

# OS INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO PÂNICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PLACEBO-CONTROLADOS

## Resumo

*Introdução: O transtorno do pânico (TP) é uma condição com alta prevalência na população e elevada morbidade. Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) são medicamentos vastamente utilizados na prática clínica para o tratamento deste transtorno. Objetivo: Realizar uma revisão sistemática atualizada dos estudos publicados que comparem de forma duplo-cega e randomizada o efeito dos ISRS versus o efeito placebo no TP e descrever o mecanismo de ação desta classe medicamentosa nos sintomas de ansiedade. Metodologia: A revisão sistemática foi realizada nas bases Medline/ PubMed e "Web of Science - ISI", utilizando como palavras-chave para busca os termos Mesh: panic disorder, placebo, fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram e fluvoxamine. Resultados: Foram incluídos 11 estudos e todos demonstram a superioridade dos ISRS com relação ao placebo, apesar de ter sido constatado importante efeito placebo nos pacientes com TP. Conclusão: A ação inibitória da serotonina na panicogênese vem sendo confirmada por diversos estudos. Os ISRS são uma classe medicamentosa eficaz para o tratamento do TP e estudos placebo-controlados são importantes para esta avaliação. Não há evidência de eficácia diferencial entre as drogas desta classe. Estudos controlados de longo prazo ainda são necessários para avaliar os efeitos da continuidade destas medicações por períodos prolongados.*

## 1. Introdução

O transtorno do pânico (TP) é uma condição crônica e recorrente, com prevalência ao longo da vida de 1.6% a 2.2% em toda a população mundial (1). O tratamento farmacológico do TP, ao longo dos últimos anos, incluiu antidepressivos e benzodiazepínicos (2). Dentre os antidepressivos, eram utilizados, inicialmente, os inibidores da monoaminoxidase e os antidepressivos tricíclicos.

Os antidepressivos tricíclicos foram amplamente testados para o TP, especialmente a imipramina (3-5) e a clomipramina (6). Apesar de menos estudadas sistematicamente no TP, a Desipramina (7) e a Nortriptilina (8) também foram consideradas eficientes sendo esta última provavelmente melhor tolerada que outros antidepressivos tricíclicos (9).

Apesar da eficácia comprovada, os antidepressivos tricíclicos apresentam um perfil desfavorável de efeitos colaterais, o que, muitas vezes, leva à interrupção do tratamento (10). Esta classe medicamentosa apresentou elevado grau de cardiotoxicidade, com aumento do risco de morte súbita e alto potencial letal no caso de overdose (9,10).

Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) foram desenvolvidos como um esforço para produzir drogas que teriam o mesmo efeito terapêutico que os antidepressivos tricíclicos, porém de forma mais seletiva, produzindo, portanto menos efeitos colaterais problemáticos e melhor perfil de segurança. Os ISRS não apresentam quatro das propriedades farmacológicas que caracterizam a classe dos tricíclicos: A inibição da recaptção de noradrenalina, o bloqueio dos receptores muscarínicos, dos receptores histaminérgicos H1 e dos  $\alpha$ 1-adrenérgicos, de modo que, a inibição da recaptção da serotonina permaneceu como característica principal (9). Como resultado, nas últimas décadas, os ISRS emergiram como o tratamento de primeira linha para o TP (11-13).

O objetivo do presente estudo é descrever o mecanismo de



## MARINA DYSKANT MOCHCOVITCH

*Médica psiquiatra do Instituto de Psiquiatria da UFRJ (IPUB-UFRJ) e pesquisadora do laboratório de pânico e respiração do IPUB-UFRJ.*

ação dos ISRS nos transtornos de ansiedade e realizar uma revisão sistemática atualizada dos estudos publicados que comparem de forma duplo-cega e randomizada o efeito dos ISRS versus o efeito placebo no TP.

### 1.1 O mecanismo de ação dos ISRS na ansiedade

O mecanismo da ação ansiolítica dos ISRSs ainda não está totalmente esclarecido, no entanto, estudos vem sendo realizados no sentido de aumentar nossa compreensão sobre este tema (13-16).

Inicialmente, é necessário entender que diferentes receptores serotoninérgicos apresentam diferentes funções fisiológicas. O receptor mais implicado no efeito antidepressivo da serotonina (5-HT) é o 5-HT-1. Este também responde pela função ansiolítica e é responsável por elevar a temperatura corporal. Já o receptor 5-HT-2 parece ser o mediador do aumento na ansiedade, insônia, redução da temperatura corporal e da disfunção sexual também provocados por este neurotransmissor. O receptor 5-HT-3, por sua vez, parece estar associado com a redução de apetite, náuseas e aumento da motilidade intestinal (13).

