

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica

ANSTON

**MIRTAZAPINA VERSUS FLUOXETINA
NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO PÂNICO**

Luciana Ribeiro

Orientadores:

Dr. Flávio P. Kapczinski

Dr. Ellis A. D. Busnello

Dissertação de Mestrado

1999

AGRADECIMENTOS

Prof. Flávio Kapczinski, pelo estímulo, pela confiança e pelos conselhos valiosos oferecidos ao longo de todo meu trabalho de mestrado.

Prof. Ellis D'Arrigo Busnello, pelo interesse genuíno na minha formação, pelo apoio e atenção aos meus projetos, e como ex-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, por aceitar a mim, ainda residente, dentro da pós-graduação, numa política de abreviação da formação acadêmica dentro da medicina, hoje tão longa.

Serviço de Psiquiatria do HCPA, por permitir que eu iniciasse a pós-graduação durante meu período de treinamento pós-graduado *senso lato*, a residência; e por ter aberto as portas de sua unidade ambulatorial para a criação de um novo ambulatório para pesquisas clínicas com psicofármacos, onde foi realizado o ensaio clínico.

Colegas do Ambulatório de Psicofarmacologia e em especial ao Grupo de Pesquisa deste trabalho, pela tranquilidade que me deram por saber que podia contar com eles em todos os momentos.

CAPES pelo financiamento diretamente recebido sob a forma de Bolsa e Fomento a Pesquisa.

Laboratório Organon pelo apoio financeiro no fornecimento de medicações e para divulgação deste trabalho.

A meus pais, Miguel e Valesca, e meus irmãos, Leila, Flávia e Lauro André por partilharem de comum curiosidade científica, me estimulado constantemente.

João Vicente Busnello, o colaborador mais presente e dedicado, pela ajuda incondicional durante o desenvolvimento dos trabalho de campo e de elaboração da dissertação, e pelo apoio nos momentos de dificuldade e vibração naqueles de entusiasmo.

A Banca examinadora:

Dr. Maurício Lima – Prof. Adjunto do Departamento de Saúde Mental da Universidade Federal de Pelotas

Dr. Paulo Belmonte Abreu – Prof. Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal e do Programa de Pós-Graduação em medicina, clínica médica da UFRGS.

Dra. Sandra Costa Fuchs – Profa. Adjunta do Departamento de Medicina Social e do Programa de Pós-Graduação em medicina, clínica médica desta casa UFRGS.

pela disponibilidade em integrar esta banca, pela leitura crítica deste trabalho e por sua presença aqui, sacrificando alguns dos seus inúmeros compromissos.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	4
2. REVISÃO DA LITERATURA:	
TRANSTORNO DO PÂNICO	
2.1 conceito e diagnóstico.....	6
2.2 epidemiologia.....	11
2.3 etiologia.....	11
2.4 tratamento.....	26
MIRTAZAPINA	
2.5. farmacodinâmica.....	31
2.6. farmacocinética.....	33
2.7. eficácia clínica.....	34
2.8. tolerabilidade e Segurança.....	35
2.9. a mirtazapina no transtorno do pânico.....	36
3. OBJETIVOS.....	37
4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	38
5. ARTIGO EM INGLÊS.....	46
6. ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	65
7. ANEXOS	
7.1 Diário dos ataques de pânico	87
7.2 Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D).....	88
7.3 Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A).....	92
7.4 Escala de Fobias de Sheeham (adaptada de Marks & Mathews)	93
7.5 Escala de Impressão Clínica Global (CGI gravidade e melhora)	95
7.6 Consentimento Informado.....	96

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Pânico (TP) é caracterizado por crises de pânico recorrentes e inesperadas, acompanhadas de pelo menos uma das seguintes características: preocupação persistente com o fato de ter crises adicionais, preocupação acerca das conseqüências da crise e alterações comportamentais importantes relacionadas a crise (1). Uma crise de pânico é caracterizada por sintomas de hiperatividade do sistema autônomo (como sudorese, palpitação, rubor facial e tontura) e sintomas psicológicos (como despersonalização, medo de morrer e medo de perder o controle). O TP é um transtorno de ansiedade comum, com prevalência ao longo da vida de 2 a 6% (2). É um importante problema para saúde pública em termos de utilização excessiva do sistema de saúde, perda da produtividade e diminuição da qualidade de vida (3). A agorafobia pode estar presente simultaneamente em cerca de 80% dos casos (4). Estudos em locais de atenção primária mostraram que até dois terços dos pacientes com Transtorno do Pânico apresentam depressão concomitante (5). O transtorno tem um curso crônico, levando a sérios prejuízos na vida desses pacientes (6).

Com tratamento, a maioria dos pacientes apresenta uma melhora dramática nos sintomas do TP e agorafobia (7). As abordagens terapêuticas para o transtorno são psicofarmacológicas e psicológicas. A terapia cognitivo-comportamental é relatada como sendo o mais eficaz método psicológico na prática clínica (8). Muitos agentes farmacológicos provaram ser eficazes no tratamento do Transtorno do Pânico, entre os quais: os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e os benzodiazepínicos (3, 9, 10).

O perfil dos efeitos colaterais é um importante fator na escolha da droga para tratamento do Transtorno do Pânico, pois esses pacientes são especialmente sensíveis a esses efeitos tendem a ampliar reações somáticas (11). Os ISRSs tem sido largamente utilizados no tratamento do TP devido a sua eficácia e a um perfil favorável de efeitos colaterais e segurança(2), e despontam como o tratamento de escolha para esse transtorno (5). Ainda assim, efeitos colaterais podem ser vistos durante a administração dessas drogas, entretanto, de uma forma bem mais discreta do que aqueles observados com os fármacos mais antigos. Perturbações do sono, disfunção sexual e estimulação gastrointestinal ocorrem em 15% a 40% dos pacientes tratados com antidepressivos que aumentam a serotonina extracelular e causam uma estimulação não seletiva dos receptores de serotonina (5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₃), como os ISRSs (12-14).

Portanto, novas opções para o tratamento do TP devem ser pesquisadas. A mirtazapina é um antidepressivo que tem um perfil farmacológico único entre os antidepressivos aprovados para comercialização. É um antagonista pré-sináptico α_2 -adrenérgico nos autorreceptores noradrenérgicos e nos heterorreceptores serotoninérgicos. Tem baixa afinidade pelos adrenorreceptores α_1 pré-sinápticos localizados nos neurônios serotoninérgicos. Este bloqueio relativamente seletivo dos receptores α_2 adrenérgicos pode efetivamente aumentar a atividade noradrenérgica e serotoninérgica central. Além disso, a mirtazapina é um potente antagonista pós-sináptico 5-HT₂ e 5-HT₃, sem atividade significativa nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}. Um modo de designar a ação farmacológica da mirtazapina é como um Antidepressivo Noradrenérgico Serotoninérgico Específico (ANSE) (15, 16). O bloqueio dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ possivelmente previne efeitos colaterais associados com ativação não seletiva de 5-HT e, pode também contribuir para as propriedades ansiolíticas e de melhora do sono da mirtazapina (12, 17). Esse estudo foi conduzido com o objetivo de

avaliar a efetividade da mirtazapina no tratamento agudo do Transtorno do Pânico em comparação com um tratamento de primeira linha, a fluoxetina.

2. REVISÃO DA LITERATURA

TRANSTORNO DO PÂNICO

2.1. Conceito/Diagnóstico

Muito antes do século XIX, período em que a psiquiatria se firmou como disciplina médica independente, podemos encontrar descrições clínicas dos assim chamados “estados de angústia”. Segundo Berrios os sintomas isolados de ansiedade são conhecidos da medicina desde tempos *imemoriais*. Contudo, cada um dos sintomas de ansiedade, especialmente os de natureza orgânica, eram tratados como queixas médicas independentes ou como problema físico isolado. Por sua própria característica, as manifestações ansiosas eram identificadas e descritas não pelos alienistas mas, sobretudo, pelos médicos clínicos. Elas só foram reunidas numa entidade nosológica unificada em torno de 1890, quando Brissaud publica seu céebre artigo sobre a ansiedade paroxística (“De l’anxiété paraxystique”, *Semaine Médicale*), e com os trabalhos de Morel, Hecker e Freud.⁽¹⁸⁾ Começam a surgir descrições cada vez mais pormenorizadas e específicas dos estados ansiosos e da agorafobia. Neste contexto, o trabalho de Morel sobre o delírio emotivo foi decisivo (“Du délire émotif – névrose du système nerveux ganglionnaire viscéral”, *Archives Générales de Médecine*, 1866):

“Ao lado das funções fisiológicas, notam-se desordens do sistema circulatório e digestivo, transtornos da sensibilidade que se traduzem sob a

forma de hiperestésias e de anestésias gerais ou locais. A desigual distribuição de frio intenso e calor, seguidos de suores profusos, sensações dolorosas que partem do centro epigástrico e da profundidade das entranhas, vão se irradiando tanto no corpo como nas partes laterais e determinam anomalias estranhas na repartição normal da sensibilidade e do calor. [...]

No que diz respeito às funções morais, espanta a facilidade com a qual se criam emoções de um tipo doentio, da instantaneidade com a qual certas idéias fixas se implantam na inteligência e conduzem aos temores desmotivados, impulsos por assim dizer irresistíveis, terrores ridículos que tomam às vezes as proporções de uma verdadeira panofobia.”

Desde então, vários médicos relatam estes casos, porém dando-lhes denominações bastante diversas, por exemplo: Da Costa, chefe de um pavilhão médico de campanha durante a Guerra Civil Americana, descreveu um quadro clínico característico que chamou de “The Irritable Heart”, ou a Síndrome do Coração Irritável. Durante a Primeira Guerra Mundial, Thomas Lewis descreveu o “Soldier’s Heart Syndrom” e a Síndrome do Esforço. Na Segunda Guerra Mundial o diagnóstico oficial do exército britânico foi a Síndrome da Ação Desordenada do Coração, que atingiu cerca de 60.000 de seus soldados.⁽¹⁸⁾

Em seu ensaio de 1895, “Sobre os Motivos para Separar da Neurastenia uma Síndrome sob a Descrição de ‘Neurose de Ansiedade’, Sigmund Freud argumentava que o uso do termo neurastenia por George Miller Beard era excessivamente abrangente e carecia de validade geral. Freud criou o termo “neurose de ansiedade” e descreveu uma síndrome caracterizada por sintomas como irritabilidade geral, expectativa ansiosa, vertigem, parestesias, espasmos cardíacos, sudorese e dispnéia.

Ele também afirmava que a síndrome podia assumir uma forma crônica ou manifestar-se como ataques distintos (“ataques súbitos e violentos de ansiedade”).⁽¹⁹⁾

De igual maneira, a associação entre Ataques de Pânico e agorafobia é conhecida a quase um século. Em um ensaio de 1895, “Obsessões e Fobias”, Freud afirmou: “No caso da agorafobia... freqüentemente encontramos a reminiscência de um ataque de ansiedade, e o que o paciente realmente teme é a ocorrência desse tipo de ataque sob condições especiais, das quais acredita que não pode escapar.” Entretanto a despeito desta antiga observação, por muitos anos a agorafobia foi encarada simplesmente como um transtorno fóbico.⁽¹⁹⁾

Um olhar crítico sobre a história imediata da criação da categoria de transtorno de pânico revela bem mais do que uma simples mudança nosográfica dos estados de angústia. Trata-se de um momento de profunda transformação da psiquiatria moderna, quando esta começa a modificar suas relações com a psicopatologia. Quando começava a ser descrito o Transtorno do Pânico, o momento era de declínio da dita psiquiatria dinâmica americana. Os anos 60 marcam o começo da chamada revolução psicofarmacológica e, com ela, o início das abordagens nosográficas operacionais em psiquiatria, que caracterizam nossa época. Surgem, então, sistemas classificatórios altamente padronizados como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), que fundam uma nova era das relações entre a psiquiatria e a psicopatologia.⁽²⁰⁾ O nascimento do Transtorno do Pânico é indissociável deste momento e, de certa forma, dele constitui um exemplo maior.

Segundo o DSM em sua 4ª edição (DSM-IV,1995), o **Transtorno do Pânico** caracteriza-se pela presença de Ataques de Pânico recorrentes e inesperados, seguidos por pelo menos um mês de preocupação persistente acerca de ter um outro

Ataque de Pânico, preocupação acerca das possíveis implicações ou conseqüências dos Ataques de Pânico, ou uma alteração comportamental significativa relacionada aos Ataques (Critério A). Os Ataques de Pânico não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral (Critério C). Finalmente, os Ataques de Pânico não são melhor explicados por um outro transtorno mental (Critério D). Dependendo de serem satisfeitos também os critérios para Agorafobia faz-se o diagnóstico de Transtorno do Pânico Com ou Sem Agorafobia (Critério B). (1)

O **Ataque de Pânico**, por sua vez, é um período distinto de intenso medo ou desconforto acompanhado por pelo menos quatro de treze sintomas somáticos ou cognitivos (tabela 1). O ataque tem um início súbito e aumenta rapidamente, atingindo um pico (em geral em dez minutos ou menos), sendo com freqüência acompanhado por um sentimento de perigo ou catástrofe iminente e um anseio por escapar. Os Ataques que satisfazem todos os demais critérios mas têm menos de quatro sintomas somáticos ou cognitivos são chamados de Ataques com Sintomas Limitados. (1)

Tabela 1 (fonte: DSM-IV)

Critérios para Ataque de Pânico

Um período distinto de intenso temor ou desconforto, no qual quatro (ou mais) dos seguintes sintomas desenvolveram-se abruptamente e alcançaram um pico em dez minutos:

- 1) palpitações ou ritmo cardíaco acelerado
- 2) sudorese
- 3) tremores ou abalos
- 4) sensações de falta de ar ou sufocamento
- 5) sensações de asfixia
- 6) dor ou desconforto torácico

- 7) náusea ou desconforto abdominal
- 8) sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio
- 9) desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (estar distanciado de si mesmo)
- 10) medo de perder o controle ou enlouquecer
- 11) medo de morrer
- 12) parestesias (anestésias ou sensações de formigamento)
- 13) calafrios ou ondas de calor

A **Agorafobia** é descrita pelo DSM-IV como uma ansiedade acerca de estar em locais ou situações das quais escapar poderia ser difícil (ou embaraçoso) ou nas quais o auxílio pode não estar disponível na eventualidade de ter um Ataque de Pânico ou sintomas tipo pânico (Critério A). A ansiedade tipicamente leva a esquiva global de uma variedade de situações, que podem incluir: estar sozinho fora de casa ou estar sozinho em casa; estar em meio a uma multidão; viajar de automóvel, ônibus ou avião; ou estar em uma ponte ou elevador. Alguns indivíduos são capazes de se expor as situações temidas, mas enfrentam essas experiências com considerável temor. Frequentemente, um indivíduo é mais capaz de enfrentar uma situação temida quando acompanhado por alguém de confiança (Critério B). A esquiva a situações pode prejudicar a capacidade do indivíduo de ir ao trabalho ou realizar atividades cotidianas. A ansiedade ou esquiva fóbica não é melhor explicada por um outro transtorno mental (Critério C).(1)

Aproximadamente 80% dos pacientes com Transtorno do Pânico vistos por psiquiatras em ambientes clínicos têm, também, agorafobia.(21)

2.2. Epidemiologia

Um estudo epidemiológico de transtornos mentais realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) na comunidade atendida em locais de cuidados primários de saúde, mostrou que cerca de 10% desta população sofria de um transtorno mental diagnosticável em algum ponto da vida. E que os transtornos de ansiedade eram responsáveis por de um quarto até a metade deste ônus. Este estudo foi realizado em 14 países, sendo que 26.000 pessoas foram triadas e 5.000 entrevistadas segundo a CIDI ("Composite International Diagnostic Interview"). (22)

A prevalência ao longo da vida do Transtorno do Pânico é estimada em 3,5% para a população em geral, de acordo com os dados da "National Comorbidity Survey, 1994"(23), bem como em outros estudos epidemiológicos realizados no mundo inteiro.

(8) As taxas de prevalência anual estão entre 1 e 2%. Cerca de um terço até metade dos indivíduos diagnosticados com Transtorno do Pânico em amostras comunitárias também têm Agorafobia, embora uma taxa muito superior de Agorafobia seja encontrada em amostras clínicas.(1) As mulheres têm uma probabilidade duas a três vezes maior que os homens de serem afetadas por Transtorno do Pânico, Ataques de Pânico ou Agorafobia. Fatores de risco sócio-econômicos ou étnicos significativos não foram identificados. Entretanto, em diversos estudos divórcio ou separação estavam associados com taxas aumentadas tanto de Transtorno quanto de Ataques de Pânico. A história familiar também representa um risco significativo.(19)

2.3. Etiologia

Como nos demais Transtornos Psiquiátricos, o Transtorno do Pânico parece depender de uma interação entre predisposição e fatores ambientais precipitantes. A

predisposição é em parte determinada geneticamente, porém também por experiências marcantes que o indivíduo tenha sofrido durante o desenvolvimento da personalidade. (24) Uma série de estudos revelaram um risco de quatro a oito vezes maior de Transtorno do Pânico em parentes em primeiro grau de pacientes com Transtorno do Pânico, comparados com parentes de primeiro grau de indivíduos-controle que nunca tiveram doença mental. Embora exista apenas uma quantidade limitada de estudos de gêmeos, os achados são consistentes com uma contribuição genética, com uma tendência hereditária de 30 a 40%. A forma de hereditariedade do Transtorno do Pânico é desconhecida. Análises de segregação foram relatadas, mas os resultados são inconsistentes.(19)

A etiologia do Transtorno do Pânico é abordada por várias orientações teóricas, com a criação de modelos explicativos para os Ataques de Pânico, tais como a teoria que liga pânico e ansiedade de separação de Klein, baseada nos modelos de reação do bebê à separação da mãe, de J. Bowlby; a teoria estritamente metabólica de Sheeham; os modelos cognitivos e comportamentais como os de Clark e Margraf; e as abordagens psicodinâmicas e psicanalíticas, como as de K. Shear, B. Milrod e M. Costapereira.(20)

As teorias biológicas do Transtorno do Pânico têm se baseado na observação de que tratamentos farmacológicos são capazes de bloquear Ataques de Pânico e que a indução de pânico em laboratório é possível pela administração de vários compostos. Me deterei no campo das teorias biológicas para embasar o presente trabalho.

Vários neurotransmissores têm sido implicados na gênese dos transtornos de ansiedade, entre eles estão aminas biogênicas, como a noradrenalina, a serotonina (5-HT) e a dopamina, aminoácidos, como o GABA (ácido γ -aminobutírico) e a glicina,

peptídios, como o fator de liberação de corticotropina, o ACTH e a colecistocinina, e esteróides, como a corticosterona. Focalizarei principalmente a noradrenalina, a serotonina e o GABA cujos papéis nos Transtorno do Pânico estão sendo mais pesquisados.

