

# O tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e da depressão bipolar associada ao transtorno obsessivo-compulsivo

Frederico Mancuso

## A duloxetine é eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

O transtorno de ansiedade generalizada é um dos transtornos de ansiedade mais comuns em adultos<sup>1</sup>. O TAG é caracterizado por preocupação excessiva, pervasiva e de difícil controle<sup>2</sup>, além da presença de sintomas psíquicos (dificuldade de concentração, agitação, irritabilidade, tensão) e somáticos<sup>3,4</sup>.

O tratamento farmacológico de primeira linha para o TAG inclui inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS) e pregabalina<sup>5</sup>.

A duloxetine é um IRNS eficaz e bem tolerado para o tratamento do TAG. Diversos estudos clínicos controlados foram realizados para avaliar sua eficácia na melhora dos sintomas psíquicos e somáticos, além de sua tolerabilidade<sup>1</sup>.

O objetivo foi realizar uma metanálise para avaliar a eficácia e tolerabilidade da duloxetine no tratamento em curto prazo do TAG em adultos, para facilitar a escolha terapêutica<sup>1</sup>.

### Métodos

Foi realizada busca por estudos clínicos randomizados e controlados publicados até outubro de 2017 e que incluíram adultos com diagnóstico de TAG e que fizeram uso de duloxetine ou duloxetine mais antipsicótico por até seis meses<sup>1</sup>.

Elaborado pelo Comitê de Redação Científica do MP Grupo – Medpharma Publishers com adequação e supervisão do Dr. Frederico Mancuso

**Recebido:** 12 de abril de 2021

**Aceito:** 12 de maio de 2021

### Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

**Este artigo deve ser citado como:** Mancuso F. O tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e da depressão bipolar associada ao transtorno obsessivo-compulsivo. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S69-S74. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5648>

O desfecho primário foi a alteração média da subescala de ansiedade da Escala de Ansiedade Depressão Hospitalar. O desfecho secundário foi a alteração das pontuações de fatores psíquicos e somáticos da Escala de Ansiedade de Hamilton, além das taxas de resposta (redução  $\geq 50\%$  da pontuação HAM-A) e remissão (pontuação HAM-A  $\leq 7$ )<sup>1</sup>.

A tolerabilidade foi avaliada pela incidência de eventos adversos (EA) e EAs emergentes com o tratamento<sup>1</sup>.

### Resultados

Foram incluídos 6 estudos com 8 estudos clínicos randomizados, realizados entre 2007 e 2014, com um total de 2.399 pacientes adultos com TAG moderado, definidos como subescala de ansiedade  $\geq 10$ . Destes 1.161 receberam duloxetina (doses variando de 20 mg/dia a 120 mg/dia) e 1.238 receberam placebo. A duração dos estudos variou de 9 a 15 semanas<sup>1</sup>.

Não houve diferenças na pontuação basal da subescala de ansiedade HADS entre os grupos duloxetina e placebo ( $p = 0,75$ ), assim como na pontuação basal do fator psíquico ou somático ( $p = 0,81$  e  $p = 0,48$ , respectivamente)<sup>1</sup>.

A melhora da subescala de ansiedade HADS foi significativamente melhor no grupo duloxetina do que no grupo placebo (diferença média: 2,32;  $p < 0,00001$ )<sup>1</sup>.

Houve melhora significativa da pontuação do fator psíquico da escala HAM-A no grupo duloxetina, em comparação ao grupo placebo (diferença média: 2,15;  $p < 0,00001$ ), porém não houve diferenças significativas no fator somático (diferença média: 1,13; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,67  $\pm$  1,58)<sup>1</sup>.