No que tange aos modelos neuroquímicos para o TP, o “modelo serotoninérgico” é o mais amplamente aceito. Duas hipóteses opostas têm sido formuladas para explicar os fenômenos do pânico por disfunção serotoninérgica: A que defende o déficit ou hipotatividade de serotonina e a que, ao contrário os atribui ao excesso ou hiperatividade deste neurotransmissor. A primeira propõe que, em regiões específicas do cérebro, como na substância periaquedutal cinzenta dorsal, a serotonina teria um efeito inibitório sobre o comportamento de pânico e um déficit de 5-HT poderia, então, facilitar o surgimento dos sintomas. Por outro lado, a teoria “do excesso” sugere que pacientes com TP apresentariam ou uma maior liberação de 5-HT ou hipersensibilidade ao 5-HT em nível pós-sináptico [14]. Neste caso, esta hipersensibilidade se deveria a hiperexcitabilidade do receptor 5-HT-2c. Foi sugerido que o efeito ansiolítico dos ISRS ocorreria através da dessensibilização por downregulation desses receptores (5-HT2c) (15) e esta hipótese vem sendo confirmada por outros estudos mais recentes (16).

Embora o papel do sistema serotoninérgico no TP não esteja totalmente esclarecido, estudos terapêuticos e de desafio (que utilizam agentes panicogênicos visando provocar ataques de pânico) geralmente confirmam a influência inibitória da serotonina na panicogênese (14). Um tipo de estudo de desafio que busca demonstrar isso é o que utiliza a depleção aguda de triptofano (DT), o que provoca uma diminuição substancial nos níveis cerebrais de 5-HT.

Apesar da DT em si não ser panicogênica em pacientes com TP (17), esta pode provocar dispnéia e aumento na frequência respiratória de maneira mais significativa em pacientes com TP do que em indivíduos saudáveis (18).

Também é bastante conhecido como modelo etiológico para o TP o baseado no “circuito do medo” (19). Este é um modelo neuroanatômico, que não faz frente ao “modelo serotoninérgico”, podendo estes, facilmente, ser complementares. Este modelo sugere que a região da amígdala apresenta função central na regulação do medo condicionado. Outras áreas cerebrais que comporiam este circuito com intensas conexões com a amígdala seriam o hipocampo, o córtex pré-frontal medial e o núcleo médio-dorsal do tálamo.

Ao associarmos os modelos neuroquímico e neuroanatômico para o TP, observamos que, para melhor entender o mecanismo de ação dos ISRS na ansiedade, é importante considerar não só os diferentes tipos de receptores 5-HT, mas também as regiões do cérebro em que esses receptores são encontrados.

Estudos de neuroimagem funcional em pacientes com TP demonstram alterações em vários elementos do sistema serotoninérgico que afetam o neurocircuito do pânico (14). Pacientes com TP atual mostraram níveis significativamente mais baixos de ligação de 5-HT na rafe, nos lobos temporais e no tálamo quando comparados aos controles saudáveis (20).

No estudo de Inoue (21), foi examinado o efeito na resposta condicionada ao medo após a microinjeção bilateral em camundongos de citalopram na amígdala, no córtex pré-frontal medial e no núcleo médio-dorsal do tálamo. A resposta condicionada avaliada seria o congelamento ou freezing após estímulo traumático. Apenas aqueles que receberam a injeção de citalopram na região da amígdala reduziram esta reação de freezing, os que receberam a injeção nas demais áreas não demonstraram tal redução. Este estudo mostra que o efeito ansiolítico dos ISRS provavelmente se dá através da ação destas drogas na região da amígdala.

## 2. Metodologia

Neste estudo, foi realizada a revisão sistemática de estudos multicêntricos, duplo-cego, randomizados e placebo-controlados, que avaliassem a eficácia dos ISRS no transtorno do pânico com ou sem agorafobia. Foram incluídos artigos de língua inglesa publicados nas bases de dados “Medline/ PubMed” e “Web of Science - ISI”, utilizando como palavras-chave para busca os termos Mesh : panic disorder, placebo, fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalo-

# ARTIGO //

por **MARINA DYSKANT MOCHCOVITCH e ANTONIO EGIDIO NARDI**

# ARTIGO

pram, escitalopram e fluvoxamine.

Os artigos foram publicados entre 1985 e 2010. Foram excluídos artigos que não fossem placebo-controlados, que envolvessem tratamento psicoterápico de qualquer modalidade ou que incluíssem sujeitos com comorbidades clínicas ou psiquiátricas associadas ao TP. Artigos que comparassem o efeito de uma segunda droga além do ISRS com placebo foram incluídos nesta revisão.

Optamos aqui por analisar estudos de fase aguda do tratamento do TP, sendo que um dos estudos incluídos (22) avaliou também a fase de continuação. Desse modo, neste caso, analisamos nesta revisão apenas a fase aguda do estudo e não a fase de continuação.

## 3. Resultados

A partir da busca realizada, encontramos trinta e dois artigos relacionados ao tema. Destes, onze artigos foram incluídos nesta revisão de acordo com os critérios de exclusão descritos acima. Todos tiveram como desfecho primário a avaliação do número de ataques de pânico (AP) ou da porcentagem de pacientes livres de AP ao final do estudo (tabelas 1e 2).

