

Antidepressivos no Tratamento de Depressão na Doença de Parkinson: Quais as Evidências?

Antidepressants in the Treatment of Depression in Parkinson's Disease: What is the Evidence?

Marcos Hortes N. Chagas¹, José Alexandre S. Crippa², Vitor Tumas³

RESUMO

A depressão é o transtorno psiquiátrico mais frequente na doença de Parkinson (DP), porém seu tratamento ainda é um desafio para clínicos, neurologistas e psiquiatras. Uma breve revisão da literatura foi realizada no Medline utilizando os descritores “*depression*” e “*Parkinson's disease*” com limites definidos para estudos controlados randomizados, sem período de tempo. Oitenta e nove artigos foram encontrados, no entanto apenas três destes estudos apresentavam delineamento duplo-cego, randomizado, placebo controlado. Estes estudos demonstraram resultados controversos e importantes limitações como: amostra pequena (variando de 12 a 52 pacientes) e utilização de baixas doses de antidepressivos. Apesar dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e tricíclicos terem sido avaliados na depressão na DP, outras classes de antidepressivos não foram estudadas e devem ser consideradas. Desta forma, mais estudos são necessários e oportunos tanto para a prática clínica como para contribuir para um melhor entendimento da neurobiologia da depressão na DP.

Unitermos. Depressão, Doença de Parkinson, Antidepressivos.

Citação. Chagas MHN, Crippa JAS, Tumas V. Antidepressivos no Tratamento de Depressão na Doença de Parkinson: Quais as Evidências?

ABSTRACT

Depression is the most common psychiatric disorder in Parkinson's disease (PD), however the treatment is still a challenge for clinicians, neurologists and psychiatrists. A brief literature review was performed in Medline using as reference the keywords “*depression*” and “*Parkinson's disease*” including only randomized controlled trials and no time spam limit. Eighty-nine articles were detected, but only three presented double-blind, randomized and placebo-controlled design. These trials demonstrated conflicting results and important limitations such as small samples (ranging from 12 to 52 patients) and the use of low dosage of antidepressants. Although the serotonin specific reuptake inhibitors and tricyclics have been evaluated in depression in PD, other antidepressant classes were not studied and should be considered. Therefore more studies are necessary and opportune in order to contribute for treatment and understanding of neurobiology of the depression in PD.

Keywords. Depression, Parkinson's Disease, Antidepressants.

Citation. Chagas MHN, Crippa JAS, Tumas V. Antidepressants in the Treatment of Depression in Parkinson's Disease: What is the Evidence?

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto-SP, Brasil.

1. Médico psiquiatra, Mestre em Neurologia/Neurociências, INCT Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (CNPq), Ribeirão Preto-SP, Brasil.

2. Médico psiquiatra, Professor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. INCT Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (CNPq), Ribeirão Preto-SP, Brasil.

3. Médico neurologista, Professor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP. INCT Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (CNPq), Ribeirão Preto-SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Marcos Hortes N Chagas
Hospital das Clínicas - Terceiro Andar
Av. Bandeirantes, 3900
CEP 14048-900, Ribeirão Preto-SP, Brasil
Tel.: (16) 3602-2703
E-mail: setroh@hotmail.com; hortesh@usp.br

Opinião

Recebido em: 15/10/10

Aceito em: 04/03/11

Conflito de interesses: não

A depressão é o principal transtorno psiquiátrico presente na doença de Parkinson (DP) e pode acometer até 68,1% dos pacientes¹. Em nosso meio, a prevalência atual de depressão maior em pacientes com DP é de aproximadamente 23,1% e o diagnóstico de depressão na DP nem sempre é fácil, devido à sobreposição de sintomas entre as duas entidades, dificultando assim seu reconhecimento e tratamento subsequente².

Segundo dados de um estudo realizado nos Estados Unidos³, entre os antidepressivos utilizados no tratamento da depressão na DP, parece existir preferência na prática clínica para o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em relação a outras classes de antidepressivos.

