

Terapia medicamentosa na depressão pós-acidente vascular encefálico

Drug treatment of poststroke depression

Daniel Silva Ribeiro¹, Edilberto Amorim de Cerqueira Filho¹, Mirella Fiuza Losapio¹, Eduardo Pondé de Sena²

RESUMO

Objetivo: Este estudo visa realizar uma revisão de literatura sobre a terapia farmacológica na depressão pós-AVE. **Método:** Foi feita uma revisão nos bancos de dados MedLine e SciELO, utilizando-se como descritores primários "stroke", "depression" e "treatment", incluindo artigos publicados entre 1996 e 2008. **Resultados:** Treze artigos foram selecionados. Foram encontrados dez artigos que apresentaram terapias farmacológicas eficazes no tratamento da depressão pós-AVE e três em que as terapias farmacológicas utilizadas não trouxeram benefício para a depressão dos grupos em estudo. **Conclusão:** O manejo farmacológico da DPAVE pode ser realizado de maneira profilática ou terapêutica. Em ambas as modalidades, os inibidores de recaptação seletiva são as medicações mais adequadas, destacando-se a fluoxetina e, em pacientes adequadamente selecionados, a reboxetina e o citalopram. A nortriptilina, antidepressivo tricíclico, é uma alternativa com relativa eficácia na conduta da DPAVE.

Palavras-chave

Depressão, acidente vascular encefálico, tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Poststroke depression (PSD) is one of the most frequent psychiatric sequelae in populations affected by stroke. Effective drug therapy is essential in the proper management of patients. **Objective:** This study aims to conduct a review of the literature on pharmacological therapy in PSD. **Method:** A review was made in databases MedLine and SciELO using as primary descriptors "stroke", "depression" and "treatment", including articles published between 1996 to 2006. **Results:** Thirteen articles were selected. Ten trials were found that described effective pharmacological therapies in the treatment of the PSD. **Conclusion:** The pharmacological management of PSD can be done prophylactic or therapeutically. In both methods, selective reuptake inhibitors, particularly fluoxetine, and in some instances, citalopram and reboxetine, seem to be the most appropriate medications to be used in PSD. Alternatively, nortriptyline, a tricyclic antidepressant, may be employed in some cases of PSD.

Keywords

Depression, stroke, treatment.

Recebido em
5/9/2008
Aprovado em
16/11/2009

1 Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

2 Universidade Federal da Bahia (UFBA), Departamento de Biorregulação, Instituto de Ciências da Saúde.

INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) é a segunda causa de morte em todo mundo¹ e a primeira no Brasil². Para grande parte dos sobreviventes de tais eventos, resta um desfavorável desfecho com incapacidades e limitações que pioram muito suas relações familiares e/ou sociais, atividades da vida diária e que, ainda, são responsáveis por um grande número de absenteísmos no trabalho³.

Ao quadro das sequelas físicas e cognitivas em decorrência do AVE, soma-se frequentemente o surgimento de doenças psiquiátricas – entre elas a mais comum é a depressão^{4,5}. A depressão pós-AVE (DPAVE), entre seus possíveis mecanismos fisiopatogênicos, tem dois principais: ser um fenômeno decorrente do impacto psicológico que o AVE causa no paciente⁶ ou ser uma doença resultante de lesão neuronal em uma região específica do cérebro⁷. Em razão de essa enfermidade ter como gênese um mecanismo complexo e ainda incerto, uma hipótese não exclui necessariamente a outra.

A DPAVE representa importante agravo na reabilitação do paciente, gerando maior dependência física e aumento significativo nos índices de mortalidade^{8,9}, além de prolongar o tempo de internamento e gerar maior incapacidade funcional¹⁰. A remissão do quadro depressivo pós-AVE está associada à melhora na capacidade de desenvolver as atividades diárias¹¹, sendo um importante contribuinte na melhora da qualidade de vida do paciente.

Embora apresente elevada prevalência, a DPAVE ainda é pouco diagnosticada. Em geral, o diagnóstico é dado por um psiquiatra, exceto em 20% a 50% dos pacientes, que o recebem de outros médicos¹⁰. E mesmo quando diagnosticado, não há certeza de cura, pois muito ainda se discute acerca do tratamento ideal para essa comorbidade.

Estão disponíveis na literatura diversos instrumentos de avaliação para auxiliar no diagnóstico, nas decisões terapêuticas e no acompanhamento da evolução clínica do paciente com DPAVE, bem como na mensuração da intensidade com a qual o AVE e a depressão comprometem as funções neuropsíquicas.

Entre as escalas utilizadas com maior frequência para avaliação da cognição e da autonomia em pacientes pós-AVE, encontram-se, respectivamente, o Mini Exame do Teste Mental (METM) e o Índice de Barthel.