### Estudos com Sertralina

Três estudos avaliaram a eficácia da sertralina no TP (23, 24, 25). Londborg (23) utilizou doses fixas de 50,100 e 200 mg/dia em 177 pacientes por 12 semanas. Os resultados obtidos foram explicitados com o risco relativo droga versus placebo, sendo este 0,58 para dose de 50 mg/dia, 0,41 para 100 mg/dia e 0,6 para 200 mg/dia. Houve significância estatística para as três doses, mas não entre elas, se comparadas entre si.

Pollack (24) e Pohl (25) utilizaram doses variáveis entre 50 e 200 mg/dia por 10 semanas, em 176 e 166 pacientes, respectivamente. O primeiro deles apresentou os resultados em escala logarítmica e obteve, para a droga testada, a redução de  $0.21 \pm 0.57$  (log) no número de AP do momento inicial para momento final do estudo. Esta foi uma redução na frequência de AP significativamente superior à observada no grupo placebo. O segundo estudo encontrou redução (média) na frequência de AP de 77% nos pacientes com a droga testada e de 51% nos pacientes com placebo. Ambos obtiveram significância estatística nos resultados obtidos.

### Estudos com paroxetina

Quatro estudos compararam a paroxetina versus placebo no TP (26, 27, 28).

Ballenger (26) utilizou doses fixas de 10, 20 e 40 mg/dia por 10

semanas em 278 pacientes. O desfecho primário avaliado neste estudo foi a presença de AP ao final do estudo. A porcentagem de pacientes livres de AP nas duas últimas semanas foi de 86.0% para os pacientes com 40 mg/dia de paroxetina, 65.2% para os pacientes com 20 mg/dia, 67.4% para os com 10 mg/dia e 50.0% para aqueles que foram tratados com placebo. No entanto, só houve significância estatística para o grupo que utilizou 40 mg/dia.

Lucubrier (27) comparou a paroxetina em doses variáveis de 20 a 60mg/dia e clomipramina em doses também variáveis de 50 a 150, por 12 semanas, com 367 pacientes. Entre as semanas 7 e 9 do estudo, 50.9% dos pacientes em uso de paroxetina estavam livres de AP completos, o que ocorreu com 36,7% dos pacientes com clomipramina e 31.6% dos pacientes com placebo. Já neste momento, a diferença da paroxetina para o placebo foi estatisticamente significativa, o que só ocorreu entre a clomipramina e o placebo após a décima semana (entre as semanas 10 e 12). Devido a este achado, os pesquisadores concluíram que, apesar de ambas as drogas serem eficazes para o TP, o efeito da paroxetina pode se iniciar antes daquele promovido pela clomipramina. Além disso, o grupo com clomipramina apresentou mais efeitos colaterais gastrointestinais e do sistema nervoso central (agitação, labilidade emocional, ansiedade, depressão) do que o grupo com paroxetina e esta diferença foi estatisticamente significativa. A paroxetina não apresentou diferença significativa do placebo quanto aos efeitos colaterais.

Pollack (28) comparou a paroxetina, venlafaxina e placebo. As doses eram fixas - 40 mg/dia para a paroxetina e 75 ou 225 mg/dia para a venlafaxina. O seguimento foi de 12 semanas, com 653 pacientes. Ao final do estudo, estavam livres de AP 58.3% dos pacientes usando paroxetina, 64.7% dos pacientes usando 75mg/dia de venlafaxina, 70% dos com 225 mg/dia e 47.8% dos pacientes tratados com placebo. Todos os resultados das drogas ativas tiveram significância estatística se comparados ao placebo, assim como a comparação entre paroxetina e venlafaxina 225 mg/dia, sugerindo que doses altas desta droga podem ter eficácia adicional. Ambas as drogas ativas foram bem toleradas, não havendo diferença significativa entre elas quanto a efeitos colaterais ou entre estas e o placebo.

Sheehan (29) avaliou a eficácia da paroxetina CR versus placebo em 889 pacientes por 10 semanas. A dose foi variável entre 25 e 75 mg/dia. Na décima semana do estudo, 73 % e 60% dos pacientes utilizando paroxetina e placebo, respectivamente, estavam livres de AP. Este resultado foi estatisticamente significativo.

### Estudos com citalopram e escitalopram

Stahl (30) comparou o efeito do escitalopram e do citalopram versus o efeito placebo em 351 pacientes. Utilizou doses de 10 a 20 mg/dia de escitalopram e 20 a 40 mg/dia de citalopram por 10 semanas. O desfecho primário foi a redução da freqüência de AP (avaliado pela escala PAAS) e demonstrado utilizando-se escala logarítmica. Os pacientes que utilizaram escitalopram obtiveram redução de 1.61 na freqüência de AP, para os que utilizaram citalopram esta redução foi de 1.43 e para os que utilizaram placebo foi de 0.32. Portanto, houve superioridade das drogas testadas na redução da freqüência de AP com relação ao placebo, porém só foi encontrada significância estatística para o grupo que utilizou escitalopram quando comparado ao grupo placebo (o que não se repetiu para o grupo que fez uso de citalopram). Quanto aos efeitos adversos, ambos foram indiferentes do grupo placebo.