Sistema noradrenérgico

A nível periférico a noradrenalina é o principal neurotransmissor das fibras adrenérgicas. Acredita-se que cerca de 80% dos terminais adrenérgicos tenham como neurotransmissor a noradrenalina. No SNC, os neurônios que sintetizam noradrenalina estão restritos às regiões bulbar e pontina. O grupo mais importante é o grupo A6, situado no *locus ceruleos*, núcleo situado no assoalho do 4º ventrículo, na inserção da ponte e do bulbo. Seus eferentes constituem dois sistemas ascendentes de fibras, um feixe noradrenérgico dorsal, mais proeminente, e o feixe noradrenérgico ventral. O primeiro atravessa o tegmento mesencefálico em uma posição ventrolateral à matéria cinzenta periaquedutal, os colículos superior e inferior e núcleos da rafe. Ao nível do fascículo retroflexo, no tálamo, para onde envia projeções, o feixe dorsal arqueia-se dorsoventralmente, juntando-se à porção dorsal do feixe prosencefálico medial. Daí o feixe noradrenérgico dorsal dirige-se para a região septal e envia projeções para a amígdala, formação hipocampal e neocórtex. O feixe noradrenérgico ventral ascende ao diencéfalo através da parte ventromedial da matéria cinzenta periaquedutal, formando parte do fascículo longitudinal dorsal. Este sistema projeta-se principalmente para o hipotálamo. (24)

As células do *locus ceruleos* são ativadas por estímulos estressantes e ameaçadores, e a sua estimulação produz uma reação comportamental e cardiovascular característica do medo. Levando isto em consideração Redmond e colaboradores, propuseram que o *locus ceruleos* funcione como parte de um "sistema de alarme". Acredita-se que o *locus ceruleos* exerça uma função de atenção, isto é, ele monitoriza

continuamente o ambiente quanto aos eventos importantes e prepara o organismo para enfrentar situações de emergência. Lesões do feixe noradrenérgico dorsal resultam em distração em tarefas de atenção seletiva.(25, 26)

De todos os transtornos de ansiedade, o Transtorno do Pânico e o Transtorno de Estresse Pós-Traumático são os que apresentam evidências mais importantes de uma anormalidade da função noradrenérgica. A teoria geral do papel da noradrenalina nos transtornos de ansiedade é a de que os pacientes afetados poderiam ter uma regulação noradrenérgica deficitária, com aumentos ocasionais de atividade.

Os corpos celulares dos neurônios do sistema noradrenérgico estão principalmente localizados no locus ceruleus (LC), e projetam seus axônios para o córtex cerebral, sistema límbico, tronco e medula. Experimentos com primatas demonstraram que a estimulação do LC produz resposta de medo em animais, e que sua ablação inibe ou bloqueia completamente a habilidade destes animais em formarem uma resposta adequada as situações de perigo. Estudos em humanos mostraram que, em pacientes com Transtorno do Pânico, agonistas β -adrenérgicos (como o isoproterenol) e antagonistas α_2 -adrenérgicos (como a yimbina) podem provocar Ataques de Pânico freqüentes e severos. Os pacientes com Transtorno do Pânico têm respostas anormais ao desafio com clonidina, um agonista α_2 -adrenérgico, mostrando maior hipotensão, diminuição dos níveis de 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) séricos, e menos sedação do que os controles, sugerindo uma hipersensibilidade dos receptores α_2 nestes pacientes. (6)

Outro achado que demonstra a implicação do sistema noradrenérgico é o aumento dos níveis líquidos e urinários de MHPG, um metabólito da noradrenalina, observado em muitos pacientes com Transtorno do Pânico.(27)

Uma anormalidade intrínseca dos adrenoreceptores α_2 ou um mal funcionamento de outros sistemas neuronais aferentes controladores da função destes adrenoreceptores α_2 podem ser responsáveis pelas alterações citadas. Também existem evidências de uma sensibilidade diminuída dos adrenoreceptores α_2 pós-sinápticos em pacientes com Transtorno do Pânico, baseadas na observação de uma resposta diminuída do hormônio de crescimento à clonidina. Entretanto, este tipo de anormalidade aparece também em pacientes com Depressão, Transtorno de Ansiedade Generalizada e Fobia Social.(28)

A habilidade de outros agentes usados como desafios farmacológicos, como a cafeína e o dióxido de carbono, para desencadear Ataques de Pânico em pacientes com Transtorno do Pânico, pode ser parcialmente devida a sua ação sobre o funcionamento do sistema noradrenérgico.(6, 29)

Devido a alta responsividade do LC à alterações periféricas da função dos sistemas cardiovasculares, gastrointestinais e respiratórios, disfunções fisiológicas mínimas poderiam levar a uma estimulação anormal dos neurônios do LC, e conseqüentemente, a Ataques de Pânico. Essas interações funcionais poderiam explicar a associação dos sintomas ansiosos com taquicardia, taquipnéia, hipoglicemia e distensão visceral, bem como, a grande sensibilidade dos pacientes com Transtorno do Pânico aos estímulos interoceptivos. O importante papel do sistema noradrenérgico na gênese do medo condicionado pode explicar o desenvolvimento dos sintomas fóbicos vistos nestes pacientes. E, por fim, o envolvimento dos neurônios noradrenérgicos nos mecanismos de memória e aprendizado, pode associar-se também, a persistência das memórias traumáticas neste Transtorno.(30)

Existem evidências de que a eficácia dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) e dos inibidores do monoamino oxidase (IMAOs) no tratamento dos pacientes com Transtorno do Pânico seja devida aos seus efeitos reguladores na atividade noradrenérgica. Os efeitos do tratamento crônico com estas drogas é complexo. Alguns desses efeitos, que diminuem a função noradrenérgica, são: redução da atividade da tirosina hidroxilase, da taxa de disparos do LC, do 'turnover' de noradrenalina, e da sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos pós-sinápticos.

Se há um mal funcionamento do sistema noradrenérgico no Transtorno do Pânico, o mecanismo de ação das terapias anti-pânico pode estar na habilidade de diminuir a vasta e imprevisível flutuação da atividade noradrenérgica. Sua eficácia estaria na redução da atividade basal, bem como na modulação do grau de resposta a estímulos específicos.

Sistema serotoninérgico

Neurônios contendo serotonina situam-se no mesencéfalo, ponte e bulbo, confinados nos chamados núcleos da rafe. Os núcleos da rafe estão situados a diferentes níveis do tronco cerebral, sendo que os principais são os núcleos *obscurus*, *pallidus* e magno situados no bulbo, o mediano ou central superior e dorsal, no mesencéfalo. As vias serotoninérgicas ascendentes seguem um estreito paralelismo com as vias noradrenérgicas e dopaminérgicas. Podem ser distinguidas duas vias serotoninérgicas ascendentes: a ventral e a dorsal. A ventral origina-se dos núcleos mediano e dorsal da rafe (B6-B8), com predomínio do mediano. Percorre o tegmento ventral e penetra no feixe prosencefálico medial, projetando-se no hipotálamo posterior e corpos mamilares. Ao longo de seu caminho ascendente envia fibras para o núcleo interpeduncular, substância *nigra* e tálamo. Um outro contingente de fibras atravessa o fórnix em direção ao septo e hipocampo. Acredita-se que estas fibras são especialmente importantes na inibição comportamental. De fato, a lesão do sistema

serotonérgico ascendente resulta na ocorrência de respostas prematuras aos estímulos, e mesmo, em impulsividade. A via serotonérgica ascendente dorsal origina-se principalmente do núcleo dorsal da rafe e distribui-se para a matéria cinzenta periaquedutal, colículos superior e inferior e hipotálamo, onde se junta à via serotoninérgica ventral. A partir daí suas fibras projetam-se para a amígdala e o neocórtex. (24)

O interesse na relação entre serotonina e os transtornos de ansiedade iniciou com a observação de que antidepressivos tricíclicos com ação mais serotonérgica tinham efeitos terapêuticos em alguns Transtornos de Ansiedade (como a clomipramina no Transtorno Obsessivo-Compulsivo). A efetividade da buspirona como ansiolítico, um agente agonista dos receptores serotonérgicos 5-HT_{1A}, também sugere uma ligação entre a serotonina e a ansiedade.

Embora a administração de agentes serotonérgicos em animais induza comportamentos sugestivos de ansiedade, em humanos, dados referentes a efeitos similares são menos robustos. Vários estudos indicam que a *m*-chlorophenylpiperazina (mCPP), uma droga com efeitos noradrenérgicos e serotonérgicos, e a fenfluramina, que aumenta da liberação de serotonina, causam um aumento de ansiedade em pacientes com Transtorno de Ansiedade^(31, 32), porém, a tendência é no incremento da ansiedade generalizada ou antecipatória, e não em Ataques de Pânico⁽⁶⁾, sendo que há evidências de que a fenfluramina causa lesões nos neurônios serotonérgicos⁽³³⁾. Está relatado, também que a d-fenfluramina diminui a ansiedade induzida⁽³⁴⁾.

Muitos relatos de caso sugerem que alucinógenos serotoninérgicos e estimulantes estariam associados ao desenvolvimento de Transtornos de Ansiedade, agudos e crônicos, em pessoas que utilizaram estas drogas.(28, 35)

Schreiber e DeVry postularam a hipótese de que os efeitos ansiolíticos dos agonistas parciais 5-HT_{1A} resultariam predominantemente de sua interação com os receptores pré-sinápticos, levando ao decréscimo de uma neurotransmissão serotoninérgica excessiva. Entretanto, a falta de efeitos ansiolíticos, em pacientes com Transtorno do Pânico, seguida a depleção da serotonina central através do uso de uma preparação de aminoácido livre de triptofano, contradiz esta visão de que a ansiedade esteja ligada de uma forma consistente a um aumento da transmissão serotoninérgica.(36)

Portanto, o papel da serotonina na patofisiologia do Transtorno do Pânico não está ainda bem estabelecido. Avanços recentes na farmacologia dos receptores identificaram pelo menos sete famílias de receptores serotoninérgicos e diversos subtipos nestas famílias.(25) A maioria dos estudos de desafio feitos para o Transtorno do Pânico, têm manipulado o sistema serotoninérgico de forma global, usando drogas teste com pouca seletividade (como a mCPP citada acima) sem levar em consideração a complexidade deste sistema e subsistemas. Na tentativa de atentar e este problema, foi feito um estudo usando um agonista parcial 5-HT_{1A}, a ipsapirona, como agente desafiante. As respostas da corticotropina, cortisol e hipotérmicas à ipsapirona foram reduzidas nos pacientes com Transtorno do Pânico, mas suas respostas à ansiedade não se diferenciaram a dos controles. Estes dados, se replicados, implicariam a hiposensibilidade dos receptores 5-HT_{1A} na fisiopatogenia da doença do pânico.(30, 37) Um estudo com ratos sugere que o BRL46470A, um antagonista 5-HT₃ possa ser útil no tratamento de certos tipos de Transtornos de

Ansiedade, especialmente aqueles relacionados ao medo não condicionado, como por exemplo os Transtornos Fóbicos e de Pânico.^(38, 39)

A eficácia dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), como a clomipramina, a fluvoxamina e a fluoxetina, no tratamento dos pacientes com Transtorno do Pânico está bem documentada.⁽²⁴⁾ O mecanismo desta ação ainda não está bem estabelecido. É possível que seja a interação dos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico que expliquem as propriedades anti-pânico destas drogas.⁽⁶⁾

Graeff e colaboradores verificaram que a micro-injeção de 5-HT ou do agonista direto, 5-MeODMT, na substância cinzenta periaquedutal dorsal atenuava o efeito aversivo da estimulação elétrica da mesma estrutura. Tal efeito antiaversivo era antagonizado por um bloqueador dos receptores 5-HT₂.⁽⁴⁰⁾ Verificaram, também, que o mesmo efeito antiaversivo era determinado por um agente antidepressivo, a zimelidina, que bloqueia seletivamente a captação neuronal da serotonina, retardando sua inativação pelo tecido nervoso. Lembrando que a substância cinzenta periaquedutal parece ser a principal responsável pela programação da reação de luta e fuga, que guarda analogia com os Ataques de Pânico, estes autores sugeriram que a serotonina inibe os neurônios de defesa na substância cinzenta periaquedutal. Propuseram ainda que a ação terapêutica dos antidepressivos se localiza na substância cinzenta periaquedutal, por meio da intensificação da neurotransmissão serotoninérgica. Esta provém do núcleo dorsal da rafe. Segundo os resultados eletrofisiológicos de De Montigny e colaboradores, os antidepressivos inicialmente inibem os disparos dos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe. Tal efeito resultaria numa diminuição da função serotoninérgica. Conforme sugestão de F.S. Guimarães⁽²⁴⁾ esta hipofunção explicaria a piora inicial do quadro do pânico, determinada pelos antidepressivos. Contudo, como

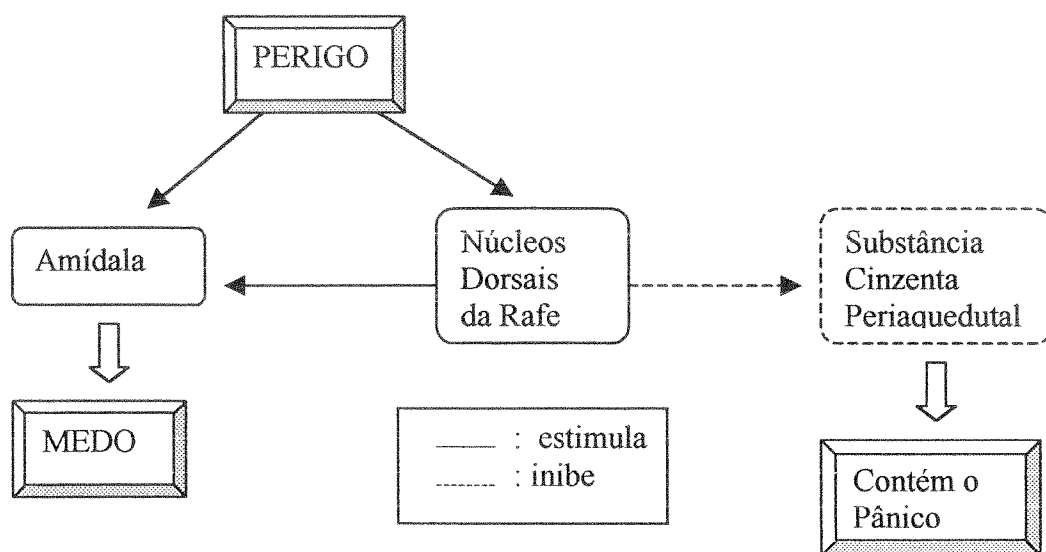
no caso dos agonistas 5-HT_{1A}, desenvolve-se tolerância ao efeito pré-sináptico dos antidepressivos. Assim, após três semanas, normalizando o ritmo de disparos dos neurônios serotoninérgicos, os antidepressivos determinariam um hiperfuncionamento da neurotransmissão mediada pela 5-HT, por suas ações nos terminais nervosos e/ou nos receptores pós-sinápticos. Tal fato resultaria na ação terapêutica sobre o Transtorno do Pânico. Poderia mesmo haver uma deficiência do mecanismo inibitório da substância cinzenta periaquedutal mediado pela serotonina nos pacientes portadores do Transtorno do Pânico, porém esta hipótese da fisiopatogenia do pânico necessita de comprovação experimental.(24, 41)

Entretanto, é preciso levar em conta que os antidepressivos aliviam igualmente a Depressão e o Transtorno de Ansiedade Generalizada. Para explicar tal fato Deakin e Graeff combinaram as hipóteses acima discutidas, sugerindo que diferentes vias serotoninérgicas, bem como diferentes tipos de receptores estariam envolvidos nos efeitos farmacológicos verificados na Depressão, na Ansiedade Generalizada e no Pânico, respectivamente.(25)

Parece, pois que a serotonina exerce um duplo papel na regulação do comportamento de defesa e, como consequência, dos estados de ansiedade.(42, 43) Segundo este modelo teórico, os sinais de perigo estimulariam o sistema de defesa através da amígdala. Ao mesmo tempo, ativariam neurônios serotoninérgicos situados nos núcleos dorsais da rafe, os quais, por vias nervosas diferentes, inervam tanto a amígdala como a substância cinzenta periaquedutal. A serotonina facilitaria a defesa na amígdala, porém a inibiria na substância cinzenta periaquedutal. Este arranjo pode parecer estranho, à primeira vista, porém Graeff e colaboradores acreditam que possa ter um sentido adaptativo. De fato, para níveis de ameaça potencial ou distal é conveniente inibir comportamentos intempestivos, como os de fuga ou luta, possibilitando ao

animal adotar estratégias mais adequadas, como a exploração cautelosa e a inibição comportamental. Sobretudo a contenção de reações primitivas, possibilitaria ao animal analisar com "frieza" a situação ameaçadora, lembrando-se de experiências semelhantes e selecionando repertórios aprendidos, que lhe permitam formular um plano eficaz de fuga ou evitação do perigo. Em termos de emoções vivenciadas, diríamos que a serotonina aumenta a ansiedade, atuando na amígdala, enquanto contém o pânico, agindo na substância cinzenta periaquedutal (Esquema 1). A idéia de que a ansiedade possa atenuar o pânico torna compreensível a observação clínica de que o treino de relaxamento, que normalmente reduz a ansiedade, é contraproducente no Transtorno do Pânico. Isto porque, de modo aparentemente paradoxal, o relaxamento pode induzir Ataques de Pânico nesses pacientes. Manter-se ansioso seria, portanto uma maneira de controlar os Ataques de Pânico, segundo Graeff .(24)

Esquema 1: Duplo papel da serotonina no sistema de defesa. (Modificado a partir do modelo de Graeff)



Sistema GABA-benzodiazepínico

O GABA (ácido γ -aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. É produzido pela remoção enzimática de um grupo carboxílico do ácido glutâmico. Embora o GABA possa ser um neurotransmissor de sistemas de projeção axonais longos, ele é principalmente encontrado em circuitos locais de neurônios. O GABA encontra-se em todo o SNC, destacaremos aqui, sua localização em áreas onde sua ação está melhor esclarecida. No núcleo dorsal da rafe o GABA exerce uma inibição tônica sobre os neurônios serotoninérgicos deste núcleo. Na substância cinzenta periaquedutal e colículos superiores ele exerce um controle inibitório sobre o substrato neural do medo. É também um proeminente neurotransmissor no sistema extrapiramidal, onde ocorre tanto em neurônios de projeção como em interneurônios. Entre os primeiros há os que se originam no estriado e projetam-se na substância *nigra, pars reticulata*, onde influenciam as células de origem da via dopaminérgica nigroestriatal. Da substância *nigra pars reticulata* fibras gabaérgicas projetam-se para o teto mesencefálico onde controlam aspectos motores relacionados ao comportamento de fuga.⁽²⁴⁾

O papel do GABA na ansiedade é fortemente sustentado devido a indiscutível eficácia dos benzodiazepínicos na diminuição da ansiedade, sobretudo no transtorno de ansiedade generalizada.

A importância de tais propriedades farmacológicas levou a intensa busca de conhecimento sobre o mecanismo de ação dos BDZ. Em 1977 Squires R.F e Braestrup P.C., em Copenhagem, e Möhler M. e Okada T., em Basileia, constataram a existência de macromoléculas protéicas situadas na membrana de neurônios cerebrais, que se combinavam especificamente com as moléculas dos BDZ. Ficou demonstrada uma correlação positiva, altamente significativa, entre a potência de

diferentes BDZ em produzir efeitos farmacológicos, e a afinidade para se combinarem com tais sítios de ligação específica. Tal correlação indicando que eles intermediavam os efeitos BDZ, comportando-se como verdadeiros receptores farmacológicos.