Em pacientes com DPAVE, as escalas de classificação da depressão são úteis para avaliar a gravidade dos transtornos depressivos, mas não para firmar diagnóstico, cujo “padrão ouro” é padronizar critérios diagnósticos e clínicos obtidos durante a entrevista.

Em pacientes com diagnóstico confirmado de AVE, realizar uma investigação para depressão por meio de uma anamnese detalhada, auxiliada por instrumentos diagnósticos

apropriados, é de importância capital para a instituição de uma conduta terapêutica adequada, a fim de facilitar a reabilitação e garantir melhor qualidade de vida ao paciente. Visando encontrar a terapia mais adequada para a DPAVE, diversos estudos foram realizados. Entre as possibilidades terapêuticas mais pesquisadas, estão os antidepressivos tricíclicos, os inibidores de recaptção seletiva da serotonina e a psicoterapia.

Dessa forma, o presente estudo objetiva revisar a literatura acerca do tratamento farmacológico da depressão pós-AVE para avaliar a eficácia das drogas administradas profilaticamente e/ou após a ocorrência do evento.

MÉTODO

Os artigos consultados para esta revisão foram obtidos por busca nos bancos de dados MedLine e SciELO e entre eles incluíram-se artigos originais produzidos nos últimos 12 anos. Foram utilizados como descritores primários: “stroke”, “depression” e “treatment”. Foram excluídos artigos escritos em outras línguas que não a inglesa ou a portuguesa, artigos não disponíveis no portal de periódicos Capes, aqueles a que não se tem acesso no Brasil, bem como relatos de caso, revisões de literatura, metanálises, editoriais, cartas e estudos com tratamentos não farmacológicos.

RESULTADOS

Foram localizados inicialmente 327 artigos nos bancos de dados. Do total dos artigos encontrados, 314 foram excluídos, pois eram revisões de literatura, metanálises, relatos de casos, editoriais ou cartas, não abordavam o tratamento farmacológico, não eram escritos na língua inglesa ou portuguesa e não estavam disponibilizados no portal de periódicos Capes. Logo, foram selecionados 13 artigos originais. Os resultados do presente estudo foram divididos pela modalidade de tratamento estudada e sumariamente resumidos nas Tabelas 1 (uso profilático) e 2 (uso terapêutico) e subdivididos conforme a classe de fármacos pesquisada.

Uso de fármacos como profilaxia da depressão em pacientes pós-AVE

Inibidores da monoamino oxidase (IMAO)

Sivenius *et al.*¹⁸ realizaram um estudo cuja amostra constituiu-se de 20 indivíduos: 9 deles faziam uso de selegilina e 11, de placebo; cinco deles não concluíram as 12 semanas previstas de tratamento. Houve uma tendência entre todas as variáveis de melhor resultado no grupo com selegilina, entretanto só foram alcançados valores estatisticamente significantes em uma das análises que comparou a mudan-

Tabela 1. Sumário de estudos do uso de fármacos como profilaxia da depressão em pacientes pós-AVE

Referência	Método do estudo	Tempo	Escala depressão	N/Droga	Resultados
Grade <i>et al.</i> (1998) ²¹	Prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	1 a 3 semanas	HAM-D ZDS	21 total 10 metilfenidato 11 placebo	Melhor prevenção da depressão, mas com resultado não estatisticamente significante
Palomäki <i>et al.</i> (1999) ¹⁹	Prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	1 ano	HAM-D BDI CGI	100 total 51 mianserina 49 placebo	Não houve diferença estatisticamente significante quanto à prevenção de depressão nos dois grupos
Robinson <i>et al.</i> (2000) ³⁰	Prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado	12 semanas	HAM-D	104 total 40 fluoxetina 31 nortriptilina 33 placebo	Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, com relação à profilaxia
Sivenius <i>et al.</i> (2001) ¹⁸	Prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado	12 semanas	ZDS	20 total 9 selegilina 11 placebo	Sem diferença estatisticamente significante entre os dois grupos. Porém, diminuição na pontuação do grupo com selegilina em relação a o placebo com a escala SSS ($p < 0,05$)
Narushima <i>et al.</i> (2002) ²⁰	Prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, nas primeiras 12 semanas Segunda fase ensaio aberto	12 semanas de intervenção e 6 meses de observação	HAM-D	48 total 17 fluoxetina 15 nortriptilina 16 placebo	Primeiras 12 semanas: depressão menor em 5 pacientes do grupo placebo, 1 do fluoxetina e 1 do nortriptilina Porém, após 6 meses, aumento da depressão tanto na frequência (22,5% no grupo nortriptilina e 7,5% no grupo fluoxetina) quanto na gravidade (média de aumento de 4 pontos na HAM-D no grupo da nortriptilina e de 2 pontos no grupo da fluoxetina), em relação ao placebo

HAM-D: Hamilton Depression Scale; ZDS: Zung Self-rating Depression Scale; BDI: Beck Depression Inventory; CGI: Clinical Global Impression of Depression.