### Estudos com fluoxetina

Michelson (22) avaliou a eficácia da fluoxetina com relação ao placebo no TP. Foram incluídos 364 pacientes e as doses eram fixas em 10 ou 20 mg/dia. Nesta revisão foi analisada apenas a fase aguda do estudo, a qual durou 10 semanas. A redução absoluta do número de AP foi de 4.1 +/- 8.4 para os pacientes com 10 mg/dia de fluoxetina, 3.6 +/- 6.4 para os que utilizaram 20 mg/dia de fluoxetina e 2.5 +/- 3.6 para o grupo placebo. Houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes com 10 mg/dia e o grupo tratado com placebo ( $p=0,006$ ), mas não para o grupo que utilizou 20 mg/dia de fluoxetina, quando comparado ao placebo ( $p=0,12$ ). No entanto, desfechos secundários como sintomas ansiedade avaliados pelas escalas Hamilton de ansiedade (HAM-A) e melhora global avaliada pelo CGI foram superiores para o grupo utilizando 20 mg/dia (com relação ao com 10 mg/dia), resultados estes estatisticamente significativos.

### Estudos com fluvoxamina

Dois estudos selecionados compararam a fluvoxamina com placebo.

Nair et col (31) comparou a fluvoxamina com a imipramina e placebo. Neste estudo, foram incluídos 148 pacientes, tratados por oito semanas com doses variáveis de 50 a 300 mg/dia de fluvoxamina e imipramina ou placebo. Ao final deste período, 37% dos pacientes com fluvoxamina, 64% dos pacientes com imipramina e 47% dos pacientes em uso de placebo estavam livres de AP. De acordo com este resultado, a imipramina demonstrou boa eficácia no TP, porém a fluvoxamina, ao contrário, mostrou –se ineficaz

para o controle de AP neste mesmo transtorno. Já o estudo de Asnis (32) contrariou este resultado, tendo observado superioridade da fluvoxamina com relação ao placebo. Este estudo utilizou 100 a 300 mg/dia de fluvoxamina por 8 semanas em 188 pacientes. Ao final do estudo 69% dos sujeitos utilizando a droga ativa estava livre de AP, o que ocorreu com 45,7% dos que utilizaram placebo. A diferença entre placebo e droga ativa foi estatisticamente significativa. Neste artigo, é discutida a necessidade de grandes amostras para demonstrar superioridade de drogas versus placebo no TP, já que, nos pacientes com este transtorno, a resposta ao placebo é muito significativa. A limitação do tamanho da amostra pode ter sido a razão para o resultado negativo encontrado por Nair (31).

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão

Estudo	Amostra	Droga testada	Doses (mg/dia)	Droga de Comparação (mg/dia)	Duração
Londborg et al (1998)	177	Sertralina	50, 100, 200		12
Pollack et al (1998)	176	Sertralina	50-200		10
Pohl et al (1998)	166	Sertralina	50-200		10
Ballenger et al (1998)	278	Paroxetina	10, 20, 40		10
Lucubrier et al (1997)	367	Paroxetina	20- 60	Clomipramina 50-150	12
Pollack et al (2007)	653	Paroxetina	40	Venlafaxina 75, 225	12
Sheehan et al (2005)	889	Paroxetina CR	25-75		10
Stahl et al (2001)	351	Escitalopram Citalopram	10-20 20-40		10
Michelson et al (1998)	364	Fluoxetina	10, 20		10
Nair et al (1996)	148	Fluvoxamina	50-300	Imipramina 50-300	8
Asnis et al (1996)	188	Fluvoxamina	100-300		8

# ARTIGO

por MARINA DYSKANT MOCHCOVITCH e ANTONIO EGIDIO NARDI

# ARTIGO

Tabela 2. Resultados dos 11 estudos incluídos na revisão.  
\* resultados estatisticamente significativos comparados ao placebo.

Autor	Redução na frequência de AP	Porcentagem de pacientes livres de AP ao final do estudo
Londborg et al (1998)	Sertralina 50 mg/dia: 71% Sertralina 100 mg/dia: 83% Sertralina 200 mg/dia: 42% Placebo: 99%	.....
Pollak et al (1998)	Sertralina: 0,21 ± 0,57* Placebo: 0,41 ± 0,73 (razão logarítmica: end point para baseline)	.....
Pohl et al (1998)	Sertralina: 72%* Placebo: 51%	.....
Ballenger et al (1996)	.....	Paroxetina 40 mg/day: 66,6%* Paroxetina 20 mg/day: 66,2%* Paroxetina 10 mg/day: 67,4%* Placebo: 50%
Lucubrier et al (1997)	.....	Paroxetina 10-60 mg/day: 50,9%* Clomipramina 50-150 mg/day: 36,7%* Placebo: 31,6 %
Pollak et al (2007)	Escitalopram: 1,61 ± 0,1 Citalopram: 1,43 ± 0,1 Placebo: 1,32 ± 0,1 (base logarítmica: end point para baseline)	.....
Sheehan et al (2005)	.....	Paroxetina: 58,3%* Venlafaxina 75 mg/day: 64,75%* Venlafaxina 225 mg/day: 70%* Placebo: 47,8%
Stahl et al (2003)	.....	Paroxetina de liberação prolongada: 73%* Placebo: 60%
Michelson et al (1998)	Fluoxetina 16 mg/day: 4,3 ± 8,4* Fluoxetina 32 mg/day: 3,6 ± 6,4 Placebo: 2,5 ± 8,6 (redução absoluta)	.....
Nair et al (1996)	.....	Fluvoxamina: 37,6%* Imipramina: 64%* Placebo: 47%
Asnis et al (2001)	.....	Fluvoxamina: 69%* Placebo: 45,7%