As taxas de resposta e remissão foram significativamente maiores no grupo duloxetina do que no grupo placebo<sup>1</sup>:

- Resposta: odds ratio (OR): 2,22; IC 95%: 1,88  $\pm$  2,62;  $p < 0,00001$ .
- Remissão: OR: 1,99; IC 95%: 1,66  $\pm$  2,39;  $p < 0,00001$

Em relação a tolerabilidade, observou-se incidência de qualquer evento adverso (AE) maior no grupo duloxetina em relação ao grupo placebo (OR: 1,76;  $p < 0,0001$ ), porém não houve diferenças entre os grupos na incidência de EAs graves ( $p = 0,75$ )<sup>1</sup>.

Náuseas, constipação, boca seca, tontura e sonolência foram significativamente mais comuns com a duloxetina. Em relação ao ganho de peso, um estudo relatou perda de peso no grupo duloxetina, enquanto outros dois não relatou diferenças entre duloxetina e placebo<sup>1</sup>.

### Conclusão

A presente metanálise demonstrou que a duloxetina é eficaz no tratamento em curto prazo do TAG. O uso da duloxetina se associa a melhora dos sintomas psíquicos de ansiedade e apresenta boa tolerabilidade.

### A Pregabalina no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia e segurança da pregabalina como tratamento do TAG<sup>6</sup>.

Os autores iniciam comentando que o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) migrou de benzodiazepínicos para anti-

depressivos, devido às propriedades ansiolíticas destes últimos e o risco de abuso, dependência e sintomas de abstinência associados aos benzodiazepínicos<sup>6</sup>.

Em pacientes com TAG sem sintomas depressivos, um ansiolítico eficaz sem as limitações dos benzodiazepínicos seria uma alternativa terapêutica importante<sup>1</sup>. Neste sentido, a pregabalina, um análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA) possui propriedades ansiolíticas e estudos não demonstraram síndrome de abstinência com a sua interrupção<sup>7</sup>.

### Métodos

O estudo incluiu pacientes adultos com diagnóstico de TAG pelo DSM-IV, sendo excluídos pacientes com distímia, fobia social, transtorno de somatização ou transtorno depressivo maior. Os pacientes deveriam estar sem uso de fármacos psicotrópicos por pelo menos duas semanas<sup>6</sup>.

Os pacientes deveriam apresentar pontuação  $\geq 9$  na Escala de Ansiedade de Covi e pontuação  $\leq 7$  na Escala de Depressão de Raskin para garantir que a ansiedade era predominante em pacientes com sintomas depressivos<sup>6</sup>.

A gravidade dos sintomas de ansiedade foi avaliada pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em todas as visitas. Era necessária pontuação  $\geq 20$  para inclusão no estudo. Sintomas depressivos também foram avaliados pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)<sup>6</sup>. Os pacientes também foram avaliados pela Escala de Impressão Clínica Global (CGI) e pela Escala *Physician Withdrawal Checklist* para avaliar sintomas de abstinência.

O estudo foi duplo-cego e controlado com placebo. Os pacientes receberam placebo durante uma semana, seguida de fase com 4 semanas

de duração em que os pacientes foram randomizados para receber pregabalina 150 mg/dia (50 mg 8/8 hs) ou 600 mg/dia (200 mg 8/8 hs), lorazepam 6 mg/dia (2 mg 8/8 hs) ou placebo. Após, houve uma semana de retirada do fármaco<sup>1</sup>. Os pacientes foram avaliados semanalmente durante o estudo<sup>6</sup>.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração na pontuação da Escala HAM-A. Também foi avaliada a proporção de pacientes que apresentaram resposta (redução  $\geq 50\%$  da pontuação HAM-A ou CGI apresentando “melhora importante” ou “melhora muito importante”). Foram registrados os eventos adversos (EAs) emergentes com o tratamento.

### Resultados

Foram avaliados 276 pacientes (idade  $35,8 \pm 11,1$  anos; 59,4% do sexo feminino) conforme a intenção de tratar. A pontuação HAM-A basal foi de  $23,31 \pm 3,17$ , sem diferenças significativas entre os grupos. Também não houve diferenças entre os grupos em relação à idade e ao tempo do TAG. Alguns pacientes abandonaram o estudo antes do término devido a EAs, sendo que o grupo lorazepam apresentou a menor taxa de pacientes que completaram o estudo<sup>6</sup>.