Tabela 2. Sumário de estudos de avaliação da terapia medicamentosa em pacientes portadores de depressão pós-AVE

Referência	Método do estudo	Tempo	Escala depressão	N/Droga	Resultados
Wiert <i>et al.</i> (2000) ²⁸	Prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	45 dias	MADRS	31 total 16 fluoxetina 15 placebo	Grupo com fluoxetina teve melhora significante na pontuação da escala MADRS ao final do tratamento em comparação com o grupo placebo ($11,86 \pm 6,7$ versus $18,7 \pm 10,0$, respectivamente; $p = 0,05$)
Rampello <i>et al.</i> (2004) ²⁵	Prospectivo, randomizado, duplo-cego	16 semanas	HAM-D BDI	37 total 22 citalopram 15 reboxetina	Houve redução nos escores HAM-D e BDI nos quatro subgrupos, com redução estatisticamente significante nos grupos com depressão "ansiosa" com citalopram e depressão "retardada" com reboxetina ($p < 0,0001$)
Rampello <i>et al.</i> (2005) ²⁴	Prospectivo, randomizado, duplo-cego placebo-controlado	16 semanas	HAM-D BDI e Sinóptica	31 total 16 reboxetina 15 placebo	Houve melhora estatisticamente significante ($p < 0,01$) em relação à pontuação inicial no grupo em uso de reboxetina nas escalas HAM-D (inicial: $24,06 \pm 1,52$ versus final: $9,26 \pm 2,15$), BDI (inicial: $20,56 \pm 2,16$ versus final: $8,06 \pm 3,43$) e em grande parte dos itens que compõem a escala Sinóptica ($p < 0,01$)
Dam <i>et al.</i> (1996) ²⁹	Prospectivo, randomizado, placebo-controlado	12 semanas	HAM-D	46 total 16 fluoxetina 14 maprotilina 16 placebo	O grupo da fluoxetina apresentou diminuição de 30% e o da maprotilina de 18% no escore, sem diferença estatística significante entre todos os grupos
Robinson <i>et al.</i> (2000) ³⁰	Prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado	12 semanas	HAM-D	104 total 40 fluoxetina 31 nortriptilina 33 placebo	O sucesso no tratamento foi de 63% com nortriptilina, 9% com fluoxetina e 24% com placebo
Kimura <i>et al.</i> (2000) ²²	Prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado	12 semanas	HAM-D	47 total 21 nortriptilina 26 placebo	Melhora de 76% para o grupo de nortriptilina e 31% para o placebo
Sato <i>et al.</i> (2006) ²³	Prospectivo, não randomizado	3 a 6 meses	HAM-D	18 total 10 milnacipran 8 controle	Não houve nenhum efeito significante na depressão em nenhum dos dois grupos
Fruehwald <i>et al.</i> (2003) ²⁶	Prospectivo, duplo-cego placebo-controlado Segunda fase ensaio aberto	Primeira fase: 12 semanas Segunda fase: após 18 meses	HAM-D BDI	50 total 26 fluoxetina 24 placebo	Primeira fase sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Na segunda fase, 81,8% dos pacientes tratados com fluoxetina responderam ao tratamento contra 27,8% do grupo placebo
Spalletta <i>et al.</i> (2003) ²⁷	Ensaio aberto	8 semanas	HAM-D	45 total citalopram fluoxetina	Os pacientes dos dois grupos obtiveram melhora com o tempo na escala HAM-D ($p = 0,0001$); os pacientes com lesão do lado direito obtiveram melhor resultado ($p = 0,0003$) e de forma mais rápida

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Scale; BDI: Beck Depression Inventory.

ça média das escalas no início e no término das 12 semanas [diminuição na pontuação do grupo com selegilina em relação ao placebo, com a escala SSS ($p < 0,05$)]. De forma geral, a selegilina foi bem tolerada.

Antidepressivos tetracíclicos

Palomäki *et al.*¹⁹ realizaram um estudo para verificar a eficácia da profilaxia com mianserina na DPAVE. Foram avaliados cem pacientes com menos de 71 anos de idade, admitidos no hospital por AVE isquêmico. Os pacientes foram randomizados em dois grupos de mesmo tamanho. Nesse estudo não foi possível demonstrar que a introdução de uma terapia antidepressiva precoce pode prevenir depressão pós-AVE, porque o número de pacientes que evoluíram com depressão com o uso de mianserina (5) foi tão baixo quanto o número de pacientes que usaram placebo (5).