## 4. Discussão

O transtorno do pânico é uma doença crônica, recorrente, com grave prejuízo para o paciente e seus familiares, além de alto custo para a sociedade. Sendo assim, são de grande importância a revisão e avaliação regulares das opções terapêuticas disponíveis (1,33).

A função ansiolítica dos antidepressivos ISRS já é amplamente reconhecida na prática clínica, sendo considerados a primeira escolha de tratamento de PD (34). Nesta revisão sistemática, a eficácia desta droga foi confirmada pelos ensaios clínicos avaliados.

Não há evidência de eficácia diferencial entre os agentes desta classe, sendo mais relevantes para a escolha da droga utilizada o perfil de efeitos colaterais, os sintomas relacionados com a descontinuação do tratamento e a propensão para interações medi-

camentosas (1). Embora os estudos com paroxetina e venlafaxina realizados por Ballenger et al. e Pollack et al. (26,28) mostrem melhor resposta com o aumento das doses utilizadas, no momento não é possível estabelecer padrões de dose-resposta para os ISRS como classe.

Era esperada a alta resposta ao placebo observada nos estudos avaliados, já que esta tende a ser alta em estudos de fase aguda do tratamento dos transtorno de ansiedade [31,35]. Um estudo desenvolvido por Huppert et al. mostrou que pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo tinham menor probabilidade de responder ao placebo do que pacientes com fobia social generalizada ou TP (36). Segundo o autor, uma possível explicação para este achado seria o fato dos placebos ajudarem os pacientes a enfrentar situações temidas por aumentar a motivação ou aumentar a tolerância à ansiedade (36). Este efeito também pode ser explicado pela curta duração do período de observação e pela seleção de pacientes com baixos níveis de gravidade de doença e sem qualquer tipo de comorbidade. Algumas medidas poderiam ser tomadas visando reduzir a resposta ao placebo pelos pacientes com TP. Seriam elas: Aumento do tamanho amostral, padronização dos critérios diagnósticos e aplicação de instrumentos mais específicos de avaliação dos resultados. Com isso, provavelmente, diferenças mais significativas entre o fármaco ativo e placebo seriam obtidas.

Devido à importância deste efeito no TP, ensaios clínicos placebo-controlados são considerados o padrão-ouro para o estudo da eficácia de medicamentos para este transtorno, uma vez que, sem este instrumento de comparação, drogas ineficientes poderiam ser aceitas para o uso clínico (31,35,37).

O tratamento do transtorno do pânico comumente é mantido por período prolongado de tempo, podendo, até mesmo, se estender por toda a vida. Portanto, estudos controlados de longo prazo seriam também importantes. Portanto, estudos controlados de longo prazo seriam também importantes. A metodologia neste tipo de estudo, no entanto, pode ser eticamente questionável e, por isso, estudos de longo prazo são geralmente naturalísticos e acabam por apresentar metodologias menos rígidas. Mesmo assim, estes estudos fazem-se necessários, pois permitem a observação da evolução natural da doença e a avaliação tanto dos benefícios quanto da tolerância aos medicamentos com a continuidade do tratamento a longo prazo (38-40). É importante lembrar que alguns efeitos colaterais podem surgir com o uso prolongado dos ISRS, como, por exemplo, o esmaecimento afetivo, a irritabilidade e as disfunções sexuais.

O impacto da disfunção sexual induzida pelos antidepressivos é substancial e afeta negativamente a qualidade de vida, a auto-esti-



ma, o humor e os relacionamentos conjugais do paciente. Esperar por remissão espontânea, reduzir a dose utilizada, substituir por outro antidepressivo, fazer “férias” da medicação ou administrar bupropiona ou ainda um inibidor da fosfodiesterase-5 são algumas da alternativas para amenizar este efeito indesejável (41).

Os estudos analisados nesta revisão utilizaram o número de APs como o desfecho primário para avaliar a resposta às medicações. No entanto, é sabido que este resultado, ainda que muito utilizado, não necessariamente reflete remissão em pacientes com TP. Outros desfechos importantes tais como qualidade de vida e melhora da ansiedade antecipatória e do comportamento evitativo também devem ser considerados e mais amplamente discutidos em estudos futuros.

O tratamento das comorbidades por vezes presentes de forma associada ao TP (como depressão, transtorno bipolar e transtornos de personalidade) é outra questão que requer comentários, já que são bastante frequentes. A comorbidade com depressão e com outros transtornos de ansiedade está associada a maior gravidade de doença, mais recaídas e maior refratariedade ao tratamento (42). Já a presença de transtorno bipolar comórbido parece aumentar o risco de suicídio (43).