A redução da pontuação HAM-A foi significativamente maior nos grupos pregabalina 150 mg/dia e 600 mg/dia e lorazepam do que no grupo placebo ( $p < 0,05$ ). A melhora já foi significativa desde a primeira semana com a pregabalina 600 mg/dia e o lorazepam<sup>6</sup>.

Não houve diferenças significativas na redução da pontuação HAM-A entre os grupos pregabalina 150 mg/dia e 600 mg/dia ( $p = 0,36$ ), assim como entre pregabalina 600 mg/dia e lorazepam ( $p = 0,13$ ). Porém, houve redução mais acentuada com lorazepam em comparação à pregabalina 150 mg/dia<sup>6</sup>.

Considerando a escala HAM-A, houve maior proporção de respondedores no grupo pregabalina 600 mg/dia do que no grupo placebo (46% vs. 27%;  $p < 0,05$ ). Resultado semelhante foi observado considerando a escala CGI<sup>6</sup>.

Todos os grupos de tratamento ativos reduziram significativamente a pontuação da subescala de sintomas somáticos da HAM-A em comparação ao placebo. Pregabalina 600 mg/dia e lorazepam reduziram significativamente a pontuação da subescala psíquica em comparação ao placebo ( $p < 0,05$ ), enquanto houve uma tendência de redução com pregabalina 150 mg/dia ( $p = 0,09$ )<sup>6</sup>.

Também observou-se melhora significativa da pontuação da escala HAM-D nos 3 grupos de tratamento. A melhora da pontuação foi principalmente devido à melhora dos itens de ansiedade e insônia<sup>6</sup>.

Não houve nenhum EA grave nos grupos pregabalina. Um paciente do grupo lorazepam apresentou um EA grave (crise asmática). Tontura foi o EA mais frequente nos grupos pregabalina, geralmente de intensidade leve/moderada. Sonolência foi o EA mais frequente no grupo lorazepam. Abandono por EA foi mais frequente no grupo lorazepam. Não houve abandonos por EA no grupo pregabalina 150 mg/dia<sup>1</sup>. A pontuação na escala *Physician Withdrawal Checklist* foi semelhante entre os grupos pregabalina e placebo, porém houve diferença significativa no grupo lorazepam, indicando a presença de sintomas de abstinência com este fármaco<sup>6</sup>.

### Conclusão

Os autores concluíram que a pregabalina é uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento do TAG, sem potencial sintomas de abstinência. Os efeitos ansiolíticos da pregabalina foram notados já uma semana após início do tratamento.

### A quetiapina em monoterapia é eficaz no tratamento de pacientes com depressão bipolar associada ao transtorno obsessivo-compulsivo.

Estudo publicado este ano (2021) teve como objetivo avaliar a eficácia da quetiapina em monoterapia no tratamento de pacientes com depressão bipolar associado ao transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)<sup>8</sup>.

O TOC é uma doença prevalente e clinicamente significativa quando se apresenta como comorbidade em pacientes com diagnóstico primário de transtorno bipolar<sup>8</sup>. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com transtorno bipolar apresentam TOC<sup>9-11</sup>.

Os pacientes com transtorno bipolar e TOC apresentou maior complexidade, maior número de tentativas de suicídio, maior probabilidade de falta de resposta ao tratamento e pior prognóstico, em comparação aos pacientes com transtorno bipolar isolado<sup>9,12,13</sup>, representando um verdadeiro desafio terapêutico<sup>8</sup>.

Os antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) tem valor limitado na depressão bipolar, pois podem se associar a ciclagem para mania ou hipomania, assim como podem piorar a evolução do transtorno bipolar<sup>9,14</sup>. Por outro lado, os antipsicóticos atípicos podem exacerbar os sintomas do TOC<sup>15</sup>.