Antidepressivos tricíclicos versus inibidores da recaptção seletiva

Narushima *et al.*²⁰ realizaram um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, com o objetivo de comparar o efeito da nortriptilina com a fluoxetina na prevenção de depressão após AVE. Os 48 pacientes foram randomizados para 12 semanas de tratamento com fluoxetina ($n = 17$), nortriptilina ($n = 15$) ou placebo ($n = 16$) e foram seguidos por 21 meses de acompanhamento aberto. Durante as 12 semanas de profilaxia, a depressão menor estava presente em 5 pacientes do grupo placebo, 1 do grupo fluoxetina e 1 do grupo nortriptilina. Após o término do tratamento, os grupos tratados com medicamentos apresentaram aumento da depressão tanto na frequência quanto na gravidade, indicando que a depressão foi mais frequente nesses grupos do que no grupo placebo, após 6 meses da interrupção do tratamento.

Robinson *et al.*³⁰ avaliaram comparativamente o uso de fluoxetina, nortriptilina ou placebo no tratamento da depressão e recuperação do envolvimento físico e cognitivo após o AVE. O grupo sem depressão ($n = 48$) foi dividido em nortriptilina ($n = 15$), fluoxetina ($n = 17$) e placebo ($n = 16$). A duração total do uso de cada medicamento foi de 12 semanas. Na avaliação inicial e após 3 semanas foi realizado o PSE e aplicada a HAM-D. O grupo de pacientes em uso profilático dos medicamentos não cursou com efeitos significantes no resultado.

Anfetaminas

Grade *et al.*²¹, com o objetivo de determinar a eficácia e a segurança do metilfenidato na reabilitação do AVE, realizaram um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. O estudo envolveu 21 pacientes, entre os quais 10 usaram a droga e 11 fizeram uso de placebo por um período variável de 1 a 3 semanas. Foi avaliado o funcionamento social do paciente utilizando o Social Functioning Exam (SFE). Não

houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em uso de metilfenidato ou placebo em relação aos itens da avaliação neurológica ou quanto ao funcionamento social. Como resultados, foram encontradas menores pontuações na Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) – $F(1,18) = 5,714$, $p = 0,028$ – e na Escala de Depressão de Zung (ZDS) de forma não estatisticamente significativa – $F(1,18) = 4,206$, $p = 0,055$. Demonstrou-se que pacientes em uso de metilfenidato cursaram com menos depressão e maior aproveitamento motor e das atividades diárias nessa amostra. Os autores não indicam o uso de metilfenidato por mais de quatro semanas; eles orientam para a utilização de antidepressivos em situações nas quais seja feito o diagnóstico de depressão nos pacientes.

Terapia medicamentosa em pacientes portadores de depressão pós-AVE

Antidepressivos tricíclicos

Kimura *et al.*²² realizaram um estudo duplo-cego, placebo-controlado, envolvendo 47 pacientes de duas unidades hospitalares, com o objetivo de examinar a resposta da função cognitiva com uso de nortriptilina. Dos 47 pacientes avaliados, 21 receberam nortriptilina e 26 receberam placebo durante 12 semanas. Tendo por base uma melhora maior que 50% de redução na HAM-D e o não preenchimento dos critérios para depressão maior ou menor, a resposta ao tratamento ficou em 76% para o grupo da nortriptilina e 31% para o grupo placebo no quadro da depressão.

Inibidores da recaptção seletiva

Sato *et al.*²³ realizaram um estudo não randomizado com 18 pacientes, com diagnóstico de depressão 3 meses aproximadamente após AVE, com a finalidade de avaliar a eficácia do milnacipran na melhora do prejuízo cognitivo e na DPAVE. Os pacientes foram divididos em dois grupos: o grupo em uso do milnacipran com 10 indivíduos e o grupo-controle com 8. O prejuízo cognitivo e os sintomas de humor foram escalonados com o MMSE e a HAM-D, em dois momentos, na admissão e na alta, com intervalo de aproximadamente 3 meses entre as avaliações. Por sua vez, o grupo-controle não fez uso de nenhum antidepressivo. A análise da HAM-D não revelou efeito significativo em nenhum dos dois grupos.