## 5. Do momento atual para o futuro

É de fundamental importância que a fisiopatologia do TP seja mais bem conhecida, de modo a que a relação entre o sistema serotoninérgico e o desencadeamento de sintomas de pânico possa ser esclarecida.

Vários estudos pré-clínicos vêm sendo desenvolvidos utilizando estímulos ansiogênicos para esclarecer mecanismos etiopatogênicos e observar a resposta terapêutica em situações de ansiedade geradas no laboratório. Estes estudos têm sido realizados com diversos agentes panicogênicos, dentre eles podemos citar: A inalação de CO<sub>2</sub>, a m-clorofenilpiperazina, o flumazenil, a cafeína e a realidade virtual (44-49). O mais explorado destes é a inalação de misturas de gases contendo uma porcentagem maior de CO<sub>2</sub> - 5% por alguns minutos (44) ou 35% em uma única inspiração máxima (46). Nestes estudos, uma correlação importante foi demonstrada entre a fisiopatologia dos ataques de pânico e distúrbios nos mecanismos de controle respiratório, tais como a hipersensibilidade ao CO<sub>2</sub> e a hiperventilação, que seriam prováveis disparadores do circuito do medo (44). Em outras palavras, a patogênese de pânico pode estar relacionada à fisiologia respiratória por vários mecanismos, sendo eles: Os efeitos ansiogênicos da hiperventilação, a má

interpretação catastrófica de sintomas respiratórios e / ou uma sensibilidade neurobiológica aumentada ao CO<sub>2</sub> ou lactato, que funcionam como sinalizadores de sufocamento (50).

Os estudos de desafio também podem ser combinados com a manipulação do sistema serotoninérgico e, tornarem-se, assim, especialmente informativos quanto ao papel da serotonina no TP (14). Uma destas manipulações já realizadas para este propósito foi a depleção de triptofano (DT), o que aumentou a sensibilidade ao desafio de CO<sub>2</sub> em pacientes com TP. Miller et al. identificou que a DT causou aumento no disparo de ataques de pânico após a inalação de 5% de CO<sub>2</sub> em pacientes com TP, mas não em indivíduos saudáveis (51). Já tratamento com ISRS significativamente diminuiu a sensibilidade de pacientes com TP para os efeitos panicogênicos de CO<sub>2</sub> (52,53). Além disso, um estudo recente de um grupo de Bristol mostrou que a DT inverteu o efeito antipânico do tratamento com paroxetina em pacientes com TP, tendo aumentado a resposta panicogênica com o uso de flumazenil [54]. Este dado apoia o pressuposto de que os ISRS exercem seus efeitos terapêuticos no TP através do aumento da disponibilidade sináptica de 5-HT (14,54). Paradoxalmente, um estudo com tianeptina relatou que o tratamento com esta droga teve um efeito antipânico após desafio com inalação de 35% de CO<sub>2</sub> em pacientes com TP de forma semelhante ao efeito observado com a paroxetina (55). No entanto, ao contrário dos ISRS, a tianeptina atua aumentando a recaptação de serotonina, o que colocaria em cheque a importância do aumento na disponibilização sináptica de serotonina para o efeito antipânico dos ISRS (54).

Apesar de evidências ainda contraditórias, em resumo, podemos dizer que a maioria dos estudos demonstra que o aumento da neurotransmissão serotoninérgica apresenta efeito antipânico. Ainda não é definido, porém, se o déficit de 5-HT é o fator primário da fisiopatologia do TP (o que provavelmente consistiria em demasiada simplificação) ou se a serotonina tem uma ação protetora ao influenciar outros sistemas neurotransmissores que poderiam ser desencadeadores de ataques de pânico. É possível que a função do sistema serotoninérgico no TP seja mais adaptativo do que etiopatogênico (14).

Há esforços crescentes para determinar genes do sistema serotoninérgico de vulnerabilidade para o TP. Tais estudos com polimorfismos genéticos do sistema 5-HT têm produzido resultados inconsistentes, mas de forma geral, sugerem que variantes como MAO-A uVNTR, 5-HT2A 102T-C, 5-HT1A -1019C-G e 5-HTTLPR podem contribuir para o desenvolvimento de TP (14). A expressão genética pode variar, no entanto, de acordo com diferentes fenótipos do TP e a abordagem baseada em endofenótipos (a par-

# ARTIGO //

por **MARINA DYSKANT MOCHCOVITCH e ANTONIO EGIDIO NARDI**

# ARTIGO

tir de avaliações neurofisiológicas, bioquímicas, cognitivas e com imagem cerebral) torna-se importante para o aprimoramento do estudo da influência genética no TP (56). A evidência a favor de diferentes fenótipos fisiológicos e comportamentais para o TP indica a necessidade de criar subtipos deste transtorno para melhor entender sua base genética.

Com relação aos ensaios clínicos terapêuticos para o TP, ainda são insuficientes também os estudos que comparam o efeito dos ISRS com novos antidepressivos como mirtazapina, duloxetine e agomelatina (57-59). Estudos naturalísticos de longo prazo também são poucos até o momento e podem apresentar grande utilidade para a avaliação do prognóstico da doença e dos efeitos de longo prazo, sejam estes efeitos colaterais indesejáveis ou terapêuticos.