Destaca-se que a associação de depressão bipolar com TOC é mais comum do que a associação de TOC com episódios de mania ou hipomania<sup>9,16</sup>.

A quetiapina é atualmente recomendada no tratamento dos episódios agudos de depressão bipolar, com diversos estudos randomizados e controlados demonstrando sua eficácia nestes pacientes<sup>14,17</sup>.

Devido à escassez de dados na literatura sobre o tratamento destes pacientes com transtorno bipolar associado a TOC, os autores realizaram o presente estudo para determinar a eficácia em curto prazo da quetiapina em pacientes com depressão bipolar associada ao TOC.

### Métodos

Foram incluídos pacientes hospitalizados entre dezembro de 2018 e janeiro de 2020 por episódio depressivo bipolar conforme o DSM-5 e tratados com quetiapina em monoterapia. A Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-5 foi utilizada para o diagnóstico de transtorno bipolar e TOC.

A gravidade dos sintomas foi avaliada pela Escala de Impressão Clínica Global (CGI), pela Escala Obsessivo-Compulsivo Yale Brown (Y-BOCS) para os sintomas do TOC, Escala de Classificação da Mania de Young (YMRS) para os sintomas de mania e Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) para os sintomas depressivos<sup>8</sup>.

Somente foram incluídos pacientes com diagnóstico de depressão bipolar e TOC com pontuação Y-BOCS  $\geq 8$ . Os pacientes deveriam apresentar também sintomas de TOC típicos não relacionados à depressão. Pacientes com sintomas de TOC restritos a sintomas depressivos foram excluídos<sup>8</sup>.

A decisão de manter, substituir ou aumentar a dose da quetiapina foi realizada diariamente. A resposta ao tratamento foi pré-definida como pontuação 1 ou 2 na Escala CGI-Melhora (CGI-I), indicando “melhora importante” ou “melhora muito importante”, respectivamente<sup>8</sup>.

### Resultados

Setenta e nove pacientes com depressão bipolar foram identificados, sendo que 19 (24%) deles

apresentavam TOC associado. Destes, 16 foram tratados com quetiapina em monoterapia e foram incluídos no presente estudo<sup>8</sup>.

A idade média foi de 33,1 anos (variação: 18 a 56 anos), sendo 13 mulheres. Três pacientes apresentavam depressão bipolar tipo I e 13 apresentavam depressão bipolar tipo II.<sup>8</sup> Metade dos pacientes apresentavam características mistas, com a presença de pelo menos três sintomas de mania ou hipomania.

A quetiapina foi utilizada na dose de 150 a 600 mg (média: 347 mg) por 3 a 7 semanas (média:  $4,3 \pm 1,4$  semanas)<sup>1</sup>. Onze (68,8%) dos pacientes preencheram os critérios de resposta: “melhora muito importante” (n = 4) e “melhora importante” (n = 7) na escala CGI-I.

O tratamento com quetiapina se associou a redução estatisticamente significativa das pontuações das escalas HAM-D, YMRS e Y-BOCS<sup>8</sup>:

Escala	Basal	Desfecho	p
HAM-D	17,1 $\pm$ 7,4	12,1 $\pm$ 5,5	< 0,05
YMRS	14,8 $\pm$ 10,3	6,1 $\pm$ 4,5	< 0,05
Y-BOCS	15,8 $\pm$ 11,6	11,6 $\pm$ 3,8	< 0,02

Nos 5 pacientes que não apresentaram os critérios de resposta, 2 apresentaram “melhora mínima” e 3 “nenhuma alteração” na Escala CGI-I.<sup>8</sup>

A quetiapina foi bem tolerada, sendo o efeito adverso mais frequente a sedação (em 7 pacientes).

### Conclusão

No presente estudo a quetiapina nas doses de 150 a 600 mg/dia se associa a efeito terapêutico rápido e robusto em pacientes com depressão bipolar associado ao TOC<sup>8</sup>.