Rampello *et al.*²⁴ conduziram um estudo duplo-cego e placebo-controlado em pacientes com depressão pós-AVE, que haviam procurado atendimento com menos de 12 meses após a ocorrência de AVE do tipo isquêmico. Com a finalidade de pesquisar a eficácia e a segurança da reboxetina na DPAVE, avaliaram os pacientes pelas escalas HMA-D e BDI e realizaram a categorização como depressão “retardada” ou “ansiosa” por meio de uma escala de diferenciação desenvolvida pelo autor (escala Sinóptica), que pontua, de acordo

com a intensidade dos sintomas, qual o padrão da depressão apresentada. Apenas pacientes com depressão do tipo "retardada", que satisfizeram critérios para depressão maior ou menor pelo DSM IV, com pontuação superior a 20 na HAM-D e 15 na BDI, foram incluídos na pesquisa. Dezesseis pacientes foram incluídos no grupo para uso da reboxetina e 15 no grupo placebo para realização de 16 semanas de tratamento. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio da pontuação na escala HAM-D, BDI e na escala Sinóptica. Houve melhora estatisticamente significativa ($p < 0,01$) em relação à pontuação inicial no grupo em uso de reboxetina nas escalas de HAM-D, BDI e em grande parte dos itens que compõem a escala sinóptica.

Rampello *et al.*²⁵, com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade do citalopram e da reboxetina, conduziram um estudo duplo-cego randomizado, envolvendo pacientes com depressão e AVE prévio há no máximo 12 meses. Foi realizada novamente a categorização da depressão e metade do grupo classificado com depressão "ansiosa" ($n = 22$) recebeu para tratamento o antidepressivo citalopram, e a outra metade ($n = 15$) usou reboxetina. A divisão foi realizada da mesma forma e com o mesmo número de participantes que o grupo com depressão "retardada". Houve redução nos escores HAM-D e BDI nos quatro subgrupos, com diminuição estatisticamente significativa nos grupos com depressão "ansiosa" com citalopram e depressão "retardada" com reboxetina ($p < 0,0001$). A ocorrência de efeitos colaterais foi maior no grupo em uso de reboxetina, entretanto nenhum foi caracterizado como grave.

Fruehwald *et al.*²⁶ conduziram um estudo duplo-cego, placebo-controlado, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento precoce com fluoxetina na DPAVE. O estudo foi conduzido por 12 semanas, com pacientes portadores de depressão moderada a severa (HAM-D > 15 pontos) e AVE há 2 semanas do início do estudo. O grupo foi dividido em 26 pacientes em uso de fluoxetina e 24, de placebo. Foi feita a avaliação inicial por meio dos seguintes métodos: Escala de Rankin, Índice de Barthel, Stanford Sleepiness Scale (SSS), HAM-D, Beck Depression Inventory (BDI) e Clinical Global Impressions (CGI). Uma segunda fase aberta naturalística foi realizada após um ano e meio com 40 desses pacientes. Após 4 ou 12 semanas de tratamento (primeira fase do estudo) não houve diferenças significativas entre os grupos na avaliação por meio dos escores. Após um ano e meio de acompanhamento, o grupo que fez uso de fluoxetina possuía melhores resultados que o grupo placebo e foi classificado como respondedor ao tratamento antidepressivo (HAM-D < 13), 81,8% com fluoxetina e 27,8% com placebo.

Spalletta *et al.*²⁷ conduziram um ensaio aberto com 45 pacientes por oito semanas, a fim de detectar mudanças da depressão e nível de cognição associados a danos cerebrais à direita e à esquerda, durante tratamento com fluoxetina

e citalopram. A depressão foi avaliada por meio da HAM-D e do CGI. Foram considerados como respondedores ao tratamento antidepressivo pacientes com melhora de 50% na HAM-D ou aqueles que não preenchiam mais os critérios para depressão maior. Os pacientes obtiveram melhora com o tempo na escala HAM-D ($p = 0,0001$); os pacientes com lesão do lado direito obtiveram melhor resultado ($p = 0,0003$) e de forma mais rápida que o grupo com AVE à esquerda. Pacientes portadores de lesão do hemisfério esquerdo, ao término do estudo, tiveram índice de resposta ao tratamento de 40%, enquanto os com lesão à direita, 88%. A prevalência de depressão maior em pacientes com lesão à esquerda foi de 50% e à direita, de 6%.

Wiat *et al.*²⁸ realizaram um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, no intuito de avaliar a eficácia e a tolerância do uso de fluoxetina no tratamento precoce da DPAVE. Trinta e um indivíduos foram randomicamente divididos no grupo fluoxetina ($n = 16$) e placebo ($n = 15$). O tratamento farmacológico durou 45 dias. A avaliação dos pacientes foi realizada nos dias 0, 15, 30 e 45, por meio de entrevista, de exame clínico e dos seguintes testes: Motricity Index (MI), Mini Mental State Examination (MMSE), Functional Independence Measure (FIM) e Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Os resultados demonstraram que os pacientes do grupo fluoxetina tiveram melhora significativa na pontuação da escala MADRS ao final do tratamento, em comparação com o grupo placebo ($11,86 \pm 6,7$ versus $18,7 \pm 10,0$, respectivamente; $p = 0,05$). Também foi relatada melhora significativa na mudança da média de pontuação entre data de início e término do tratamento com fluoxetina, na escala MADRS, em comparação com placebo ($16,6 \pm 8,1$ versus $8,4 \pm 7,8$, respectivamente; $p = 0,02$). Além disso, foi demonstrada maior tendência a melhores respostas no grupo fluoxetina que no grupo placebo ($62,5\%$ versus $33,3\%$, respectivamente; $p = 0,1$).