## 6. Limitações

Devido às diferenças nos métodos de análise entre os diferentes estudos revisados, não foi possível a comparação dos efeitos das drogas testadas entre si, dado este que ainda permanece pendente para estudos futuros. A maior padronização das metodologias de estudo utilizadas permitiria uma melhor avaliação dos resultados.

## Referências:

- 1. American Psychiatric Association. Practice Guideline for Treatment of Patients With Panic Disorder (Second Edition). American Psychiatric Publishing Inc., VA, USA (2009).
- 2. Kasper S, Resinger E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 11, 307–321 (2001).
- 3. Garakani H, Zitrin CM, Klein DF. Treatment of panic disorder with imipramine alone. *Am. J. Psychiatry* 141(3), 446–448 (1984).
- 4. Mavissakalian M, Perel JM, Michelson L. The relationship of plasma imipramine and N-desmethylinipramine to improvement in agoraphobia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 4(1), 36–40 (1984).
- 5. Zitrin CM. Differential treatment of phobias: use

of imipramine for panic attacks. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 14(1), 11–18 (1983).

- 6. Cassano GB, Petracca A, Perugi G et al. Clomipramine for panic disorder: I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. *J. Affect. Disord.* 14(2), 123–127 (1988).
- 7. Lydiard RB, Morton WA, Emmanuel NP et al. Preliminary report: placebo-controlled, double-blind study of the clinical and metabolic effects of desipramine in panic disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 29(2), 183–188 (1993).
- 8. Nardi AE, Nascimento I, Valença AM et al. Respiratory panic disorder subtype: acute and long-term response to nortriptyline, a noradrenergic tricyclic antidepressant. *Psychiatry Res.* 120(3), 283–293 (2003).
- 9. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry (5th Edition). Hales RH, Yudofsky SC, Gibbard GN (Eds). American Psychiatric Publishing Inc., VA, USA (2008).
- 10. Zohar J, Westenberg HG. Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scand. Suppl.* 403, 39–49 (2000).
- 11. Coplan JD, Pine DS, Papp LA, Gorman JM. An algorithm-oriented treatment approach for panic disorder. *Psychiatr. Ann.* 26, 192–201 (1996).
- 12. Pollack MH, Smoller JW. Pharmacologic approaches to treatment-resistant panic disorder. In: *Challenges in Clinical Practice: Pharmacologic and Psychosocial Strategies*. Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF (Eds). Guilford Press, NY, USA, 89–112 (1996).
- 13. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J. Affect. Disord.* 51, 215–235 (1998).
- 14. Maron E, Shlik J. Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology* 31, 1–11 (2006).
- 15. Kennett GA, Lightowler S, de Biasi V et al. Effect of chronic administration of selective 5-hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibitors on a putative index of 5-HT<sub>2C/2B</sub> receptor function. *Neuropharmacology* 33(12), 1581–1588 (1994).



- 16. Yamauchi M, Tatebayashi T, Nagase K, Kojima M, Imanishi T. Chronic treatment with fluvoxamine desensitizes 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated hypolocomotion in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 78(4), 683–689 (2004).
- 17. Goddard AW, Sholomskas DE, Walton KE et al. Effects of tryptophan depletion in panic disorder. *Biol. Psychiatry* 36, 775–777 (1994).
- 18. Kent JM, Coplan JD, Martinez J, Karmally W, Papp LA, Gorman JM. Ventilatory effects of tryptophan depletion in panic disorder: a preliminary report. *Psychiatry Res.* 64, 83–90 (1996).
- 19. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JM. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J. Psychiatry* 157(4), 493–505 (2000).
- 20. Maron E, Kuikka JT, Shlik J, Vasar V, Vanninen E, Tiihonen J. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 132, 173–181 (2004).
- 21. Inoue T, Li XB, Abekawa T et al. Selective serotonin reuptake inhibitor reduces conditioned fear through its effect in the amygdale. *Eur. J. Pharmacol.* 497, 311–316 (2004).
- 22. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. *Am J. Psychiatry* 155, 1570–1577 (1998).
- 23. Løndborg PD, Wolkow R, Smith WT et al. Sertraline in the treatment of panic disorder: a multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br. J. Psychiatry* 173(7), 54–60 (1998).
- 24. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 1010–1016 (1998).
- 25. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J. Psychiatry* 155, 1189–1195 (1998).
- 26. Ballenger JC, Wheaton DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J. Psychiatry* 155, 36–42 (1998).
- 27. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R; the Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 95, 145–152 (1997).
- 28. Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzanis E, Simon NM. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology* 194, 233–242 (2007).
- 29. Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, Perera P. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 66, 34–40 (2005).
- 30. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 64, 1322–1327 (2003).
- 31. Nair NPV, Bakish D, Saxena B, Amin M, Schwartz G, West TEG. Comparison of luvoxamine, imipramine and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety* 2, 192–198 (1996).
- 32. Asnis GM, Hameedia FA, Goddard AW et al. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res.* 103, 1–14 (2001).
- 33. Smit F, Willemse G, Meulenbeek P et al. Preventing panic disorder: cost-effectiveness analysis alongside a pragmatic randomised trial. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 7, 8 (2009).
- 34. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K. The role of SSRIs in panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 57(Suppl.) 10, 51–58; discussion 59–60 (1996).
- 35. Hirschfeld RM. Placebo response in the treatment of panic disorder. *Bull. Menninger Clin.* 60(2 Suppl. A), A76–A86 (1996).
- 36. Huppert JD, Schultz LT, Foa EB et al. Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 161, 1485–1487 (2004).
- 37. Piercy MA, Sramek JJ, Kurtz NM, Cutler NR. Placebo response in anxiety disorders. *Ann. Pharmacother.* 30(9), 1013–1019 (1996).