Outro passo fundamental para a compreensão do mecanismo de ação dos BDZ foi dado por Haefely W. e colaboradores, quando verificaram que tais compostos intensificavam as ações GABA no SNC. Mais tarde, evidências neuroquímicas indicaram que os BDZ acentuavam as ações do GABA em nível pós-sináptico, aumentando a afinidade dos receptores do tipo GABA_A pelo neurotransmissor.⁽²⁵⁾ Os agonistas dos receptores benzodiazepínicos produzem uma inibição neuronal via modulação do receptor BDZ do mecanismo receptor GABA_A, o que leva a uma variedade de efeitos, incluindo, sedação, relaxamento muscular e efeito ansiolítico.⁽⁶⁾

A presença de receptores BDZ no sistema nervoso central levanta forte suspeita da existência de substâncias endógenas que atuem sobre eles, regulando os estados de ansiedade normais e patológicos. Muitos candidatos a ligantes naturais dos receptores BDZ têm sido isolados no cérebro de mamíferos, inclusive no ser humano.⁽²⁵⁾

Os receptores BDZ e o GABA estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central, podendo exercer influência em vários sistemas neuronais diferentes. Se torna, então, extremamente importante a delimitação de quais os sistemas neuronais GABA-BDZ que participam da regulação da ansiedade. Por exemplo, é provável que os neurônios gabaérgicos do cerebelo participem da regulação do equilíbrio e, portanto, estejam envolvidos no efeito atáxico dos ansiolíticos BDZ. No caso do efeito ansiolítico, as evidências experimentais apontam claramente para a amígdala. Como o mesmo local foi implicado na ação amnésica destes compostos, é possível que o

sistema GABA-BDZ da amígdala regule a ansiedade e a memória emocional.(24, 44, 45)

A amígdala parece estar mais relacionada com o medo condicionado e, na patologia, com o transtorno de ansiedade generalizada, que é suscetível aos medicamentos BDZ.(44, 46) Enquanto isso, a matéria cinzenta periaquedutal do mesencéfalo estaria predominantemente envolvida no medo não-condicionado e no Transtorno do Pânico. Esta região possui um número bem menor de receptores BDZ quando comparada a amígdala, portanto, é plausível que a matéria cinzenta periaquedutal possa ser o local de ação de certos compostos BDZ potentes, que são eficazes no Transtorno do Pânico, quando administrados em doses elevadas e por períodos prolongados.(24, 47, 48)

Os benzodiazepínicos são bastante efetivos no tratamento do Transtorno do Pânico. Os BDZ de alta-potência, como o alprazolam e o clonazepam, tem efeitos anti-pânico marcantes, sendo considerados farmacoterápicos clássicos para pacientes com Transtorno do Pânico. Os efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos estão claramente ligados a sua ação nos receptores benzodiazepínicos encontrados em vários sítios cerebrais. Há uma hipótese de que as propriedades anti-pânico destas drogas esteja relacionada a sua ação inibitória da função noradrenérgica mediada pela diminuição dos disparos do LC.(24)

Devido a observação dos dados de resposta clínica medicamentosa aos BDZs, vários grupos de pesquisa procuraram cuidadosamente anormalidades nos receptores BDZ em pacientes com Transtorno do Pânico. Sendo que alguns dados sugerem uma hipossensibilidade destes receptores nesta população.(6)

Estudos em primatas e com voluntários normais mostraram que a administração de um agonista inverso benzodiazepínico, o ácido β -carbolino-3-carboxílico, induzia sintomas dos Transtornos de Ansiedade. O antagonista benzodiazepínico, flumazenil, causa Ataques de Pânico severos em pacientes com Transtorno do Pânico. Estes dados levaram alguns pesquisadores a criar hipóteses de que haja uma disfunção dos receptores GABA nos pacientes com Transtornos de Ansiedade, embora não exista nenhuma prova direta desta correlação.⁽²⁷⁾ Em um ensaio clínico, utilizando flumazenil e lactato em pacientes com Transtorno do Pânico, Strohle e cols. não obtiveram achados que sustentassem a visão de que estes pacientes possam ter uma hipersensibilidade dos receptores BDZ.⁽⁴⁹⁾

No que diz respeito ao GABA propriamente dito, a inibição da síntese de GABA no hipotálamo dorso-medial dos ratos, os sensibilizou para ansiedade induzida por lactato em modelos laboratoriais de Transtorno do Pânico.^(50, 51) No momento, nenhum defeito específico na função GABA foi identificado nos pacientes com Transtorno do Pânico.⁽⁶⁾

Algumas evidências têm surgido indicando que os receptores benzodiazepínicos periféricos também estejam implicados nos transtornos de ansiedade. Eles certamente estão envolvidos na regulação das respostas ao estresse. Os receptores BDZ periféricos foram achados em baixos números em plaquetas de pacientes com Transtorno do Pânico, Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Transtorno de Ansiedade Generalizada e Fobia Social. Interessantemente, se apresentam em cifras normais em alguns outros transtornos de ansiedade como o Transtorno Obsessivo-Compulsivo, e também no pacientes com Transtorno Depressivo Maior. Portanto, esta diminuição no número deste tipo de receptor pode não ser apenas devida a uma

resposta inespecífica ao estresse crônico, e sim, a uma alteração que possa fazer parte da patofisiologia de alguns Transtornos de Ansiedade.⁽⁵²⁾

Os conceitos discutidos neste trabalho sugerem abordagens possivelmente produtivas no desenvolvimento de novas drogas para os transtornos de ansiedade. Devido ao papel central da amígdala nos mecanismos neuronais do medo e condicionamento, drogas que atuem em receptores de neurônios amigdalóides e reduzam a atividade da amígdala podem ser efetivas na diminuição de sintomas relacionados ao medo. Drogas que atuem seletivamente nas vias aferentes sensoriais dos circuitos de ansiedade e medo, podem ser efetivas no bloqueio do medo condicionado. Outra alternativa, seriam drogas que seletivamente reduzam a função de regiões cerebrais da porção eferente deste circuito, que poderiam reduzir sinais e sintomas de ansiedade. No desenvolvimento de novas drogas ansiolíticas também tem sido dada ênfase aos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e benzodiazepínico. A identificação de estruturas cerebrais relevantes na mediação dos sintomas de ansiedade e medo, e o conhecimento da função dos neurotransmissores localizados nestas estruturas podem permitir a descoberta de substâncias até agora não relacionadas ao tratamento da ansiedade.

2.4. Tratamento

Com o tratamento, dois terços ou mais dos pacientes com Transtorno do Pânico apresentam uma melhora importante. ⁽⁵³⁾ Esta melhora deve ser evidenciada em 5 domínios principais, que são: 1) Ataques de pânico, incluindo os incompletos; 2) Ansiedade antecipatória; 3) Fobias relacionadas ao pânico, incluindo a agorafobia e fobias relacionadas a sensações corporais; 4) Bem-estar / gravidade global da doença;

e 5) Incapacitações quanto ao trabalho, interações sociais e família.⁽⁵³⁾ Para a avaliação destes domínios podem ser utilizados tanto vários instrumentos em conjunto quanto um instrumento que por si só já abranja todos estes aspectos.⁽⁵³⁻⁵⁶⁾

A terapêutica indicada para este transtorno é baseada em dois enfoques: psicofarmacológico e psicológico. ^(57, 58)A Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) se destaca como um método psicológico bastante efetivo na prática clínica. As estratégias atuais da TCC no Transtorno do Pânico objetivam fundamentalmente a eliminação do medo das sensações somáticas de ansiedade e o comportamento de esquiva. O primeiro componente básico da TCC são intervenções de caráter informativo que fornecem ao paciente um modelo do Transtorno do Pânico que os instrumentaliza para os passos que virão a seguir. Essas informações incluem, também, explicações sobre as próprias crises, quando ocorrem, limitação de tempo, e seu caráter não ameaçador a vida. A reestruturação cognitiva é o segundo componente da TCC no Transtorno do Pânico. Ela se refere a uma ampla quantidade de técnicas desenhadas para ajudar o paciente a identificar e mudar padrões de pensamento mal-adaptativos. No Transtorno do Pânico o foco desta reestruturação são as crenças catastróficas quanto as conseqüências dos Ataques de Pânico. O terceiro componente é o treinamento de técnicas para a redução de respostas ansiosas aos sintomas. Podem ser usados exercícios de relaxamento e treinamento respiratório. O quarto componente do tratamento, a exposição, inclui exercícios de exposição interoceptivos e *in vivo*. Com a exposição repetida, os pacientes aprendem que as sensações não são perigosas e não devem ser temidas, quebrando assim, o aspecto crucial que mantém o Transtorno do Pânico que é o ciclo do medo-do-medo.⁽⁵⁹⁾

Os pacientes com Transtorno do Pânico é um grupo difícil de se tratar com medicações. Todos os tratamentos farmacológicos tem efeitos adversos, e estes pacientes são hipervigilantes no que concerne a sintomas corporais. (11)

Ensaio clínicos multicêntricos placebo-controlados fornecem uma evidência forte da eficácia clínica dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs)⁽⁶⁰⁻⁶⁵⁾, dos antidepressivos tricíclicos (ADTs)^(61, 62, 66-69), e dos benzodiazepínicos (BDZs)^(66, 68-76) no tratamento do Transtorno do Pânico. Existem dados relatando a eficácia dos inibidores da monoamino oxidase (IMAOs), embora o grau desta evidência seja menor do que as dos grupos medicamentosos citados acima. Existe apenas um ensaio que sustenta o uso de β -bloqueadores, sendo que um Grupo de Consenso realizado em 1998 desaconselhou o seu uso no tratamento do Transtorno do Pânico. A qualidade das evidências quanto aos anticonvulsivantes também são limitadas, o uso de valproato é sugerido somente para os casos de pacientes resistentes ao tratamento⁽⁵³⁾. Hoje, o tratamento de primeira escolha recomendado para o Transtorno do Pânico é praticamente um consenso, os ISRSs^(5, 53).

Embora cada classe de antidepressivos tenha vantagens e desvantagens individuais, todos apresentam uma demora de 3 a 8 semanas para que seus benefícios comecem a aparecer, eles devem ser iniciados em doses baixas e aumentadas lentamente devido a sua tendência de exacerbarem os sintomas de pânico quando iniciados em doses normalmente recomendadas para depressão. O uso concomitante de BDZs por um período limitado pode facilitar o início do tratamento com antidepressivos. (53)

Os ADTs tem as vantagens de uma dose única diária, baixos riscos de dependência e reações de retirada, e ainda, apresentam efetividade em depressões comórbidas. Porém, existe uma associação entre os ADTs e numerosos efeitos colaterais, incluindo

efeitos anticolinérgicos como boca-seca e constipação, hipotensão ortostática, toxicidade cardiovascular e aumento de peso, sendo que ainda podem ser letais quando em sobredose.⁽⁵⁾

Os IMAOs também são efetivos no tratamento dos pacientes com Transtorno do Pânico. A maioria dos estudos foram realizados com a fenelzina, embora existam, também, com a tranilcipromina. Estas medicações têm baixo risco de dependência e atuam positivamente nos sintomas do pânico e na depressão comórbida. Entretanto, sua maior desvantagem é tendência destas drogas de precipitar crises hipertensivas, particularmente quando ingeridas concomitantemente com alimentos contendo tiramina. A necessidade de restrições alimentares complica o uso dos IMAO, e em consequência, eles raramente são usados como tratamento de primeira escolha para o Transtorno do Pânico.⁽⁵⁾

Os ISRSs são efetivos na redução da sintomatologia do Transtorno do Pânico e são melhor tolerados do que os BDZs, ADTs e IMAOs. E, como referido anteriormente, são o tratamento de primeira escolha recomendado para o Transtorno do Pânico atualmente^(5, 53).

Os BDZs de alta potência (alprazolam e clonazepam) em geral são mais efetivos no tratamento do Transtorno do Pânico do que os de baixa potência (como por exemplo o diazepam e o lorazepam)⁽⁵⁾. A principal vantagem do uso dos BDZs é o rápido alívio da ansiedade e dos Ataques de Pânico. Entretanto, os benzodiazepínicos não são efetivos para depressão comórbida, e seu uso é limitado devido a problemas de dependência e reações de retirada. Outras desvantagens associadas ao uso de BDZs são a sedação, alterações da cognição, interação com álcool e necessidade de doses múltiplas diárias.⁽⁵⁾

Se a droga de uma classe não é efetiva, uma droga de outra classe pode ser tentada. Se o tratamento com um agente único não está sendo efetivo, podem ser tentadas combinações, por exemplo, um BDZ e um ADT, um ISRS e um ADT entre outras. Quando em face a uma falha da terapêutica, os médicos devem reconsiderar o diagnóstico, atentar para a aderência do paciente ao regime medicamentoso, e considerar fatores complicantes, como, comorbidade psiquiátrica.

Se o tratamento é efetivo e a remissão completa está mantida, considerações quanto a retirada da medicação deve ser feita após 12 a 24 meses, contanto que o paciente não esteja passando por algum momento de vida estressante. A descontinuação da medicação deve ser lenta (4 a 6 meses) especialmente para os BDZs de meia-vida curta, planejada e individualizada.^(11, 53) O tratamento deve ser continuado se o paciente apresentar uma considerável sintomatologia residual em qualquer um dos 5 domínios do Transtorno do Pânico, bem como, se tiver comorbidades, história de recaídas graves, ou estiver em algum momento estressante de vida.⁽⁵³⁾

Alguns trabalhos têm evidenciado a presença de preditores para curso crônico ou não-favorável do Transtorno do Pânico. São eles: a presença de agorafobia grave e a longa duração da doença antes da primeira consulta psiquiátrica. Tanto a frequência quanto a intensidade dos Ataques de Pânico não parecem ter características preditiva. Para alguns, a presença de sintomas hipocondríacos associados também poderia predizer uma evolução pobre.^(4, 11, 77)

Nos últimos anos, tem sido grande o desenvolvimento de novas drogas da área psiquiátrica, tanto pelos próprios avanços da indústria farmacêutica, quanto pela criação de novos conhecimentos das fisiopatogenias destas doenças. Cabe ao médico

abrir seus horizontes para essas novas possibilidades terapêuticas, avaliando suas propostas farmacodinâmicas, bem como sua eficácia clínica através de estudos duplo-cego randomizados.

MIRTAZAPINA

A mirtazapina é a primeira droga de uma classe nova de antidepressivos, os antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (NaSSA). Desenvolvida pela N.V. Organon, tem estado disponível na Holanda há muitos anos para o tratamento da depressão maior, sendo que apenas recentemente entrou no mercado dos Estados Unidos e de vários países da Europa. (78)

2.5. Farmacodinâmica

A mirtazapina possui um mecanismo de ação único. Apresenta três ações básicas: 1) aumenta a neurotransmissão noradrenérgica, 2) aumenta a neurotransmissão serotoninérgica, especificamente através dos receptores 5-HT₁, e 3) bloqueia os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃, prevenindo assim os efeitos colaterais relacionados à serotonina, como por exemplo, ansiedade, agitação, disfunção sexual e náusea. (12, 79)

A neurotransmissão noradrenérgica é controlada por adrenorreceptores pré-sinápticos α_2 (autorreceptores α_2). A estimulação desses receptores pela noradrenalina inibe a liberação de mais noradrenalina. A mirtazapina aumenta a liberação da noradrenalina bloqueando esses autorreceptores α_2 e subseqüentemente aumenta a transmissão noradrenérgica.

Dois mecanismos são responsáveis pelo aumento da neurotransmissão serotoninérgica causada pela mirtazapina. O primeiro via adrenorreceptores α_1 e o segundo via heterorreceptores α_2 .

a) Via adrenorreceptores α_1 - O sistema noradrenérgico exerce influência marcante sobre o sistema serotoninérgico. Os neurônios noradrenérgicos controlam a taxa de descarga dos neurônios serotoninérgicos (5-HT) através dos adrenorreceptores α_1 localizados no corpo celular 5-HT. A estimulação desses adrenorreceptores α_1 pela noradrenalina leva a um aumento na descarga dos neurônios 5-HT. Como já foi anteriormente afirmado, a mirtazapina bloqueia especificamente os autorreceptores α_2 nos neurônios noradrenérgicos, aumentando conseqüentemente a liberação de noradrenalina. Pela baixíssima afinidade da mirtazapina com os adrenorreceptores α_1 , os níveis aumentados de noradrenalina levam a um aumento da descarga serotoninérgica. O aumento da descarga dos neurônios serotoninérgicos subseqüentemente aumenta a liberação de 5-HT na fenda sináptica. (80)

b) Via heterorreceptores α_2 - A mirtazapina bloqueia os heterorreceptores α_2 nos terminais nervosos 5-HT, prevenindo os efeitos inibitórios da noradrenalina na liberação de serotonina, aumentando, desse modo, a liberação de 5-HT. (15, 17)

Esse aumento da neurotransmissão serotoninérgica se dá somente através dos receptores 5-HT₁ pós-sinápticos, visto que a mirtazapina promove o bloqueio dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃. A estimulação dos receptores 5-HT₁ provavelmente está associada aos efeitos ansiolíticos e antidepressivos da mirtazapina, enquanto que o bloqueio dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ evita o desenvolvimento de efeitos colaterais ligados a serotonina, como ansiedade, agitação, disfunção sexual (5-HT₂) e náuseas (5-HT₃) descritos anteriormente. (81, 82)

A mirtazapina possui baixa afinidade pelos receptores muscarínicos, colinérgicos e dopaminérgicos. Porém, possui alta afinidade pelos receptores histamínicos H_1 . Entretanto, dados de comportamento animal não revelam que a mirtazapina possua um efeito sedativo forte. Tal observação foi confirmada em voluntários humanos bem como em pacientes deprimidos. A explicação mais provável é a ativação do sistema noradrenérgico causada pela mirtazapina, que possui efeito de excitação. Esse efeito de alerta mediado pelo bloqueio dos receptores α_2 adrenérgicos pode estar compensando funcionalmente o potencial sedativo anti-histamínico da mirtazapina. As propriedades adrenolíticas α_2 periféricas da mirtazapina são moderadas e a proporção de sua afinidade pelos adrenorreceptores α_1 e α_2 é cerca de 1. Tal fato provavelmente explica porque a mirtazapina possui efeitos colaterais cardiovasculares mínimos. (83-85)

2.6. Farmacocinética

A mirtazapina é bem absorvida após administração oral, com as concentrações plasmáticas atingindo o pico em 2 horas. A presença de uma refeição rica em gorduras não tem influência sobre a taxa de absorção deste agente. Apresenta farmacocinética essencialmente linear na faixa de dosagem recomendada (15 a 80 mg/dia), e as concentrações plasmáticas entram em estado de equilíbrio em 3 a 5 dias (86). O medicamento é extensamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP), sendo excretado principalmente na urina. Em consequência, seu "clearance" pode ser reduzido por insuficiência hepática ou renal. A atividade farmacológica reside predominantemente no composto afim, e a contribuição do único metabólito farmacologicamente ativo, a desmetil-mirtazapina, para o perfil farmacodinâmico total da mirtazapina, é 3 a 6% (87). A mirtazapina tem uma meia-vida de eliminação de 20 a

40 horas, permitindo portanto a administração em dose única diária. Embora tenha sido constatado que as concentrações plasmáticas da mirtazapina são estatística e significativamente mais baixas as em homens adultos jovens do que em mulheres adultas jovens e homens e mulheres idosos, a diferença é clinicamente irrelevante e não justifica qualquer ajustes específicos da dose ⁽⁸⁸⁾. Vários estudos sugerem que do ponto de vista clínico, é improvável que a mirtazapina possa inibir o metabolismo das drogas co-administradas que são metabolizadas por CYP1A2, CYP2D6 E CYP3A4.⁽⁸⁹⁾

2.7. Eficácia clínica

A eficácia da mirtazapina como antidepressivo já está bem documentada. Em muitos estudos clínicos duplo-cego randomizados para o tratamento de episódios depressivos a mirtazapina demonstrou uma eficácia superior em relação ao placebo ^(78, 86), ou eficácia equivalente o a outros antidepressivos comumente utilizados, como a amitriptilina ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾, a clomipramina ⁽⁹³⁾, a doxepina ⁽⁷⁸⁾, o trazodone ⁽⁸⁶⁾ e a fluoxetina ⁽⁸⁸⁾.