Os autores ainda reforçam que estudos prévios controlados com placebo já indicaram que a quetiapina é um dos poucos fármacos que se mostrou eficaz, em monoterapia, na depressão bipolar e unipolar<sup>8</sup>.

Os resultados do presente estudo ainda são concordantes com revisão sistemática recentes que indicaram que os antipsicóticos atípicos e os estabilizadores do humor são as opções de escolha em pacientes com transtorno bipolar associado ao TOC<sup>9</sup>. Ainda, a quetiapina tem fortes evidências de eficácia no tratamento agudo da depressão bipolar<sup>14</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Li X, Zhu L, Zhou C, Liu J, Du H, Wang C, et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2018;13(3): e0194501.
2. Ball SG, Lipsius S, Escobar R. Validation of the geriatric anxiety inventory in a duloxetine clinical trial for elderly adults with generalized anxiety disorder. *Int Psychogeriatr*. 2015; 27(9):1533±9.
3. Montgomery SA, Sheehan DV, Meoni P, Haudiquet V, Hackett D. Characterization of the longitudinal course of improvement in generalized anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine XR. *J Psychiatr Res*. 2002; 36(4):209±17.
4. Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9(2):100±7.
5. Goodwin H, Yiend J, Hirsch CR. Generalized Anxiety Disorder, worry and attention to threat: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2017; 54:107±22.
6. Pande A, Crockatt JG, Feltner DE, et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):533-40.
7. Busch JA, Strand JA, Posvar EL, Bockbrader HN, Radulovic LL: Pregabalin (CI-1008) multiple-dose pharmacokinetics and safety/tolerance in healthy volunteers (abstract). *Pharm Sci Suppl* 1999;4:2033.
8. Poyurovsky M, Braverman L, Weizman A. Beneficial effect of quetiapine monotherapy in patients with bipolar depression and comorbid obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2021;36(1):50-53.
9. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2014;166:258–263.
10. Ferentinos P, Preti A, Veroniki AA, Pitsalidis KG, Theofilidis AT, Antoniou A, Fountoulakis KN. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in bipolar spectrum disorders: systematic review and meta-analysis of its prevalence. *J Affect Disord* 2020;263:193–208.
11. Yapici Eser H, Taşkıran AS, Ertinmaz B, Mutluer T, Kılıç Ö, Özcan Morey A, et al. Anxiety disorders comorbidity in pediatric bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:327–339.
12. Jeon S, Baek JH, Yang SY, Choi Y, Ahn SW, Ha K, Hong KS. Exploration of comorbid obsessive-compulsive disorder in patients with bipolar disorder: the clinic-based prevalence rate, symptoms nature and clinical correlates. *J Affect Disord* 2018;225:227–233.
13. Masi G, Berloffo S, Mucci M, Pfanner C, D'Acunto G, Lenzi F, et al. A naturalistic exploratory study of obsessive-compulsive bipolar comorbidity in youth. *J Affect Disord* 2018;231:21–26.
14. Baldessarini RJ, Vázquez GH, Tondo L. Bipolar depression: a major unsolved challenge. *Int J Bipolar Disord* 2020;8:1
15. Poyurovsky M, Zohar J, Glick I, Koran LM, Weizman R, Tandon R, Weizman A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: implications for future psychiatric classifications. *Compr Psychiatry* 2012; 53:480–483.
16. Shashidhara M, Sushma BR, Viswanath B, Math SB, Janardhan Reddy YC. Comorbid obsessive compulsive disorder in patients with bipolar-I disorder. *J Affect Disord* 2015;174:367–371.
17. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al.; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators (2010). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71:163–174.

Indexado em Medicina Interna - [www.medinterna.com.br/ar\\_med69\\_110221.pdf](http://www.medinterna.com.br/ar_med69_110221.pdf)