Tetracíclicos versus inibidores da recaptação seletiva

Dam *et al.*²⁹ realizaram um estudo prospectivo, randomizado, placebo-controlado, com duração de três meses, envolvendo pacientes vitimados por AVE, com o objetivo de avaliar os efeitos da maprotilina e da fluoxetina nas capacidades motoras/funcionais. A população foi dividida em três grupos de tratamento farmacológico: maprotilina ($n = 14$), fluoxetina ($n = 16$) e placebo ($n = 16$). Na avaliação neurológica foi utilizada a escala graduada neurológica de Adam (HSS); o retorno para as atividades diárias foi avaliado pelo Índice de Barthel e os sintomas depressivos, pela HAM-D. Os pacientes tinham seu comportamento avaliado para preencher a escala HAM-D. Em relação à HAM-D, houve aumento de 30% e 18% no valor inicial com a amostra em uso de fluoxetina e maprotilina, respectivamente, sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. O autor

dividiu a amostra em dois grupos: um com boa resposta ao tratamento e outro com pior resposta. Foi caracterizada como boa resposta alcançar nível médio de recuperação funcional próximo à independência em relação à marcha (HSS) e realização de atividades diárias (Índice de Barthel). Setenta e cinco por cento da amostra com fluoxetina pertenciam ao grupo de melhor resposta ao tratamento – 36% com maprotilina e 38% com placebo –, estando o grupo com fluoxetina significativamente mais presente no grupo de melhor resposta em relação aos demais.

Tricíclicos versus inibidores da recaptação seletiva

Robinson *et al.*³⁰ avaliaram comparativamente o uso de fluoxetina, nortriptilina ou placebo no tratamento da depressão e na recuperação do envolvimento físico e cognitivo após o AVE. O grupo com depressão (n = 56) foi dividido nos seguintes subgrupos: nortriptilina (n = 23), fluoxetina (n = 16) e placebo (n = 17). A duração total do uso de cada medicamento foi de 12 semanas. A avaliação psiquiátrica foi feita por intermédio de uma versão do Present State Examination (PSE) modificado. Na avaliação inicial e após 3 semanas foi realizado o PSE e aplicada a HAM-D. Foi utilizada como critério de sucesso no tratamento a redução da pontuação na escala HAM-D em 50% e o não preenchimento dos critérios de depressão menor ou maior. Foram utilizados também neste estudo outros instrumentos de avaliação como o Johns Hopkins Functioning Inventory, o Functional Independence Measure, o Social Functioning Exam e o MMSE. Foram avaliadas também as tomografias computadorizadas quanto à localização e ao tamanho das lesões. Houve maior desistência do tratamento no grupo em uso de fluoxetina que no grupo com nortriptilina ($p = 0,04$). Após 12 semanas, os pacientes com diagnóstico de depressão do subgrupo com nortriptilina possuíam maior redução na pontuação da escala HAM-D, em relação ao valor inicial, que o subgrupo com fluoxetina ($p < 0,05$) e, este último, de forma não significativa em relação ao placebo. O sucesso no tratamento foi de 63% com nortriptilina, 9% com fluoxetina e 24% com placebo.

DISCUSSÃO

Esta revisão avaliou a eficácia da terapia farmacológica na DPAVE. Com exceção do artigo que avaliou o uso de metilfenidato, pertencente à classe das anfetaminas, todos os demais avaliaram drogas antidepressivas.

Na modalidade do uso profilático, entre as drogas antidepressivas, apenas o estudo de Narushima *et al.*²⁰, que avaliou o efeito da fluoxetina e nortriptilina por 12 semanas, apresentou eficácia na profilaxia da DPAVE. Entretanto, 6 meses após a interrupção do medicamento, o grupo placebo apresentou menores índices de depressão, o que

sugere a possível existência de um efeito rebote. Assim, faz-se necessária a avaliação da importância de se prolongar o tempo de profilaxia e/ou a retirada gradual da medicação. Embora o estudo de Sivenius *et al.*¹⁸ tenha encontrado uma tendência de prevenção do quadro depressivo com uso de selegilina, seu resultado não foi estatisticamente significativo. Esse desfecho poderia ser atribuído a uma pequena amostra com importante viés de abandono. Já na classe das anfetaminas, pacientes em uso de metilfenidato apresentaram menores escores na HAM-D e melhora dos sintomas motores, entretanto só se recomenda a utilização desse medicamento por no máximo quatro semanas.