Sua eficácia no tratamento de transtornos de ansiedade ainda não foi adequadamente estudada. Não existem ensaios clínicos de seu uso em qualquer um destes transtornos, como pânico, obsessivo-compulsivo, fobia social entre outros. Existe, um ensaio clínico randomizado, placebo controlado, do uso da mirtazapina para sintomas ansiosos em geral, onde a conclusão é de que ela é efetiva, e pode ser uma opção quando estes sintomas são a primeira queixa dos pacientes ⁽⁹⁴⁾.

2.8. Tolerabilidade e Segurança

O estudo clínico do programa de desenvolvimento da mirtazapina (Org 3770) realizado na Europa e Estados Unidos demonstrou um perfil de segurança proeminente para este composto. Entretanto estes resultados devem ser observados com cautela devido a um possível jogo de interesses. Uma boa indicação da segurança da mirtazapina é a significativamente baixa incidência de queixas quanto a qualquer experiência clínica adversa com seu uso (65%), quando comparada à placebo (76%) ou a grupos tratados com amitriptilina (87%). As taxas de abandono relacionadas a efeitos adversos são significativamente mais baixas do que nos grupos tratados com amitriptilina. A mirtazapina praticamente não apresenta efeitos colaterais anticolinérgicos, adrenérgicos ou aqueles típicos encontrados com os ISRSs, como náuseas, vômitos, diarreia, insônia e disfunção sexual. Os únicos efeitos adversos que existiram em incidências significativamente mais altas quando comparados com placebo foram tontura (23% contra 14%), sedação excessiva (19% contra 15%), boca seca (25% contra 16%), aumento de apetite (11% contra 2%) e aumento de peso (10% contra 1%). Estas queixas eram tipicamente leves e transitórias, diminuindo com o tempo, apesar de acréscimos na dose de mirtazapina. O padrão dos efeitos adversos no grupo de idosos (10%), foi indistinguível daquele do restante do grupo. A análise dos sinais vitais não mostrou qualquer alteração quando do uso de mirtazapina. Foram evidenciadas incidências muito baixas de alterações clinicamente relevantes dos índices laboratoriais como os de enzimas hepáticas ou neutropenia⁽⁹⁵⁾. A mirtazapina tem um baixo potencial de diminuição do limiar convulsivante. A associação deste baixo poder convulsivante à sua falta de propriedades cardiotoxícas, lhe conferem uma grande segurança na superdosagem^(86, 96). Nesta situação, o único sintoma observado foi excessiva sonolência⁽⁹⁷⁾.

2.9. A mirtazapina no transtorno do pânico

Levando em consideração as hipóteses da fisiopatogenia do transtorno do pânico, que envolvem o desequilíbrio tanto do sistema noradrenérgico como do serotonérgico, e sua resposta positiva aos antigos antidepressivos (ADTs e ISRSs), pode-se teoricamente supor que um antidepressivo com as características da mirtazapina teria uma eficácia, se não maior, no mínimo similar a destas outras drogas no tratamento destes pacientes.

Visto que seu perfil de efeitos adversos é mais favorável em comparação com o dos ADTs e ISRSs, devido ao bloqueio 5-HT₂ e 5-HT₃, e que mostra-se mais segura no casos de superdosagem quando comparada com os ADTs, a mirtazapina poderia ser uma boa opção no tratamento destes doentes.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Determinar a efetividade da mirtazapina quando comparada a fluoxetina no tratamento de pacientes com Transtorno do Pânico.

4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. American Psychiatry Association, ed. *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition ed.* Washington DC: American Psychiatric Association; 1994
2. Taylor CB. *Treatment of Anxiety Disorders.* In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology.* Washington DC: American Psychiatry Press; 1995:641-646
3. Rosenbaum JF. *Treatment-resistant panic disorder.* *J Clin Psychiatry* 1997;58(2, suppl):61-64
4. Katsching H, Amering M. *The long term course of panic disorder and its predictors.* *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2, suppl):6S-11S
5. Boer JA, Slaap BR. *Review of current treatment in panic disorder.* *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(4, suppl):S25-S30
6. Goddard AW, Charney DS. *Toward an integrated neurobiology of panic disorder.* *J Clin Psychiatry* 1997;58(2, suppl):4-11
7. Jefferson JW. *Antidepressants in panic disorder.* *J Clin Psychiatry* 1997;58(2, suppl):20-24
8. Pollack MH, Smoller JW. *Pharmacologic approaches to treatment-resistant panic disorder.* In: Pollack MH, Smoller JW, Rosenbaum JF, eds. *Challenges in Clinical Practice: Pharmacologic and Psychosocial Strategies.* New York: The Guilford Press; 1996:89-112
9. Davidson JRT. *Use of benzodiazepines in panic disorder.* *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 2):26-28
10. Pollack MH, Otto MW. *Long-term pharmacologic treatment of panic disorder.* *Psychiatric Annals* 1994;24(6):291-298
11. Rickels K, Schweizer E. *Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation.* *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2, suppl):12S-18S
12. Boer T. *The pharmacologic profile of mirtazapine.* *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 4):19-25
13. Farah A. *Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment.* *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):260-261
14. Dewan MJ, Anand VS. *Evaluating the tolerability of the newer antidepressants.* *J Nerv Ment Dis* 1999;187(2):96-101

15. Haddjeri N, Blier P, Montigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazapine. *Int Clin Psychophar* 1995;10(4, suppl):11-17
16. Sambunaris A, Hesselink JK, Pinder R, et al. Development of new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997;58(6, suppl):40-53
17. Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychophar* 1997;17-2(1, suppl):2-18
18. Pereira MEC. A "pré-história" do transtorno do pânico. In: Pereira MEC, ed. *Contribuições à psicopatologia dos ataques de pânico*. São Paulo: Lemos Editorial; 1997:49-62
19. Fyer AJ, Mannuzza S, Coplan JD. Transtornos de Ansiedade. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Tratado de Psiquiatria*. 6 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999:1300- 1360
20. Pereira MEC. Apresentação teórico-clínica do transtorno do pânico. In: Pereira MEC, ed. *contribuições à psicopatologia dos ataques de pânico*. São Paulo: Lemos Editorial; 1997:103-153
21. Katschnig H, Amering M. The long-term course of panic disorder and its predictors. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2, suppl):6S-11S
22. Costa e Silva JA. The public health impact of anxiety disorders: a WHO perspective. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98(393, suppl):2-5
23. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19
24. Graeff FG. Ansiedade. In: Graeff FG, Brandão ML, eds. *Neurobiologia das doenças mentais*. 4 ed. São Paulo: Lemos Editorial; 1997:109-144
25. Graeff FG. Serotonergic systems. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20(4):723-739
26. Mello LL, Brandão ML, Graeff FG, et al. Bilateral ablation of the auditory cortex in the rats alters conditioned emotional suppression to a sound as appraised through a latent inhibition study. *Behav Brain Res* 1997;88(1):59-65
27. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Anxiety disorders. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Synopsis of Psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry*. 7 ed. Maryland: Williams & Wilkins; 1994:573-616
28. Fones CS, Manfro GG, Pollack MH. Social phobia: an update. *Harv Rev Psychiatry* 1998;5(5):247-259

29. Lin AS, Uhde TW, Slate SO, et al. Effects of intravenous caffeine administered to healthy males during sleep. *Depress Anxiety* 1997;5(1):21-28
30. Charney DS, Nagy LM, Bremner JD, et al. Neurobiological mechanisms of human anxiety. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, eds. *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996
31. Graeff FG, Viana MB, Mora PO. Opposed regulation by dorsal raphe nucleus 5-HT pathways of two types of fear in the elevated T-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;53(1):171-177
32. Price LH, Goddard AW, Barr LC, et al. Pharmacological challenges in anxiety disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995
33. McCann UD, Seiden LS, Rubin LJ, et al. Brain serotonin neurotoxicity and primary pulmonary hypertension from fenfluramine and dexfenfluramine. A systematic review of the evidence. *JAMA* 1997;278(8):666-672
34. Hetem LA, de Souza CJ, Guimarães FS, et al. D-fenfluramine reduces anxiety induced by simulated public speaking. *Braz J Med Biol Res* 1993;26(9):971-974
35. Windhaber J, Maierhofer D, Dantendorfer K. Panic disorder induced by large doses of 3,4-methylenedioxymethamphetamine resolved by paroxetine [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(1):95-96
36. Coplan JD, Wolk SI, Klein DF. Anxiety and the serotonin1A receptor. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995
37. Graeff FG, Audi EA, Almeida SS, et al. Behavioral effects of 5-HT receptor ligands in the aversive brain stimulation, elevated plus-maze and learned helplessness tests. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14(4):501-506
38. Gargiulo PA, Viana MB, Graeff FG, et al. Effects of anxiety and memory of systemic intra-amygdala injection of 5-HT₃ receptor antagonists BRL46470A. *Neuropsychobiology* 1996;33(4):189-195
39. Mora PO, Netto CF, Graeff FG. Role of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor subtypes in the two types of fear generated by elevated T-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58(4):1051-1057
40. Nogueira RI, Greff FG. Role of 5-HT receptors subtypes in the modulation of dorsal periductal gray generated aversion. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;52(1):1-6

41. Matheus MG, Nogueira RL, Carobrez AP, et al. Anxiolytic effect of glycine antagonist microinjected into the dorsal periductal gray. *Psychopharmacol Berl* 1994;113(3-4):565-569
42. Graeff FG, Viana MB, Mora PO. Dual role of 5-HT in defense and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21(6):791-979
43. Hetem LA, de Souza CJ, Guimarães ES, et al. Effect of d-fenfluramine experimental anxiety. *Psychopharmacol Berl* 1996;127(3):276-282
44. Davis M. Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry* 1997;9:382-402
45. Tomaz C, Dickinson-Anson H, McGaugh JL, et al. Localization in the amygdala of the amnestic action of diazepam on emotional memory. *Behav Brain Res* 1993;58(1-2):99-105
46. Viana MB, Graeff FG, Loschmann PA. Kainate microinjection into the dorsal raphe nucleus induces 5-HT release in the amygdala and periaqueductal gray. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;58(1):167-172
47. Graeff FG, Silveira MC, Nogueira RL, et al. Role of the amygdala and periaqueductal gray in anxiety and panic. *Behav Brain Res* 1993;58(1-2):123-131
48. Russo AS, Guimarães FS, De Aguiar JC, et al. Role of benzodiazepine receptors located in the dorsal periaqueductal gray of rats in anxiety. *Psychopharmacol Berl* 1993;110(1-2):198-202
49. Strohle A, Kellner M, Yassouridis A, et al. Effect of flumazenil in lactate-sensitive patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):610-612
50. Viana MB, Tomaz C, Graeff FG. The elevated T-maze: a new animal model of anxiety and memory. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49(3):549-554
51. Cruz AP, Frei F, Graeff FG. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49(1):171-176
52. Johnson MR, Marazziti D, Brawman-Mintzer O, et al. Abnormal peripheral benzodiazepine receptor density associated with generalized social phobia. *Biol Psychiatry* 1998;43:306-309
53. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on panic disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998;59(8, suppl):47-54
54. Shear MK, Maser JD. Standardized assessment for panic disorder research. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:346-354
55. Shear MK, Brown TA, Barlow DH, et al. Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 1997;154:1571-1575

56. Shear MK, Duncan C, Feske U. The road to recovery in panic disorder: response, remission, and relapse. *J Clin Psychiatry* 1998;59(8, suppl):4-8
57. Roso MC, Ito LM, Lotufo-Neto F. Terapias psicológicas para os transtornos ansiosos. In: Gentil V, Lotufo-Neto F, Bernik MA, eds. *Pânico, fobias e obsessões: a experiência do Projeto AMBAN*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1997:161-172
58. Ramos RT, Cordás TA, Gentil V, et al. Tratamentos farmacológicos para os transtornos ansiosos. In: Gentil V, Lotufo-Neto F, Bernik MA, eds. *Pânico, fobias e obsessões: a experiência do Projeto AMBAN*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1997:149-160
59. Otto MW, Gould RA. Maximizing treatment outcome for panic disorder: cognitive-behavioral strategies. In: Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, eds. *Challenges in clinical practice. Pharmacologic and psychosocial strategies*. New York: The Guilford Press; 1996:113-141
60. Oehrberg PE, Christiansen K, Behnke AL. Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995;167:374-379
61. Lecrubier Y, Judge R, Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:153-160
62. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:145-152
63. Black DW, Wesner R, Bowers W. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:44-50
64. Ballenger JC, Whesdon DE, Steiner M. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:36-42
65. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997;170:549-553
66. Cross National Collaborative Panic Study SPI. Drug treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1992;160:191-202
67. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:251-261

68. Schweiser E, Rickels K, Weiss S. Maintenance drug treatment of panic disorder: results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:51-60
69. Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjo H. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder: a Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 1991;365:18-27
70. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial: efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:413-422
71. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:429-436
72. Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991;52:69-76
73. Munjack DD, Crocker B, Cobe D. Alprazolam, propranolol and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychiatry* 1989;9(22-27)
74. Noyes RJ, Burrows GD, Reich JH. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:349-355
75. Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:96-103
76. Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety and discontinuance. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:390-400
77. Shinoda N, Kodama K, Sakamoto T, et al. Predictors of 1-year outcome for patients with panic disorder. *Compr Psychiatry* 1999;40(1):39-43
78. Burrows GD. Mirtazapine: clinical advantages in treatment of depression. *J Clin Psychophar* 1997;17-2(suppl 1):34-39
79. Berendsen HHJ, Broekkamp CLE. Indirect in vivo 5-HT_{1A}-agonistic effects of the new antidepressant mirtazapine. *Psychopharmacol* 1997;133:275-282
80. Haddjeri N, Blier P, Montigny C. Effects of long-term treatment with α -2-adrenoreceptor antagonist mirtazapine on 5-HT neurotransmission. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1997;135:20-29
81. Puzantian T. Mirtazapine, an antidepressant. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:44-49

82. Pinder RM. Designing a new generation of antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(391, suppl):7-13
83. Boer T. Os efeitos da mirtazapina na neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica central. *Int Clin Psychophar* 1995;10(4, suppl):19-23
84. Nelson JC. Safety and tolerability of the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997;58(6, suppl):26-31
85. Tulen JHM, Bruijn JA, de Man KJ, et al. Cardiovascular variability in major depressive disorder and effects of imipramine or mirtazapine (org 3770). *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2):135-145
86. Kasper S. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17-2(1, suppl):19s-28s
87. Delbressine LPC, Vos RME. The clinical relevance of preclinical data: mirtazapine, a model compound. *J Clin Psychophar* 1997;17-2(suppl 1):29-33
88. Kasper S, Praschak-Rieder N, Tauscher J, et al. Avaliação risco-benefício da mirtazapina no tratamento da depressão. *Drug Safety* 1997;17-4:251-264
89. Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc* 1997;72:835-847
90. Hoiberg OJ, Maragakis B, Mulin J, et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:184-190
91. Stahl S, Zivkov M, Reimitz PE, et al. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(391, suppl):22-30
92. Zivkov M, de Jongh GD. Org 3770 versus amitriptilina: estudo multicentrico, duplo-cego, randomizado de 6 semanas em pacientes internados por depressão. *Human Psychopharmacol* 1995;10:173-180
93. Richou H, Ruimy MP, Charbaut J, et al. Estudo multicentrico duplo-cego comparativo com a clomipramina sobre a eficácia e segurança do Org 3770 (mirtazapina). *Human Psychopharmacol* 1995;10:263-271
94. Sitsen JMA, Moors J. Mirtazapine, a novel antidepressant, in the treatment of anxiety symptoms. *Drug Invest* 1994;8(6, suppl):339-344
95. Montgomery SA. Safety of mirtazapine; a review. *Int Clin Psychophar* 1995;10(4, suppl):37-45

96. Preskorn SH. Selection of an antidepressant: mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58(6, suppl):3-8
97. Hoes MJAJM, Zeijpveld JHB. Relato do primeiro caso de superdosagem de mirtazapina. *Human Psychopharmacol* 1995;10:263-271

5. ARTIGO EM INGLÊS

MIRTAZAPINE VERSUS FLUOXETINE IN THE TREATMENT OF PANIC DISORDER: PRELIMINARY FINDINGS

Authors:

Luciana Ribeiro, MD; João V. Busnello; Márcia K. Sant'Anna; Marcelo Madruga; João Quevedo, MD; Ellis A. D. Busnello, MD, PhD; Flávio Kapczinski, MD, PhD*

* Psychopharmacology Team, Department of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Porto Alegre, Brazil

Corresponding Author:

Dra. Luciana Ribeiro

Rua Otávio Dutra, 174 / 1003 Bairro Santa Tereza,

CEP 90810-230 Porto Alegre – RS – Brasil

Telephone number: (051) 233.7732

E-mail: ribeiro@zaz.com.br

Acknowledgments: We thank Sandra Costa Fuchs for her thoughtful comments and Aristides V. Cordioli for his help with randomization of patients.

ABSTRACT

Background: Mirtazapine is an antidepressant, with a different side-effect profile in comparison to the first line agents (SSRIs) used in the treatment of Panic Disorder. Up to now mirtazapine had not been tested, in a double-blind manner, for the treatment of Panic Disorder. This study compared the effectiveness and safety of mirtazapine and fluoxetine in the treatment of patients with Panic Disorder.

Method: The study was a double-blind, randomized, flexible-dose trial comparing mirtazapine and fluoxetine in outpatients with Panic Disorder. After a 1-week single-blind placebo run-in, 27 patients entered into an 8-week double-blind phase in which they were randomly assigned to treatment with either mirtazapine or fluoxetine.

Results: There were no statistical differences between the two groups at end point for the primary outcome measures: ratio of end point to baseline panic attacks, *Panic Free Status* and *High End State Functioning*. There was, also, no significant differences between groups for clinician and patient assessments of improvement as measured by Panic Diary, the Clinical Global Impression Severity Scale, Clinical Global Impression Improvement Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Sheehan Phobic Scale and Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety. Adverse events that were different among groups were: weight gain, that occurred more frequently at the mirtazapine group ($p=.03$), and nausea and paresthesias that occurred more often at the fluoxetine group ($p=.01$ and $p=.04$ respectively).

Conclusion: Results suggest that mirtazapine may be an alternative for the current treatments of PD.