# ARTIGO //

por **MARINA DYSKANT MOCHCOVITCH e**  
**ANTONIO EGIDIO NARDI**

# ARTIGO

- 38. Dannon PN, Iancu I, Cohen A, Lowengrub K, Grunhaus L, Kotler M. Three year naturalistic outcome study of panic disorder patients treated with paroxetine. *BMC Psychiatry* 11(4), 16 (2004).
- 39. Dannon PN, Iancu I, Lowengrub K et al. A naturalistic long-term comparison study of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder. *Clin. Neuropharmacol.* 30(6), 326–334 (2007).
- 40. Toni C, Perugi G, Frare F et al. A prospective naturalistic study of 326 panic-agoraphobic patients treated with antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 33(4), 121–131 (2000).
- 41. Kinzl JF. Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction. *Neuropsychiatry* 23(2), 134–138 (2009).
- 42. Rosenbaum JF, Pollack MH, Pollock RA. Clinical issues in the long-term treatment of panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 57(Suppl. 10), 44–48; discussion 49–50 (1996).
- 43. Kilbane EJ, Gokbayrak NS, Galynker I, Cohen L, Tross S. A review of panic and suicide in bipolar disorder: does comorbidity increase risk? *Affect. Disord.* 115(1–2), 1–10 (2009).
- 44. Nardi AE, Freire RC, Zin WA. Panic disorder and control of breathing. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 167(1), 133–143 (2009).
- 45. Gorman JM, Fyer MR, Goetz R et al. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 45, 31–39 (1988).
- 46. Griez E, Zandbergen J, Pols H, de Loof C. Response to 35% CO<sub>2</sub> as a marker of panic in severe anxiety. *Am. J. Psychiatry*, 147, 796–797 (1990).
- 47. Klein E, Zohar J, Geraci MF, Murphy DL, Uhde TW. Anxiogenic effects of m-CPP in patients with panic disorder: comparison to caffeine's anxiogenic effects. *Biol. Psychiatry* 30, 973–984 (1991).
- 48. Nardi AE, Lopes FL, Freire RC et al. Panic disorder and social anxiety disorder subtypes in a caffeine challenge test. *Psychiatry Res.* 169(2), 149–153 (2009).
- 49. Freire RC, De Carvalho MR, Joffily M, Zin WA, Nardi AE. Anxiogenic properties of a computer simulation for panic disorder with agoraphobia. *J. Affect. Disord.* DOI: 10.1016/j.jad.2009.12.031 (2010) (Epub ahead of print).
- 50. Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, Kradin RL. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154(1), 6–17 (1996).
- 51. Miller HE, Deakin JF, Anderson IM. Effect of acute tryptophan depletion on CO<sub>2</sub>-induced anxiety in patients with panic disorder and normal volunteers. *Br. J. Psychiatry* 176, 182–188 (2000).
- 52. Bertani A, Perna G, Arancio C, Caldirola D, Bellodi L. Pharmacologic effect of imipramine, paroxetine, and sertraline on 35% carbon dioxide hypersensitivity in panic patients: a double-blind, random, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 17, 97–101 (1997).
- 53. Perna G, Bertani A, Gabriele A, Politi E, Bellodi L. Modification of 35% carbon dioxide hypersensitivity across one week of treatment with clomipramine and fluvoxamine: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 17, 173–178 (1997).
- 54. Bell C, Forshall S, Adrover M et al. Does 5-HT restrain panic? A tryptophan depletion study in panic disorder patients recovered on paroxetine. *J. Psychopharmacol.* 16, 5–14 (2002).
- 55. Schruers K, Griez E. The effects of tianeptine or paroxetine on 35% CO<sub>2</sub> provoked panic in panic disorder. *J. Psychopharmacol.* 18, 553–558 (2004).
- 56. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160: 636–645 (2003).
- 57. Simon NM, Kaufman RE, Hoge EA et al. Open-label support for duloxetine for the treatment of panic disorder. *CNS Neurosci. Ther.* 15(1), 19–23 (2009).
- 58. Sarchiapone M, Amore M, De Risio S et al. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 18(1), 35–38 (2003).
- 59. Fornaro M. Agomelatine in the treatment of panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 35(1):286-7 (2011).