo de coorte de mulheres idosas. Uma possível explicação para a ausência de associação entre o uso de TCA e perda óssea está no fato de serem estes antidepressivos prescritos na prática clínica por muitas outras razões além da depressão, como distúrbios do sono ou dor crônica. Nestas situações clínicas as doses prescritas de TCA são geralmente inferiores às indicadas para depressão, podendo interferir com o grau de bloqueio da serotonina, no caso inferior ao denotado pelo uso de SSRI.

Tabela 1. Taxa média anual de perda óssea no quadril total, colo femoral e trocânter pela categoria de uso de antidepressivo

Mudança anual média na densidade mineral óssea pela localização, % (95% CI)	Categoria de uso de antidepressivo		
	Não usuários (n=2406)	Usuários de TCA (n=118)	Usuários de SSRI (n=198)
Quadril total			
Modelo ajustado pela idade	-0.49 (-0.54 a -0.43)	-0.44 (-0.68 a -0.20)	-0.77 (-0.96 a -0.58)†
Modelo multivariável*	-0.47 (-0.53 a -0.42)	-0.47 (-0.70 a -0.24)	-0.82 (-1.00 a -0.64)‡
Colo femoral			
Modelo ajustado pela idade	-0.24 (-0.31 a -0.17)	-0.31 (-0.62 a -0.01)	-0.57 (-0.82 a -0.03) †
Modelo multivariável*	-0.23 (-0.29 a -0.16)	-0.32 (-0.62 a -0.02)	-0.60 (-0.84 a -0.36) †
Trocânter			
Modelo ajustado pela idade	-0.49 (-0.57 a -0.42)	-0.47 (-0.80 a -0.14)	-0.89 (-1.16 a -0.63) †
Modelo multivariável*	-0.48 (-0.55 a -0.41)	-0.47 (-0.79 a -0.15)	-0.93 (-1.18 a -0.68) ‡

*Ajustado para idade, raça, status de saúde, status funcional, velocidade para deambular, habilidade para se levantar da cadeira, score Mini-Mental, status de fumante, uso de suplemento de cálcio, vitamina D, estrógeno e tiazídico, IMC, mudança no peso, densidade mineral óssea de quadril total na visita 6 e score Geriatric Depression Scale

† P<0.01 para comparação entre usuários de SSRI e não usuários.

‡ P<0.001 para comparação entre usuários de SSRI e não usuários.

Leitura Sugerida

1. www.rcpsych.ac.uk
2. **Association of Low Bone Mineral Density With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use by Older Men**
Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, Orwoll E., Blizotes MM, and for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. *Arch Intern Med.* 2007;167:1246-1251.

Exemplificação da Fórmula

Amitriptilina– cápsula	
Amitriptilina.....	25 mg
Excipiente qsp.....	1 cápsula
Mande.....cápsulas.	
Posologia: 1 cápsula ao dia. Aumentar gradualmente até que a dor seja controlada ou efeitos colaterais impeçam aumentos adicionais. A dose ideal costuma-se situar na faixa de 75 a 150 mg / dia.	

As exemplificações de formulações contidas neste artigo são apresentadas como sugestão, podendo ser modificadas a critério médico.

Farmacologia Resumida

Fármaco	Amitriptilina
Classe terapêutica	Antidepressivo tricíclico. Analgésico não-narcótico
Indicações principais	<p>No estado depressivo de todas as naturezas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • depressões endógenas uni ou bipolares, depressões de involução; • depressões exógenas psicogênicas, neuróticas, reacionais, situacionais; • depressões sintomáticas, secundárias à uma doença orgânica ou psiquiátrica; • 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 cardiorrespiratórios, algias; • depressões iatrogênicas devido aos neurolépticos, levodopa, reserpina, etc. • Enurese (tratamento adjunto); • Síndrome do Pânico (tratamento); • Dor Neurogênica (tratamento); • Dor de Cabeça (profilaxia); • Úlcera Péptica (tratamento); • Bulimia Nervosa (tratamento)
Interações medicamentosas principais	<ul style="list-style-type: none"> • Álcool ou outros fármacos depressores do SNC: O uso conjunto destas substâncias pode resultar em séria depressão do SNC, depressão respiratória e efeitos hipotensores; • Amantadina, anticolinérgicos, antidiscinésicos, anti-histamínicos: Intensificação dos efeitos anticolinérgicos, especialmente confusão mental, alucinações e potencialização dos efeitos depressores do SNC; • Anticoagulantes cumarínicos ou indandiona-derivados: Aumento da atividade anticoagulante, provavelmente por inibir o metabolismo dos anticoagulantes; • Anticonvulsivantes: Diminuição dos efeitos dos anticonvulsivantes e ocorrência de crises convulsivas tônico-clônicas; • 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; • 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; • 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; • Contraceptivos orais contendo estrógenos: Aumento da biodisponibilidade da amitriptilina devido à inibição de seu metabolismo hepático; isto pode resultar em toxicidade crônica; • Corticosteróides (glicocorticóides): Pode exacerbar a depressão mental causada pelos corticosteróides; • Fluoxetina: Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos do ADT, possivelmente pela diminuição de seu metabolismo hepático; • Inibidores da MAO: Aumento da incidência de episódios hiperpiréticos, convulsão grave, crises hipertensivas e morte; • Simpatomiméticos: Potencialização dos efeitos cardiovasculares possivelmente resultando em arritmias, taquicardia ou severa hipertensão ou hiperpirexia; • 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.
Reações adversas principais	<ul style="list-style-type: none"> • Hipomania ou mania • Psicose tóxica • Insônia, agitação • Tremores finos • Crises convulsivas • Coma • Secura da boca • Dilatação pupilar, visão turva

	<ul style="list-style-type: none"> • Agravção de glaucoma de ângulo fechado • Retenção urinária, constipação • Impotência • Íleo paralítico • Taquicardia • Hipotensão • Distúrbio da condução (aumento do intervalo QT, diminuição do segmento ST, achatamento da onda T) • Taquicardias ventriculares • Morte súbita
Precauções de uso	<ul style="list-style-type: none"> • 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). • Esclarecer que, em geral, os efeitos colaterais mais comuns (boca seca, visão turva, constipação intestinal, hipotensão) desaparecem ou diminuem de intensidade depois de duas a quatro semanas do início do uso. Ensinar como lidar com esses efeitos. • Evitar exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade. • Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar doses altas em idosos, em pessoas suspeitas de doença cardíaca e em crianças. • 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. • Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o fármaco e iniciar um estabilizador de humor. • A amitriptilina pode provocar um agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos. Neste caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de antipsicóticos. • Não há necessidade de suspender o uso de amitriptilina antes do uso de anestesia. • Alertar o paciente que o início do tratamento pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o fármaco.

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, 11th 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 Reumatologia é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.