Em uma breve revisão da literatura, utilizando os descritores “*depression*” e “*Parkinson’s disease*” com limites definidos para estudos controlados randomizados, sem período de tempo, realizada no *Medline*, foram encontrados 89 artigos. Desses apenas três artigos eram relativos à depressão na DP, tinham o desenho de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e utilizavam apenas antidepressivos no manejo.

O mais recente estudo duplo-cego, randomizado⁴ que avaliou a eficácia e tolerabilidade de antidepressivos na DP, comparou paroxetina CR (ISRS) e nortriptilina (tricíclico) em relação ao placebo em 52 pacientes com depressão associada a DP. A nortriptilina foi utilizada em doses entre 25 e 75mg com média de $48,5 \pm 0,5$ mg e a paroxetina CR em doses entre 12,5 e 37,5mg com média de $28,4 \pm 2,0$ mg, sendo que os pacientes foram avaliados com 2, 4 e 8 semanas. As taxas de resposta para nortriptilina, paroxetina CR e placebo foram 53%, 11% e 24% (teste exato de Fisher=0,024), respectivamente. Em relação às taxas de remissão, encontraram-se valores semelhantes, respectivamente de 41%, 17% e 12%, porém sem diferenças estatisticamente significantes ($p=0,154$).

Comparando-se os grupos, a nortriptilina foi superior ao placebo na segunda ($p<0,028$) e na oitava semana ($p<0,002$), sendo superior à paroxetina CR na segunda ($p<0,018$) e na quarta semana (0,016). A paroxetina CR não foi superior ao placebo ou à nortriptilina em nenhuma das avaliações.

Como medida secundária a nortriptilina também se mostrou superior à paroxetina CR ($p<0,007$) e ao pla-

cebo ($p<0,0001$) na melhora dos sintomas de ansiedade. A paroxetina CR apresentou uma tendência de superioridade em relação ao placebo ($p=0,074$) neste aspecto.

Em relação à tolerabilidade, não houve diferenças nas taxas de abandono entre os três grupos. Os efeitos colaterais em sua maioria foram leves e moderados, de forma que houve um maior número de efeitos colaterais no grupo que recebeu paroxetina CR do que no grupo placebo ($p=0,028$).

Contrapondo à prática clínica e o uso de ISRS como primeira escolha para o tratamento de depressão na DP, este estudo encontrou resultados que vão a direções opostas a esta idéia, sugerindo que a nortriptilina, um antidepressivo tricíclico com predomínio noradrenérgico, é superior à paroxetina CR, um ISRS. Além disso, indicou que a paroxetina CR não é eficaz para o tratamento de depressão na DP.

Outro estudo⁵ avaliou apenas 12 pacientes por um período de 12 semanas e não encontrou diferenças entre o grupo em uso do ISRS sertralina e o grupo em uso de placebo, sendo que também não foram encontradas diferenças em relação à presença de efeitos adversos. Foram utilizadas doses de sertralina de 50mg até a sexta semana que poderia ser aumentada para 100mg de acordo com a resposta clínica.

O último estudo avaliado⁶ avaliou 48 pacientes após 14 e 30 dias divididos nos seguintes grupos: desipramina na dose de 75 mg/dia, citalopram 20mg/dia e placebo. A desipramina, um antidepressivo tricíclico com predominância noradrenérgica, foi superior ao citalopram (ISRS) e ao placebo após 14 dias de tratamento, apesar dos dois antidepressivos apresentarem eficácia comparável após 30 dias. O grupo em uso de desipramina apresentou um maior número de efeitos colaterais.

Entre as limitações destes estudos, destaca-se que as doses utilizadas para ambos os antidepressivos foram baixas e o tempo de uso total foi pequeno, visto que na presença de comorbidade clínica é comum a necessidade de um tempo maior de uso e doses mais altas do antidepressivo.

Apesar de a hipótese serotoninérgica ser uma das mais levantadas para tentar explicar a depressão na DP, os estudos duplo-cegos realizados até aqui não confirmam completamente esta idéia. De forma similar, um estudo experimental⁷ usou o paradigma da depleção aguda de

triptofano, um precursor da serotonina, e não mostrou diferenças significativas no humor entre os grupos placebo e triptofano, também não sustentando a hipótese serotoninérgica. Estes resultados foram replicados posteriormente⁸.