KEY WORDS: mirtazapine, fluoxetine, panic disorder, treatment, randomized trial

INTRODUCTION

Panic Disorder (PD) is a disease characterized by recurrent and unexpected panic attacks, accompanied by at least one of the following symptoms: persistent worries of having other attacks, worries about the attacks implications or significant behavioral alterations related to the attacks (1). A panic attack is characterized by symptoms of autonomic overactivity (such as sweating, palpitations, flushing, and dizziness) and psychological symptoms (such as depersonalization, fear of dying, and fear of losing control). PD is a common anxiety disorder with a lifetime prevalence of 2 to 6% (2). It is a substantial public health problem in terms of over-utilization of health care services, loss of productivity and decreased quality of life (3). Concurrent agoraphobia may be present in as many as 80% of the cases(4) and depression in two-thirds of primary care patients with panic disorder(5). The disorder is usually associated with a long-term course leading to serious impairments in these patients lives(6).

With treatment the majority of the patients show an improvement on the symptoms of PD and agoraphobia(7). Therapeutic approaches to the disorder are psychopharmacologic and psychological. Cognitive-behavioral therapy is reported to be the most effective psychological method in clinical practice(8). Many pharmacologic agents have proven to be effective in the treatment of PD such as the tricyclic and tetracyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and benzodiazepines(3, 9, 10).

Side effect profile is an important issue when choosing a drug for the treatment of PD, because these patients tend to amplify somatic sensations and are unusually sensitive to these effects(11). The SSRIs have been broadly used in the treatment of PD due to

its effectiveness, favorable side effects profile and safety⁽²⁾; and appear to be the treatment of choice in the treatment of panic disorder⁽⁵⁾. Although, side-effects can be reported during the administration of these agents, they are milder than those seen with the older drugs. Sleep disturbances, sexual dysfunction, and gastrointestinal stimulation occur in 15% to 40% of the patients treated with antidepressants that increase extracellular serotonin and cause nonselective stimulation of serotonin receptors (5-HT₁, 5-HT₂ and 5-HT₃), like the SSRIs⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Therefore new options for the treatment of PD should be sought. Mirtazapine is an antidepressant that has a unique pharmacologic profile among the antidepressants. It is a presynaptic α_2 -adrenergic antagonist at noradrenergic neuronal autoreceptors and at serotonergic (5-HT) neuronal heteroreceptors. It has low affinity for presynaptic α_1 adrenoceptor located on 5-HT neurons. This relatively selective blockage of α_2 adrenoceptors is postulated to effectively increase central noradrenergic and serotonergic activity. In addition, mirtazapine is a potent postsynaptic 5-HT₂ and 5-HT₃ antagonist, with no significant affinity for 5-HT_{1A} or 5-HT_{1B} receptors. One way to designate the pharmacologic actions of mirtazapine is as a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA)^(15, 16). The blockage of 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors possibly prevents from side effects associated with nonselective 5-HT activation and may also contribute to the anxiolytic and sleep-improving properties of mirtazapine^(12, 17). The present study was performed to assess the effectiveness of mirtazapine in the acute treatment of PD in comparison to fluoxetine.

METHOD

The study was a double-blind, randomized, flexible-dose trial comparing mirtazapine and fluoxetine in outpatients with Panic Disorder. After a thorough description of the

study to potential subjects, written informed consent was obtained. This study had the approval of the "Hospital de Clínicas de Porto Alegre" ethics committee.

Patients

The first thirty outpatients who met entry criteria and were willing to participate in the protocol were enrolled. Assignment began on November 6th 1998 and ended on March 3rd 1999. In order to be eligible patients had to meet DSM-IV criteria for Panic Disorder, with or without agoraphobia, as assessed by a guided clinical interview for DSM-IV. All patients were assessed by the same interviewer. The participants were men and women, 18 years of age or older, and had a minimum of 3 panic attacks during the 2 weeks before the enrollment. At baseline patients scored at least 18 on the Hamilton Anxiety Scale and were free of substantial depression (i.e., ≤ 17 on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale). The volunteers had no previous treatment with mirtazapine or concomitant treatment with any drug with psychotropic effects (e.g. propranolol), unless its doses were stable for at least 1 month before the double-blind treatment. Women of childbearing age who were not practicing birth control, pregnant or nursing women, were excluded from the study, as well as patients with other psychiatric or physical illness. Other reasons for exclusion were history of epilepsy or seizures, organic brain syndrome, anorexia, bulimia, abuse of laxative drugs, substance abuse or dependence (including alcohol), within the past 6 months. Participants were also excluded if they showed hypersensitivity to the study drugs or had used: depot antipsychotics 2 months prior to the treatment period; fluoxetine 5 weeks prior to the treatment period; monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants and other selective serotonin reuptake inhibitors 2 weeks prior to the treatment period.

Drug administration

Patients were randomized to mirtazapine or fluoxetine using a computer program which assigned of 15 patients to each group. A person who was not participating in the study labeled the flasks. Numbered flasks containing enough medication for periods in between visits were handed to the patients on every appointment. In case of drug increment the patient was provided with two flasks. Randomization code breaking did not occur until the last participant finished the study. During the 1st-week all volunteers were submitted to a single-blind placebo run-in (week 0). During the trial the patients took 15mg of mirtazapine or 10 mg of fluoxetine daily with their evening meals for the first two weeks (weeks 1 and 2). After this, doses could be raised to 30 mg of mirtazapine or 20 mg of fluoxetine. This increment depended upon investigators judgement of clinical response and on the absence of dose-limiting side effects. After augmentation the dose could be decreased at any time if significant adverse events were noticed. The use of benzodiazepines was not allowed during the trial.

Efficacy assessments

The patients were seen for evaluation at the end of weeks 0, 1, 2, 4, 6 and 8. Baseline was considered to be at the end of week 0. Two psychiatrists were responsible for applying the standardized interviews. Each patient maintained a self-reported diary of panic attacks (Panic Diary) which provided information regarding each separate panic episode: (1) duration (minutes); (2) severity (ranging from 1 [mild] to 10 [very intense]); (3) somatic and cognitive symptoms of the criteria for panic attack in DSM-IV, allowing to categorize the panic attacks in two types: "full", with 4 or more symptoms; and "limited-symptom", with less than 4 symptoms; (4) the indication of whether the episode was unexpected or expected (within a predisposing situation); and (5) the level of the

anticipatory anxiety (ranging from 1 [mild anxious] to 10 [very anxious])⁽¹⁸⁾. The diaries were revised on all visits. Clinicians rated global severity by means of the Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S, ranging from 1 [not ill at all] to 7 [extremely ill]). Global change from the baseline assessment was rated by means of the Clinical Global Impression Improvement Scale (CGI-I, ranging from 1 [very much improved] to 7 [very much worse]). The frequency of full panic attacks, along with the CGI-S score, were examined both as continuous variables and as markers of panic-free status, and high end-state functioning. Consistent with previous studies⁽¹⁹⁾, *panic-free status* at the end point was defined as 2 weeks with no full panic attacks, *high end-state functioning* was defined as a CGI-S score of 1 or 2 occurring at end point in conjunction with panic-free status. Clinicians also rated the severity of anxiety by means of 14-item Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A, ranging from 0 to 56)⁽²⁰⁾; the phobic anxiety (ranging from 0 to 140) and phobic avoidance (ranging from 0 to 56) by means of Sheehan Phobic Scale. Participants provided Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety ratings, ranging from 0 [no phobic anxiety] to 10 [extreme phobic anxiety], at every visit after the baseline. The primary outcome measures were ratio of end point to baseline panic attacks, Panic Free Status and High End State Functioning.

Safety assessments

All patients were submitted to a baseline clinical evaluation consisting of the following laboratory tests: electrocardiogram, complete blood cell count, AST, ALT, gamma-GT, blood urea nitrogen, creatinin, T4 and TSH. Adverse events during treatment were documented by observation and open interview (including onset, duration, severity, action taken and outcome). Adverse experiences were characterized by the World Health Organization Dictionary – Preferred Terminology⁽²¹⁾. All adverse experiences were tabulated regardless of their assessed severity or relationship to study drug.

Statistical analysis

The analyses included all patients who took at least one dose of medication during the double-blind phase and provided any follow-up data. Continuous variables were compared by means of Student's t test. For non-normally distributed variables data, Mann-Whitney U test was used. Categorical data were analyzed by the chi-square test or Fisher exact test when necessary. Statistical significance was set at the 5% level. Data were processed and analyzed with the help of SPSS for Windows.

RESULTS

Thirty patients entered the run-in period. Three patients were considered non-compliant and then were excluded from further analyses. Hence, a total of 27 patients, 14 treated with mirtazapine and 13 treated with fluoxetine were available for analyses of effectiveness. The groups did not differ on baseline demographic features and clinical characteristics (table 1).

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

	Mirtazapine (n=14)	Fluoxetine (n=13)	<i>p</i>
Age, years	36.1 ± 10.9	36.4 ± 10.1	.95
Sex, feminine	13 (86.7)	10 (66.7)	.39
Agoraphobia, presence	10 (66.7)	12 (80.0)	.68
Duration of illness, months	36 (13-60)	36 (12-84)	.77
Panic attacks, n / week	3 (3-4)	3 (3-6)	.53
Limited-symptom attacks, n/week	0 (0-2)	0 (0-3)	.77
Duration of attacks, min	17.5 (10-20)	15.0 (10-25)	.66
Intensity of attacks, 0-10	6.7 ± 2.0	6.7 ± 2.1	.67
Intensity of agoraphobia, 0-10	6.5 (0-10)	8.0 (6-10)	.74
Anticipatory anxiety, 0-10	6.0 (5-9)	8.0 (7-9)	.21
Unexpected episodes, n / week	3 (2-4)	3 (2-5)	.82
Expected episodes, n / week	0 (0-1)	0 (0-2)	.67
HAM-A	25.7 ± 10.0	28.8 ± 6.5	.38

Phobic anxiety, 0-140	59.0 (26-87)	65.0 (48-91)	.45
Phobic avoidance, 0-56	19.0 (10-28)	25.0 (14-33)	.29
Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety, 0-10	6.1 ± 3.0	7.8 ± 2.2	.11
CGI-S	4.6 ± 1.0	5.2 ± 1.1	.16
HAM-D	5.0 (2-8)	6.0 (3-11)	.53

Data are presented as number (percentage), mean ± SD, or median (interquartile range, 25th – 75th percentile). HAM-A denotes Hamilton Anxiety Rating Scale, CGI-S denotes Clinical Global Impression Severity Scale and HAM-D denotes Hamilton Depression Rating Scale.

Out of the 27 patients, 22 went on to finish the eight weeks of study. Three patients in the fluoxetine group and two in the mirtazapine dropped out due to adverse events, which included drowsiness, nausea, vomiting, epigastric pain, headaches, tremor, anxiety and dyslalia. Some of these patients presented with more than one symptom. Discontinuation rates did not differ between groups ($p = 0.7$, by Fisher exact test). Types of adverse events according to medication group are shown in table 2.

Table 2. Incidence of Adverse Events Occurring in 15% or More of Patients

	Mirtazapine (n=14)	Fluoxetine (n=13)	P
Drowsiness	9 (64.3)	5 (38.5)	.34
Dry mouth	2 (14.3)	5 (38.5)	.21
Dizziness	3 (21.4)	3 (23.1)	.99
Headache	4 (28.6)	6 (46.2)	.44
Weight gain	7 (50.0)	1 (7.7)	.03*
Appetite increase	4 (28.6)	1 (7.7)	.33
Anxiety increase	5 (35.7)	3 (23.1)	.68
Blurred vision	2 (14.3)	2 (15.4)	.99
Nausea	2 (14.3)	9 (69.2)	.01**
Paresthesias	0 (0.0)	4 (30.8)	.04*
Apathy	1 (7.1)	3 (23.1)	.33

Data are presented as number (percentage).

*Significantly different between treatment groups according to Fisher exact test.** Significantly different between treatment groups according to chi-square test.

At endpoint, the mean (\pm SD) daily dose of mirtazapine was 17.9 ± 4.3 mg versus 13.1 ± 3.2 mg for fluoxetine. For those patients who completed the study, the mean daily dose of mirtazapine was $18,3 \pm 1,3$ versus $14,0 \pm 1,0$ for fluoxetine.

Table 3 shows differences from end point to baseline in the different outcome measures.

Table 3. Effectiveness Measures Differences from Endpoint to Baseline (except where marked).

	Mirtazapine (n=12)	Fluoxetine (n=10)	<i>p</i>
N° of Panic Attacks / week †	0 (0 - 0,55)	0 (0 - 0,04)	.23
Intensity of Agoraphobia	-4.6 \pm 4.5	-3.7 \pm 4.3	.65
Anticipatory Anxiety	-4.3 \pm 4.2	-4.5 \pm 3.9	.93
Unexpected Episodes / week	-2.7 \pm 2.2	-3.5 \pm 2.4	.40
Expected Episodes / week	-0.1 \pm 1.7	-0.7 \pm 1.1	.33
HAM-A	-15.5 \pm 13.2	-17.1 \pm 7.0	.73
Phobic Anxiety	-27.5 (-71.0 - -16.5)	-44.0 (-66.0 - -38.0)	.74
Phobic Avoidance	-13.3 \pm 12.6	-18.1 \pm 11.2	.36
Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety	-3.8 \pm 3.6	-3.0 \pm 2.3	.57
CGI-S	-2.8 \pm 1.6	-3.4 \pm 1.5	.40
CGI-I ††	1 (1-3)	1 (1-2)	.97

Data are presented as mean \pm SD or median (interquartile range, 25th – 75th percentile). HAM-A denotes Hamilton Anxiety Rating Scale, CGI-S denotes Clinical Global Impression Severity Scale and CGI-I denotes Clinical Global Impression Improvement Scale. † ratio (endpoint / baseline). †† rating at endpoint.

Both groups ended with a median of 0 (zero) panic attacks per week, with the interquartile range (percentiles 25th – 75th) for mirtazapine group equal to 0.0-1.5 and for fluoxetine group equal to 0.0-0.0 ($p=0.32$). 58.3% of the patients in the mirtazapine group and 80.0% in the fluoxetine group met criteria for *Panic Free Status*, but this difference was not statistically significant ($p=0.38$). *High End State Functioning* was achieved by 58.3% of the mirtazapine group and by 60 % of the fluoxetine group.

Absolute median scores at each separate visit are demonstrated in figures 1, 2 and 3 for one main outcome measure (number of panic attacks) one anxiety measure (Hamilton Anxiety Rating Scale) and one patient reported impression (Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety). Significant differences between groups were observed in some visits. Absolute median scores and respective 25th – 75th percentiles at the end of the study for HAM-A was 5.0 (2.5-19.0) and 10.5 (5.0-17.0) for the mirtazapine and fluoxetine groups respectively ($p=0.35$). The absolute median Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety scores at the end of the study were 2.0 (0.0-6.0) for the mirtazapine group and 5.5 (4.0-6.0) for the fluoxetine group ($p=0.06$).

Figure 1: Absolute median Number of Panic Attacks by week. Asterisk indicates $p=0.05$ by Mann-Whitney U test.

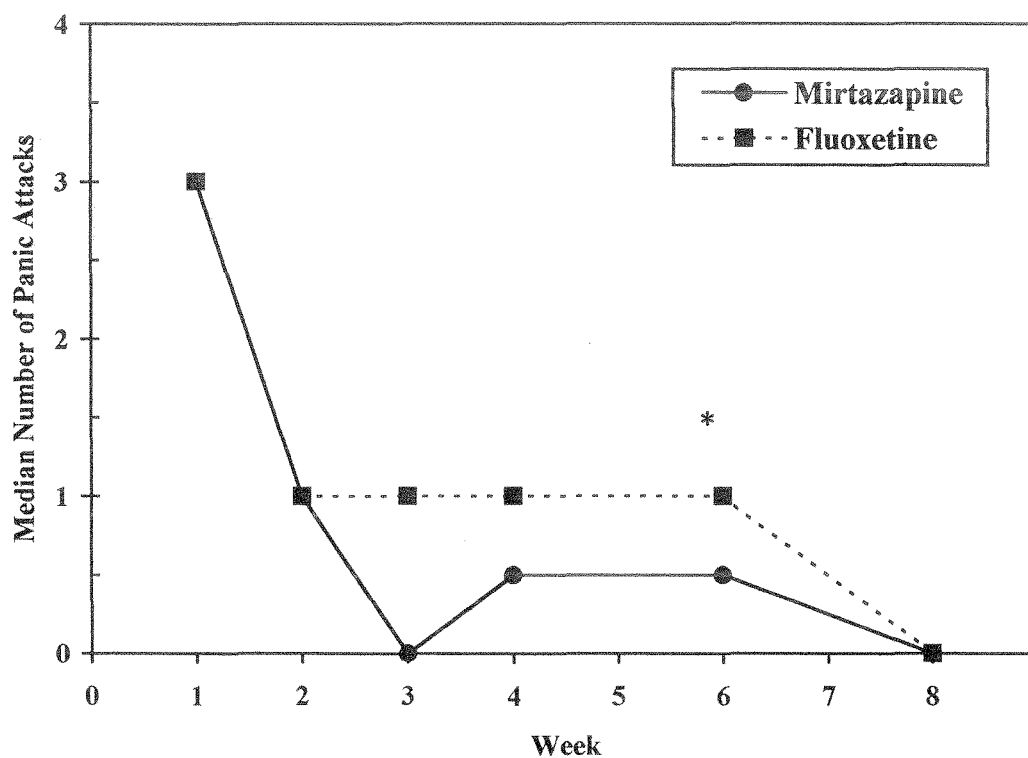


Figure 2: Absolute median Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) scores by week.

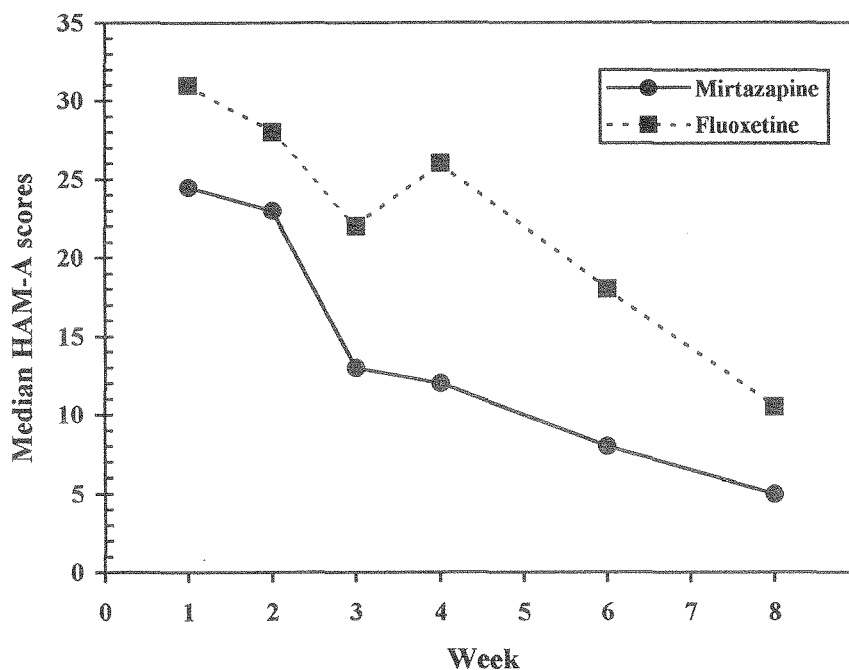
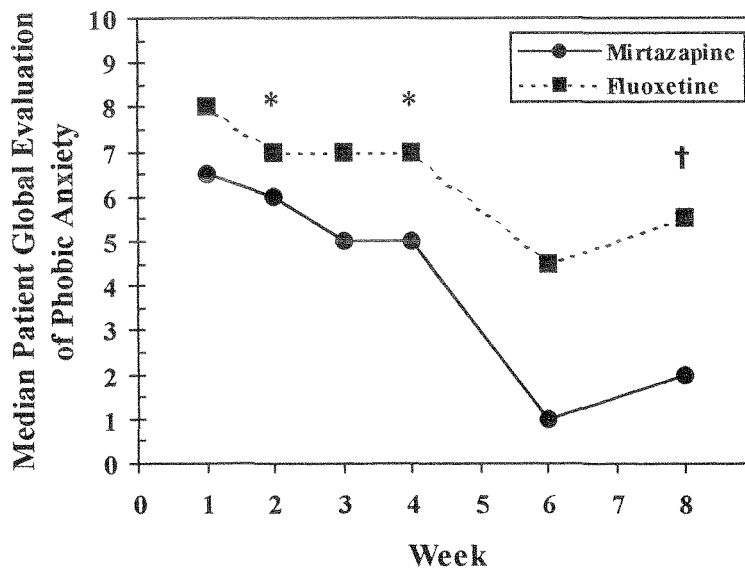


Figure 3: Absolute median Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety score by week.