Os estudos que analisaram o manejo terapêutico na DPAVE avaliaram antidepressivos pertencentes às classes dos tricíclicos, tetracíclicos e IRS. Pertencente a essa última classe, a fluoxetina apresentou eficácia em todos os trabalhos que a avaliaram^{26-28,30}. No estudo de Fruehwald *et al.*²⁶, 81,8% dos pacientes responderam tardiamente ao tratamento com a fluoxetina (18 meses após o início da medicação). Essa eficácia tardia poderia ser justificada pelo fato de que múltiplos esforços se concentram na fase inicial após o AVE, mascarando os efeitos farmacológicos nessa etapa da terapia. Embora tenham evidenciado benefício com uso da fluoxetina, alguns estudos apresentaram falhas metodológicas como curto período de avaliação²⁸ e estudo aberto e sem grupo-controle²⁷.

O citalopram e a reboxetina também se mostraram eficazes no tratamento da DPAVE^{25,27}. Esse efeito foi mais evidente quando os pacientes foram divididos de acordo com a categorização da depressão (“ansiosa” e “retardada”). Assim, sugere-se que seja avaliada a importância da incorporação de escalas classificatórias da DPAVE para o adequado manejo da depressão.

Os antidepressivos tricíclicos apresentam a vantagem de serem economicamente mais acessíveis que os ISRS. Embora essa classe de fármacos seja menos utilizada por causa de efeitos adversos e maior número de interações medicamentosas, mostraram-se eficazes em todos os estudos que os avaliaram^{22,30}. Robinson *et al.*³⁰ encontraram superioridade da nortriptilina em relação à fluoxetina, tanto na eficácia quanto no menor abandono por causa de efeitos colaterais. Essa superioridade poderia ser explicada pelo fato de a fluoxetina ser sabidamente eficaz em depressões primárias, mesmo sendo sua eficácia em causas secundárias menos clara³⁰. Em relação à maior taxa de abandono do tratamento, sugere-se que os pacientes desse estudo, por serem mais idosos, seriam mais suscetíveis aos efeitos colaterais da fluoxetina, como perda de peso, náuseas e anorexia.

Representante também dos ISRS, o estudo com o milnacipram não demonstrou eficácia²³, o que pode ser atribuído ao fato de essa droga ser indicada para casos de depressão grave ou resistente e, nesse estudo, a maioria dos pacientes tinha depressão leve a moderada.

Nesta revisão foram analisados trabalhos que apresentam a localização do acidente vascular encefálico como fator prognóstico no surgimento da DPAVE^{27,30}. Esses estudos sugerem que lesões vasculares afetariam circuitos neurais envolvidos com a regulação do humor; lesões situadas no hemisfério esquerdo estariam mais relacionadas com a possibilidade do surgimento de depressão e refratariedade ao tratamento medicamentoso^{27,30}.

As limitações metodológicas foram as principais responsáveis pelo número restrito de participantes nos trabalhos. Avaliar a depressão em pacientes com sequelas de AVE torna-se muito difícil, principalmente quando é acometida a área responsável pela linguagem e pela compreensão^{20,21,23,24,30}. Outra limitação apresentada foi o manejo efetivo recebido pelo paciente logo após o AVE com tratamentos interdisciplinares e cuidados intensivos, o que poderia promover melhora dos escores de depressão por conta de tais terapias, mascarando o efeito da medicação^{18,19,26,29}. Outras limitações metodológicas que puderam ser observadas nos trabalhos analisados foram populações estudadas com um perfil demográfico muito restrito; utilização de múltiplas escalas para depressão, algumas delas de valor subjetivo; omissão de descrições dos efeitos colaterais; ausência de uma medida de desfecho padronizada; níveis elevados de abandono de tratamento.

CONCLUSÃO

A depressão é o distúrbio do humor mais frequente após o acidente vascular encefálico. É responsável por comprometimento nas funções cognitivas, reabilitação, recuperação e qualidade de vida dos pacientes com AVE. Diversos estudos revelam estratégias farmacológicas preventivas e terapêuticas eficazes no tratamento dessa comorbidade, apesar de ela possuir uma fisiopatogenia ainda desconhecida. No presente estudo, entre as medicações analisadas, os antidepressivos foram as drogas com resposta terapêutica mais adequada para o rebaixamento de escores dos sintomas da depressão.

Pertencente à classe dos antidepressivos inibidores da recaptação seletiva, a fluoxetina mostrou ser uma droga com perfil terapêutico adequado ao manejo da DPAVE. Também desse grupo, o citalopram e a reboxetina mostraram ser eficazes quando utilizados no perfil de depressão adequada.

Fármaco economicamente mais acessível, a nortriptilina, antidepressivo tricíclico, também pode ser uma estratégia medicamentosa com boa eficácia terapêutica e/ou profilática. No caso de profilaxia, são necessários a avaliação da extensão do tempo de profilaxia e um monitoramento mais cuidadoso após a suspensão da medicação.

Outras classes de medicamentos utilizadas profilática e terapêuticamente não apresentaram resultados positivos

na DPAVE, ou os resultados apresentados foram inferiores aos de outras medicações estudadas.

Em virtude de limitações metodológicas – tais como: populações estudadas com um perfil demográfico muito restrito; estudos com amostra reduzida; utilização de múltiplas escalas para depressão, algumas delas de valor subjetivo; exclusão de pacientes afásicos em muitos trabalhos; omissão de descrições dos efeitos colaterais; ausência de uma medida de desfecho padronizada; níveis elevados de abandono de tratamento –, sugere-se o desenvolvimento de estudos controlados para avaliação mais precisa da eficácia da terapia medicamentosa na depressão pós-AVE.

REFERÊNCIAS

1. Sarti C, Rastenyte D, Cepaitis Z, Tuomilehto J. International Trends of Disease Study. *Stroke*. 2000;31:1588-601.
2. DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
3. Bonita R, Solomon N, Broad JB. Prevalence of stroke and stroke-related disability. Estimates from the Auckland Stroke Studies. *Stroke*. 1997;28:1898-902.
4. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology and biological treatment. *Biol Psychiatry*. 2002;52:253-64.
5. Kotila M, Numminen H, Waltimo O, Kaste M. Depression after stroke. Results of the FINN-STROKE study. *Stroke*. 1998;29:368-72.
6. Finlay-Jones R, Brown GW. Types of stress live events and the onset of anxiety and depressive disorders. *Psychol Med*. 1981;11:803-15.
7. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood disorders in stroke patients: importance of location of the brain. *Brain*. 1984;107:81-93.
8. House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke*. 2001;32:696-701.
9. Lewis SC, Dennis MS, O'Rourke SJ, Sharpe M. Negative attitudes among short-term stroke survivors predicts worse long-term survival. *Stroke*. 2000;32:1640-5.
10. Eastwood MR, Rifat SI, Nobbs H, Ruderman J. Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br J Psychiatry*. 1989;154:195-200.
11. Schubert DSP, Burns R, Paras W, Sioson E. Increase of medical hospital length of stay buy depression in stroke and amputation patients: a pilot study. *Psychother Psychosom*. 1992;57:61-6.
12. Almeida OP. [Mini mental state examination and the diagnosis of dementia in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(3B):605-12.
13. Martinez JA, Brunherotti MA, Assis MR, Sobreira CFR. Validação da escala motora funcional EK para a língua portuguesa. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(5):347-51.
14. Leitão AVA, Castro CLN, Basile TM, Souza THS, Bráulio VB. Avaliação da capacidade física e do estado nutricional em candidatos ao transplante hepático. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):424-8.
15. Terroni LM, Leite CC, Tinone G, Fráguas Jr R. [Poststroke depression: risk factors and antidepressant treatment]. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):450-9.
16. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:53-63.
17. Zung WW. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;12:63-70.
18. Sivenius J, Sarasoja T, Aaltonen H, Heinonen E, Kilku O, Reinikainen K. Selegiline treatment facilitates recovery after stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2001;15:183-90.
19. Palomäki H, Kaste M, Berg A, Lönnqvist R, Lönnqvist J, Lehtihalmes M, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomized placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:490-4.

20. Narushima K, Kosier T, Robinson RG. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis.* 2002;90:296-303.
21. Grade C, Redford B, Chrostowski PJ, Toussaint L, Blackwell B. Methylphenidate in early poststroke recovery: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:1047-50.
22. Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression. A Double-Blind Treatment Trial. *Stroke.* 2000;31:1482-6.
23. Sato S, Yamakawa Y, Terashima Y, Ohta H, Asada T. Efficacy of milnacipran on cognitive dysfunction with post-stroke depression: Preliminary open-label study. *Psych Clin Neurosciences.* 2006;60:584-9.
24. Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Raffaele R, Vecchio I, Malaguarnera M. An evaluation of efficacy and safety of reboxetina in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatric.* 2005;40:275-85.
25. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R, et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology.* 2004;173:73-8.
26. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression. A three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol.* 2003;250:347-51.
27. Spalletta J, Guida G, Caltagirone C. Is left stroke a risk-factor for selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment resistance? *J Neurol.* 2003;250:449-55.
28. Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression. A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Stroke.* 2000;31:1829-32.
29. Dam M, Tonin M, Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke.* 1996;27:1211-4.
30. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RK, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke. A Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Am J Psychiatry.* 2000;157:351-9.
31. Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12:99-108.