Ainda em relação aos estudos discutidos, o uso de antidepressivos predominantemente noradrenérgicos mostrou resultados levemente superiores ao uso de ISRS, apontando para a via noradrenérgica como essencial na etiologia da depressão na DP. Sabe-se que o *locus coeruleus* apresenta extensiva inervação noradrenérgica e é uma das estruturas acometidas pela DP mesmo em estágios pré-clínicos.

Em um estudo de neuroimagem funcional (PET)⁹, comparou-se pacientes com e sem depressão associada à DP e encontrou-se que os pacientes com depressão apresentavam uma redução na captação de [¹¹C]RTI-32 (marcador com afinidade similar para noradrenalina e dopamina e baixa afinidade para serotonina) em diversas regiões do sistema límbico. Pacientes não deprimidos tinham maior captação do marcador em *locus coeruleus* bilateralmente, tálamo médio-dorsal e inferior bilateralmente, estriado ventral esquerdo e amígdala direita.

Além disso, o *locus coeruleus* parece estar envolvido na regulação de funções cognitivas e afetivas, as quais estão desreguladas também na depressão¹⁰. Recentemente, um estudo¹¹ avaliou a atomoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, usado para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, na depressão na DP e encontrou uma melhora global na cognição e na sonolência diurna, apesar da atomoxetina não ter demonstrado eficácia para o tratamento da depressão na DP. De forma semelhante, o pramipexol, um agonista dopaminérgico utilizado na terapêutica da DP, demonstrou eficácia no tratamento da depressão na DP, apontando para um possível envolvimento de vias dopaminérgicas na fisiopatologia desta comorbidade¹².

Finalmente, pode-se concluir que um maior número de estudos clínicos com antidepressivos de diferentes classes no tratamento da depressão da DP ainda é necessário e oportuno. Para se ter uma ideia, até o momento, não existe nenhum ensaio clínico duplo-cego placebo controlado avaliando antidepressivos com mecanismos duais. Isto é de particular interesse tanto na prática clínica como para contribuir no maior entendimento da neurobiologia da associação entre depressão e DP.

REFERÊNCIAS

1. Nakabayashi TIK, Chagas MHN, Córrea ACL, Tumas V, Loureiro SR, Crippa JAS. Prevalence of depression in Parkinson's disease. *Rev Psiq Clín* 2008;35:219-27.
2. Chagas MH, Tumas V, Loureiro SR, Hallak JE, Trzesniak C, de Sousa JB, et al. Validity of a Brazilian version of the Zung self-rating depression scale for screening of depression in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:42-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.07.010>
3. Chen P, Kales HC, Weintraub D, Blow FC, Jiang L, Mellow AM. Antidepressant treatment of veterans with Parkinson's disease and depression: analysis of a national sample. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20:161-5.
<http://dx.doi.org/10.1177/0891988707301866>
4. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009;72:886-92.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3>
5. Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:552-4.
<http://dx.doi.org/10.1002/gps.865>
6. Devos D, Dujardin K, Poirrot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008;23:850-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/mds.21966>
7. Leentjens AF, Scholtissen B, Vreeling FW, Verhey FR. The serotonergic hypothesis for depression in Parkinson's disease: an experimental approach. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1009-15.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.npp.1300914>
8. Mace JL, Porter RJ, Dalrymple-Alford JC, Anderson TJ. The effects of acute tryptophan depletion on mood in patients with Parkinson's disease and the healthy elderly. *J Psychopharmacol* 2010;24:615-9.
<http://dx.doi.org/10.1177/0269881109105572>
9. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128:1314-22.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh445>
10. Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, Josephs KA, Frigerio R, et al. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl 3):S1-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70769-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70769-2)
[http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70029-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70029-X)
11. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, Hurtig HI, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75:448-55.
<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ebdd79>
12. Bxarone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573-80.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70106-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70106-X)