Asterisk indicates $p < 0.05$ and dagger indicates $p = 0.055$ by Mann-Whitney U test.



DISCUSSION

The data of our study support the hypothesis that mirtazapine may be an antipanic agent with an effectiveness comparable to fluoxetine. SSRI's appear to be the treatment of choice in Panic Disorder (5, 22), and fluoxetine is one of the drugs in this class that has had its effectiveness and safety in the treatment of Panic Disorder well established(23). Mirtazapine is not an SSRI and, therefore, its devoid of many of the side effects related to this class of drugs. The notion that mirtazapine is effective for the treatment of Panic Disorder opens up a new prospect for treating this group of patients.

Controlled trials of antidepressant in Panic Disorder suggest that "panic free status" can be achieved in 50 to 70% of treated individuals(8). The results of *Panic Free Status* achieved in our work were similar to these previous studies. However it must be emphasized that the use of panic attack frequency as a clinical endpoint may be somewhat problematic and therefore can produce inaccurate conclusions. Secondary outcome measures may be more highly correlated with one another than with reduction in panic attack frequency(23). A consensus statement from The International Consensus Group on Depression and Anxiety suggested that the goal of treatment should be full remission across the syndrome including anxiety, phobias, well being, disabilities as well as panic attacks(22). In our study HAM-A, Sheehan Phobic Scale and Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety rating along with the *High End State Functioning* build a set of data that may satisfactorily assess these five domains, and can provide a comprehensive evaluation.

Endpoint results demonstrated improvement in all outcomes analyzed. At study end there were no significant differences between groups in the improvement measures.

Absolute scores also did not show significant differences at study end in all but one measure. Patient Global Evaluation of Phobic Anxiety demonstrated a trend towards significance favoring a better result in the mirtazapine group ($p=0.055$).

The median ratio of endpoint to baseline panic attacks was 0 in the two groups, demonstrating that both drugs came close to abolishing the attacks. The last primary outcome, *High End State Functioning*, also pointed to a similar effectiveness profile (58.3% and 60% for mirtazapine and fluoxetine respectively).

The favorable outcomes in the study were obtained with relatively low doses of medication. Maximum fluoxetine dose was 20 mg daily but 20% of the patients in the fluoxetine group who completed the trial did not reach this dosage. In the mirtazapine group a greater percentage (50%) did not need the full dose medication. The doses of mirtazapine used were based on doses used in clinical trials, which assessed its efficacy in the treatment of depression⁽²⁴⁾. The 30 mg maximum allowed dose in our work is intermediate between the highest and lowest doses used in these trials. The dose of fluoxetine chosen is the same one used in other trials, which evaluated its efficacy in the treatment of PD^(23, 25).

Side effects

Overall, the patients tolerated mirtazapine well; only 2 (14.3%) dropped out of treatment because of side effects (drowsiness, dyslalia, increase of anxiety symptoms and tremor). The side effects of mirtazapine in this study were similar to those reported in studies of mirtazapine for depression⁽²⁴⁾. In the present study drowsiness and weight gain were the side effects with the highest incidence in the mirtazapine group. This can be attributed to mirtazapine's antihistaminic receptor affinity⁽²⁴⁾. Although the

presence of these side effects often bring discomfort and problems with drug compliance in anxiety disorder patients some degree of sedation might be desirable. Severe dyslalia occurred in one patient in the mirtazapine group, leading to drug discontinuation. This event abated after suspending the administration of the drug. Dyslalia may be expected in a sedated patient. Interestingly this was not the case of our patient, meaning that mirtazapine could be directly provoking the dyslalia, a side effect that has not yet been reported in the literature. The fluoxetine-related adverse events were in agreement with the ones reported to it in other studies.

In conclusion, mirtazapine may be an adequate alternative to the treatment of PD, achieving improvements similar to fluoxetine's in many clinically relevant dimensions of panic. To our knowledge this is the first randomized trial assessing the role of mirtazapine in the treatment of PD. The contribution of this study should be carefully interpreted due to its reduced sample size. Further studies should be performed to establish a stronger basis to support the findings of our work.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatry Association, ed. *Diagnosical and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition* ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994
2. Taylor CB. Treatment of Anxiety Disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatry Press; 1995:641-646
3. Rosenbaum JF. Treatment-resistant panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(2, suppl):61-64
4. Katsching H, Amering M. The long term course of panic disorder and its predictors. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2, suppl):6S-11S
5. Boer JA, Slaap BR. Review of current treatment in panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(4, suppl):S25-S30
6. Goddard AW, Charney DS. Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(2, suppl):4-11
7. Jefferson JW. Antidepressants in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(2, suppl):20-24
8. Pollack MH, Smoller JW. Pharmacologic approaches to treatment-resistant panic disorder. In: Pollack MH, Smoller JW, Rosenbaum JF, eds. *Challenges in Clinical Practice: Pharmacologic and Psychosocial Strategies*. New York: The Guilford Press; 1996:89-112
9. Davidson JRT. Use of benzodiazepines in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 2):26-28
10. Pollack MH, Otto MW. Long-term pharmacologic treatment of panic disorder. *Psychiatric Annals* 1994;24(6):291-298
11. Rickels K, Schweizer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2, suppl):12S-18S

12. Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 4):19-25
13. Farah A. Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):260-261
14. Dewan MJ, Anand VS. Evaluating the tolerability of the newer antidepressants. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(2):96-101
15. Haddjeri N, Blier P, Montigny C. Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazapine. *Int Clin Psychophar* 1995;10(4, suppl):11-17
16. Sambunaris A, Hesselink JK, Pinder R, et al. Development of new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997;58(6, suppl):40-53
17. Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychophar* 1997;17-2(1, suppl):2-18
18. Shear MK, Maser JD. Standardized assessment for panic disorder research. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:346-354
19. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1010-1016
20. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55
21. Helling M, Venulet J. Drug recording and classification by the WHO research centre for international monitoring of adverse reactions to drugs. *Methods Inf Med* 1974;13:169-178
22. Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on panic disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998;59(8, suppl):47-54
23. Michelson D, Lydiard R, Pollack M, et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of

fluoxetine and placebo. The fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1570-7

24. Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* 1998;51:267-285

25. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International panic disorder study group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(1, suppl):S7-S10

6. ARTIGO EM PORTUGUÊS

**MIRTAZAPINA VERSUS FLUOXETINA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO
PÂNICO: RESULTADOS PRELIMINARES**

Luciana Ribeiro*; João V. Busnello**; Márcia K. Sant'Anna**; Marcelo Madruga**; João Quevedo***; Ellis A. D. Busnello[†] e Flávio Kapczinski^{††}

* Psiquiatra. Coordenadora de Pesquisas Clínicas da Unidade de Psicofarmacologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

** Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Integrante da Unidade de Psicofarmacologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*** Médico. Coordenador de Pesquisas Básicas da Unidade de Psicofarmacologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

[†] Livre Docente em Psiquiatria, Professor Titular do Departamento de Psiquiatria da UFRGS.

^{††} Doutor em Psiquiatria, Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria da UFRGS, Chefe da Unidade de Psicofarmacologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESUMO

O Transtorno do Pânico é uma doença de curso crônico que traz consideráveis prejuízos aos indivíduos acometidos. Devido a sua alta prevalência, alternativas aos tratamentos psicofarmacológicos são desejáveis. A mirtazapina é um antidepressivo com um perfil singular que até o momento ainda não havia tido seu papel no tratamento do TP testado de maneira duplo-cego e randomizada. Neste estudo 27 pacientes com TP, maiores de 18 anos e sem depressão concomitante foram submetidos a um ensaio clínico randomizado, duplo-cego comparando mirtazapina e fluoxetina. Os indivíduos foram avaliados ao longo de 8 semanas por diversas medidas. No final do estudo 60% dos pacientes no grupo da fluoxetina e 58% daqueles na mirtazapina atingiram um Alto Padrão de Funcionamento. Resultados de outras medidas também mostraram-se semelhantes entre os grupos. Os dados do presente estudo apontam que a mirtazapina pode ser uma alternativa aos atuais tratamentos farmacológicos do TP.

**MIRTAZAPINE VERSUS FLUOXETINE IN THE TREATMENT OF PANIC
DISORDER: PRELIMINARY FINDINGS**

ABSTRACT

Panic Disorder (PD) is a chronic disease which imposes considerable burden to individuals with the disorder. Due to its high prevalence, alternative psychopharmacological treatments are desirable. Mirtazapine is an antidepressant with a singular profile which, up to now, had not had its role in the treatment of PD tested in double-blind randomized manner. In this study 27 patients with PD, 18 years of age or older, without concurrent depression were enrolled in a randomized, double-blind protocol comparing mirtazapine and fluoxetine. Subjects were evaluated for 8 weeks by diverse measures. At study end 60% of the patients in the fluoxetine group and 58% of those in the mirtazapine group reached High End State Functioning. Results from other measures have also shown similar results between groups. The present data suggest that mirtazapine may be an alternative for the current treatments of PD.

UNITERMOS: mirtazapina, fluoxetina, transtorno do pânico, tratamento, ensaio randomizado

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Pânico (TP) é caracterizado por crises de pânico recorrentes e inesperadas, acompanhadas de pelo menos uma das seguintes características: preocupação persistente com o fato de ter crises adicionais, preocupação acerca das conseqüências da crise e alterações comportamentais importantes relacionadas a crise (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 1994). Uma crise de pânico é caracterizada por sintomas de hiperatividade do sistema autônomo (como sudorese, palpitação, rubor facial e tontura) e sintomas psicológicos (como despersonalização, medo de morrer e medo de perder o controle). O TP é um transtorno de ansiedade comum, com prevalência ao longo da vida de 2 a 6% (TAYLOR, 1995). É um importante problema para saúde pública em termos de utilização excessiva do sistema de saúde, perda da produtividade e diminuição da qualidade de vida (ROSENBAUM, 1997). A agorafobia pode estar presente simultaneamente em cerca de 80% dos casos (KATSCHING e AMERING, 1998). Estudos em locais de atenção primária mostraram que até dois terços dos pacientes com Transtorno do Pânico apresentam depressão concomitante (BOER e SLAAP, 1998). O transtorno tem um curso crônico, levando a sérios prejuízos na vida desses pacientes (GODDARD e CHARNEY, 1997).

Com tratamento, a maioria dos pacientes apresenta melhora nos sintomas do TP e agorafobia (JEFFERSON, 1997). As abordagens terapêuticas para o transtorno são psicofarmacológicas e psicológicas. A terapia cognitivo-comportamental é relatada como sendo o mais eficaz método psicológico na prática clínica (POLLACK e SMOLLER, 1996). Muitos agentes farmacológicos provaram ser eficazes no tratamento do Transtorno do Pânico, entre os quais: os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e os benzodiazepínicos (DAVIDSON, 1997; POLLACK e OTTO, 1994; ROSENBAUM, 1997).

O perfil dos efeitos colaterais é um importante fator na escolha da droga para tratamento do Transtorno do Pânico, pois esses pacientes são especialmente sensíveis a esses efeitos tendem e tendem a ampliar reações somáticas (RICKELS e SCHWEIZER, 1998). Os ISRSs tem sido largamente utilizados no tratamento do TP devido a sua eficácia e a um perfil favorável de efeitos colaterais e segurança (TAYLOR, 1995), e desponta como o tratamento de escolha para esse transtorno (BOER e SLAAP, 1998). Ainda assim, efeitos colaterais podem ser relatados durante a administração dessas drogas, entretanto, de uma forma bem mais discreta do que aqueles observados com os fármacos mais antigos. Perturbações do sono, disfunção sexual e estimulação gastrointestinal ocorrem em 15% a 40% dos pacientes tratados com antidepressivos que aumentam a serotonina extracelular e causam uma estimulação não seletiva dos receptores de serotonina (5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₃), como os ISRSs (BOER, 1996; DEWAN e ANAND, 1999; FARAH, 1999).

Portanto, novas opções para o tratamento do TP devem ser pesquisadas. A mirtazapina é um antidepressivo que tem um perfil farmacológico único entre os antidepressivos. É um antagonista pré-sináptico α_2 -adrenérgico nos autorreceptores noradrenérgicos e nos heterorreceptores serotoninérgicos. Tem baixa afinidade pelos adrenorreceptores α_1 pré-sinápticos localizados nos neurônios serotoninérgicos. Este bloqueio relativamente seletivo dos receptores α_2 adrenérgicos pode efetivamente aumentar a atividade noradrenérgica e serotoninérgica central. Além disso, a mirtazapina é um potente antagonista pós-sináptico 5-HT₂ e 5-HT₃, sem atividade significativa nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}. Um modo de designar a ação farmacológica da mirtazapina é como um Antidepressivo Noradrenérgico Serotoninérgico Específico (ANSE) (HADDJERI e col., 1995; SAMBUNARIS, e col., 1997). O bloqueio dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃ possivelmente previne efeitos

colaterais associados com ativação não seletiva de 5-HT e, pode também contribuir para as propriedades ansiolíticas e de melhora do sono da mirtazapina (BOER, 1996; FRAZER, 1997). Esse estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar a efetividade da mirtazapina no tratamento agudo do TP em comparação com um tratamento de primeira linha.

MÉTODOS

O estudo é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, dose-flexível, comparando a mirtazapina com a fluoxetina em pacientes ambulatoriais com Transtorno do Pânico. Após descrição do estudo os indivíduos arrolados no protocolo assinaram um consentimento informado. Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do "Hospital de Clínicas de Porto Alegre".

Pacientes

Os primeiros trinta pacientes ambulatoriais que preencheram os critérios de seleção e estavam dispostos a participar do protocolo foram inscritos. O recrutamento iniciou em 6 de novembro de 1998 e terminou em 3 de março de 1999. Os pacientes elegíveis deveriam preencher os critérios do DSM-IV para Transtorno do Pânico, com ou sem agorafobia, conforme avaliação feita em entrevista clínica dirigida pelo DSM-IV. Todos os pacientes foram avaliados pelo mesmo entrevistador. Os participantes eram mulheres e homens, maiores de 18 anos, e deveriam ter tido no mínimo 3 crises de pânico durante as duas semanas que antecederam a administração do placebo. Na avaliação inicial os pacientes deveriam atingir pelo menos o escore de 18 na escala Hamilton para Ansiedade e estarem livres de depressão (i.e., escore <17 na Escala Hamilton para Depressão com 17 itens). Mulheres em idade fértil que não faziam uso de métodos anticoncepcionais, mulheres grávidas, ou que estavam amamentando

foram excluídas do estudo, como também foram os pacientes com doença física ou psiquiátrica significativa. Outros critérios para exclusão foram história de epilepsia ou convulsões, síndrome cerebral orgânica, anorexia, bulimia, abuso de drogas laxativas e abuso ou dependência de substâncias psicoativas (incluindo álcool) nos últimos 6 meses antes do estudo. Os participantes também eram excluídos se apresentassem hipersensibilidade as drogas em estudo, ou se tinham usado antipsicóticos de depósito nos últimos 2 meses antes do período de tratamento, fluoxetina nas 5 semanas antes do tratamento, inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos, e outros inibidores seletivos da recaptação de serotonina nas 2 semanas antes do tratamento. Os voluntários não podiam ter recebido tratamento prévio com mirtazapina ou tratamento simultâneo com nenhuma droga com efeitos psicotrópicos (ex. propranolol), a não ser que estas dosagens estivessem estáveis por pelo menos um mês antes do tratamento duplo-cego.

Administração da droga

Os pacientes foram randomizados para mirtazapina ou fluoxetina através de programa de computador, com a alocação de 15 pacientes para cada grupo. Uma pessoa que não estava participando do estudo foi responsável por etiquetar os frascos. Frascos numerados contendo medicamento suficiente para o período do estudo foram entregues aos pacientes em cada visita. No caso de aumento da dose os pacientes recebiam dois frascos. No fim de cada semana era solicitado que os pacientes devolvessem os frascos aos examinadores a fim de avaliar-se a aderência ao tratamento. A quebra do código de randomização não ocorreu até que o último participante terminasse o estudo. Durante uma semana (semana 0), foi feito um run-in com placebo a todos os pacientes. Durante o ensaio, nas primeiras duas semanas (semana 1 e 2), os pacientes receberam diariamente 15 mg de mirtazapina ou 10 mg de fluoxetina a serem tomadas juntamente com suas refeições noturnas. Após, as

doses poderiam ser aumentadas para 30 mg de mirtazapina ou 20 mg de fluoxetina. Este aumento dependia do julgamento dos investigadores sobre a resposta clínica e da ausência de efeitos colaterais que limitassem a dose. Se necessário, após o aumento a dose poderia ser diminuída em qualquer momento caso fossem relatados efeitos colaterais significativos. O uso de benzodiazepínicos não foi permitido durante o ensaio.

AVALIAÇÕES DE EFETIVIDADE

Os pacientes foram avaliados no final das semanas 0, 1, 2, 4, 6 e 8. A avaliação inicial foi considerada o final da semana 0. Dois psiquiatras foram responsáveis pela aplicação das entrevistas padronizadas. Cada paciente manteve um relatório diário próprio das crises de pânico (Diário do Pânico), de onde eram obtidos o número de crises, além de informações pertinentes a cada uma das crises tais como: (1) duração em minutos; (2) gravidade (variando de 1[discreta] a 10 [muito intensa]); (3) sintomas somáticos e cognitivos dos critérios do DSM-IV para crises de pânico, permitindo-nos classificar as crises em dois tipos: “completa”, com quatro ou mais sintomas; e “incompleta”, com menos de quatro sintomas; (4) a indicação de se o episódio foi espontâneo ou situacional e (5) o nível de ansiedade antecipatória (variando de 1[discreto] a 10 [muito ansioso]) (SHEAR e MASER, 1994). Os diários foram revisados em todas as visitas. Os clínicos avaliaram a gravidade global através da Escala de Impressão Clínica Global para Gravidade (ICG-G, com escores variando entre 1 [normal, não doente] e 7 [transtorno muito grave]). Mudança global em relação avaliação inicial foi classificada através da Escala de Impressão Clínica Global para Melhora (ICG-M, com escores variando entre 1 [muito melhor] até 7 [muito pior]). A frequência de crises de pânico completas, juntamente com o escore da ICG-G foram examinados como variáveis contínuas e como indicadores do *Estado de Alto Padrão Funcional e ausência de crises de pânico*. Em acordo com estudos prévios (POLLACK

e col., 1998), *ausência de crises de pânico* no desfecho foi definido como a não-ocorrência de crises de pânico completas em um período correspondente a duas semanas. O *Estado de Alto Padrão Funcional* foi definido como um escore de 1 ou 2 na ICG-G ocorrendo ao final do estudo, em concomitância com *ausência de crises de pânico*. Os investigadores também avaliaram o grau de ansiedade através da Escala de Hamilton para Ansiedade, composta por 14 itens (HAM-A, com escores variando entre 0 e 56) (HAMILTON, 1959); a ansiedade fóbica (com escores variando entre 0 e 140) e a evitação fóbica (com escores variando entre 0 e 56) através da Escala de Fobias de Sheehan. Os pacientes avaliaram sua situação global através da Avaliação Global dos Pacientes quanto a Ansiedade Fóbica, com escores variando entre 0 [ausência de ansiedade fóbica] e 10 [ansiedade fóbica extrema].

As principais medidas de desfecho avaliadas foram: razão entre o número de crises de pânico referidas na última consulta sobre o número de crises referidas na primeira consulta, porcentagem de pacientes livres de crise de pânico e *Estado de Alto Padrão Funcional*.

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica inicial, incluindo os seguintes exames: eletrocardiograma, hemograma completo, AST, ALT, gama-GT, uréia, creatinina, T4 e TSH. Durante o tratamento os efeitos adversos foram documentados por observação e entrevista aberta (incluindo início, duração, severidade, medidas adotadas e resolução). Os efeitos adversos foram categorizados pela Terminologia Preferencial do Dicionário da Organização Mundial da Saúde (HELLING e VENULET, 1974). Todos os eventos adversos foram tabulados independente de sua gravidade ou relação com a droga estudada.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise incluiu todos os pacientes que tomaram ao menos uma dose de medicação durante a etapa duplo-cega e forneceram quaisquer dados de seguimento. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student. Para variáveis sem distribuição normal foi usado o teste U de Mann-Whitney. Dados categóricos foram analisados pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher quando necessário. Significância estatística foi definida ao nível de 5% ($p < 0,05$). Os dados foram processados e analisados com a ajuda do SPSS para Windows.

RESULTADOS

Trinta pacientes entraram no período de run-in. Três pacientes foram considerados não-aderentes (não retornaram) e excluídos de análises adicionais. Portanto, um total de 27 pacientes, 14 tratados com mirtazapina e 13 tratados com fluoxetina, foram incluídos nas análises de efetividade. Os grupos não diferiram nas características demográficas e clínicas basais (tabela 1).

Tabela 1. Comparação dos grupos quanto as características clínicas e demográficas na avaliação inicial.

	Mirtazapina (n=14)	Fluoxetina (n=13)	p
Idade, anos	36,1 ± 10,9	36,4 ± 10,1	,95
Sexo, fem	13 (86,7)	10 (66,7)	,39
Agorafobia, presença	10 (66,7)	12 (80,0)	,68
Duração da doença, meses	36 (13-60)	36 (12-84)	,77
Crises de pânico, nº/sem	3 (3-4)	3 (3-6)	,53
Crises incompletas, nº/sem	0 (0-2)	0 (0-3)	,77
Duração das crises, min	17,5 (10-20)	15,0 (10-25)	,66
Intensidade das crises, 0-10	6,7 ± 2,0	6,7 ± 2,1	,67
Agorafobia intensidade, 0-10	6,5 (0-10)	8,0 (6-10)	,74

Ansiedade antecipatória, 0-10	6,0 (5-9)	8,0 (7-9)	,21
Crises espontâneas, n°/sem	3 (2-4)	3 (2-5)	,82
Crises situacionais, n°/sem	0 (0-1)	0 (0-2)	,67
HAM-A	25,7 ± 10,0	28,8 ± 6,5	,38
Ansiedade fóbica, 0-140	59,0 (26-87)	65,0 (48-91)	,45
Evitação fóbica, 0-56	19,0 (10-28)	25,0 (14-33)	,29
Avaliação Global do Paciente p/ Ans, Fóbica, 0-10	6,1 ± 3,0	7,8 ± 2,2	,11
ICG-G	4,6 ± 1,0	5,2 ± 1,1	,16
HAM-D	5,0 (2-8)	6,0 (3-11)	,53

Os dados são apresentados como número (porcentagem), média ± DP, ou mediana (intervalo interquartil, 25°-75° percentil). HAM-A denota Escala Hamilton para Ansiedade, ICG-G denota Escala de Impressão Clínica Global para Gravidade e HAM-D denota Escala de Hamilton para Depressão.

Dentre os 27 pacientes, 22 concluíram as oito semanas de estudo. Três pacientes no grupo fluoxetina e dois no grupo mirtazapina abandonaram o tratamento. Todas as desistências foram devidas a efeitos adversos, que incluíram sonolência, náuseas, vômitos, dor epigástrica, cefaléia, tremor, ansiedade e dislalia. Alguns desses pacientes apresentaram mais de um sintoma. As taxas de descontinuação não diferiram entre grupos ($p=0,7$ no teste exato de Fisher). A discriminação dos eventos adversos, de acordo com o grupo de medicação, é mostrada na tabela 2.

Tabela 2. Incidência de eventos adversos ocorrendo em 15% ou mais dos pacientes.

	Mirtazapina (n=14)	Fluoxetina (n=13)	P
Sonolência	9 (64,3)	5 (38,5)	,34
Boca Seca	2 (14,3)	5 (38,5)	,21
Tontura	3 (21,4)	3 (23,1)	,99
Cefaléia	4 (28,6)	6 (46,2)	,44
Ganho de Peso	7 (50,0)	1 (7,7)	,03*
Aumento de apetite	4 (28,6)	1 (7,7)	,33
Aumento de ansiedade	5 (35,7)	3 (23,1)	,68
Visão Borrada	2 (14,3)	2 (15,4)	,99
Náuseas	2 (14,3)	9 (69,2)	,01**
Parestesias	0 (0,0)	4 (30,8)	,04*
Apatia	1 (7,1)	3 (23,1)	,33

Os dados são apresentados como número (porcentagem), *Diferença significativa entre grupos de tratamento de acordo com o teste exato de Fisher, **Diferença significativa entre grupos de tratamento de acordo com o teste do qui-quadrado.

Na avaliação final, a média da dose diária e seu desvio padrão foram de 17,9 e 4,3 mg para a mirtazapina e 13,1 e 3,2 mg para a fluoxetina. Para os pacientes que completaram o estudo, a média da dose diária de mirtazapina foi de 18,3 mg (DP 1,3) e 14,0 mg (DP 1,0) de fluoxetina.

A tabela 3 mostra as diferenças nas medidas de desfecho entre a avaliação final e a avaliação inicial.

Tabela 3. Diferença das medidas de desfecho entre a avaliação final e a avaliação inicial (exceto quando sinalizadas).

	Mirtazapina (n=12)	Fluoxetina (n=10)	<i>p</i>
Nº de Crises de Pânico †	0 (0 - 0,55)	0 (0 - 0,04)	.23
Intensidade de Agorafobia	-4.6 ± 4.5	-3.7 ± 4.3	.65
Ansiedade Antecipatória	-4.3 ± 4.2	-4.5 ± 3.9	.93
Crises espontâneas	-2.7 ± 2.2	-3.5 ± 2.4	.40
Crises situacionais	-0.1 ± 1.7	-0.7 ± 1.1	.33
HAM-A	-15.5 ± 13.2	-17.1 ± 7.0	.73
Ansiedade Fóbica	-27.5 (-71.0 - -16.5)	-44.0 (-66.0 - -38.0)	.74
Evitação Fóbica	-13.3 ± 12.6	-18.1 ± 11.2	.36
Avaliação Global do Paciente para Ansiedade Fóbica	-3.8 ± 3.6	-3.0 ± 2.3	.57
ICG-G	-2.8 ± 1.6	-3.4 ± 1.5	.40
ICG-M ††	1 (1-3)	1 (1-2)	.97

Os dados são apresentados como médias ± DP ou mediana (intervalo interquartil, 25° - 75° percentil). HAM-A denota Escala de Hamilton para Ansiedade, ICG-G denota Escala de Impressão Clínica Global para Gravidade e ICG-M denota Escala de Impressão Clínica Global para Melhorar. † razão (avaliação final / avaliação inicial). †† escore na avaliação final do estudo.

Ambos os grupos finalizaram o estudo com mediana de 0 (zero) crises de pânico por semana, com intervalos interquartis (percentis 25° - 75°) igual a 0,0-1,5 para o grupo mirtazapina e igual a 0,0-0,0 para o grupo fluoxetina ($p=0,32$). 58,3% dos pacientes no grupo mirtazapina e 80% no grupo fluoxetina ficaram livres de crise de pânico, mas

essa diferença não foi significativa ($p= 0,38$). O *Estado de Alto Padrão Funcional* foi atingido por 58,3% do grupo mirtazapina e por 60% do grupo fluoxetina.

As medianas de cada visita são demonstradas nas figuras 1, 2 e 3 para uma medida de desfecho principal (número de crises de pânico), uma medida de ansiedade (Escala de Hamilton para Ansiedade) e uma auto avaliação do paciente (Avaliação Global dos Pacientes quanto a Ansiedade Fóbica). Diferenças significativas entre os grupos foram observadas em algumas entrevistas. Escores medianos absolutos e os respectivos percentis 25° - 75° ao final do estudo, foram, para a HAM-A, 5,0 (2,5-19,0) e 10,5 (5,0-17,0) nos grupos mirtazapina e fluoxetina, respectivamente ($p=0,35$). Os escores medianos absolutos para a Avaliação Global dos Pacientes quanto a Ansiedade Fóbica ao final do estudo foram de 2,0 (0,0-6,0) para o grupo mirtazapina e 5,5 (4,0-6,0) para o grupo fluoxetina ($p=0,055$).

Figura 1: Medianas absolutas de Crises de Pânico por semana. Asterisco indica $p=0,05$ pelo teste Mann-Whitney.

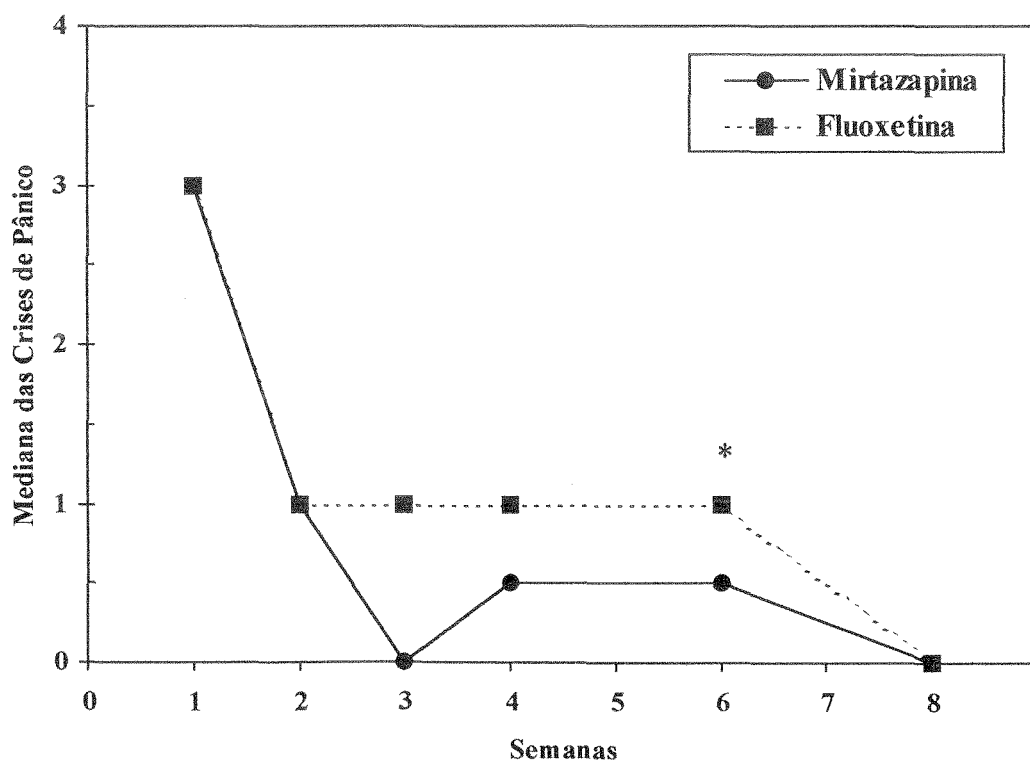


Figura 2: Medianas absolutas dos escores da Escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A) por semana.

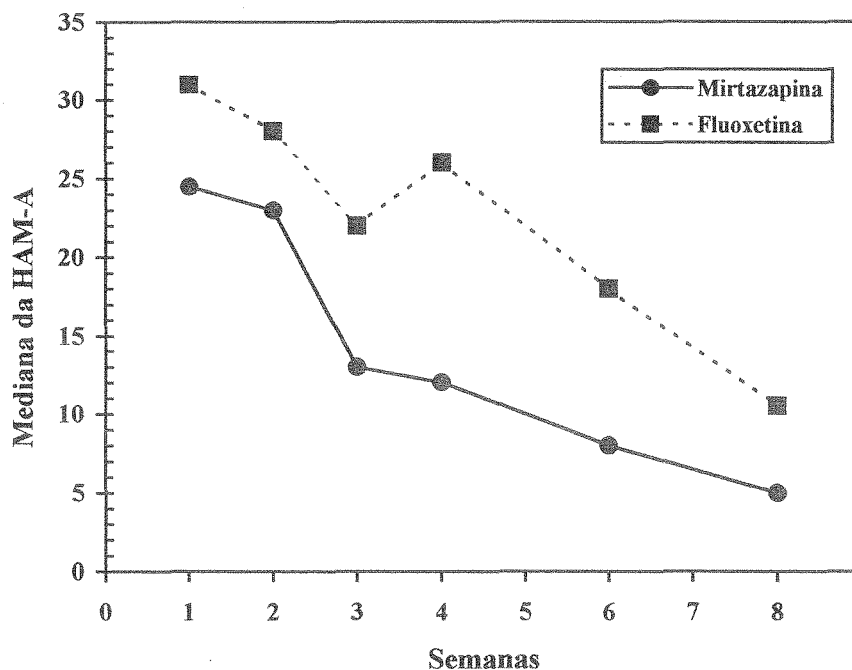
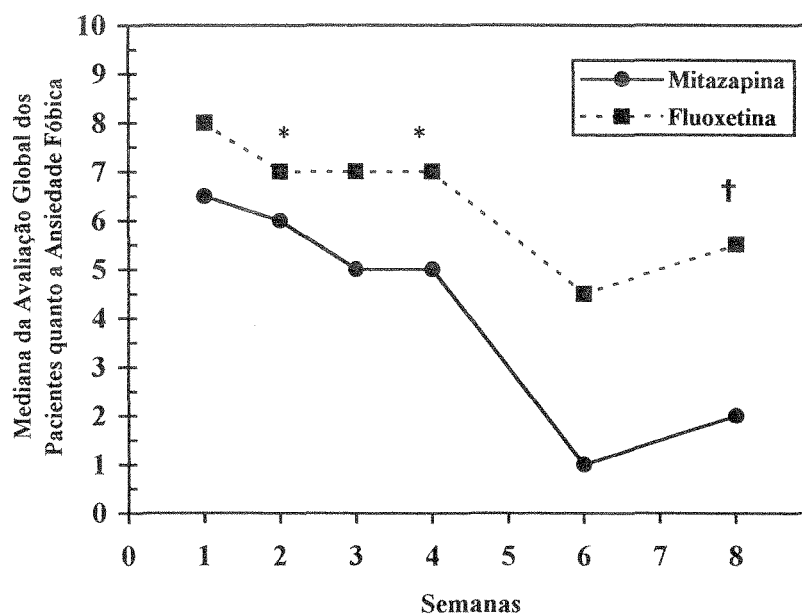


Figura 3: Medianas absolutas dos escores da Avaliação Global dos Pacientes quanto a Ansiedade Fóbica por semana. Asterisco indica $p < 0,05$ e adaga indica $p = 0,05$ pelo teste Mann-Whitney.



DISCUSSÃO

Os dados do nosso estudo sustentam a hipótese de que a mirtazapina possa ser um agente anti-pânico comparável a fluoxetina. Os ISRSs parecem ser o tratamento de escolha para o Transtorno do Pânico (BALLENGER e col., 1998; BOER e SLAAP, 1998), e entre eles a fluoxetina é uma droga que tem sua efetividade e segurança bem estabelecidas (MICHELSON e col., 1998).

Ensaio clínico com antidepressivos no TP, sugerem que em 50 a 70% dos indivíduos ocorra uma remissão aguda das crises (POLLACK e SMOLLER, 1996). As taxas de ausência de crises atingidas no nosso estudo são similares aos destes estudos prévios. Entretanto, deve ser enfatizado que o uso de frequência de crises de pânico como desfecho clínico pode ser algo problemático podendo levar a conclusões errôneas. As medidas de desfecho secundárias podem ter uma correlação maior entre si do que com a redução da frequência de crises de pânico (MICHELSON e col., 1998). O relatório de consenso do Grupo Internacional de Consenso sobre Depressão e Ansiedade sugere que o objetivo do tratamento seja a remissão total da síndrome incluindo ansiedade, fobias, bem-estar, incapacitações bem como a remissão das crises de pânico (BALLENGER e col., 1998). Em nosso estudo a HAM-A, a Escala de Fobias de Sheehan e a Avaliação Global do Paciente quanto a Ansiedade Fóbica junto com o *Estado de Alto Padrão Funcional* compõem um conjunto de dados que avaliam satisfatoriamente estes cinco domínios.

Os resultados das avaliações finais mostraram melhora em todas as medidas de desfecho analisadas. No final do estudo não houve diferenças significativas entre os grupos nestas medidas. Os escores absolutos também não mostraram diferenças

significativas ao final do estudo em todas medidas exceto uma. A Avaliação Global do Paciente quanto a Ansiedade Fóbica demonstrou uma tendência à significância favorecendo o grupo da mirtazapina ($p=0,055$).

A mediana da razão entre o número de crises de pânico da última consulta sobre a primeira foi 0 (zero) em ambos os grupos, demonstrando que estes chegaram perto da abolição das crises. O Estado de Alto Padrão Funcional também demonstrou taxas semelhantes entre os grupos (58,3 e 60% para mirtazapina e fluoxetina), indicando um perfil similar de efetividade

Os desfechos favoráveis no estudo foram obtidos com doses relativamente baixas de medicação. A dose máxima de fluoxetina foi de 20 mg/dia, porém, 20% dos pacientes deste grupo que completaram o estudo não atingiram esta dosagem. No grupo da mirtazapina uma porcentagem maior (50%) não necessitou da dose total da medicação em estudo. As doses de mirtazapina utilizadas foram baseadas em doses utilizadas em ensaios clínicos que avaliaram a sua eficácia no tratamento da depressão (FAWCETT e BARKIN, 1998). A dose máxima permitida de 30 mg no nosso estudo é uma intermediária entre as doses utilizadas nesses estudos. A dose de fluoxetina escolhida é a mesma utilizada em outros estudos que avaliaram sua eficácia no tratamento do TP (MICHELSON e col., 1998; TILLER e col., 1999).

De um modo geral, os pacientes toleraram bem a mirtazapina; apenas 2 (14,3%) saíram do estudo devido a efeitos colaterais (sonolência, dislalia, aumento de ansiedade e tremor). Os efeitos adversos da mirtazapina neste estudo foram similares aqueles relatados em estudos sobre esta droga na depressão (FAWCETT e BARKIN, 1998). Durante o tratamento com mirtazapina são freqüentemente relatados sonolência e aumento de peso relacionados a baixas doses da medicação, que são provavelmente devidos a sua afinidade aos receptores anti-histamínicos (FAWCETT e BARKIN, 1998).

No nosso estudo estes dois foram os efeitos adversos mais comuns do grupo da mirtazapina. Embora a presença destes eventos freqüentemente traga desconforto e problemas com a adesão ao tratamento, existem situações, principalmente em pacientes com transtornos de ansiedade, onde algum grau de sedação pode ser desejado. Dislalia grave ocorreu em um paciente no grupo da mirtazapina levando a descontinuação do estudo. Este evento remitiu com a suspensão da droga. A dislalia pode aparecer como consequência de sedação. Interessantemente, este não foi o caso de nosso paciente, significando que a mirtazapina possa ter provocado diretamente a dislalia, um efeito colateral que ainda não foi relacionado a ela na literatura. Os efeitos adversos vistos no grupo da fluoxetina foram semelhantes àqueles relacionados a ela em outros estudos.

Concluindo, a mirtazapina pode ser uma alternativa no tratamento do TP, atingindo melhoras semelhantes as da fluoxetina em várias dimensões clinicamente relevantes do pânico. No nosso conhecimento este é o primeiro ensaio randomizado avaliando o papel da mirtazapina no TP. A contribuição deste estudo deve ser interpretada com cuidado devido ao reduzido tamanho da amostra. Estudos subsequentes devem ser realizados para estabelecer uma base mais robusta para corroborar os achados de nosso estudo.

BIBLIOGRAFIA

- AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. (1994). "Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders." , American Psychiatric Association, Washington DC.
- BALLENGER, J. C., DAVIDSON, J. R. T., LECRUBIER, Y., e cols. (1998). "Consensus statement on panic disorder from the international consensus group on depression and anxiety." *J Clin Psychiatry* 59(8, suppl): 47-54.
- BOER, J. A. E SLAAP, B. R. (1998). "Review of current treatment in panic disorder." *Int Clin Psychopharmacol* 13(suppl 4): S25-S30.
- BOER, T. (1996). "The pharmacologic profile of mirtazapine." *J Clin Psychiatry* 57(suppl 4): 19-25.
- DAVIDSON, J. R. T. (1997). "Use of benzodiazepines in panic disorder." *J Clin Psychiatry* 58(suppl 2): 26-28.
- DEWAN, M. J. e ANAND, V. S. (1999). "Evaluating the tolerability of the newer antidepressants." *J Nerv Ment Dis* 187(2): 96-101.
- FARAH, A. (1999). "Relief of SSRI-induced sexual dysfunction with mirtazapine treatment." *J Clin Psychiatry* 60(4): 260-261.
- FAWCETT, J. e BARKIN, R. L. (1998). "Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression." *J Affect Disord* 51: 267-285.
- FRAZER, A. (1997). "Pharmacology of antidepressants." *J Clin Psychophar* 17-2(1, suppl): 2-18.
- GODDARD, A. W. e CHARNEY, D. S. (1997). "Toward an integrated neurobiology of panic disorder." *J Clin Psychiatry* 58(2, suppl): 4-11.

- HADDJERI, N., BLIER, P. e MONTIGNY, C. (1995). "Noradrenergic modulation of central serotonergic neurotransmission: acute and long-term actions of mirtazapine." *Int Clin Psychophar* 10(4, suppl): 11-17.
- HAMILTON, M. (1959). "The assessment of anxiety states by rating." *Br J Med Psychol* 32: 50-55.
- HELLING, M. e VENULET, J. (1974). "Drug recording and classification by the WHO research centre for international monitoring of adverse reactions to drugs." *Methods Inf Med* 13: 169-178.
- JEFFERSON, J. W. (1997). "Antidepressants in panic disorder." *J Clin Psychiatry* 58(2, suppl): 20-24.
- KATSCHING, H. e AMERING, M. (1998). "The long term course of panic disorder and its predictors." *J Clin Psychopharmacol* 18(2, suppl): 6S-11S.
- MICHELSON, D., LYDIARD, R., POLLACK, M., e cols. (1998). "Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The fluoxetine Panic Disorder Study Grup." *Am J Psychiatry* 155(11): 1570-7.
- POLLACK, M. H. e OTTO, M. W. (1994). "Long-term pharmacologic treatment of panic disorder." *Psychiatric Annals* 24(6): 291-298.
- POLLACK, M. H., OTTO, M. W., WORTHINGTON, J. J., e cols. (1998). "Sertraline in the treatment of panic disorder." *Arch Gen Psychiatry* 55: 1010-1016.
- POLLACK, M. H. e SMOLLER, J. W. (1996). "Pharmacologic approaches to treatment-resistant panic disorder." Em: M. H. Pollack, J. W. Smoller e J. F. Rosenbaum, (eds.) *Challenges in Clinical Practice: Pharmacologic and Psychosocial Strategies*, The Guilford Press, New York, pp. 89-112

- RICKELS, K. e SCHWEIZER, E. (1998). "Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation." *J Clin Psychopharmacol* 18(2, suppl): 12S-18S.
- ROSENBAUM, J. F. (1997). "Treatment-resistant panic disorder." *J Clin Psychiatry* 58(2, suppl): 61-64.
- SAMBUNARIS, A., HESSELINK, J. K., PINDER, R., e cols. (1997). "Development of new antidepressants." *J Clin Psychiatry* 58(6, suppl): 40-53.
- SHEAR, M. K. e MASER, J. D. (1994). "Standardized assessment for panic disorder research." *Arch Gen Psychiatry* 51: 346-354.
- TAYLOR, C. B. (1995). "Treatment of Anxiety Disorders." Em: A. F. Schatzberg e C. B. Nemeroff, (eds.) *Textbook of Psychopharmacology*, American Psychiatry Press, Washington DC, pp. 641-646
- TILLER, J. W., Bouwer, C. e Behnke, K. (1999). "Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International panic disorder study group." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249(1, suppl): S7-S10.

7. ANEXOS

ANEXO 7.1 - Diário dos ataques de pânico**DIÁRIO DOS ATAQUES DE PÂNICO**

Data da crise de pânico: ____/____/____ Hora: _____ Duração: _____
min

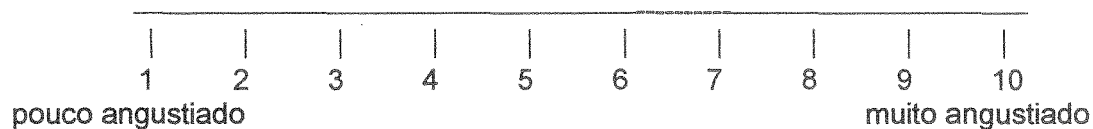
Intensidade (de 1 a 10): _____ 1- leve e 10- muito forte

Era esperado que tivesse uma crise na situação ? () sim () não

Sintomas presentes:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> enjôo, dor no estômago | <input type="checkbox"/> tontura ou desmaio |
| <input type="checkbox"/> sensação de estranheza | <input type="checkbox"/> dormência ou formigamento |
| <input type="checkbox"/> dificuldade de respirar | <input type="checkbox"/> ondas de calor ou calafrios |
| <input type="checkbox"/> tremor | <input type="checkbox"/> dores no peito |
| <input type="checkbox"/> sufocação ou asfixia | <input type="checkbox"/> suor excessivo |
| <input type="checkbox"/> palpitações ou sentiu o coração bater forte | <input type="checkbox"/> medo de morrer |
| <input type="checkbox"/> medo de enlouquecer ou perder o controle | |

Escolher de 1 a 10 o quanto você está amedrontado ou angustiado de ter outro ataque:



ANEXO 7.2 - Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D)

1- ÂNIMO DEPRIMIDO

(tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0. Ausente.

1. Esses estados afetivos são indicados apenas se perguntados.
 2. Esses estados afetivos são espontaneamente referidos verbalmente.
 3. Comunica estes estados afetivos não-verbalmente, isto é, através de expressão facial, da postura, da voz e da tendência a chorar.
 4. Pacientes refere APENAS esses estados afetivos em sua comunicação espontânea verbal e não-verbal.
-

2- SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente.

1. Auto-recriminação, sente que tem desapontado as pessoas.
 2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou fatos pecaminosos.
 3. A doença presente é uma punição. Delírio de culpa.
 4. Ouve vozes acusatórias ou denunciadoras e/ou experimenta alucinações visuais ameaçadoras.
-

3- SUICÍDIO

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena de viver.
 2. Deseja que estivesse morto ou quaisquer pensamentos de morte para si próprio.
 3. Idéias ou gestos suicidas.
 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marque o índice 4).
-

4- INSÔNIA PRECOCE

0. Sem dificuldades de adormecer.

1. Queixa-se de ocasional dificuldade de adormecer, isto é, mais do que ½ hora.
 2. Queixa-se de dificuldade de adormecer todas as noites.
-

5- INSÔNIA DO MEIO DA NOITE

0. Sem dificuldades.

1. O paciente queixa-se de estar inquieto e perturbado durante a noite.
 2. Acordado durante a noite (qualquer episódio de sair da cama, exceto para funções de excreção - índice 2).
-

6- INSÔNIA TARDIA

0. Nenhuma dificuldade.

1. Acordado de madrugada, mas volta a dormir.
 2. Incapaz de adormecer de novo, se sair da cama.
-

7- TRABALHO E ATIVIDADES

0. Sem dificuldades.

1. Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionados com atividades, trabalho ou divertimentos.
 2. Perda de interesse nas atividades, divertimentos ou trabalho - ou diretamente referidos pelo paciente, ou indiretamente através de inquietação, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
 4. Parou de trabalhar devido á doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além das pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.
-

8- RETARDO

(lentidão de pensamentos de fala; capacidade de concentração prejudicada; atividade motora diminuída).

0. Fala e pensamentos normais.
 1. Discreto retardo na entrevista.
 2. Óbvio retardo na entrevista.
 3. Entrevista difícil.
 4. Estupor completo.
-

9- AGITAÇÃO

0. Nenhuma.
 1. Inquietação.
 2. Mexendo com as mãos, no cabelo, etc.
 3. Movendo-se, não pode ficar parado.
 4. Esfregando as mãos, roendo unhas, puxando o cabelo, mordendo lábios.
-

10- ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade.
 1. tensão subjetiva e irritação.
 2. Preocupando-se sobre pequenas questões.
 3. Atitude apreensiva aparente na face ou na fala.
 4. expressa medos mesmo sem ser questionado.
-

11- ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: *gastrointestinais* (boca seca, gases, indigestão, diarreia, cólicas, eructação); *cardiovasculares* (palpitações, dores de cabeça); *respiratórios* (hiperventilação, suspiros); *aumento da freqüência urinária, sudorese.*

0. Ausente.
 1. Discreto.
 2. Moderado.
 3. Severo.
 4. Incapacitante.
-

12- SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRO-INTESTINAIS

0. Nenhum.
1. Perda de apetite, mas se alimenta sem encorajamento da equipe. Sentimento de peso no abdômen.

2. Dificuldade de comer sem a insistência da equipe. Pede ou necessita laxativos ou medicação para os intestinos, ou medicação para os sintomas gastrointestinais.

13- SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS

0. Nenhum.
 1. Peso nas pernas, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas ou dores de cabeça ou dores musculares. Perda de energia e fadigabilidade.
 2. Qualquer sintoma definido, marque 2.

14- SINTOMAS GENITAIS

(Sintomas tais como perda de libido, perturbações menstruais).

0. Ausente.
 1. Suave.
 2. Severo.

15- HIPOCONDRIA

0. Não apresenta.
 1. Autocompenetração ("self-absortion") corporal.
 2. Preocupação com a saúde.
 3. Queixas frequentes, pedidos de auxílio etc.
 4. Delírios hipocondríacos.

16- PERDA DE PESO (marque A ou B)

A - Quando está avaliando pela história:

0. Sem perda de peso.
 1. Provável perda de peso associada com doença presente.
 2. definida perda de peso (de acordo com o paciente).

B - Nas avaliações semanais pelo psiquiatra da enfermaria, quando modificações efetivas no peso são medidas:

0. Perdeu menos de ½ kg na semana.
 1. Perdeu mais de ½ kg na semana.
 2. Perdeu mais do que 1 kg na semana.

17- INTROSPECÇÃO (INSIGHT)

0. Reconhece estar deprimido e doente.
 1. Reconhece a doença, mas a atribui à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
 2. Nega definitivamente.

18- VARIAÇÃO DIURNA

A - Note se os sintomas são piores de manhã ou à tarde:

0. Sem variação.
 1. Pior de manhã.
 2. Pior à tarde, após o ½ dia.

B - Quando presente, marque a severidade da variação:

0. Nenhuma.

1. Discreta.
2. severa.

**19- DESPERSONALIZAÇÃO E SENTIMENTOS DE IRREALIDADE
(Tais como sentimentos de irrealidade e idéias niilistas)**

0. Ausente.
1. Suave.
2. Moderado.
3. Severo.

20- SINTOMAS PARANÓIDES

0. Nenhum.
1. Desconfiado.
2. Idéias de referência.
3. Delírios de referência e perseguição.

21- SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Ausentes.
1. Suaves.
2. Severos.

SOMAR OS PONTOS DOS ÍTENS 1 A 17: _____ (0-52)

ANEXO 7.3 - Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A)

Escores: 0 = ausência

1 = ligeira intensidade

2 = média intensidade

3 = forte intensidade

4 = máxima intensidade (incapacitante)

HUMOR ANSIOSO: inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade	
TENSÃO: sensação de tensão, fatigabilidade, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto	
MEDO: de escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito	
INSÔNIA: dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos	
DIFICULDADES INTELECTUAIS: dificuldades de concentração e distúrbios de memória	
HUMOR DEPRESSIVO: perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades da rotina, despertar precoce, depressão	
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES): dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura	
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS): visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos	
SINTOMAS CARDIOVASCULARES: taquicardia, palpitação, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio	
SINTOMAS RESPIRATÓRIOS: sensação de opressão, dispnéia, constrição torácica, suspiro, bolo faríngeo	
SINTOMAS GATROINTESTINAIS: dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzinamento, náuseas, vômitos, cólicas, diarreias, constipação, perda de peso	
SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS: micções freqüentes, urgência de micção, frigidez, amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência	
SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO: secura na boca, ruborização, palidez, tendência a sudação, vertigens, cefaléia de tensão	
COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA: <u>Geral</u> - tenso, pouco a vontade, agitação das mãos, dos dedos, tiques, inquietação, respiração suspirosa. <u>Fisiológico</u> - eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório maior que 20 mm	
TOTAL:	

ANEXO 7.4 - Escala de Fobias de Sheeham (adaptada de Marks & Mathews)

Instruções do preenchimento da tabela:

MEDO

Utilize a escala abaixo, usando o número correspondente à melhor descrição do grau de medo ou ansiedade na situação relacionada.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nenhum Medo		Medo leve		Medo moderado			Medo intenso			Medo Extremo

EVITAÇÃO E FUGA

Assinale o número que melhor descreve o quanto você evita cada uma das situações específicas: 0 = nunca evita 3 = muito freqüentemente evita

1 = às vezes evita

4 = sempre evita

2 = freqüentemente evita

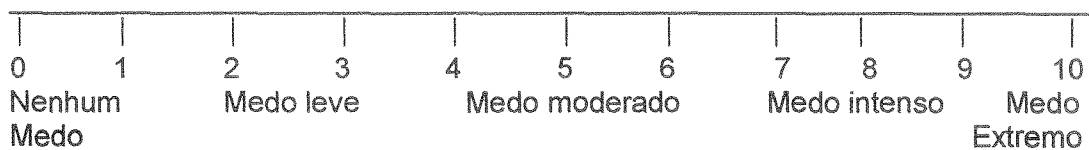
QUANTO MEDO VOCÊ TEM E QUANTO EVITA:

	Medo	Evitação Fuga
1. Principais fobias que você quer tratar (especifique): a) _____ b) _____ c) _____ d) _____		
2. Ir para longe de casa sozinho		
3. Situações associadas com ataques súbitos inesperados de pânico ou ansiedade, que ocorrem sem motivo aparente.		
4. Viajar de ônibus, metrô, trens ou carros		
5. Lugares com multidão: shopping centers, praças, teatros, estádios		
6. Grandes espaços abertos		
7. Sensação de estar numa armadilha ou preso, quando em lugares fechados		
8. Ser deixado só		
9. Pensar em doença ou dano físico		
10. Ouvir ou ler sobre assuntos de saúde ou doença		
11. Comer, beber ou escrever em público		
12. Ser observado ou ser foco de atenção		
13. Estar com outras pessoas, porque você é tímido		

<p>14. Especificar outras situações além das mencionadas acima que o amedrontem:</p> <p>a) _____</p> <p>b) _____</p> <p>c) _____</p>		
<p>15. Especifique a maior distância que você pode ir sozinho (em metros ou quilômetros)</p>		

Você poderia avaliar o estado atual, considerando o total de suas fobias / medos, conforme a escala abaixo?

Escala de Medo



Medo = _____

Evitações = _____

Global = _____

ANEXO 7.5 - Escala de Impressão Clínica Global (CGI gravidade e melhora)**I. Gravidade do Transtorno do Pânico (ICG - G)**

Considerando a sua experiência com essa população de pacientes, classifique a gravidade do Transtorno:

- 0. () Não avaliado
- 1. () Normal, não doente
- 2. () Transtorno muito leve, limítrofe
- 3. () Transtorno leve
- 4. () Transtorno moderado
- 5. () Transtorno marcante
- 6. () Transtorno grave
- 7. () Transtorno muito grave

II. Melhora Global do Transtorno do Pânico (ICG -M)

Classifique a melhora global do estado geral do paciente, independente de uma possível relação com o tratamento. Compare a condição do paciente em relação à primeira visita:

- 0. () Não avaliado
- 1. () Muito melhor
- 2. () Melhor
- 3. () Ligeiramente melhor
- 4. () Sem alteração
- 5. () Ligeiramente pior
- 6. () Pior
- 7. () Muito pior

ANEXO 7.6 - Consentimento Informado

Termo de Consentimento de Participação

Declaro que fui informado pela Dr(a). _____ a respeito da pesquisa "*Ensaio clínico duplo-cego randomizado comparando mirtazapina e fluoxetina no transtorno do pânico*", que se refere ao tratamento de pacientes com a Doença do Pânico e concordo em participar da mesma.

Para tanto, minhas condições serão investigadas, realizando-se diagnóstico, exames laboratoriais e aplicando-se escalas de sintomas nas entrevistas.

Estou ciente que no decorrer do estudo poderei ter efeitos adversos, como: sonolência, boca-seca, aumento ou diminuição do apetite e náuseas, que em geral são leves e transitórios.

É claro que minha identidade não será revelada e que poderei me retirar deste projeto de pesquisa no momento que assim desejar sem que o meu tratamento sofra descontinuidade.

Porto Alegre, ____ de _____ de 1998.

Paciente: