

## Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra



Mestrado em Cardiopneumologia

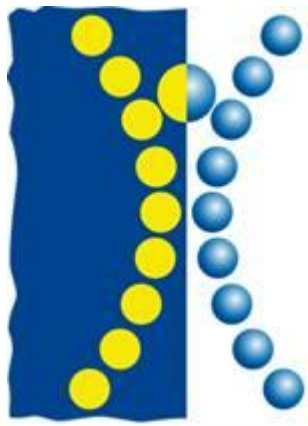
Especialidade em Arritmologia

“Alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa em mulheres.”

Sandra Pina

Coimbra, Junho de 2014

## Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra



Mestrado em Cardiopneumologia

Especialidade em Arritmologia

“Alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa em mulheres.”

Aluno: Sandra Cristina Tavares Pina

Orientador: Professor Doutor Telmo António dos Santos Pereira

Coimbra, Junho de 2014

*“Cada adversidade, cada falhanço e cada desgosto trazem consigo a semente de um benefício equivalente ou ainda maior.”*

**Napolean Hill**

## Agradecimentos

Um trabalho como este, jamais teria sido realizado sem a colaboração de muitas pessoas prestativas e generosas, que passo a enumerar:

Agradeço em primeiro lugar, aos pacientes que aceitaram participar no meu estudo.

Agradeço ao CHEDV- Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E., por me autorizar a realização do estudo, e ao Serviço de Psiquiatria que tão prontamente me apoiou na sua prossecução.

Ao pessoal do CHEDV- Hospital de São João da Madeira, Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria, desde médicos Psiquiatras (Dra. Sara Mariano, Dr. Miguel Martins, Dra. Vanessa Pais), enfermeiras (Fernanda Lopes, Maria Augusta Cardoso, Mércia Brúcio, Vanda Pinho), administrativas (Helena Bastos, Isabel Oliveira) e auxiliar (Isabel Tavares).

Em especial, agradeço à Enf<sup>a</sup> Fernanda Lopes pelo empenho e preocupação.

Aos alunos estagiários da Escola Superior de Enfermagem Cruz Vermelha Portuguesa de Oliveira de Azeméis, que me ajudaram na recolha da amostra.

Ao Professor Doutor Telmo Pereira, orientador da dissertação, agradeço o apoio, a partilha do saber e as valiosas contribuições para o trabalho. Acima de tudo, obrigado por continuar a acompanhar-me nesta jornada e por estimular o meu interesse pelo conhecimento.

À Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, como instituição de ensino para todas as condições oferecidas ao longo do meu percurso académico.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais por todo o carinho, apoio e incentivo incondicional demonstrado durante esta etapa da minha vida.

Por fim, mas não menos importante, um carinhoso agradecimento a todos os meus colegas de curso e amigos que contribuíram para a minha formatação, quer a nível académico como pessoal.

## Índice

Agradecimentos.....	II
Índice de figuras .....	V
Índice de tabelas.....	VI
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	VII
Resumo .....	XI
Abstract .....	XII
INTRODUÇÃO.....	14
PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....	17
Capítulo I .....	18
1. Depressão .....	18
1.1. Definição e Epidemiologia .....	19
1.2. Fisiopatologia .....	24
1.2.1. Fatores neuroquímicos .....	24
1.2.2. Fatores neuroendócrinos .....	28
1.2.3. Fatores neuroimunológicos.....	31
1.2.4. Fatores neurofisiológicos e neuroanatômicos .....	34
1.4. Tratamento e Consequências .....	36
2. Antidepressivos tricíclicos e Sistema Cardiovascular .....	43
2.1. Antidepressivos tricíclicos .....	44
2.2. Efeitos cardiovasculares .....	50
PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL.....	61
I – Conceptualização do Estudo .....	62
II – Material e Métodos .....	64
1. Amostra .....	64
2. Procedimento geral .....	64
3. ECG .....	66
1. Tratamento Estatístico .....	69
III – Resultados.....	70
IV – Discussão e Conclusões .....	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	92
ANEXOS.....	100
Pedidos de autorização para realização da Tese.....	101

Pedidos de autorização para a utilização do eletrocardiógrafo .....	107
Consentimento Informado.....	109
Inquérito.....	110
Esquema terapêutico com Clomipramina.....	112

## Índice de figuras

	<i>págs.</i>
Figura 1- Ilustração da associação e da libertação dos neurotransmissores na fenda sináptica.	27
Figura 2- Representação esquemática da influência do <i>stress</i> na patogénese da depressão.	29
Figura 3- A relação entre a depressão major e a doença cardiovascular.	34
Figura 4- Estrutura química da Clomipramina.	45
Figura 5- Mecanismo de ação do antidepressivo na sinapse dos três neurotransmissores citados.	49
Figura 6- Relação entre as fases do potencial de ação e o eletrocardiograma.	54
Figura 7- Representação esquemática do prolongamento do intervalo QT, devido ao bloqueio do $I_{Kr}$ , depois da exposição ao fármaco.	56
Figura 8- Fatores de risco presentes na amostra.	74
Figura 9- Comparação dos valores médios dos intervalos QT, QTc, QT <sub>peak</sub> , jT, jT <sub>peak</sub> e T <sub>peak-end</sub> , na amostra total.	76
Figura 10- Comparação dos valores médios dos intervalos QT <sub>peak</sub> , jT <sub>peak</sub> e T <sub>peak-end</sub> , antes e no pico máximo, no grupo 1.	78
Figura 11- Comparação dos valores médios da PAS e PAD, inicial, no pico máximo e final, na amostra total.	80
Figura 12- Comparação dos valores médios da PAS e PAD, inicial, no pico máximo e final, no grupo 1.	81

## Índice de tabelas

	<i>págs.</i>
Tabela 1- Classificação comparativa dos diagnósticos de depressão segundo a CID-10 (1992) e o DSM-IV-TR.	20
Tabela 2- Critérios de diagnóstico para EDM de acordo com DSM-IV-TR.	21
Tabela 3- Relação entre áreas anatómicas alteradas e os sintomas da depressão.	35
Tabela 4- Classificação dos antidepressivos.	40
Tabela 5- Efeitos secundários relacionados com o bloqueio de recetores.	44
Tabela 6- Efeitos secundários dos ADTs.	46
Tabela 7- Características gerais da amostra.	.71
Tabela 8- Variáveis categóricas relacionadas com os fatores de risco presentes na amostra.	72
Tabela 9- Comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT <sub>peak</sub> , jT, jT <sub>peak</sub> , T <sub>peak-end</sub> e da dispersão do QT e QTc, antes e no pico máximo, na amostra total.	75
Tabela 10- Comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT <sub>peak</sub> , jT, jT <sub>peak</sub> , T <sub>peak-end</sub> e da dispersão do QT e QTc, antes e no pico máximo, no grupo 1.	77
Tabela 11- Comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT <sub>peak</sub> , jT, jT <sub>peak</sub> , T <sub>peak-end</sub> e da dispersão do QT e QTc, antes e no pico máximo, no grupo 2.	79
Tabela 12- Comparação dos valores médios da PAS e da PAD (inicial, pico máximo e final), na amostra total, no grupo 1 e no grupo 2.	82



## Lista de Abreviaturas e Siglas

5-HIAA- Ácido 5-Hidroxiindolacético;

5-HT- Serotonina ou 5-Hidroxitriptamina;

5-HT<sub>1</sub>- Recetor de Serotonina;

5-HT<sub>1A</sub>- Recetor de Serotonina;

5-HT<sub>2</sub>- Recetor de Serotonina;

5-HT<sub>2A</sub>- Recetor de Serotonina;

5-HT<sub>3</sub>- Recetor de Serotonina;

ACTH- Hormona Adrenocorticotrópica;

ADs- Antidepressivos;

ADTs- Antidepressivos Tricíclicos;

AV- Aurículo-Ventricular;

AVC- Acidente Vascular Cerebral;

BDNF- Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro;

Ca- Cálcio;

CHEDV- Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.;

CID- Classificação Internacional das Doenças;

CID-10- Classificação Internacional das Doenças;

CRH- Hormona Libertadora de Corticotropina;

DA- Dopamina;

DBP- Diastolic Blood Pressure;

DCV- Doença Cardiovascular;

DCVs- Doenças Cardiovasculares;

DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica;

DSM-IV- Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais;

DSM-IV-TR- Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais;

EAD- Pós-Despolarização;

EADS- Pós-Despolarizações Precoces;

EAM- Enfarte Agudo do Miocárdio;

ECG- Eletrocardiograma;

ECGs- Eletrocardiogramas;

ECT- Eletroconvulsoterapia;

EDM- Episódio Depressivo Major;

EEG- Eletroencefalograma;

ERS- Estimulantes de Recaptura de Serotonina;

FC- Frequência Cardíaca;

FRCV- Fator de Risco Cardiovascular;

FRCVs- Fatores de Risco Cardiovascular;

GABA- Ácido Gama-Aminobutírico;

GH- Hormona do Crescimento;

H<sub>1</sub>- Recetor Histamínico 1;

H<sub>2</sub>- Recetor Histamínico 2;

HERG- Gene humano Ether-a-go-go;

HHA- Hipotálamo-Hipófise-Adrenal;

HHS- Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal;

HR- Heart Rate;

HTA- Hipertensão Arterial;

HVA- Ácido Homovanílico;

I<sub>K1</sub>- Corrente de potássio retificação para dentro;

I<sub>Kr</sub>- Corrente de potássio retificação retardada de ativação rápida;

I<sub>ks</sub>- Corrente de potássio retificação retardada de ativação lenta;

IL-1- Interleucina-1;

IL-12- Interleucina-12;

IL-2- Interleucina-2;  
IL-6- Interleucina-6;  
IL-8- Interleucina-8;  
IMAO- Inibidores da Monoamina Oxidase;  
IMC- Índice de Massa Corporal;  
INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.;  
IRAS- Inibidores de Recaptura de Serotonina e Antagonistas  $\alpha_2$ ;  
ISRD- Inibidores Seletivos de Recaptação de Dopamina;  
ISRN- Inibidores Seletivos de Recaptação de Noradrenalina;  
ISRS- Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina;  
ISRSN- Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e de Noradrenalina;  
Ito- Corrente transitória para fora;  
LCR- Líquido Cefalorraquidiano;  
LDL- Lipoproteína de Baixa Densidade;  
MAO- Monoamina Oxidase;  
MAOa- Isoenzima da Monoamina Oxidase;  
MAOb- Isoenzima da Monoamina Oxidase;  
MHPG- 3-Metoxi-4-Hidroxifenilglicol;  
NA- Noradrenalina;  
Na- Sódio;  
NE- Norepinefrina;  
OCDE- Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico;  
ODV- O-Desmetilvenlafaxina;  
OMS- Organização Mundial da Saúde;  
PA- Potencial de Ação;  
PAD- Pressão Arterial Diastólica;  
PAS- Pressão Arterial Sistólica;  
PET- Tomografia por Emissão de Positrões;

REM- *Rapid Eye Movement* ou Movimento Rápido do Olho;

SA- Simpático-Adrenal;

SIHAD- Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética;

SNA- Sistema Nervoso Autônomo;

SNC- Sistema Nervoso Central;

SNP- Sistema Nervoso Parassimpático;

SNS- Sistema Nervoso Simpático;

SPSS- *Statistical Program for Social Sciencies*;

TACs- *Tricyclic Antidepressants*;

TdP- *Torsades de Pointes*;

TDR- Dispersão Transmural da Repolarização;

TNF $\alpha$ - Fator de Necrose Tumoral;

TSH- Hormona Estimulante da Tiróide;

VFC- Variabilidade da Frequência Cardíaca;

VMAT- Transportador de Monoaminas Vesiculares.

## Resumo

**Introdução:** A Depressão é um problema de saúde pública, presente em 7,9% da população Portuguesa, sobretudo nas mulheres. A sua prevalência está a aumentar exponencialmente, assim como o consumo de ADTs, os quais podem causar alterações eletrocardiográficas.

**Objetivo:** Estudar as alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa, em contexto psiquiátrico.

**Métodos:** Realizou-se um estudo do tipo observacional, longitudinal e prospetivo, tendo como base a população referenciada para o CHEDV- Hospital de São João da Madeira. Os dados são relativos ao período entre o dia 11 de Março e 9 de Setembro de 2013. A amostra é constituída por dois grupos de indivíduos do sexo feminino, agrupados em função da mediana de idade (47 anos), com o grupo 1 ( $\leq$ mediana idade) e o grupo 2 ( $>$ mediana idade), cada um com 15 indivíduos. Foram recolhidos por inquérito os dados sociodemográficos, os FRCVs, as medidas antropométricas e efetuada a avaliação pressão arterial no início, pico máximo e final do tratamento. Assim como, a análise comparativa no início e no pico máximo, da FC e dos diferentes intervalos (PQ, QRS, QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub> e T<sub>peak-end</sub>) e da dispersão (QT e QTc).

**Resultados:** Foram encontrados aumentos quase estatisticamente significativos no intervalo QT<sub>peak</sub> ( $p=0,06$ ) e jT<sub>peak</sub> ( $p=0,05$ ), assim como diminuição do T<sub>peak-end</sub> ( $p=0,05$ ) nas mulheres do grupo 1 ( $39,27 \pm 6,22$  anos), bem como aumento da PAD ( $p=0,09$ ). Relativamente aos outros parâmetros eletrocardiográficos não se verificam alterações estatisticamente significativas, em nenhum dos grupos, nem na amostra total.

**Conclusão:** A medicação causa prolongação e dispersão espacial da repolarização, sobretudo nas mulheres do grupo 1, apesar de não ser estatisticamente significativa, podendo contribuir para maior instabilidade elétrica ventricular, da qual as arritmias ventriculares malignas poderão ser a expressão clínica expectável.

**Palavras-chaves:** depressão, Clomipramina endovenosa, antidepressivos tricíclicos, efeitos cardiovasculares, alterações eletrocardiográficas.

## Abstract

**Background:** Depression is a major public health problem, present in 7,9% of the Portuguese population, especially in women. Its prevalence is increasing exponentially, as well as the use of TACs, which can cause electrocardiographic changes.

**Objective:** To study of the electrophysiological changes induced by psychopharmacological treatment with intravenous Clomipramine in psychiatric settings.

**Methods:** To achieve the goal we performed a study of observational, prospective and longitudinal type, based on population referenced to CHEDV-Hospital de São João da Madeira. The data are for the period between 11 March and 9 September, 2013. The sample consists of two groups of females, grouped according to the median age (47 years), with group 1 ( $\leq$ median age) and group 2 ( $>$  median age), each group containing 15 subjects that. Were collected by survey sociodemographic data, FRCVs, anthropometric measurements and performed the assessment end of treatment blood pressure at baseline, peak and maximum. As well as the comparative analysis the beginning and the peak, HR and different intervals (PQ, QRS, QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub> and T<sub>peak-end</sub>) and dispersion (QT and QTc).

**Results:** Almost statistically significant increase was found in QT<sub>peak</sub> (p=0,06) and jT<sub>peak</sub> (p=0,05) range as well as decreased T<sub>peak-end</sub> (p=0,05) in women in group 1 (39,27±6,22 years), as well as increased DBP (p=0,09). For other electrocardiographic parameters not verify statistically significant changes in either group, nor in the total sample.

**Conclusion:** We conclude that the medication causes prolongation and spatial dispersion of repolarization, particularly in women in group 1, although not statistically significant, contributing to greater ventricular electrical instability of malignant ventricular arrhythmias which may be expected to clinical expression.

**Keywords:** depression, intravenous Clomipramine, tricyclic antidepressants, cardiovascular effects, electrocardiographic changes.

## INTRODUÇÃO

A depressão é uma patologia frequente na atualidade com várias descrições ao longo da história. Já no século IV a.C., Hipócrates, considerado “o pai da medicina”, abordou o tema. Na época e durante muitos séculos, a doença era conhecida como “melancolia” (Gonçalves & Machado, 2007). Apresenta como principais sintomas: o humor deprimido, perda de interesse e prazer, sentimentos de culpa, baixa autoestima, perturbações do sono e do apetite, cansaço e concentração reduzida, problemas esses que se podem tornar crónicos ou recorrentes (Aguiar, Castro, Carvalho, Vale, Sousa & Vasconcelos, 2011). A Organização Mundial da Saúde (OMS) projeta que será a segunda maior questão de saúde pública, em 2020 (Pitta, s.d.). Está associada ao aumento da morbidade e mortalidade (Perito & Fortunato, 2012), sendo as mulheres o grupo mais vulnerável à depressão (Andrade, Viana & Silveira, s.d.).

Apesar da grande investigação de que a depressão tem sido alvo, nos últimos tempos, ainda permanecem muitas dúvidas por esclarecer. Perante tamanha complexidade, atualmente refere-se que tem provavelmente várias causas (doença multifatorial). Com influências ambientais, psicossociais e genéticas (Aguiar et al., 2011). Avanços recentes na psiquiatria biológica, permitiram conhecer as inúmeras alterações neuroquímicas, neuroendócrinas, neuroimnológicas, neurofisiológicas e neuroanatômicas subjacentes à depressão, algumas das quais, provavelmente implicadas na maior vulnerabilidade dos deprimidos a doenças cardiovasculares (DCVs) (Musselman, Evans & Nemeroff, 1998). Estas envolvem, hiperatividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e do sistema Simpático-Adrenal (SA), alteração da atividade plaquetária, ativação do sistema imune, disfunção endotelial, diminuição da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), instabilidade ventricular e isquemia do miocárdio em reação ao *stress* (Musselman et al., 1988; Soares, Costa & Mesquita, 2006).

No final da década de 50, a descoberta de fármacos antidepressivos (ADs), e sua utilização na prática clínica, trouxe um avanço importante no tratamento e no entendimento de possíveis mecanismos subjacentes aos problemas depressivos, transformando a depressão num problema médico, passível de tratamento, semelhante

as outras doenças (Moreno, Moreno & Soares, 1999). O uso de ADs disparou em todo o mundo na última década, segundo dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), Portugal apresenta um dos maiores aumentos ao nível do consumo de ADs da Europa (Costa, 2010). Os ADs, atualmente são classificados de acordo com a estrutura química dos fármacos ou de acordo com a ação sobre os neurotransmissores. Existem vários grupos, os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO), os Antidepressivos Tricíclicos (ADTs), os Inibidores Seletivos de Recaptura de Serotonina (ISRS), os Inibidores Seletivos de Recaptura de Serotonina e de Noradrenalina (ISRSN), os Inibidores de Recaptura de Serotonina e Antagonistas  $\alpha_2$  (IRAS), os Estimulantes de Recaptura de Serotonina (ERS), os Inibidores Seletivos de Recaptura de Noradrenalina (ISRN), os Inibidores Seletivos de Recaptura de Dopamina (ISRD), os Antagonista de  $\alpha_2$  adrenorreceptores e os de terceira geração. Os ADTs são considerados o “padrão-ouro” de eficácia antidepressiva e os preferidos pelos Psiquiatras nas depressões graves e nos pacientes hospitalizados (Aguiar et al., 2011). No entanto, podem produzir alterações na condução cardíaca (aumento do intervalo PQ e do complexo QRS), alterações da repolarização ventricular (aumento do intervalo QTc), na contratilidade, na frequência, no ritmo e na pressão arterial ortostática (Telles-Correia, Guerreiro, Coentre, Zuzarte & Figueira, 2009). Relativamente às alterações da repolarização, sabe-se que os fármacos que prolongam o intervalo QT apresentam efeitos eletrofisiológicos diretos sobre a corrente de potássio de retificação retardada de ativação rápida ( $I_{Kr}$ ), que é codificada pelo gene humano Ether-a-go-go (HERG, agora denominado KCNH2) (Konstantopoulou, Tsikrikas, Asvestas, Korantzopoulos & Letsas, 2013). A  $I_{Kr}$  representa um papel importante na repolarização dos miócitos e nos batimentos cardíacos, e está associada à ocorrência de taquicardia ventricular polimórfica. Pensa-se, que aproximadamente 20% dos pacientes medicados com ADTs expressam alterações no eletrocardiograma (ECG) (Costa & Gonçalves, s.d.).

Foi com base na constatação da escassez de estudos sobre a variabilidade dos diferentes intervalos do eletrocardiograma, e da inexistência estudos desenvolvidos no contexto da heterogeneidade da dispersão da repolarização, em contexto psiquiátrico, aquando a administração de ADs, nomeadamente da Clomipramina endovenosa (“padrão-ouro” de eficácia antidepressiva e preferidos pelos Psiquiatras nas depressões graves e nos pacientes hospitalizados) e da consciência da grande importância para a saúde pública do seu conhecimento, que se propôs realizar este estudo. Apresenta na primeira parte,



um enquadramento teórico, que visa enquadrar o tema e as evidências disponíveis. Na segunda parte, são apresentados os resultados do estudo do tipo observacional, longitudinal e prospetivo, tendo como base a população referenciada para o CHEDV-Hospital de São João da Madeira, Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria (dados relativos ao período entre o dia 11 de Março e 9 de Setembro de 2013) e discutidos os resultados à luz do estado do conhecimento atual.

## PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

---

## Capítulo I

### 1. Depressão

Embora à depressão seja “*frequentemente atribuído o papel de “doença do século”, por ser vulgarmente atribuída às vicissitudes da vida moderna, a depressão é uma doença muito antiga*” (Cordás, 2007).

As primeiras descrições nosológicas das perturbações mentais remontam à Antiguidade clássica (cerca de 400 a.C.) (Gonçalves & Machado, 2007; Souza & Lacerda, s.d.).

O conceito de depressão teve origem no termo de melancolia de Hipócrates (Gonçalves & Machado, 2007).

O termo melancolia (termo frequentemente aplicado ao longo da história para designar a depressão endógena) foi utilizado por Hipócrates para descrever um estado profundo de tristeza, resultado de um desequilíbrio entre quatro humores fundamentais: sangue, fleuma, bílis amarela e bílis negra. De acordo com a teoria Hipocrática, a preponderância de um determinado humor face aos outros, daria origem a um tipo de temperamento (Gonçalves & Machado, 2007).

Assim, no caso do temperamento melancólico seria a acumulação de bílis negra, que atuava sobre o cérebro e despoletaria uma perturbação psíquica, caracterizada por um estado depressivo. A teoria humoral, enquanto fundamento teórico/explicativo da melancolia, durou até ao século XVII. Entre o final do século XVII e início do século XVIII, com o desenvolvimento científico surgem as primeiras teorias, que vão dar origem aos pensamentos atuais (Gonçalves & Machado, 2007).

O termo depressão é relativamente recente na história (século XVII), tendo sido usado pela primeira vez em 1680, para designar um estado de desânimo ou perda de interesse (Souza & Lacerda, s.d.).

Em 1750, Samuel Johnson incorporou o termo ao dicionário. O desenvolvimento do conceito de depressão emergiu com o declínio das crenças mágicas e supersticiosas, que

fundamentavam o entendimento das perturbações mentais, até então (Souza & Lacerda, s.d.).

No século XIX, Kraepelin reclassificou uma série de doenças mentais, enfatizando o curso e a evolução do quadro clínico. Na quarta edição da sua obra intitulada *Handbook of Psychiatry*, Kraepelin descreve a psicose maníaco-depressiva, até então classificada juntamente com a demência precoce (hoje denominada esquizofrenia), como uma entidade autónoma. Segundo ele, a mania e a depressão eram manifestações de um processo cíclico, no qual seria impossível através da observação, prever se ele iria ocorrer isoladamente ou de forma circular (Moniz, 2007). Posteriormente, em meados dos anos 60, autores como Angst, Perris e Winokur reavaliaram este conceito e identificaram uma nova entidade clínica - a depressão unipolar. Surge assim, um modelo dicotómico que distingue, nosologicamente a depressão unipolar da bipolar (Ferreira, 2006).

No século XX, houve a consolidação da psiquiatria. Os avanços e as descobertas em psicopatologia, farmacologia, anatomia patológica, neurologia e genética, possibilitaram que a psiquiatria adquirisse fundamentação científica para os conhecimentos oriundos da prática clínica, da observação e da experiência (Gonçalves & Machado, 2007).

### **1.1. Definição e Epidemiologia**

A Depressão é uma perturbação mental grave, de curso episódico, recorrente ou persistente, que traz prejuízos funcionais nas esferas psicológicas, comportamentais, sociais, familiares e ocupacionais (Bernik, s.d.). Apresenta elevadas taxas de morbidade e mortalidade (Perito & Fortunato, 2012).

Esta patologia está relacionada com alterações do humor e psicomotoras, agitação, desinteresse pelas atividades quotidianas, dificuldade de concentração e raciocínio, fadiga e perda de energia, assim como diminuição da autoestima, sentimentos de culpa e incapacidade. A depressão pode ser secundária a doenças já existentes, particularmente neuro-degenerativas, como a esclerose múltipla, a degeneração macular, a dor crónica (Rodríguez-Morales, Mayta-Tristán & Galvão, 2012), as cardiovasculares, as cerebrovasculares e as pulmonares (Perito & Fortunato, 2012).

O correto diagnóstico de depressão é um dos pontos fulcrais, para que o seu tratamento seja exequível. Um conhecimento semiológico aprofundado das doenças mentais, serviu de base para a criação dos atuais sistemas de classificação internacional, dos quais enfocamos, pela sua ampla utilização, o *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais* (DSM-IV), elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria e a *Classificação Internacional das Doenças* (CID), realizada pela OMS. Ambos os sistemas têm sido sujeitos a várias revisões (10 revisões em 100 anos para a CID e 6 versões em 50 anos para a DSM-IV), de forma a unificar uma determinada terminologia, com critérios de diagnóstico facilmente operacionalizáveis. A Tabela 1 faz, a comparação dos diagnósticos de depressão segundo a CID-10 (1992) e o DSM-IV-TR. Neste sentido, embora não sejam totalmente equivalentes, ambos os sistemas têm acompanhado a evolução do conceito de depressão e têm sugerido definições aproximadas (Moniz, 2007).

Tabela 1- Classificação comparativa dos diagnósticos de depressão segundo a CID-10 (1992) e o DSM-IV-TR.

CID-10	DSM-IV-TR
Distúrbios do Humor	Perturbações do Humor
<b>Distúrbio Afetivo Bipolar</b>	<b>Perturbações Depressivas:</b>
<b>Distúrbio Depressivo Recorrente</b>	-Depressão Major
<b>Distúrbios Persistentes do Humor (afetivos)</b>	-Distímia
-Ciclotímia	-Transtorno depressivo sem outra especificação
-Distímia	<b>Perturbações Bipolares:</b>
-Outros Distúrbios Persistentes do Humor	-Perturbação Bipolar I
<b>Outros Distúrbios do Humor (afetivos)</b>	-Perturbação Bipolar II
<b>Distúrbio do Humor (afetivo) não especificado</b>	-Ciclotímia
	-Transtorno bipolar sem outra especificação
	<b>Outras Perturbações do Humor Baseadas na Etiologia:</b>

---

---

-Perturbação de humor secundária a um estado físico geral

-Perturbação de humor induzida por substâncias

---

---

Adaptado de Moniz, 2007.

Para a atribuição do diagnóstico de Episódio Depressivo Major (EDM), de acordo com o DSM-IV o quadro clínico deverá incluir, impreterivelmente humor depressivo ou perda do prazer ou do interesse, aliado a um dos restantes sintomas, posteriormente descritos, de modo a totalizar um mínimo de cinco. Os sintomas terão de se manter por um período mínimo de duas semanas e deverão estar presentes, há pouco tempo, ou ser notório o seu agravamento, em comparação com o estado da pessoa antes do episódio. Ressalve-se ainda, que é perentório excluir episódios maníacos, mistos ou hipomaníacos, assim como uma substância ou doença orgânica responsável pela indução do quadro sintomático (DSM-IV-TR, Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 2006).

Tabela 2- Critérios de diagnóstico para EDM de acordo com DSM-IV-TR.

---

---

#### CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO DEPRESSIVO MAJOR

A – Estão presentes 5 (ou mais) dos seguintes sintomas, durante o mesmo período de 2 semanas, e representam uma alteração do funcionamento prévio; pelo menos um dos sintomas é 1) humor depressivo ou 2) perda do prazer ou do interesse:

**Nota:** não incluir os sintomas que são claramente provocados por um estado físico geral, ou ideias delirantes ou alucinações que são incongruentes com o humor

1 - Humor depressivo durante a maior parte do dia, quase todos os dias, indicados pelo relato subjetivo (por exemplo, sente-se triste ou vazio) ou pela observação de outros (por exemplo, parece choroso).

**Nota:** Em crianças e adolescentes o humor pode ser irritável;

2 - Diminuição clara do interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades, durante a maior parte do dia, quase todos os dias (indicado pelo relato subjetivo ou pela descrição de outros);

---

---

---

---

3 - Perda de peso, quando não está a fazer dieta, ou aumento de peso significativo (por exemplo, uma alteração de mais de 5% do peso corporal num mês), ou diminuição ou aumento do apetite, quase todos os dias. **Nota:** Em crianças, deve considerar o não atingimento dos aumentos esperados de peso;

4 - Insónia ou hipersónia quase todos os dias;

5 - Agitação ou lentificação psicomotora, quase todos os dias (observável por outros, e não meramente pelo relato subjetivo de se sentir agitado ou lento);

6 - Fadiga ou perda de energia, quase todos os dias;

7 - Sentimentos de desvalorização ou culpa excessiva ou inapropriada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente autocensura ou sentimentos de culpa por estar doente);

8 - Diminuição da capacidade de pensamento ou da concentração, ou indecisão, quase todos os dias (ou pelo relato, ou pela observação de outros);

9 - Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B – Os sintomas não preenchem os critérios para Episódio Misto.

C – Os sintomas causam mal-estar clinicamente significativo ou deficiência no funcionamento social, ocupacional ou em qualquer área importante.

D – Os sintomas não são devidos aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, droga de abuso, medicação) ou de um estado físico geral (por exemplo, hipotireoidismo)

E – Os sintomas não são melhor explicados por Luto, isto é, depois da perda de um ente querido, os sintomas não persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por uma marcada deficiência funcional, preocupação mórbida com sentimentos de desvalorização pessoal, ideação suicida, sintomas psicóticos ou lentificação psicomotora.

---

---

Adaptado de DSM-IV-TR, Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 2006.

Estudos epidemiológicos realizados, nas últimas duas décadas, têm proporcionado uma compreensão mais ampla da ocorrência e do curso das perturbações mentais, além de permitir que se avaliem as consequências diretas e indiretas das doenças, como o prejuízo no funcionamento individual, familiar e social (Lima, 1999).

A depressão constitui uma das psicopatologias com elevada prevalência, sendo previsível um aumento no futuro (Gusmão, Xavier, Heitor, Bento & Almeida, 2005).

Segundo dados da OMS, a depressão afeta aproximadamente 121 milhões de pessoas em todo o mundo (Pinho, Custódio & Makdisse, 2009). Segundo o Global Burden of Disease Study de 1990 (OMS), sobre o impacto das doenças globais, classificou-a como sendo, a quarta doença mais incapacitante, estimando que no ano 2020, esta se posicione em segundo lugar (Pitta, s.d.), perdendo apenas, para as doenças cardíacas (Pinho et al., 2009).

O Estudo Nacional de Saúde Mental (2010), realizado em Portugal, revelou que as perturbações depressivas surgiam em 7,9% da população. Este resultado, é superior à média dos países europeus, e apenas inferior à prevalência anual nos EUA, que é de 9,6% (Lage, 2011). Portugal é o país da Europa, com maior prevalência de doenças mentais na população. Em 2009, um em cada cinco portugueses sofreu de uma doença psiquiátrica (23%), e quase metade (43%) já teve uma destas perturbações, durante a vida (Furtado, Ribeirinho & Gaspar, 2010).

De acordo com o Inquérito Nacional de Saúde 2005/0617, a frequência de indivíduos que em Portugal refere sofrer de ansiedade ou depressão, é respetivamente, de 4% e de 7%. No entanto, não existem dados oficiais que permitam analisar a evolução da incidência das doenças do foro mental, nos últimos anos (Furtado et al., 2010).

Os fatores demográficos (idade, sexo, raça), fatores socioeconómicos, situação conjugal e o *stress* são considerados fatores de risco, para a ocorrência de depressão (Lima, 1999).

Esta patologia ocorre em qualquer faixa etária. A prevalência da depressão na criança, na população geral, apresenta-se à volta dos 2% (1%-3%) na altura da puberdade e dos 6% nos adolescentes. É ligeiramente mais frequente no género masculino ou equivalente ao género feminino até à adolescência, período a partir do qual, se torna mais frequente no género feminino (Curatolo & Brasil, 2005). Em geral, as mulheres são mais vulneráveis a sintomas ansiosos e depressivos, apresentam um risco duas vezes maior em relação aos homens (Andrade et al., s.d.; Canale & Furlan, 2006), especialmente associados ao período reprodutivo (Andrade et al., s.d.). No género feminino, em geral a prevalência ronda os 45% (Canale & Furlan, 2006), e está associada ao aumento de responsabilidades e cuidados domésticos, trabalho, filhos, família, além de alterações hormonais relacionados com o período pré-menstrual, uso de anticoncecionais, gestação, pós-parto, aborto, pré-menopausa e menopausa (Andrade et al., s.d.; Canale & Furlan, 2006).

Relativamente à idade em que esta é mais frequente, os estudos são divergentes. Estima-se que, é mais frequente entre os 15 e 29 anos e menos prevalente nos indivíduos da faixa etária dos 50 ou mais (Aguiar et al., 2011). Segundo Duarte (2010), há uma prevalência de problemas depressivos em jovens com idade entre os 20 e os 40 anos. A probabilidade é maior nas mulheres de meia-idade, desempregadas, divorciadas ou



separadas e com reduzidas habilitações literárias (Lage, 2011). Relativamente à depressão pós-parto, estima-se que a prevalência é de cerca de 10-15%, com estudos apontando para 22% (Guedes, Kami, Cavalli, Nicolaou, Hess & Maluf, 2011).

Quando falamos na terceira idade, a percentagem de idosos com perturbações depressivas é elevada. A nível nacional aponta-se para os 14% e internacionalmente ronda os 10% a 27%. Quando falamos em idosos institucionalizados, a prevalência é ainda mais elevada, cerca de 25% a 80% a nível internacional e em Portugal ronda os 25% a 73% (Martins, s.d.).

Em termos epidemiológicos, os números inicialmente referidos, podem estar longe de corresponder à realidade. Acredita-se que, uma grande quantidade de casos de depressão a nível mundial não é identificada, sendo vários os fatores que concorrem para o subdiagnóstico, e conseqüente enviesamento dos dados epidemiológicos desta patologia (Almeida & Xavier, 2010).

## **1.2. Fisiopatologia**

Nas últimas décadas, a neuroquímica vem recebendo grande destaque nas pesquisas acerca da fisiopatologia da depressão, particularmente a partir da observação do mecanismo de ação dos ADs, originando alterações agudas sobre os níveis sinápticos dos neurotransmissores. Entretanto, com o passar dos anos, verificou-se que essas hipóteses eram muito limitadas, e foram propostas hipóteses mais complexas, focalizando as alterações em múltiplos sistemas de neurotransmissão, e as adaptações celulares e moleculares aos fármacos ADs (Alves, s.d.).

Avanços recentes na psiquiatria biológica, permitiram conhecer as inúmeras alterações neuroquímicas, neuroendócrinas, neuroimunológicas, neurofisiológicas e neuroanatômicas subjacentes à depressão, algumas das quais, provavelmente implicadas na maior vulnerabilidade dos deprimidos as DCVs (Soares et al., 2006).

### **1.2.1. Fatores neuroquímicos**

A síntese do neurotransmissor faz-se a partir de um precursor (tirosina, triptofano, colina e outros alfa-aminoácidos), que vindo do meio externo para o interior do

neurónio, atravessa a membrana do corpo celular da estrutura neuronal, por intermédio de mecanismos especializados. Como passo seguinte, o precursor e as suas enzimas encaminham-se por transporte ativo, para a porção terminal do neurónio (a telodendria do axónio), onde uma menor parte dele fica livre no citoplasma, e a maior parte fica armazenada em órgãos, denominados de vesículas sinápticas. Quando acontece a despolarização do neurónio (fenómeno bioelétrico, físico-químico), surge um potencial de ação (PA) e o neurotransmissor, é então libertado por ação de enzimas (as monoamina oxidases) armazenadas nas mitocôndrias. Libertado o neurotransmissor, através de um processo conhecido por exocitose, a vesícula sináptica funde-se à parede, da membrana da porção terminal do neurónio, o axónio. De seguida, voltando a desempenhar função de vesícula sináptica, o neurotransmissor junto com outras substâncias é lançado na fenda sináptica. Os sistemas monoaminérgicos têm origem em pequenos núcleos do tronco cerebral e mesencéfalo, e projetam-se difusamente pelo córtex e sistema límbico. Esses sistemas são compostos por neurónios que contém Noradrenalina (NA), também denominada de Norepinefrina (NE), Serotonina (5-HT) e Dopamina (DA) (Alves, s.d.).

Nas últimas três décadas, as bases biológicas das perturbações depressivas têm sido explicadas, por meio da hipótese monoaminérgica da depressão (Aguiar et al., 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012; Vismari, Alves & Palermo-Neto, 2008). As monoaminas constituem a principal hipótese, que envolve os neurotransmissores cerebrais (Saint-Clair, 1999; Vismari et al., 2008). A primeira hipótese aminérgica de Schildraut (1965) e Bunney e Davis (1965) foi denominada hipótese catecolaminérgica, que propôs a associação da depressão a um *déficit* nas catecolaminas, principalmente de NE (Gonçalves, 2009; Saint-Clair, 1999). Sabe-se que, determinadas substâncias provocam a diminuição da sua atividade (por exemplo, reserpina e a  $\alpha$ -metildopa), e a depressão surge como um dos seus efeitos secundários (Afonso, 2007). Posteriormente, surge a hipótese serotoninérgica de Van Praag e Korf (1971), sustentada com o desenvolvimento do grupo de ADs chamados de ISRS, que apoiavam a hipoatividade da via serotoninérgica, como principal fator etiológico (Saint-Clair, 1999). Esta substância é responsável pela regulação do humor, sono, função sexual, apetite, ritmo cardíaco, das funções neuroendócrinas, temperatura corporal, sensibilidade à dor, atividade motora e funções cognitivas (Gonçalves, 2009). Na sequência do desenvolvimento destas teorias, surge a teoria monoaminérgica da depressão, que justifica o aparecimento da doença

como uma consequência de um *déficit* de aminas biogénicas, particularmente de NE, 5-HT e de DA, ao nível da fenda sináptica (Saint-Clair, 1999; Vismari et al., 2008). Estas aminas, têm efeitos de modulação e integração em diversas atividades corticais e subcorticais, atuando na regulação da atividade psicomotora, do humor, do apetite e do sono (Gonçalves, 2009).

A reforçar a hipótese das monoaminas, houve várias evidências (Saint-Clair, 1999). Na década de 1950, foi descoberto que a Reserpina (anti-hipertensor) induzia a depressão, em cerca de 10 a 15% dos pacientes. A Reserpina provoca depleção de 5-HT, NE e de DA nos neurónios pré-sinápticos, ao inibir o transporte desses neurotransmissores nas vesículas sinápticas. Liga-se, irreversivelmente ao Transportador de Monoaminas Vesicular (VMAT), e por fim, destrói as vesículas. A 5-HT, NE e a DA que se acumulam no citoplasma, são degradadas pela Monoamina Oxidase (MAO) mitocondrial (Nadal-Vicens, Chyung & Turner, s.d.). Precusores de 5-HT: L-triptofano e 5-hidroxi-triptofano apresentam efeito antidepressivo. Além disso, vários estudos relataram anormalidades nos metabólitos das aminas biogénicas, como o Ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA), o Ácido Homovanílico (HVA) e o 3-Metoxi-4-Hidroxi-phenilglicol (MHPG) no sangue, na urina e no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) (Gonçalves, 2009; Saint-Clair, 1999). Estudos *post mortem* realizados no cérebro de doentes que cometeram suicídio, observaram a redução da concentração de 5-HT e do seu principal metabólito, o 5-HIAA. Por outro lado, a restrição de triptofano da dieta de indivíduos com depressão em fase de remissão, conduz à recorrência da doença em 80% dos pacientes, tratados farmacologicamente com ISRS (Saint-Clair, 1999).

Em 1990 surge a via dopaminérgica, proposta como parte integrante da patoneuroquímica da depressão. Esta teoria defendida por Wilner, foi fortalecida pela implicação da DA nos fenómenos de recompensa cerebral, estando envolvida na fisiopatologia da anedonia, e de estudos que demonstram que o uso continuado de ADTs aumenta a resposta à DA injetada no núcleo *acumbens*, que age como interface entre o sistema motor e o sistema límbico (Saint-Clair, 1999). A Figura 1, abaixo ilustra a associação e libertação dos neurotransmissores na fenda sináptica. Tal hipótese derivou, inicialmente da compreensão advinda do conhecimento sobre o mecanismo de ação dos primeiros ADs: ADTs e IMAO que aumentam as concentrações das monoaminas na fenda sináptica (Saint-Clair, 1999).

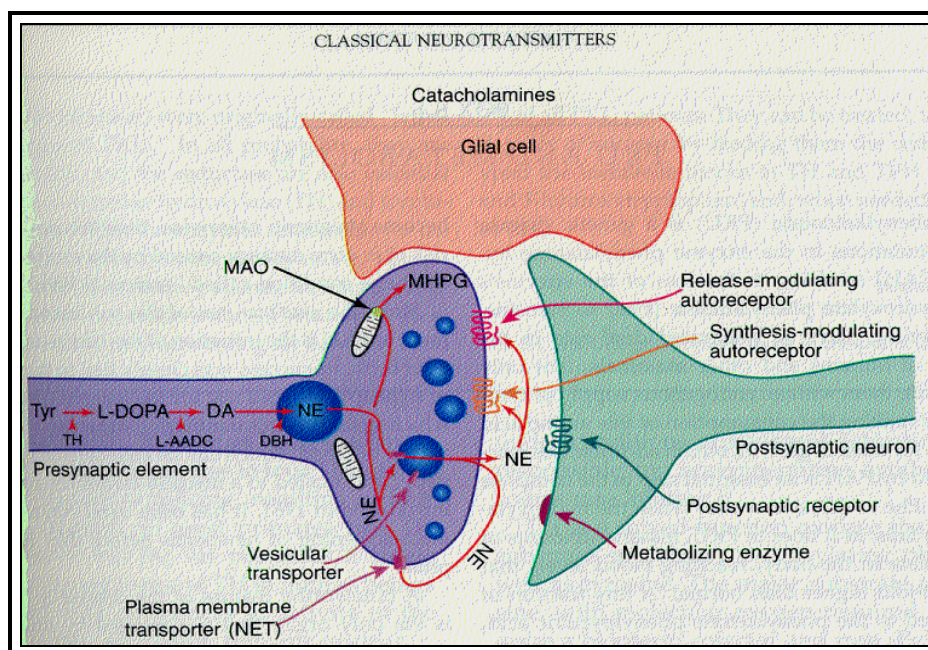


Figura 1- Ilustração da associação e da liberação dos neurotransmissores na fenda sináptica.

Adaptado de Alves, s.d.

Com os avanços efetuados na área da psicofarmacologia, rapidamente se percebeu que a hipótese das monoaminas era demasiado simplista, e de que os locais onde atuam os neurotransmissores (receptores pré e pós-sinápticos), também se encontram alterados na depressão. Talvez por esse motivo, é que existe um tempo de latência que dura, habitualmente entre uma a três semanas, desde o início do tratamento com ADs, até ao aparecimento de melhorias clínicas (Afonso, 2007; Nadal-Vicens et al., s.d.; Saint-Clair, 1999).

Investigações posteriores deram continuidade às hipóteses etiopatogénicas da depressão, alterações relacionadas com outros neurotransmissores centrais, tais como: o GABA (Ácido Gama-Aminobutírico, principal transmissor inibitório do Sistema Nervoso Central (SNC)) e o glutamato (principal transmissor excitatório do SNC) (Reis, 2012; Rodriguez-Morales et al., 2012). Este último, está envolvido na estimulação do SNC e desenvolve efeito neurotóxico, quando em excesso (o que parece acontecer em alguns doentes deprimidos) (Reis, 2012). A 5-HT influencia todas as funções cerebrais, inibindo-as de forma direta ou estimulando o sistema GABA (Gonçalves, 2009).

Sistemas de segundos mensageiros, como a adenilciclase, o fosfatidil-inositol e a regulação de cálcio (Ca), também foram sugeridos como relevantes neste processo, na medida em que, a diminuição dos processos de fosforilação conduz a uma síntese

inadequada de proteínas neurotróficas (nomeadamente o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)), essenciais para a homeostasia das funções neuronais (Perito & Fortunato, 2012). Segundo a hipótese neurotrófica, o *stress* e a predisposição genética regulam a expressão de fatores de crescimento e recetores celulares, e são responsáveis pela elevação dos glicocorticóides e pela alteração da plasticidade neuronal (Maletic, Robinson, Oakes, Iyengar & Russell, 2007). Esta redução do BDNF conduz à morte celular de alguns neurónios (apoptose), ao nível do córtex cerebral pré-frontal e do hipocampo (Afonso, 2007). A remissão desta atrofia está dependente do restabelecimento dos níveis de BDNF (Maletic et al., 2007).

### 1.2.2. Fatores neuroendócrinos

Verificam-se algumas disfunções hormonais nestes doentes (alterações na concentração da Hormona Libertadora de Corticotropina (CRH) e da Hormona Estimulante da Tiróide (TSH)), assim como sintomas depressivos sugestivos de perturbações em estruturas neuroendócrinas (diminuição da líbido, insónia e perda de apetite), que levaram ao estabelecimento de uma relação entre ambas (Reis, 2012).

O Hipotálamo encontra-se envolvido pelo córtex cerebral, e une-se anatomicamente à hipófise (com a qual, constitui o sistema Hipotálamo-Hipófise, o regente da atividade endócrina) e ao complexo Amígdala-Hipocampo. A sua regulação é exercida, tanto por sinais mediados por hormonas, quanto por aferências neuronais mediadas por neurotransmissores, incluindo as aminas biogénicas (5-HT e NE) (Alheira & Brasil, 2005). Neste sentido, é possível que alterações funcionais das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas condicionem a regulação dos eixos neuroendócrinos, podendo ocorrer desregulações a vários níveis, das quais enfatizamos pela sua preponderância nas perturbações de humor, o eixo HHA (Reis, 2012).

Embora o mecanismo por detrás deste fenómeno, ainda não esteja totalmente esclarecido, algumas teorias têm sido propostas (Reis, 2012). Por um lado, a CRH é libertada dos neurónios do Hipotálamo em resposta ao *stress*, através do sistema Hipotálamo-Hipófise, para a Adeno-Hipófise. Na Adeno-Hipófise, a CRH liga-se às células e estimula-as, para que segreguem a Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH). A ACTH liga-se aos recetores da membrana nas células do córtex supra-renal e estimula a

secreção de glicocorticóides (Seeley, Stephens & Tate, 2003), principalmente cortisol, o qual se encontra aumentado em pacientes deprimidos (Alheira & Brasil, 2005; Saraiva, Fortunato & Gavina, 2005). A representação esquemática da influência do *stress* na patogênese da depressão está ilustrada na Figura 2. Por outro lado, a diminuição dos neurotransmissores, 5-HT e NA podem alterar a atividade hipotalâmica, induzida por estas aminas, nomeadamente na manutenção de um ritmo circadiano de libertação de CRH, gerando-se assim, uma disfunção hipofisária com reflexo ao nível adrenal, numa produção excessiva de cortisol. Este estado de hipercortisolemia parece exercer uma ação tóxica sobre o cérebro, em especial sobre os neurónios do hipocampo. Para além disso, pode estar na base da disfunção imunitária observada em doentes depressivos, a qual será abordada posteriormente (Rodriguez-Morales et al., 2012).

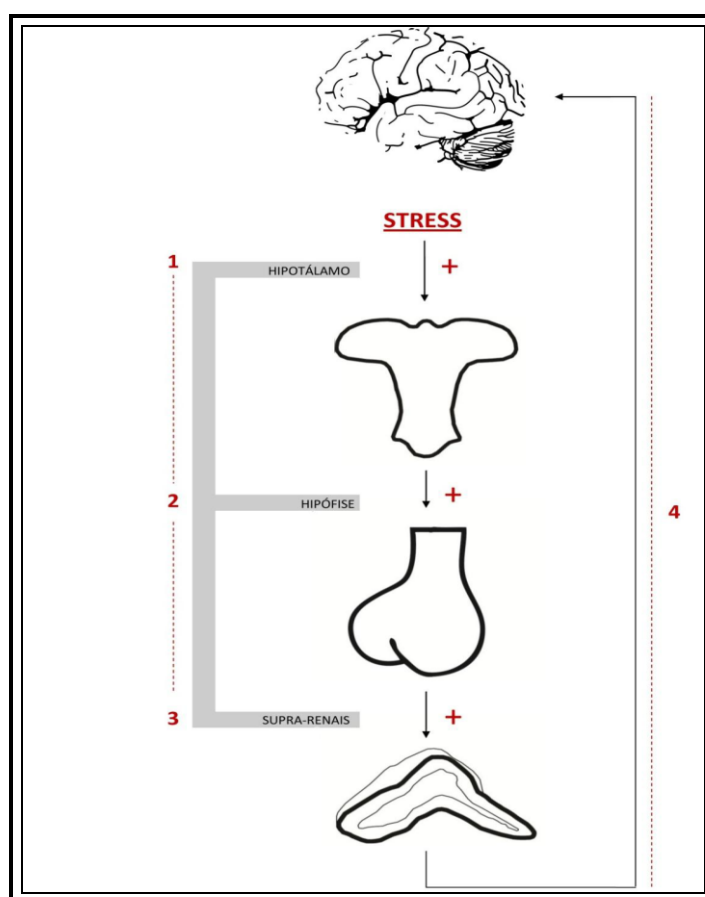


Figura 2- Representação esquemática da influência do *stress* na patogênese da depressão.

Perante uma situação de *stress* ocorre um aumento da libertação de CRH pelo Hipotálamo [1], e por consequência, aumenta a libertação de ACTH pela hipófise [2], que por sua vez, conduz à libertação de cortisol pelas supra-renais [3]. O estado de hipercortisolemia gera uma

multiplicidade de alterações cerebrais, nomeadamente ao nível do hipocampo, condicionado a perda de dendrites, inibição da neurogénese, neurotoxicidade e atrofia [4]- mudanças neuroanatômicas que têm sido associadas ao mecanismo patogénico da depressão.

Adaptado de Reis, 2012.

Neste tipo de doentes, também ocorre desregulação do sistema SA (medula supra-renal, Sistema Nervoso Simpático (SNS)). A hiperatividade do sistema SA contribui para a ocorrência de DCVs, através do efeito das catecolaminas a nível plaquetário, vascular e cardíaco. A relação entre a depressão e a doença cardiovascular (DCV) está ilustrada na Figura 3. As catecolaminas exercem efeito direto nas plaquetas, nos fatores hemodinâmicos, nos lípidos circulantes e inibem a síntese de eicosanóides (Musselman et al., 1988). A nível cardíaco, há estimulação da atividade simpática do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) (aumento na frequência, contratilidade e velocidade de condução). Os neurónios simpáticos estimulam a libertação de epinefrina e de menores quantidades de NE da medula supra-renal (Seeley et al., 2003). Na depressão *major* verifica-se hipersecreção de NA. A hipersecreção de NA verifica-se, sobretudo em indivíduos jovens hipertensos com débito cardíaco elevado ou *borderline*, que mais tarde, desenvolvem Hipertensão arterial (HTA) resistente. Mesmo os normotensos apresentam uma frequência cardíaca (FC) mais elevada, em repouso, em ortostatismo e após exercício, e maiores concentrações de NA e 5-HT. Segundo alguns autores, a VFC<sup>1</sup> está diminuída nos pacientes deprimidos, apesar da discrepância dos estudos. A VFC reflete o equilíbrio entre o SNS e o Sistema Nervoso Parassimpático (SNP) do *pacemaker* cardíaco. O controlo da FC é feito pelo Hipotálamo, sistema límbico e tronco cerebral, onde vários neurotransmissores estão envolvidos, nomeadamente a acetilcolina, NA, 5-HT e a DA. O controlo periférico é da responsabilidade do nervo vago. O menor controlo do barorreflexo está associado a maior gravidade dos sintomas depressivos, em especial nos doentes com DCVs preexistentes. A menor VFC nos doentes com depressão *major* parece refletir uma diminuição no tónus parassimpático, que possivelmente predispõe a arritmias ventriculares, excessiva mortalidade cardiovascular nos doentes com DCV e a depressão *major* concomitante. Estes dados

---

<sup>1</sup> Desvio padrão de intervalos sucessivos entre duas ondas ‘R’ sucessivas num eletrocardiograma em ritmo sinusal.

permitem concluir que, a depressão está associada a uma desregulação do SNA (Musselman et al., 1988).

Para além da hiperatividade adrenal, outras alterações neuroendócrinas, por vezes, identificadas na depressão são: diminuição da estimulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiróide, traduzindo-se numa diminuição da TSH (Reis, 2012; Rodriguez-Morales et al., 2012); estimulação reduzida da libertação GH (Hormona do Crescimento), induzida pelo sono; e eventual supressão da secreção de somatotrofina (Reis, 2012).

### 1.2.3. Fatores neuroimunológicos

Como acabou de ser referido, o estado de hipercortisolemia parece exercer uma ação tóxica sobre o cérebro, o que pode levar à supressão da neurogênese, alteração do número, da densidade e do tamanho dos neurónios e das células da Glia. Pode ocorrer inclusive atrofia cerebral, especialmente no hipocampo (Reis, 2012; Rodriguez-Morales et al., 2012). Por outro lado, pode estar na base da disfunção imunitária, devido à diminuição do número de leucócitos, monócitos e eosinófilos circulantes e à secreção de substâncias químicas inflamatórias para os tecidos (Seeley et al., 2003).

Markovitz e Mathews foram os primeiros a propor que, o *stress* e a consequente maior exposição à adrenalina, ativação e deposição plaquetária, enquanto mecanismo responsável por eventos coronários isquémicos. A estimulação dos adrenorreceptores  $\alpha_2$  plaquetários, aumentam as catecolaminas circulantes e potenciam o efeito de outros agonistas, estimulam a recaptção de lipoproteínas pelos macrófagos, contribuindo para a lesão vascular e medeia a vasoconstrição, através da secreção de tromboxano  $A_2$ , do fator de ativação plaquetária e de 5-HT. Verifica-se portanto, hiperreatividade plaquetária nos deprimidos (saudáveis ou com DCV) e maior número de plaquetas submetidas a desgranulação irreversível. A nível vascular, a elevada densidade de recetores 5-HT<sub>2</sub> e o número reduzido de transportadores de 5-HT, sugerem que os deprimidos podem ser, particularmente suscetíveis a ativação plaquetária e vasoconstrição arterial coronária via 5-HT. As plaquetas dos deprimidos manifestam níveis mais elevados de Ca intracelular livre, após a estimulação serotoninérgica, e consequentemente, maior ativação (Musselman et al., 1988).



A relação entre a ativação plaquetária e a DCV é verificada por estudos, que associam a doença cerebrovascular à depressão. Um deles verificou que a incidência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) era 2,3-2,7 vezes superior, nestes doentes. Em doentes com AVC consecutivos, aqueles com depressão *major* ou distímia pós-AVC tinham 3,4 vezes maior probabilidade de morte nos 10 anos seguintes, comparativamente aos não deprimidos (Musselman et al., 1988).

As fissuras nas artérias, geralmente cicatrizam sem complicações, porém o reparo contínuo com a penetração de lipoproteínas, especialmente do colesterol LDL e o acúmulo de macrófagos, que já não conseguem digerir-las adequadamente, resulta em placas ateroscleróticas. Essas placas restringem o fluxo de sangue, com consequências perigosas quando ocorrem em territórios críticos, como o coração e o sistema nervoso. Intimamente relacionada com a aterosclerose, ocorre uma perda da elasticidade das artérias (arteriosclerose), que complica ainda mais o transporte das grandes quantidades de sangue exigidas, pelo aumento do *stress* (Musselman et al, 1988). A libertação aguda de adrenalina e NA no tecido cardíaco durante a situação de *stress*, estimula os recetores  $\beta$ -adrenérgicos, aumentando o influxo de Ca nas células do miocárdio, resultando num aumento da força de contração e da FC, com o aumento da contratilidade, condutividade e da excitação. Simultaneamente, ocorre uma libertação de óxido nítrico pelo endotélio das coronárias, produzindo uma vasodilatação nas artérias coronárias, suprimindo a maior necessidade de oxigenação. A disfunção do endotélio aterosclerótico reduz a libertação de óxido nítrico, predispondo a um espasmo coronário, e juntamente com a estimulação  $\beta$ -adrenérgica medeia a formação de fatores pró-coagulantes, aumentando o risco de formação de trombos. A libertação de glicocorticóides pela estimulação do eixo HHA em situação de *stress*, potencia a resposta simpática, inibindo a captação extra-neuronal de catecolaminas, estimulando a sua síntese e degradação, bem como facilitando a lesão do miocárdio, favorecendo a contratilidade e a apoptose (Musselman et al., 1988).

A inflamação faz parte dos mecanismos fisiopatológicos quer da depressão, quer das DCVs. A depressão está associada a marcadores inflamatórios elevados e a outros fatores de risco cardiovascular (FRCVs), que constituem a síndrome metabólica (HTA, dislipidemia, diabetes *mellitus* e obesidade). O *stress* psicológico ativa o SNS, o qual desencadeia a cascata de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6). Deste modo, as evidências sugerem que, a inflamação pode mediar a relação entre depressão e as DCVs. O *stress* crónico atua diretamente (agravamento da aterosclerose coronária e da

HTA) e indiretamente (hábitos adversos que favorecem os FRCVs, isquemia, arritmias, reatividade plaquetária e viscosidade sanguínea), enquanto fator de risco cardiovascular (FRCV) (Soares et al., 2006).

Esta hipótese considera que fatores extrínsecos, tais como o *stress* psicossocial e intrínsecos como doenças inflamatórias orgânicas ou outras condições, como o período pós-parto, podem provocar depressão por meio de processos inflamatórios (Rodriguez-Morales et al., 2012).

Em suma, a depleção de triptofano com consequente, redução de 5-HT e hipersecreção de cortisol, causam aumento de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), o interferon  $\gamma$ , o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) e o óxido nítrico, gerando *stress* oxidativo. Por conseguinte, há neuroinflamação, apoptose e necrose celular, levando ao aumento da neurodegeneração e redução da neurogênese, principais mecanismos relacionados com a fisiopatologia (Rodriguez-Morales et al., 2012).

Os estudos recentes sugerem que a depressão é um fator de risco, não somente para o desenvolvimento da doença coronária, mas também para o aumento da mortalidade nos pacientes com história de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) (Musselman et al., 1998).

Em síntese, as inúmeras alterações nos pacientes com perturbações depressivas, envolvem hiperatividade do eixo HHS e do sistema SA, alteração da atividade plaquetária, ativação do sistema imune, disfunção endotelial, diminuição da VFC, instabilidade ventricular e isquemia do miocárdio em reação ao *stress* (Musselman et al., 1988; Soares et al., 2006), as quais estão ilustradas na Figura 3.

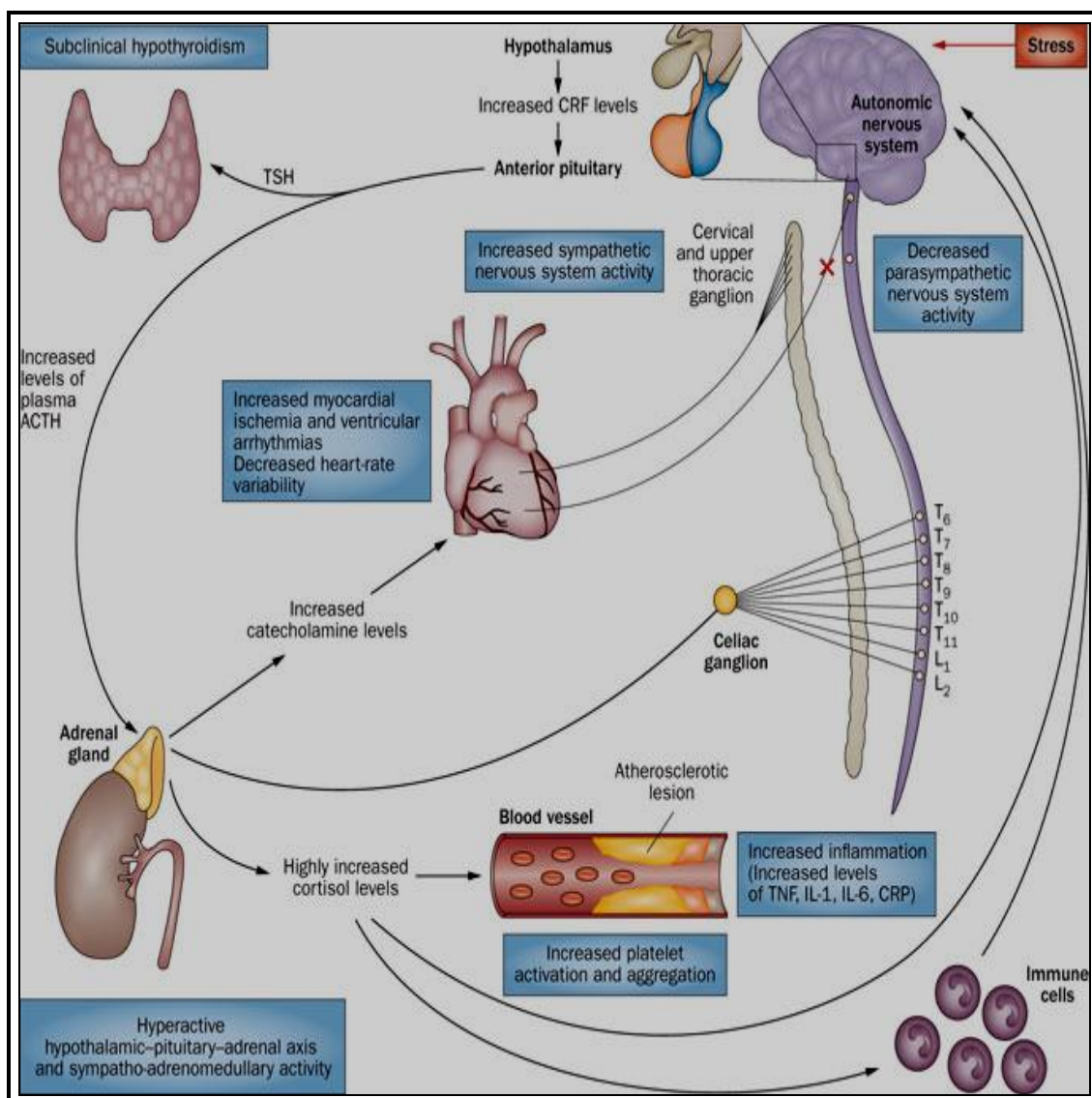


Figura 3- A relação entre a depressão maior e a doença cardiovascular.

Adaptado de Nemeroff & Goldschmidt-Clermont, 2012.

#### 1.2.4. Fatores neurofisiológicos e neuroanatômicos

O Eletroencefalograma (EEG), isto é, o registo gráfico da atividade bioelétrica do córtex cerebral, constitui um dos exames biofísicos mais requisitado pelos Psiquiatras. Este método contribuiu para o diagnóstico diferencial de diversas manifestações psíquicas, assim como para a compreensão de alguns dos processos do funcionamento cerebral (Fonseca, 1997).

Embora os critérios de diagnóstico da depressão não incluam dados polissonográficos, alguns investigadores, têm recorrido a este exame com o intuito de conhecer a patologia

em profundidade. O EEG demonstrou que os doentes com depressão têm múltiplos achados anormais, nomeadamente diminuição das ondas lentas (sono delta), período mais longo de sono REM e período de latência REM mais curto. Estas alterações, justificam as frequentes queixas sintomáticas de insónia inicial e terminal, despertares múltiplos e hipersónia destes doentes (Chellappa & Araújo, 2007; Lucchesi, Pradella-Hallinan, Lucchesi & Moraes, 2005).

Apesar dos dados relativos às imagens cerebrais não serem consistentes, algumas alterações têm sido descritas. Ao nível do córtex pré-frontal, gânglios da base e estruturas mediais e temporais do cérebro, verificaram-se alterações da atividade normal, como hipoatividade das regiões envolvidas no reforço positivo do comportamento (Stone, Lin & Quartermain, 2008) e redução volumétrica ao nível pré-frontal (Andreasen & Black, 2006). Por outro lado, estudos com recurso a Tomografia por Emissão de Positrões (PET)<sup>2</sup>, demonstram aumento do fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal subgenual (Andreasen & Black, 2006). A relação entre as áreas anatómicas aparentemente envolvidas e os sintomas da depressão é estabelecida na Tabela 3.

Tabela 3- Relação entre áreas anatómicas alteradas e os sintomas da depressão.

Área comprometida	Alteração associada
Córtex pré-frontal	Comprometimento emocional e afetivo
Gânglios da base	Comprometimento motor
Sistema límbico	Emoções alteradas
Hipotálamo	Alterações no sono, apetite, sistema endócrino e

<sup>2</sup> A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma técnica de imagem médica, que utiliza moléculas que incluem um componente radioativo (radionuclídeo). Quando administradas no corpo humano, estas moléculas podem ser utilizadas para detetar e localizar reações bioquímicas associadas a determinadas doenças, nomeadamente nas áreas da oncologia, da cardiologia e da neurologia.

---

Adaptado de Saint-Clair, 1999.

Apesar da etiopatogenia da depressão ainda não estar claramente compreendida, (Aguiar et al., 2011; Canale & Furlan, 2006; Rodriguez-Morales et al., 2012) muitas teorias têm sido propostas, para a tentar explicar: há evidências que possui fisiopatologia multifatorial, (Rodriguez-Morales et al., 2012) com influências ambientais, psicológicas e genéticas (Aguiar et al., 2011; Canale & Furlan, 2006).

Neste sentido, considera-se que a predisposição genética, o *stress*, conflitos intrapsíquicos, doença orgânica, ou a combinação entre eles, pode despoletar um estado depressivo, ao condicionar alterações nas vias neurotransmissoras (Alonso-Fernández, 2010).

#### **1.4. Tratamento e Consequências**

O tratamento da depressão deve ser entendido de uma forma global, levando em consideração o ser humano como um todo, incluindo as dimensões biológicas, psicológicas e sociais. Portanto, a terapia deve abranger todos esses pontos e utilizar outros, como a psicoterapia, mudanças no estilo de vida e a terapia farmacológica (Aguiar et al., 2011).

Na terapia farmacológica, os ADs têm como objetivos: melhorar a qualidade de vida, diminuir a necessidade de hospitalização, minimizar o risco de suicídio e reduzir as reincidências das crises depressivas, ou seja, eliminar sintomas, recuperar a capacidade funcional e social e impedir a recorrência da doença (Rodriguez-Morales et al., 2012). O tratamento farmacológico da depressão pode ser classificado de acordo com a estrutura química dos fármacos, ou de acordo com a ação sobre os neurotransmissores. Outro fator importante no tratamento da depressão é a compreensão da farmacocinética das substâncias. O sistema citocromo P450 é o principal responsável pelos mecanismos envolvidos nessas interações. As interações medicamentosas resultantes dos efeitos inibitórios dos ADs sobre enzimas do sistema citocromo P450, podem ter repercussões clínicas significativas (Aguiar et al., 2011).

A terapêutica farmacológica da depressão teve início na década de 50, com os IMAO e os ADTs (Moreno et al., 1999). O primeiro grupo de ADs descobertos foi os IMAO, em 1956 (Aguilar et al., 2011). O seu mecanismo de ação consiste na inibição da enzima Monoamina Oxidase (MAO), responsável pela degradação de neurotransmissores (5-HT, NA e DA) dentro do neurónio, e consequentemente disponibilizando mais na fenda sináptica (Aguilar et al., 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012).

A MAO apresenta-se sob a forma de duas isoenzimas - MAOa e MAOb (Aguilar et al., 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012), que diferem principalmente na degradação do substrato (Aguilar et al., 2011): a primeira é responsável por metabolizar a 5-HT e a NA (Aguilar et al., 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012), e a segunda metaboliza preferencialmente o substrato feniletilamina (Aguilar et al., 2011), juntamente com a MAOa, degrada a DA (Rodriguez-Morales et al., 2012).

A Isocarboxazida, Fenelzina e a Tranilcipromina são exemplos dos IMAO não seletivos, os quais se ligam de forma irreversível às MAOa e MAOb (Tabela 4). A redução na atividade da MAO resulta num aumento da concentração dos neurotransmissores no SNC e no SNS. O aumento da disponibilidade de um ou mais neurotransmissores, têm sido relacionado com a ação antidepressiva dos IMAO. A inibição não seletiva dos IMAO, resulta em subsensibilização de recetores  $\alpha_2$  ou  $\beta$ -adrenérgicos e de 5-HT. Mais recentemente foram desenvolvidos os IMAO seletivos da MAOa e da MAOb, além de compostos reversíveis, contornam o problema das crises hipertensivas (Moreno et al., 1999). A inibição da MAOa está associada ao efeito antidepressivo e ao efeito hipertensivo. A MAOb está associada a prevenção de processos neurodegenerativos (Aguilar et al., 2011). Alguns IMAO podem, também ter efeito inibitório sobre a recaptção noradrenérgica e serotoninérgica, assim como ação simpaticomimética direta (Rodriguez-Morales et al., 2012). O bloqueio da MAOa no trato gastrointestinal pode ser responsável pela reação do “queijo” (denominação pela qual é conhecida), a qual ocorre na crise hipertensiva grave, resultante da ingestão concomitante desses inibidores com alimentos, que contêm tiramina ou aminas simpaticomiméticas (Aguilar et al., 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012), o que pode dar origem em alguns casos a AVC ou até mesmo levar à morte. Os efeitos secundários provocados pelos IMAO, são regra geral mais graves e frequentes, que os observados nos outros tipos de fármacos. Aproximadamente, 50% dos pacientes apresentam hipotensão ortostática e síncope. Assim como, os outros grupos de ADs podem

provocar efeitos anticolinérgicos, taquicardia, disfunção sexual e edema periférico. Os IMAO, são sobretudo muito úteis em pacientes resistentes às diversas terapias ou com depressões atípicas (Rodriguez-Morales et al., 2012).

O mecanismo de ação dos ADTs consiste em reduzir a recaptação de 5-HT e NA, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica (Moreno et al., 1999; Rodriguez-Morales et al., 2012). Podem ainda, bloquear os recetores colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos, responsáveis pela maioria dos efeitos secundários. Devido a esses, são cada vez menos usados na prática clínica (Rodriguez-Morales et al., 2012). Estes últimos, devido a sua relevância para a tese serão aprofundados mais à frente.

No entanto, durante muitos anos, os únicos ADs disponíveis no mercado foram os ADTs e os IMAO, os quais devido aos seus efeitos secundários, dificultavam o tratamento da depressão (Moreno et al., 1999; Rodriguez-Morales et al., 2012). Desenvolvidos a partir dos ADTs (Aguilar et al., 2011), os ISRS foram introduzidos na prática clínica na década de 80 (Paroxetina, Citalopram, Sertralina, Fluvoxamina e Fluoxetina), são mais tolerados do que os outros tipos de ADs, porque possuem maior segurança, permitem atingir iguais níveis de eficácia com mais tolerância e possuem baixa toxicidade (Moreno et al., 1999; Rodriguez-Morales et al., 2012; Telles-Correia, Guerreiro, Oliveira & Figueira, 2007). Constituem a primeira linha de tratamento. (Rodriguez-Morales et al., 2012). Os ISRS inibem a recaptação de 5-HT na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade da monoamina, e conseqüentemente a atividade serotoninérgica (Moreno et al., 1999; Rodriguez-Morales et al., 2012). Por serem seletivos, não exercem ação sobre as catecolaminas (NA e DA). Porém, possuem atividades anticolinérgicas, 1-adrenérgica e histaminérgica, relacionadas com a manifestação dos efeitos secundários do grupo, contudo de forma menos exacerbada que os ADTs, devido sobretudo à baixa afinidade de ISRS para esses recetores (Rodriguez-Morales et al., 2012). Estes últimos, não estão contraindicados nas cardiopatas (Aguilar et al., 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012), uma vez que não alteram o ritmo e a condução cardíaca, e também não produzem hipotensão ortostática e retenção urinária. No entanto, tem sido relatado prolongamento do intervalo QT dosedependente com o uso do Citalopram, o que contraindica o seu uso em pacientes com síndrome QT longo congénito. Relativamente aos efeitos secundários destes ADs,

destacam-se as náuseas, anorexia, cefaleias, disfunções sexuais, insónia e ansiedade ou agitação (sobretudo com a Fluoxetina e a Sertralina) (Rodriguez-Morales et al., 2012).

Além dos ISRS, outros ADs foram desenvolvidos e estudados a partir de 1980. Os ADs de nova geração, apresentam reduzidos efeitos secundários e reduzidas interações medicamentosas, constituindo importantes opções no tratamento de episódios depressivos. Entre os ADs de nova geração, descritos a seguir, estão incluídos: Venlafaxina, Nefazodona, Trazodona, Reboxetina, Bupropion e Mirtazapina. A Venlafaxina e seu metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina (ODV) são ISRSN, apresentam fraca atividade como inibidores da recaptção de DA (cl clinicamente significativo, apenas com doses elevadas) e não apresentam afinidade por recetores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, recetores muscarínicos ou histamínicos, e também não inibem a MAO (Moreno et al., 1999). Os ISRSN comportam-se como os ISRS em baixas doses e inibem a recaptção da NA em altas doses (Rodriguez-Morales et al., 2012). Em altas doses, pode ocorrer elevação transitória da pressão arterial devendo esta ser avaliada durante o tratamento, o que limita o seu uso em pacientes hipertensos. Os seus efeitos secundários mais frequentes são: náuseas, vômitos, insónias, vertigens e cefaleias (Moreno et al., 1999; Rodriguez-Morales et al., 2012).

Outro grupo de ADs são os IRAS. A Nefazodona pertence a este grupo, é uma fenilpiperazina embora estrutural e quimicamente relacionada com a Trazodona, difere desta farmacologicamente. O mecanismo de ação da Nefazodona consiste na inibição da captação neuronal de 5-HT e NA. É antagonista de recetores 5-HT<sub>2</sub> e de recetores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. A administração crónica de Nefazodona leva à dessensibilização de recetores 5-HT<sub>2A</sub>, porém não de recetores  $\beta$ -adrenérgicos, sugerindo que não iniba a captação de NA *in vivo*. Estudos *in vitro* não evidenciaram afinidade significativa pelos recetores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, 5-HT<sub>1A</sub>, colinérgicos, dopaminérgicos, histamínicos, benzodiazepínicos e GABAérgicos. Promove subsensibilização de recetores  $\beta$ -adrenérgicos (Moreno et al., 1999). A Trazodona inibe a recaptção de 5-HT, sendo antagonista de recetores 5-HT<sub>2</sub>,  $\alpha_1$ -adrenérgicos e histaminérgicos, o que causa efeito sedativo (Aguiar et al., 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012).

Outro grupo de ADs são os ISRN. Reboxetina é um inibidor altamente seletivo de recaptção de NA (Aguiar et al., 2011), estruturalmente semelhantes à Viloxazina com atividade antagonista  $\alpha_2$ . Não possui efeitos significativos sobre os recetores



colinérgicos, histamínicos,  $\alpha_1$ -adrenérgicos ou na inibição da MAO (Moreno et al., 1999).

A Bupropiona pertence a outro grupo, os ISRD, é caracterizada pelos efeitos noradrenérgicos e dopaminérgicos (Moreno et al., 1999; Rodriguez-Morales et al., 2012). O hidroxibupropion é o seu metabólito ativo. O Bupropion não inibe a MAO e tem pouca afinidade para o sistema serotoninérgico. Também, não interage com recetores histamínicos e colinérgicos, aumentando assim a sua tolerabilidade (Moreno et al., 1999).

A Mirtazapina bloqueia os autorreceptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos (Aguiar et al., 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012), estimulando portanto a neurotransmissão de NA. Também estimula a neurotransmissão de 5-HT direta e indiretamente, por meio da sua ação agonista sobre os recetores 5-HT<sub>1A</sub> e bloqueio dos recetores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, bem como por bloqueio de recetores  $\alpha_2$ -adrenérgicos e estimulação de heterorreceptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, respetivamente. O fármaco possui ainda alguma afinidade para recetores muscarínicos e histamínicos como o H<sub>1</sub> (Rodriguez-Morales et al., 2012). Sua eficácia é comparável à dos ADTs na população geral (Aguiar et al., 2011).

Antidepressivos de terceira geração como a Doxepina e a Agomelatina, têm sido utilizados no combate à insónia na depressão, além de diminuir os efeitos secundários referentes à memória e à disfunção sexual, atuam em neurotransmissores melhorando o humor, a qualidade do sono e diminuindo o número de despertas (Sukys-Claudino, Moraes, Tufik & Poyares, 2010).

Na Tabela 4 estão sintetizados alguns exemplos dos diferentes grupos de ADs.

Tabela 4- Classificação dos antidepressivos.

---

---

**Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO)**

➤ Não Seletivos e Irreversíveis

- Iproniazida
- Isocarboxazida
- Tranilcipromina
- Fenelzina

➤ Seletivos e Irreversíveis

---

---

- 
- 
- Clorgilina (MAO-A)

➤ Seletivos e Reversíveis

- Brofaromina
- Moclobemida
- Toloxatona
- Befloxatona

---

**Inibidores Não Seletivos de Recaptura de Monoaminas**

**ou também conhecidos como ADTs**

➤ Inibição mista de recaptura de 5-HT/NE

- Imipramina
- Desipramina
- Clomipramina
- Amitriptilina
- Nortriptilina
- Doxepina
- Maprotilina

---

**Inibidores Seletivos de Recaptura de Serotonina (ISRS)**

- Fluoxetina
- Paroxetina
- Sertralina
- Citalopram
- Fluvoxamina

---

**Inibidores Seletivos de Recaptura de 5-HT/NE (ISRSN)**

- Venlafaxina
- Duloxetina

---

**Inibidores de Recaptura de 5-HT e Antagonistas  $\alpha_2$  (IRAS)**

- Nefazodona
- Trazodona

---

**Estimulantes de Recaptura de 5-HT (ERS)**

- Tianeptina
- 
-

---

---

**Inibidores Seletivos de Recaptura de NE (ISRN)**

- Reboxetina
- Viloxazina

---

**Inibidores Seletivos de Recaptura de DA (ISRD)**

- Amineptina
- Bupropion
- Minaprina

---

**Antagonistas de  $\alpha_2$  adrenorreceptores**

- Mianserina
  - Mirtazapina
- 
- 

Adaptado de Moreno et al., 1999.

São também utilizadas pelos Psiquiatras as benzodiazepinas, geralmente associadas aos ADs no tratamento da ansiedade. As benzodiazepinas surgiram no início da década de 60 e constituem um grande grupo de fármacos. Quase todas têm propriedades farmacológicas semelhantes, possuem propriedades ansiolíticas, anticonvulsivas, relaxantes musculares e sedativas ou hipnóticas (Carvalho, 2012).

A ação molecular das benzodiazepinas baseia-se em duas ações fundamentais: facilitam a transmissão fisiológica inibitória mediada pelo GABA e fixam-se no SNC em sítios específicos com uma afinidade que têm uma estreita relação com a sua potência ansiolítica. A ligação das benzodiazepinas ao recetor GABA-A, leva a um aumento da frequência de abertura dos canais de cloro complexados com este recetor. A abertura dos canais de cloro, resulta numa hiperpolarização da membrana, o que vai levar à inibição da excitação celular. O aumento da neurotransmissão do GABA resulta em sedação, relaxamento dos músculos estriados, ansiólise (sedação mínima) e efeitos anticonvulsivos. A estimulação dos recetores GABA do Sistema Nervoso Periférico, pode causar diminuição da contratilidade cardíaca e vasodilatação. Estas mudanças podem alterar a perfusão tecidual (Carvalho, 2012).

Há carência de evidências científicas sobre o uso de ADs e a alteração na qualidade de vida ou na frequência de admissão hospitalar. As informações sobre os efeitos dos ADs relacionados com a incidência de suicídio são insuficientes. Em comparação com o grupo placebo, os ADs reduzem a reincidência das crises depressivas. Não existem diferenças significativas entre os ADs quanto à adesão ao tratamento. Os efeitos

secundários são as causas mais comuns do abandono da terapia (Rodriguez-Morales et al., 2012).

Os ADs produzem em média uma melhoria dos sintomas depressivos entre os 60% a 70% no prazo de um mês, enquanto no grupo placebo ronda os 30% (Souza, 1999). Estima-se que, a hipomania seja uma das complicações que atinge 5% a 20% dos pacientes deprimidos tratados com ADs (Souza, 1999). Outra complicação relevante é a prevalência da obesidade, estima-se que seja 2 a 5 vezes maior, do que na população em geral (Peixoto, Vasconcelos, Sampaio & ITO, 2008).

Como anteriormente foi referido, no tratamento EDM outras alternativas como a psicoterapia e a terapia Eletroconvulsoterapia (ECT), devem ser ponderadas por uma equipe multiprofissional (Rodriguez-Morales et al., 2012). Em situações, como a depressão grave e na gravidez, nas quais a farmacoterapia está contraindicada, e nos casos de ausência de respostas, a psicoterapia e/ou a acupuntura, ou a ECT podem ser uma alternativa (Hetem, Chagas, Guapo, Fleck, Antunes & Riberto, 2011). A ECT é um tratamento biológico (Alves, 2011; Antunes, Rosa, Belmonte-de-Abreu, Lobato & Fleck, 2009) de excelência, indicado para várias perturbações mentais, especialmente nos casos, em que há risco iminente de suicídio e/ou de auto e heteroagressividade (Alves, 2011). Trata-se de um tratamento baseado em convulsões, sob anestesia geral (Alves, 2011; Rodriguez-Morales et al., 2012). Relativamente à psicoterapia, o acompanhamento com o terapeuta tem a finalidade de levar o paciente a reconhecer, analisar e compreender as causas que geram os conflitos, procurando ajustar os pensamentos distorcidos que ele tem de si e do mundo, procurando melhorar as suas relações interpessoais, tornando-o capaz de gerir os conflitos futuros (Mello, 2004).

## **2. Antidepressivos tricíclicos e Sistema Cardiovascular**

Segundo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), e também de acordo com organizações internacionais, a utilização atual de medicamentos para problemas de ansiedade e depressão em Portugal, tem vindo a aumentar de forma exponencial (Santiago, Neto, Miranda, Rosendo, Constantino, Matias, Santos, Neves & Francisco, 2010). O aumento do consumo pode dever-se à utilização prolongada destes fármacos, à aprovação de novas indicações terapêuticas, a

uma melhor taxa de diagnóstico ou ao aumento da acessibilidade aos medicamentos (Furtado et al., 2010).

## 2.1. Antidepressivos tricíclicos

A partir da década de 1940, Hanfliger e Schindler sintetizaram uma série de iminodibenzílicos chegando ao composto Imipramina (antidepressivo tricíclico), que deu novas perspectivas ao tratamento da depressão. O protótipo dos ADTs é a Imipramina, outros membros desta classe incluem a Amitriptilina, a Desipramina, a Nortriptilina e a Clomipramina (agente de primeira linha para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo) (Nadal-Vicens et al., s.d.). Os ADTs começaram a ser utilizados na prática clínica na década de 50 (Miranda, Luciano, Riera & Filho, 2010). O mecanismo de ação comum aos ADTs ao nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptação de monoaminas, principalmente NA e 5-HT, e em menor proporção DA. As aminas terciárias inibem preferencialmente a recaptação de 5-HT e as aminas secundárias a NA. Atualmente, considera-se que não há diferenças significativas quanto à seletividade do bloqueio de recaptura pré-sináptico. A atividade pós-sináptica varia de acordo com o sistema neurotransmissor envolvido, e geralmente é responsável pelos efeitos secundários. Os ADTs bloqueiam os recetores muscarínicos (colinérgicos), histamínicos de tipo 1,  $\alpha_2$  e  $\beta$ -adrenérgicos, serotoninérgicos, e raramente os dopaminérgicos, e conseqüentemente produzem efeitos secundários, os quais estão resumidos na Tabela 5. O bloqueio do recetor 5-HT<sub>1</sub> contribui para o efeito terapêutico (Moreno et al., 1999).

Tabela 5- Efeitos secundários relacionados com o bloqueio de recetores.

Anticolinérgicos	Histaminérgicos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Boca seca;</li><li>• Visão turva;</li><li>• Aumento da pressão ocular;</li><li>• Retenção urinária;</li><li>• Taquicardia;</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sonolência;</li><li>• Sedação;</li><li>• Fadiga;</li><li>• Tonturas;</li><li>• Náuseas;</li><li>• Ganho de peso;</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"><li>• Constipação;</li><li>• Ganho de peso;</li><li>• Confusão;</li><li>• Disfunção sexual.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotensão;</li><li>• Potencialização de fármacos depressores centrais.</li></ul>
$\alpha_1$ -adrenérgicos	5-HT <sub>2</sub> - enérgicos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotensão postural;</li><li>• Taquicardia reflexa;</li><li>• Nariz entupido;</li><li>• Tonturas;</li><li>• Disfunção erétil e ejaculatória;</li><li>• Vertigens;</li><li>• Tremores.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fadiga;</li><li>• Tontura;</li><li>• Alteração do sono;</li><li>• Irritabilidade;</li><li>• Ganho de peso;</li><li>• Hipotensão;</li><li>• Disfunção sexual.</li></ul>

Adaptado de Moreno et al., 1999.

A Clomipramina como anteriormente foi referida, pertence a este grupo. Apresenta na sua estrutura química três anéis, sendo o anel central constituído por sete a oito átomos de carbono, uma cadeia lateral e um grupo terminal amina, como está ilustrado na Figura 4. Esta é conhecida como amina terciária devido à presença de dois grupos metílicos ligados ao átomo de nitrogénio na cadeia lateral (Freitas, Costa, Brito, Vieira, Maia & Siqueira, 2009).

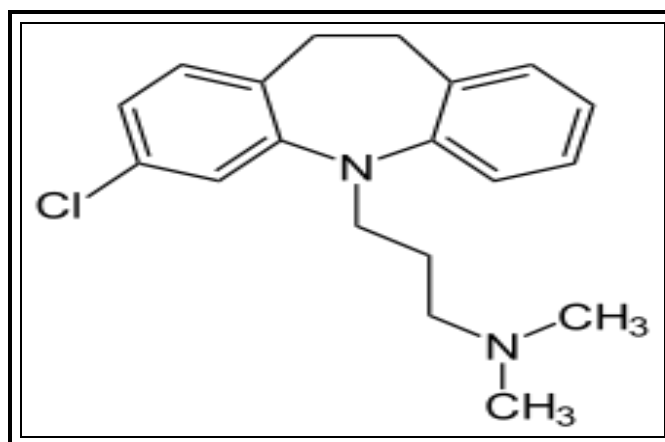


Figura 4- Estrutura química da Clomipramina.

Adaptado de <http://pt.wikipedia.org/wiki/Clomipramina>

Após a sua introdução na Suíça em 1966, Fernandez & Lopez Ibor observaram melhorias clínicas em 13 de 16 pacientes com “neurose obsessiva”, tratados com Clomipramina endovenosa durante 2 a 5 dias. Desde então, estudos abertos e mais de dez estudos controlados com grupo placebo consideram-na o “padrão-ouro” de eficácia antidepressiva e a preferida pelos Psiquiatras nas depressões graves. O estudo mais importante sobre a eficácia da Clomipramina envolveu 520 pacientes recrutados em 21 centros americanos. Dos 260 doentes que usaram a Clomipramina, cerca de 60% obtiveram uma redução da sintomatologia depressiva em média de 40%, em comparação com cerca de 4% do grupo placebo (Marques, 2001). Segundo Koran, Sallee & Pallanti (1997), que compararam num estudo duplo-cego a administração oral e endovenosa da Clomipramina, verificaram que os pacientes que receberam a medicação por via endovenosa tiveram uma resposta mais rápida. A Tabela 6 refere alguns dos efeitos secundários deste grupo de ADs, os quais são geralmente leves e transitórios, desaparecem com a continuidade do tratamento ou com a redução da dose, muitos deles os podem ser confundidos com a própria sintomatologia depressiva (Moreno et al., 1999).

Tabela 6- Efeitos secundários dos ADTs.

Efeitos anticolinérgicos	Boca seca, sudorese, constipação, visão turva, midríase, distúrbios da micção, raramente glaucoma e retenção urinária.
Efeitos cardiovasculares	Taquicardia sinusal, palpitações, hipotensão postural, alterações do segmento ST, achatamento da onda T, raramente distúrbios de condução (aumento do intervalo PR, aumento do complexo QRS, aumento do intervalo QT, Bloqueio aurículo-ventricular, “Torsade de Pointes” (TdP), principalmente em doentes com hipocaliémia).
Efeitos neurológicos	Tremores, sedação, cefaleia, mioclonia, parestesias, delírio, distúrbios da fala, fraqueza muscular, hipertonia muscular, raramente convulsões, ataraxia.
Efeitos psiquiátricos	Sonolência, fadiga, sensação de inquietação, aumento do apetite, confusão, desorientação, alucinações, estados de ansiedade.
Efeitos metabólicos e endócrinos	Aumento da secreção de prolactina, ganho de peso, distúrbios da libido e da potência, galactorreia, raramente Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SIHAD)
Reações cutâneas	Exantemas, urticária, dermatite esfoliativa e fotossensibilidade; ocorrem em 2% a 4% dos doentes nas duas primeiras semanas de tratamento.

---

---

Trato gastrointestinal	Náusea, vômito, distúrbios abdominais, diarreia, anorexia.
Efeitos hepáticos	Elevação do nível das transaminases, raramente hepatite com ou sem icterícia.

---

---

Adaptado de <http://www.portal.novartis.com.br/UPLOAD/lmgConteudos/1845.pdf> e de Moreno et al., 1999.

Contudo, esta ação aguda dos ADs no sistema de transmissão monoaminérgica, por si só, não explicava o atraso para o início da ação antidepressiva, observável clinicamente após duas semanas de tratamento. Estudos recentes das vias recetoras pós-sinápticas e de mensageiros secundários, assim como da expressão genética, podem desempenhar papel importante na elucidação das mudanças que ocorrem a longo prazo no funcionamento cerebral, resultante da utilização crônica de ADs (Moreno et al., 1999).

Embora o mecanismo de ação exato não tenha sido totalmente explicado, sabe-se que os ADTs promovem agudamente aumento na eficiência da transmissão monoaminérgica (e, possivelmente GABAérgica), envolvendo os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, através do aumento na concentração sináptica de NE e 5-HT, mediante o bloqueio de recaptura. Cronicamente os ADTs dessensibilizam os recetores  $\beta_1$ -adrenérgicos, 5-HT<sub>2</sub> serotoninérgicos, e provavelmente 5-HT<sub>1A</sub> no SNC. Sistemas de mensageiros secundários estão envolvidos nessas mudanças. O AMP cíclico, Ca, diacilglicerol e fosfolípidos, estimulam a fosforilação de quinases proteicas, possivelmente envolvidas na síntese de catecolaminas. Podem aumentar a ligação de proteína G a recetores, subsequentemente dessensibilizados, exercendo ação reguladora no recetor. As hormonas (como estradiol e progesterona) são substâncias também implicadas na alteração da sensibilidade ou no número de recetores pelos ADTs, interferindo na capacidade de ligação da Imipramina ao Hipotálamo (Moreno et al., 1999).

A ação antienurética do Hidroclorido de Imipramina não está estabelecida. Acredita-se, que esteja associada com o efeito anticolinérgico da Imipramina. O efeito antiobsessivo da Clomipramina talvez se correlacione com a inibição da recaptura de 5-HT, e consequente subsensibilização compensatória dos subtipos de recetores serotoninérgicos. No transtorno do pânico, os estudos sugerem dano no funcionamento do SNA, que causa libertação excessiva de NE do *locus ceruleus*. Pensa-se, que os ADTs diminuam a libertação do *locus ceruleus*, por regulação na função de recetores  $\alpha_2$  e  $\beta$ -adrenérgicos e no *turnover* de NA. A ação antinevrálgica dos ADTs, não está obrigatoriamente



relacionada com a melhoria da depressão. A analgesia pode ser mediada por mudanças na concentração de monoaminas, particularmente de 5-HT, além do efeito direto ou indireto dos ADTs nos sistemas opióides endógenos. Na úlcera péptica, os ADTs são eficazes na diminuição da dor e ajudam na cicatrização, devido a sua capacidade para bloquear recetores  $H_2$  nas células parietais, e pelo efeito sedativo e anticolinérgico. Na bulimia nervosa parece haver efeito independente da melhoria da depressão. O mecanismo de ação envolvido na incontinência urinária pode incluir atividade anticolinérgica, resultando no aumento da capacidade vesical, estimulação direta  $\beta$ -adrenérgica e atividade agonista  $\alpha$ -adrenérgica, resultando em aumento do tônus esfinteriano, e também por bloqueio de recaptção (Moreno et al., 1999).

Outras ações dos ADTs incluem o efeito anticolinérgico periférico e central, devido à elevada afinidade de ligação por recetores muscarínicos, o efeito sedativo pela forte afinidade de ligação por recetores histamina ( $H_1$ ) e a hipotensão ortostática devida ao bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico. Além disto, os ADTs são agentes antiarrítmicos da classe IA, que como a quinidina, em doses terapêuticas diminuem moderadamente a condução intraventricular e em doses elevadas podem causar bloqueio grave de condução e arritmias ventriculares (Moreno et al., 1999).

Os ADTs são bem absorvidos completamente pelo trato gastrointestinal, metabolizados em grande parte (55% a 80%) pelo efeito de primeira passagem, o pico plasmático é atingido mais depressa (1 a 3 horas) por aminas terciárias (como a Amitriptilina), do que por aminas secundárias (Desipramina e Nortriptilina), que levam de 4 a 8 horas para atingi-lo. São altamente lipofílicos, concentrando-se principalmente no miocárdio e em tecidos cerebrais, ligam-se a proteínas plasmáticas e sofrem metabolismo primariamente hepático. Muitos ADTs apresentam farmacocinética linear, isto é, mudanças na dose levam a alteração proporcional no nível plasmático. A vida média de eliminação varia (por exemplo, Imipramina de 4 a 34 horas, Amitriptilina de 10 a 46, Clomipramina de 17 a 37 e Nortriptilina de 13 a 88) e o estado de equilíbrio é atingido em cerca de 5 dias. A farmacocinética pode variar entre os sexos e a concentração pode diminuir antes da menstruação (Moreno et al., 1999). Os ADTs são metabolizados por duas vias principais: transformação do núcleo tricíclico e alteração da cadeia lateral alifática. A monodesmetilação das aminas terciárias resulta em metabolitos ativos, como a Desipramida e a Nortriptilina (Katzung, 2005).

Durante a gestação é possível utilizar ADTs, evitando-se preferencialmente no primeiro trimestre. Contudo, não há relatos de associação significativa entre ADTs e malformações congênitas descritos até ao momento, mesmo no primeiro trimestre. As mulheres lactantes podem tomar ADTs, preferencialmente Imipramina e Amitriptilina, mas também Nortriptilina e Clomipramina. A Maprotilina deve ser evitada pela sua semi-vida longa (Moreno et al., 1999).

Devido ao risco de toxicidade cardíaca com os ADTs, nos pacientes portadores de hipertireoidismo ou em tratamento concomitante com agentes tireoidianos, estes devem ser administrados com cuidado. Aos portadores de doenças hepáticas, recomenda-se monitorização periódica dos níveis das enzimas hepáticas. Assim como, em pacientes com bloqueio de ramo preexistente, apresentando-se na forma de bloqueio aurículo-ventricular (AV) de alto grau que sejam portadores de *pacemaker*, se não for portador de *pacemaker* os ADTs devem ser contraindicados (Deitos, Copette, Pasqualotto, Segat, Santos & Guillande, s.d.).

Em suma, ocorre bloqueio da passagem de neurotransmissores para o neurónio pré-sináptico (recaptação), aumentando assim a disponibilidade destes neurotransmissores na fenda sináptica, o que potencializa seus efeitos e antagoniza os sintomas da depressão (Figura 4). Esse bloqueio pode ser reversível ou irreversível.

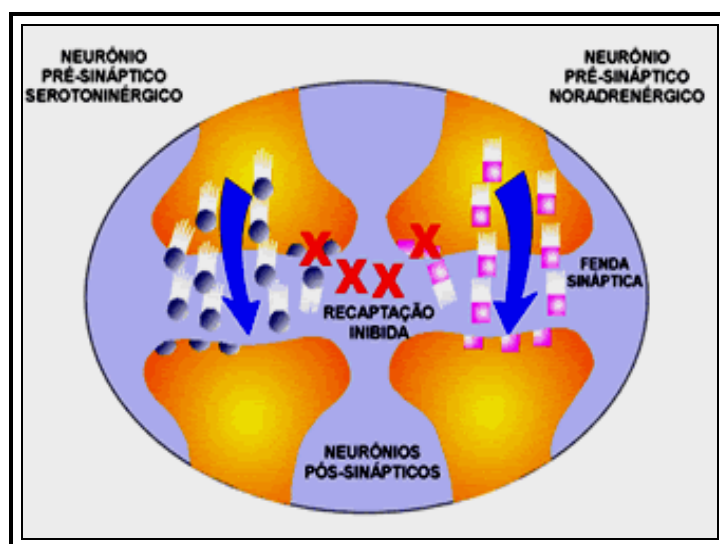


Figura 5- Mecanismo de ação do antidepressivo na sinapse dos três neurotransmissores citados.

Adaptado de <http://amigonerd.net/images/26342b.gif>

## 2.2. Efeitos cardiovasculares

Os efeitos cardiovasculares dos ADs têm sido extensamente estudados. É comum, em pacientes psiquiátricos a presença de vários fatores de risco, nomeadamente o tabagismo, o sedentarismo, a obesidade e o abuso de substâncias. Torna-se assim, necessário considerar os seus efeitos cardiovasculares após a prescrição de antipsicóticos e de ADs, já que os efeitos cardíacos das benzodiazepinas e dos outros psicotrópicos são insignificantes quando comparados (O'Brien & Oyeboode, 2003). No caso dos ADTs, normalmente são raros, exceto em casos de *overdose* (Deitos et al., s.d.). Um estudo de coorte prospetivo de grande relevância, avaliou a associação entre uso de ADs e o risco de DCV, conduzido por pesquisadores da University College London, sugeriu que os ADTs estão associados a um aumento de 35% de risco para DCVs, o que não é explicado pela doença psiquiátrica preexistente. Segundo os pesquisadores, 729 (4,9%) dos 14784 participantes do estudo relataram utilizar medicamentos ADs, sendo 2,2% (tricíclicos), 2% (ISRS) e 0,7% declararam utilizar outros tipos de ADs. Num período de quase 8 anos de acompanhamento, ocorreram 1434 eventos cardiovasculares e destes 26,2% foram fatais (Hamer, Batty, Seldenrijk & Kivimaki, 2011). O famoso “Nurse study” demonstrou que as mulheres sem história conhecida de DCV, que usam ADs têm maior incidência de morte súbita cardíaca e um ligeiro aumento de DCVs fatais (Whang, Kubzansky, Kawachi, Rexrode, Kroenke, Glynn & Albert, 2009). Os ADTs podem produzir alterações na condução cardíaca, na contratilidade, na frequência, no ritmo e na pressão arterial ortostática. A indução da hipotensão ortostática<sup>3</sup>, é um dos efeitos mais preocupantes e mais frequentes, que surge em cerca de 25% a 50% dos pacientes psiquiátricos, especialmente em idosos (Telles-Correia et al., 2009), os quais são suscetíveis a quedas que podem precipitar num eventual EAM (Cordás, 2007; Telles-Correia et al., 2009) ou AVC (Cordás, 2007). A maioria das vezes a hipotensão ortostática é transitória, e raramente resulta em síncope que só ocorre quando o SNA está incapacitado, resultado da falha de mecanismos vasoconstritores reflexos e compensatórios (Cardiac Adverse Effects of Psychotropic Medication in Schizophrenia, 2010). Esta hipotensão ortostática é mais evidente nos pacientes com distúrbios de condução (especialmente com bloqueio de ramo direito) e

---

<sup>3</sup> A hipotensão ortostática é caracterizada pela diminuição da pressão sistólica ( $\geq 20$  mmHg), ou diminuição da pressão arterial sistólica ( $< 90$  mmHg).

com Insuficiência Cardíaca. Quedas superiores a 30 mmHg na Pressão Arterial Sistólica (PAS) e superiores a 20 mmHg na Pressão Arterial Diastólica (PAD) com o uso da Clomipramina, estão relatadas na literatura. Problema este, que se tende a agravar em pacientes diabéticos ou com Insuficiência Cardíaca Congestiva (Cordás, 2007).

Como anteriormente foi referido, os ADTs apresentam atividade antiarrítmica tipo IA semelhante à procainamida e à quinidina, afetando o fluxo de Sódio (Na) nas fibras de Purkinje e reduzindo a velocidade de condução intraventricular (Scalco, 2002; Telles-Correia et al., 2007), manifestadas clinicamente por bloqueios de ramo, bloqueios na condução AV (Costa & Gonçalves, s.d.), aumento do intervalo PQ (corresponde ao tempo de condução AV (O'Brien & Oyebode, 2003)) e aumento do complexo QRS (corresponde ao tempo de condução do nó AV através do feixe de His, seus ramos, fibras de Purkinje e do miocárdio ventricular) (O'Brien & Oyebode, 2003; Scalco, 2002). Outros efeitos cardiovasculares dos ADs são o atraso da repolarização ventricular, e consequente aumento do intervalo QTc (Wenzel-Seifert, Wittmann & Haen, 2011), a diminuição da amplitude da onda T e a produção de arritmias, ventriculares e supraventriculares. As alterações no ECG expressam-se aproximadamente em 20% dos pacientes medicados com ADTs (Costa & Gonçalves, s.d.).

Os ADTs causam aumento da FC em repouso (Scalco, 2002; Telles-Correia et al., 2007) em média de nove batimentos por minuto, devido provavelmente ao bloqueio dos recetores colinérgicos e muscarínicos presentes no nó sinusal (Brooks, 2010), ação esta normalmente sem significado clínico (Scalco, 2002). O bloqueio desses recetores leva à inibição da atividade parassimpática e à taquicardia. A diminuição da atividade parassimpática leva à elevação do ritmo cardíaco e à diminuição na variabilidade do ritmo cardíaco. Esta última, pode predizer morte súbita até mesmo em indivíduos relativamente saudáveis, sem histórico prévio de DCVs (Brooks, 2010). Em situações específicas, como a presença de cardiomiopatias devido ao aumento do consumo de oxigénio e do fluxo sanguíneo, pode desencadear isquemia do miocárdio (Scalco, 2002).

O complexo QRS é caracterizado pela despolarização das células ventriculares, resultado de um rápido aumento do fluxo de iões Na para o interior da célula, através dos canais de Na seletivos, o que determina o declive da fase 0 e a amplitude do PA (Madias,

2008). Os ADTs bloqueiam este canal, ocorrendo uma lenta despolarização, e consequente aumento do complexo QRS e do intervalo QTc. O aumento do intervalo QT, com os ADTs é resultado da alteração do complexo QRS e não está relacionado com o atraso da repolarização (do fim da onda S para o fim da T) (Glassman & Bigger, 2001). O complexo QRS é subdividido em dois intervalos que podem ser medidos eletrocardiograficamente. O primeiro intervalo (normalmente 50-120 ms), reflete o período de tempo necessário para que o impulso atravessasse o nó AV, e o segundo (normalmente 35-55 ms) é o tempo necessário para percorrer o feixe de His, os seus ramos e as fibras Purkinje. Os ADTs atrasam a condução cardíaca, principalmente aumentando a segunda parte do complexo QRS sem afetar significativamente a primeira parte. Efeito esse dosedependente, ocorre tanto em doses terapêuticas como tóxicas, particularmente com a Amitriptilina, Imipramina e Nortriptilina, mas não com a Doxepina (O'Brien & Oyebode, 2003).

O intervalo QT é tempo necessário para despolarização e repolarização dos ventrículos. Porque o intervalo QT diminui com o aumento da FC, geralmente é corrigido para a frequência cardíaca, denominando-se de QTc (Glassman & Bigger, 2001). Os ADTs estão geralmente mais associados ao aumento do QTc, do que os Inibidores da Recaptação da Serotonina (O'Brien & Oyebode, 2003). O prolongamento do intervalo QT pode advir não só da diminuição da corrente de repolarização levada a cabo pelos canais de potássio, como também de um aumento das correntes de despolarização (aumento da entrada de Ca ou Na) ou de ambas. Assim, o efeito dos psicotrópicos vai depender do equilíbrio entre a inibição das várias correntes de entrada *versus* a inibição das correntes de saída (Carreiro, Martins & Carvalho, 2006). Em pessoas normais, a duração média do intervalo QTc é aproximadamente 400 ms. O limite superior do normal é 460 ms para as mulheres e 450 ms para homens. Intervalos de QTc superiores a 500 ms são considerados um importante fator de risco, para o desenvolvimento de TdP (Wenzel-Seifert et al., 2011).

Alguns ADs como a Imipramina, Nortriptilina, Amitriptilina, Desipramina, Maprotilina e Doxepina, podem atrasar a repolarização ventricular, exibindo um aumento significativo do intervalo QTc. Estudos clínicos, têm revelado um ligeiro aumento do intervalo QTc com o uso de Clomipramina, Mirtazapina, Trazodone, principalmente nos casos de *overdose*, com o último fármaco (Wenzel-Seifert et al., 2011).

Para a compreensão das possíveis alterações induzidas por ADTs, é importante o conhecimento das diferentes fases do PA cardíaco. A Figura 6 mostra a relação entre as diferentes fases do PA e o ECG. A Fase 0 do PA é a fase da despolarização rápida, caracteriza-se pelo rápido influxo de iões de Na para célula, evidenciando um feedback positivo, o permite que mais canais de INa se abram e o Na entre na célula rapidamente, despolarizando assim, a célula a um ponto que ultrapassa o potencial de membrana (20-30mV). A Fase 1 é a fase de repolarização rápida, caracteriza-se pela saída de iões de potássio para o exterior da célula e pela diminuição do potencial de membrana para perto dos 0mV. A corrente transitória para fora ( $I_{to}$ ), responsável pela rápida repolarização precoce é ativada nesta fase. A Fase 2 é denominada de platô. O potencial nesta fase, deriva da competição entre as correntes exteriores de efluxo de potássio e afluxo de cloreto e de correntes de entrada L-type dos canais de cálcio ( $I_{Ca-L}$ ). No fim da fase 2, a entrada de Ca é atrasada e o Ca é removido da célula pela bomba permutadora Na/Ca. As duas correntes de potássio, importantes na repolarização ventricular, são as correntes de potássio retificação retardada, de ativação rápida ( $I_{Kr}$ ) e de ativação lenta ( $I_{Ks}$ ). A Fase 3 é a fase rápida da repolarização final e é determinada pela competição entre o tempo da desativação dos canais  $I_{Ca-L}$  *versus* canais  $I_{Kr}$  e  $I_{Ks}$ . A Fase 4 é caracterizada pelo potencial de membrana em repouso de cerca de -85 a -95mV e pela entrada de correntes de potássio retificação para dentro ( $I_{KI}$ ) (Konstantopoulou et al., 2013). A  $I_{KI}$  é principal responsável pela repolarização final rápida e pela manutenção do potencial de repouso (Costa & Gonçalves, s.d.).

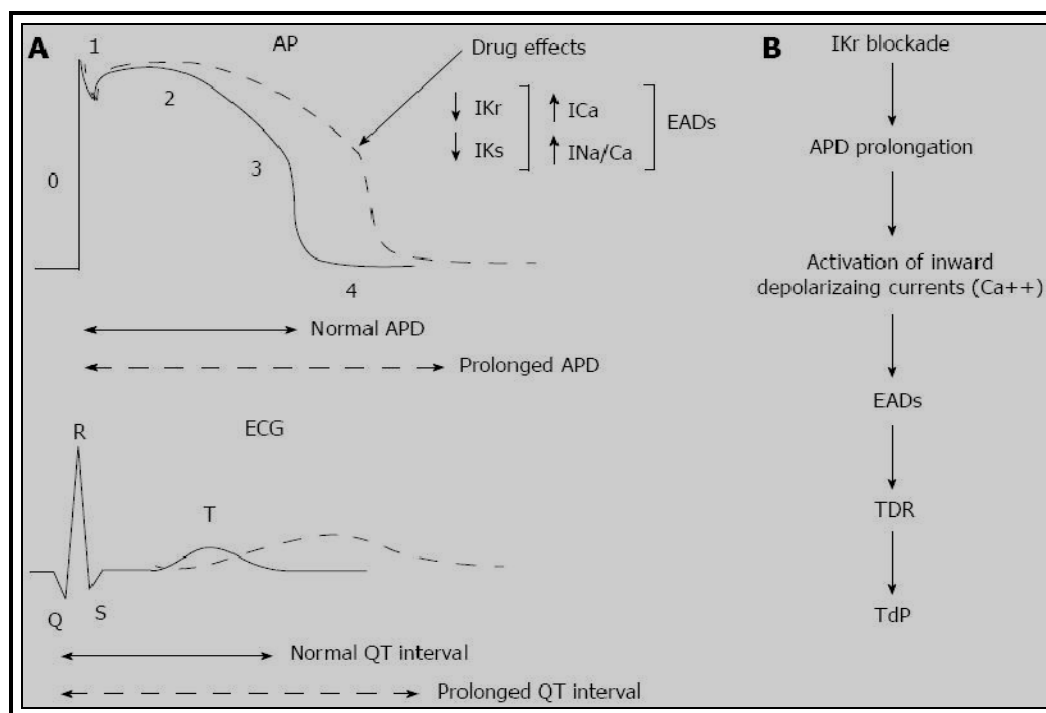


Figura 6- Relação entre as fases do potencial de ação e o eletrocardiograma.

A: O bloqueio de correntes ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ) do exterior da célula, durante a fase 2 e 3, leva ao prolongamento do PA e ao aumento do intervalo QT. A ativação das correntes ( $I_{Ca}$ ,  $I_{Na/Ca}$ ) do interior da célula pode dar origem a pós-despolarizações precoces (EADs) e TdP. B: O prolongamento do PA, causado pelo bloqueio do  $I_{Kr}$  não é o único determinante para TdP. Dispersão transmural de repolarização (TDR) é necessária para formar uma zona de refratariedade funcional no miocárdio médio, que é provavelmente a base da reentrada que é sustentada pela TdP.

Adaptado de Konstantopoulou et al., 2013.

Sabe-se que, os ADTs atuam primariamente a nível dos canais de Na (propriedade quinidina-like dos tricíclicos), e secundariamente nos de Ca e de potássio. O mecanismo mais descrito na literatura prende-se com a inibição dos canais de potássio. Alguns artigos afirmam mesmo que todos os fármacos que causam TdP bloqueiam os canais de potássio (Carreiro et al., 2006). Tais correntes, direcionam-se ao meio externo e postergam a repolarização. Geralmente, fármacos que prolongam o intervalo QT apresentam efeitos eletrofisiológicos diretos, sobre a corrente  $I_{Kr}$  que é codificada pelo HERG (Konstantopoulou et al., 2013). A  $I_{Kr}$  representa um papel importante na repolarização dos miócitos e nos batimentos cardíacos, e é alvo da maioria dos fármacos que aumentam o intervalo QT, e que estão associados à ocorrência de taquicardia ventricular polimórfica (Costa & Gonçalves, s.d.). O aumento de  $I_{Ca}$  ou da corrente  $I_{Na}$

tardia pode também prolongar o PA. Muitos fármacos agem em vários canais iônicos ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ , INA, ICA), levando a uma mudança na morfologia do PA. Como ilustrado na Figura 6, o bloqueio do  $I_{Kr}$  e/ou  $I_{Ks}$  leva ao atraso da repolarização, fase 3 do PA (traduzindo-se, no prolongamento do intervalo QT). Estes fenómenos são rapidamente induzidos nas células M do miocárdio médio ventricular. Comparadas as células subendocárdica ou subepicárdicas com as células M, apresentam um PA mais evidente. Esta característica das células M é devido a redução das correntes repolarizantes durante as fases 2 e 3, secundária a menos  $I_{Ks}$  e mais INA tardio e Ina/Ca, em comparação com as células do epicárdio e endocárdio. Fármacos que bloqueiam o  $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$  ou aumentam ICa-L ou INA tardio, geralmente produzem maior prolongamento do PA das células M, do que das células do epicárdio ou endocárdio. A ativação de correntes internas despolarizantes (provavelmente L-type ICa ou bomba permutadora INa/Ca), pode dar origem às pós-despolarizações (EADS), que aparecem como oscilações despolarizantes na voltagem da membrana durante as fases 2 e 3 do PA. A Fase 2 pode ser interrompida devido ao aumento de abertura de L-type ICa, enquanto na fase 3 as interrupções são facilitadas pela bomba permutadora INa/Ca, que troca 3 iões de Na por 1 ião de Ca. As EADS que atingem a voltagem limite, causam extrassístoles ventriculares (Konstantopoulou et al., 2013).

A Fase 3 corresponde a repolarização ventricular é caracterizada no ECG como a onda T. O risco de TdP aumenta quando o intervalo QTc e  $T_{peak-end}$  aumentam após o consumo de fármacos, em vez do intervalo  $T_{peak-end}$  diminuir conforme aumenta o intervalo QT. Se um impulso chega ao ventrículo prematuramente, pode provocar uma pós-despolarização (EAD) (Figura 7), que pode desencadear uma taquiarritmia. O risco acrescido para as EADS, pode ser devido a anormalidades de eletrólitos (por exemplo, hipocalemia ou hipomagnesemia) ou bloqueio de canais de iões, resultando em múltiplas EADS (mecanismo proposto para a TdP) ou anemia falciforme (O'Brien & Oyebode, 2003).



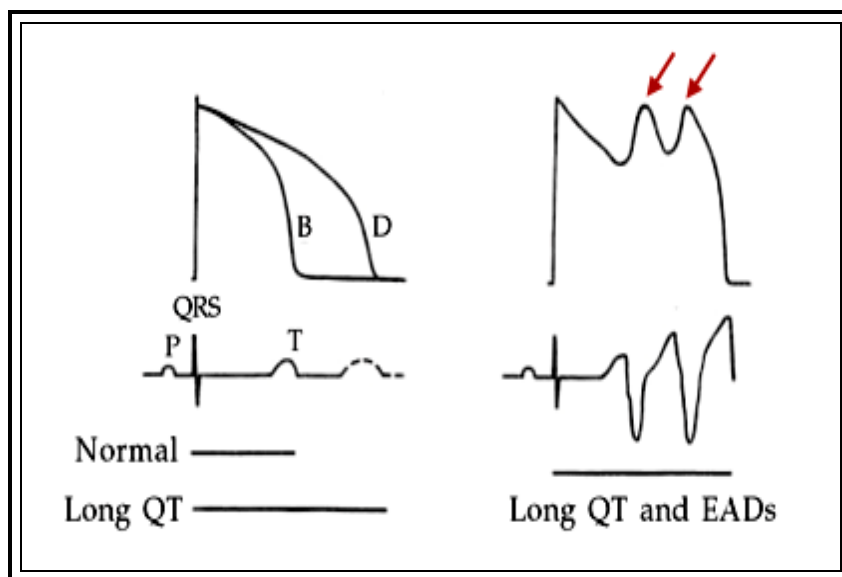


Figura 7- Representação esquemática do prolongamento do intervalo QT, devido ao bloqueio do  $I_{Kr}$ , depois da exposição ao fármaco.

O aumento do intervalo QT induz duas EADS no PA (setas), dando assim origem a TdP (traço inferior). Antes (B) e depois (D).

Adaptado de O'Brien & Oyebode, 2003.

Muitos neurolépticos e ADTs bloqueiam o HERG (bloqueio esse, que parece ser maior com os antipsicóticos), e potencialmente medeiam alterações da repolarização associadas ao risco de TdP. A relação entre os ADTs e o QT é mais complexa, pois se houver bloqueio do HERG, e concomitantemente bloqueio dos canais de Ca, o PA é encurtado, razão pela qual alguns fármacos que bloqueiam o HERG não causam aumento do PA. Desta forma, o bloqueio combinado dos canais de potássio e Ca, reduz o risco pro-arrítmico associado ao aumento do intervalo QT. A associação do aumento do intervalo QT com o risco de morte é superior em alguns antipsicóticos, quando comparado com os ADTs. Salienta-se, que as arritmias podem desenvolver-se através de outras vias, como a aceleração ou supressão da condução no nódulo AV. Portanto, a segurança do fármaco não pode ser avaliada apenas com base no efeito sobre o intervalo QT (Carreiro et al., 2006).

Os ADTs estão associados ao risco de morte súbita em casos de *overdose* e arritmia por aumento do intervalo QTc, aumento do risco de morte em indivíduos com doença cardíaca isquémica e EAM (Carreiro et al., 2006). A cardiotoxicidade e a mortalidade por *overdose* de ADTs, está documentada na literatura (O'Brien & Oyebode, 2003). É uma situação clínica grave, marcada por manifestações neurológicas e cardiovasculares,

principalmente com risco de convulsões e arritmias cardíacas. A maior parte dos pacientes apresenta somente sedação e efeitos anticolinérgicos, que se recuperam com cuidados de suporte, porém alguns pacientes podem manifestar risco de morte (Miranda et al., 2010).

O risco de Morte Súbita Cardíaca parece ser dosedependente, com doses superiores a 100 mg de Amitriptilina ou equivalentes (doses menores, sem evidência de risco) (Carreiro et al., 2006). A TdP devido ao aumento do intervalo QTc é geralmente autolimitada, normalmente manifesta-se em convulsões, tonturas e síncope (Wenzel-Seifert et al., 2011) e podem resultar em fibrilhação ventricular e morte súbita (Carreiro et al., 2006). Em regra, o aumento intervalo QTc e a TdP ocorre somente na presença de múltiplos fatores de risco, tais como a idade superior a 65 anos, história de DCV preexistente, bradicardia, sexo feminino, hipocalemia, hipomagnesemia, sobredosagem ou na presença de administração simultânea de outros fármacos que atrasam repolarização ou interferem com o metabolismo dos ADTs (Wenzel-Seifert et al., 2011).

As principais alterações eletrocardiográficas encontradas na intoxicação aguda por ADTs são: taquicardia sinusal, aumento do intervalo PR, aumento do intervalo QT, aumento da duração do complexo QRS, desvio de 40ms do complexo QRS para a direita no plano frontal, aumento da amplitude da onda R em aVR, padrão eletrocardiográfico *Brugada-like*, bloqueios aurículo-ventriculares, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares como extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilhação ventricular e até mesmo atividade elétrica sem pulso (Miranda et al., 2010).

A toxicidade cardíaca surge através do bloqueio do íão Na, conhecida como ação antiarrítmica do tipo 1. Este bloqueio reduz no início do PA a corrente despolarizante para dentro da célula de Na, levando a atraso na condução, bradicardia, bloqueio AV, bloqueio de ramo e taquicardia ventricular monomórfica (O'Brien & Oyebode, 2003).

A FC acima de 100bpm é uma alteração muito frequente, nas salas de urgência. Comprovou-se através de um grupo de pacientes com suspeita de intoxicação, que a FC foi maior naqueles com dosagem toxicológica para ADTs positiva, em relação com aqueles com dosagem negativa ( $p < 0,05$ ). Os principais mecanismos responsáveis por essa taquicardia, são o efeito anticolinérgico e a inibição da recaptação da NA pelos ADTs (Miranda et al., 2010).

O Desvio de 40ms do complexo QRS para a direita no plano frontal, foi descrito pela primeira vez, em 1986 em pacientes com intoxicação de ADTs. Estes apresentam um desvio para direita de 40 ms do complexo QRS no plano frontal ( $195\pm 51^\circ$ ), em relação aos indivíduos do grupo de controlo ( $54\pm 64^\circ$ ;  $p<0,001$ ). Este desvio pode ser facilmente avaliado no ECG, através das ondas S profundas em  $D_I$  e da onda R proeminentes em aVR, na ausência de bloqueio de ramo direito. A presença de um desvio de 40ms do complexo QRS para a direita no plano frontal, para identificação dos pacientes intoxicados por ADTs, apresentou uma sensibilidade de 83% e especificidade de 63%. Através da curva ROC comprovou-se que é melhor indicador, do que o aumento do complexo QRS, para a identificação destes pacientes ( $p<0,05$ ). Embora, não tenha sido encontrada correlação entre o grau do desvio de 40ms do complexo QRS para a direita e a concentração plasmática de ADTs ( $r=0,04$ ) (Miranda et al., 2010).

Na presença de convulsões ou de arritmias, após ingestão de ADTs observa-se ondas R em aVR maiores, do que nos pacientes sem estas complicações (4,4mm *versus* 1,8mm,  $p<0,001$ ), assim como a relação entre a amplitude das ondas R e S em aVR (R/S), também é maior. (1,4mm *versus* 0,5mm,  $p<0,001$ ) (Miranda et al., 2010).

O aumento do complexo QRS ( $>100$ ms) é outro parâmetro frequente. Após o estudo de 49 pacientes com intoxicação por ADTs, não foi observada nenhuma complicação neurológica ou arritmica no grupo com duração do QRS inferior a 100ms, porém foi verificado incidência de crises convulsivas (34%) e de arritmias (14%), naqueles com duração do QRS superior a 100ms. As convulsões ocorrem em pacientes com duração do QRS superior a 100ms ( $p<0,05$ ), mas as arritmias só ocorrem naqueles com duração do QRS superior a 160ms ( $p<0,0005$ ) (Miranda et al., 2010).

O aumento do intervalo QT é uma alteração eletrocardiográfica frequente, nestes pacientes. Pacientes com intoxicação por ADTs, confirmados através de dosagem sanguínea, apresentam maiores valores do intervalo QT ( $449\pm 38$ ms), do que pacientes suspeitos de intoxicação, na qual a dosagem de ADTs foi negativa ( $418\pm 36$ ms,  $p<0,05$ ). O aumento do intervalo QT ocorre provavelmente devido a inibição dos canais de potássio. Poucos estudos avaliaram o impacto prognóstico do intervalo QT nesta situação, onde o aumento do intervalo QTc acima de 430ms parece aumentar o risco de arritmias ventriculares. Apesar de ser relativamente frequente o aumento do intervalo QT, a ocorrência de taquicardia ventricular polimórfica associada não é tão usual. Uma

possível explicação para este facto, seria que a bradicardia é um importante gatilho para o desencadeamento desta arritmia nos pacientes com aumento do intervalo QT. No entanto, nos pacientes com intoxicação aguda por ADTs, geralmente observa-se taquicardia secundária ao efeito anticolinérgico do mesmo (Miranda et al., 2010).

A doença de Brugada descrita pela primeira vez em 1992, é uma síndrome genética caracterizada por morte súbita devido a arritmias ventriculares, em pacientes com coração estruturalmente normal, que apresentam um padrão eletrocardiográfico característico de bloqueio de ramo direito associado a supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas ( $V_1$ - $V_3$ ). Esta doença está associada à mutação no gene *SCN5A* que codifica a subunidade alfa dos canais rápido de Na da membrana celular (O'Brien & Oyeboode, 2003). Os pacientes com intoxicação por ADTs podem desenvolver um padrão eletrocardiográfico semelhante ao descrito nesta síndrome genética, com o distúrbio de condução pelo ramo direito associado ao supradesnivelamento do segmento ST nas derivações precordiais direitas, isso provavelmente ocasionado pelo bloqueio dos canais rápido de Na, causado pelo fármaco. O padrão *Brugada-like* parece ser pouco frequente na intoxicação por ADTs (2,3%). A mortalidade parece não ser diferente entre o grupo que desenvolveu esta alteração no ECG, em relação ao grupo que não desenvolveu ( $p=0,39$ ). A presença deste padrão eletrocardiográfico aumenta o risco de complicações, como convulsões e hipotensão, mas contraditoriamente ao esperado, não há associação com o desenvolvimento de arritmias ventriculares. Pacientes com o padrão *Brugada-like* apresentaram níveis séricos de ADTs mais elevados, em comparação com os indivíduos sem esta alteração ( $p=0,004$ ), e geralmente esses desaparece quando a concentração plasmática de ADTs cai abaixo de  $1\mu\text{moles/L}$ . A ação deste grupo a nível celular do miócito, causa um bloqueio dos canais rápidos de Na (efeito *quinidina-like*). Mecanismo este, responsável pela maior parte das alterações eletrocardiográficas. O bloqueio da  $I_{Kr}$  da membrana celular, também pode ter um papel secundário no desencadeamento destas alterações eletrocardiográficas (Miranda et al., 2010).

Bradicardia e bloqueios aurículo-ventriculares são raramente observados. Este facto ocorre principalmente devido à ação anticolinérgica do fármaco, sendo muito mais frequente a presença de taquicardia, nesta situação. Entretanto, os ADTs ao bloquear os canais de Na, podem afetar o funcionamento das células cardíacas, encontradas principalmente no nódulo sinusal e nódulo AV, causando bradicardia e bloqueios

aurículo-ventriculares. Estas alterações do ritmo cardíaco, são apenas observadas em casos de intoxicações graves, nas quais o bloqueio dos canais de Na é tão profundo que supera a sua ação anticolinérgica, e deste modo a taquicardia não ocorre. A presença de bradiarritmias é um marcador de evolução desfavorável e de risco iminente de paragem cardiorrespiratória (Miranda et al., 2010).

Os fármacos que bloqueiam os canais de Na, podem causar alterações das propriedades eletrofisiológicas do tecido cardíaco, levando a uma diminuição na condução intraventricular, parte esta fundamental para o estabelecimento dos circuitos de reentrada. Este mecanismo eletrofisiológico pode gerar diversas arritmias cardíacas, desde frequentes extrassístoles ventriculares até taquicardias ventriculares sustentadas, que podem posteriormente degenerar em fibrilhação ventricular. Estas arritmias ventriculares graves podem ocorrer em 14% destes pacientes, e caracteriza uma das principais complicações associadas a este tipo de intoxicação, pois quando não identificadas e tratadas imediatamente, podem levar a uma paragem cardiorrespiratória (Miranda et al., 2010).

A ocorrência de arritmias supraventriculares, também é relatada nestas situações. Muitas destas arritmias são conduzidas com aberrância, dificultando assim o diagnóstico diferencial com as arritmias ventriculares (Miranda et al., 2010).

A alcalinização plasmática através da infusão endovenosa de bicarbonato de sódio é o tratamento de escolha, nestes casos. Um dos mecanismos propostos é que a alcalinização plasmática desviaria o equilíbrio do fármaco para a sua forma ligada a albumina, diminuindo a forma livre da mesma, que é responsável pela sua cardiotoxicidade. Outro possível mecanismo seria o fornecimento elevado de Na, através do bicarbonato de sódio, diminuindo a intensidade do rápido bloqueio dos canais de Na pelo fármaco (Miranda et al., 2010).

## **PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL**

---

## I – Conceptualização do Estudo

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse em se focalizar em meios não-invasivos, para identificar pacientes com alto risco de desenvolver arritmias ventriculares malignas e morte súbita. Tem-se tentado, através do eletrocardiograma convencional de 12 derivações, definir parâmetros que possam, predizer esses tipos de eventos fatais.

Devido ao aumento exponencial do número de doentes psiquiátricos, o uso de ADs disparou em todo o mundo, na última década, segundo dados da OCDE, Portugal apresenta um dos maiores aumentos ao nível do consumo de ADs da Europa (Costa, 2010).

Devido às características gerais dos ADTs, estes têm sido alvo de especulação sobre a sua cardiotoxicidade e sobre os seus efeitos secundários, sobretudo em casos de sobredosagem (O'Brien & Oyebode, 2003).

Podem produzir alterações na condução cardíaca (aumento dos intervalos PQ e QRS), alterações da repolarização ventricular (aumento do intervalo QTc), na contratilidade, na frequência, no ritmo e na pressão arterial ortostática (Telles-Correia et al., 2009). Pensa-se que, aproximadamente 20% dos pacientes medicados com ADTs expressam alterações no ECG (Costa & Gonçalves, s.d.).

Como pudemos constatar através da revisão da literatura, os resultados dos diversos estudos em relação as alterações electrocardiográficas, são frequentemente ambíguos. Foi com base na constatação da escassez de estudos sobre a variabilidade dos diferentes intervalos do eletrocardiograma e da inexistência estudos desenvolvidos no contexto da heterogeneidade da dispersão da repolarização, em contexto psiquiátrico, aquando da administração de ADs, nomeadamente da Clomipramina endovenosa (“padrão-ouro” de eficácia antidepressiva e preferidos pelos Psiquiatras nas depressões graves e nos pacientes hospitalizados) e da consciência da grande importância do seu conhecimento para a saúde pública, que se propôs realizar este estudo.

Foi efetuado um estudo do tipo observacional, longitudinal, prospetivo, tendo como base a população referenciada para o CHEDV- Hospital de São João da Madeira, Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria e submetida a tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa. Os dados obtidos são relativos ao período entre o dia

11 de Março e 9 de Setembro de 2013. O presente estudo, visa comparar as alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa, em mulheres. A amostra é do tipo não-probabilística e a técnica utilizada para a sua seleção foi por conveniência.



## II – Material e Métodos

### 1. Amostra

Em relação à população inicial deste estudo, é constituída por 65 indivíduos que foram referenciados para o CHEDV- Hospital de São João da Madeira, Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria e submetidos a tratamento psicofarmacológico com Diazepam endovenoso ou Clomipramina endovenosa, destes foram incluídos no estudo 30 indivíduos do sexo feminino. Os restantes indivíduos foram excluídos do estudo, porque não cumpriram os critérios de inclusão. Esta recolha foi realizada entre o dia 11 de Março e 9 de Setembro de 2013.

Os critérios de inclusão englobaram todos os indivíduos com diagnóstico de Perturbações Depressivas internados no Hospital de Dia submetidos a tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa (6 Ampolas), que outorga por escrito de consentimento informado para participar no estudo. No entanto, excluíram-se todos que foram submetidos a tratamento psicofarmacológico com Diazepam e Clomipramina (4 ampolas) e os indivíduos do sexo masculino.

### 2. Procedimento geral

A realização desta dissertação de Mestrado passou por duas fases. Na primeira fase, foram recolhidos todos os dados considerados indispensáveis para a concretização estudo. E na segunda fase, foi realizada a revisão da literatura e o tratamento estatístico dos dados.

Inicialmente, procedeu-se ao envio dos pedidos de autorização ao Presidente da Comissão de Ética do CHEDV-Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E., ao Diretor do CHEDV-Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E. e à Diretora do Serviço de Psiquiatria do CHEDV-Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E. Após a aprovação, procedeu-se à recolha dos dados. Todos os participantes leram e assinaram o consentimento informado, tendo sido respeitados todos os princípios da declaração de Helsínquia.

Na entrevista inicial, foi apresentado o estudo pelo médico assistente, sendo feita uma descrição sumária dos procedimentos do estudo, finda a qual, foi solicitado o Consentimento Informado (em anexo) do participante. A informação referente à história clínica, foi recolhida a partir de dados constantes no processo e pela disponibilização de formulário padronizado (em anexo). A técnica de recolha de dados foi o inquérito de caráter intensivo, com questões fechadas. Este último, foi aplicado pela autora do projeto de forma verbal a cada um dos elementos constituintes da amostra, em três momentos: aquando da entrevista inicial, na data do início da perfusão e no 9º dia após o início da perfusão. Cada um dos elementos integrantes da amostra não teve de preencher qualquer dado, apenas de responder às questões que lhe eram colocadas. O inquérito serve somente para registo da informação.

Foi realizado dois ECGs (Eletrocardiogramas) simples de 12 derivações, um deles no início e outro no pico máximo (9º dia do tratamento), em todos os pacientes que foram admitidos CHEDV- Hospital de São João da Madeira, Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria para Perfusão com Clomipramina (6 Ampolas). O ECG foi realizado sempre com o paciente em decúbito dorsal, em repouso, a uma velocidade de 25 mm/s e voltagem de 10 mm/mV. Para a aquisição do ECG foi utilizado o eletrocardiógrafo Cardiette ar600.

As variáveis recolhidas sobre a amostra permitiu a caracterização geral da amostra, através das variáveis antropométricas (Idade, Peso, Altura e Índice de Massa Corporal (IMC)), das sociodemográficas (Sexo, IMC por classes, Estado civil, Habilitações literárias e Situação profissional), e das relacionadas com os fatores de risco (Hábitos tabágicos, Sedentarismo, Hábito de consumo de bebidas alcoólicas, HTA, Dislipidemia, Diabetes *mellitus*, Problemas de tiróide, História de DCV e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)). Para além destas foram recolhidas, variáveis relacionadas com parâmetros eletrocardiográficos (FC, Intervalo PQ, Complexo QRS, Dispersão QT, Dispersão QTc, Intervalos QT, QTc,  $QT_{peak}$ ,  $jT$ ,  $jT_{peak}$  e  $T_{peak-end}$ ) e as relacionadas com parâmetros tensionais (PAS e PAD).

Para avaliação do IMC, definido como a razão do peso corporal em quilogramas pela altura expressa em metros elevada ao quadrado, utilizou se o índice de Quetelet ( $IMC = Kg/m^2$ ) (Anjos, 1992). O IMC foi dividido em 3 classes baseadas na classificação da OMS: IMC inferior a  $25 Kg/m^2$  foi considerado como “Normal”, entre 25 e  $30 Kg/m^2$

como “Excesso de peso” e o igual ou superior a  $30 \text{ Kg/m}^2$  – como “Obesidade” (James, Leach, Kalamara & Shayeghi, 2001).

O Estado civil foi dividido em quatro categorias (Solteiro(a), Casado(a), Divorciado(a) e Viúvo(a)), assim como as habilitações literárias (< à 4ª classe, 4ª classe, 9º ano e 12ºano) e a situação profissional (Empregado(a), Desempregado(a), Reformado(a) e Outra (ex: Doméstica).

As variáveis relacionadas com os fatores de risco, foram recolhidas tendo em conta a resposta do doente. Considerando só como sim, os indivíduos com terapêutica farmacológica para a HTA, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo II e para problemas de tiróide. As participantes da amostra só foram consideradas como sedentárias, as que não referiram praticar exercício físico de forma regular, pelo menos 3 vezes por semana. Relativamente à história de DCV, foi averiguado se já teve ou tem qualquer tipo de doença cardiovascular, nomeadamente doença cardíaca isquémica (EAM, angina estável, angina instável), doença valvular, doença vascular periférica, doença cardíaca congénita ou AVC.

A medição da PAS e da PAD foi realizada na posição de sentado, no membro superior esquerdo em três momentos: no 1º dia antes do tratamento, no 9º dia após o tratamento e no 15º dia (fim do tratamento), respeitando todas as regras de uma medição correta (Mancia, DeBacker, Dominiczak, Cifkova, Fagard, Germano, Grassi & Heagerty, 2007). Pelo método digital. Expressa em mmHg. Considerou-se como tendo a tensão arterial normal, um indivíduo que apresente valores inferiores a 140 e/ou 90 mmHg (Mancia et al., 2007).

A recolha de dados teve em consideração todos os aspetos éticos subjacentes à investigação, assegurando-se o anonimato dos indivíduos intervenientes, sendo estes realizados exclusivamente para esta investigação.

### **3. ECG**

Para a análise dos ECGs, fez-se uma medição manual dos valores utilizando uma régua. O valor obtido foi convertido posteriormente em milésimos de segundo (ms). Considerou-se o pico da onda T o ponto mais elevado e o final da onda T o ponto de retorno à linha de base. O final da onda T foi obtido através do ponto de interseção da

linha tangente da porção terminal da onda T com a linha isoelétrica. Sempre que a onda U estava presente, o final da onda T foi considerado o ponto mais baixo entre a onda T e a onda U. Os ECGs foram realizados sempre pelo mesmo operador, assim como as medições dos diferentes intervalos.

A medição da FC foi realizada com recurso a régua de eletrocardiografia em todas as derivações, sendo considerada apenas a derivação D<sub>II</sub> para a análise estatística.

A medição do intervalo PQ corresponde ao intervalo entre o início da onda P e o início do complexo QRS, também foi realizada inicialmente em todas as derivações, sendo considerada apenas a derivação D<sub>II</sub> para análise estatística.

A medição do complexo QRS corresponde ao intervalo entre o início da onda Q o fim da onda S. Denomina-se onda Q a primeira deflexão negativa, onda R a primeira deflexão positiva e onda S a deflexão negativa que segue a R. A medição do complexo QRS, também foi realizada inicialmente em todas as derivações. Para análise estatística foi considerada só a derivação V<sub>1</sub>.

A dispersão do intervalo QT foi obtida pela diferença entre o maior e menor intervalo QT encontrado nas 12 derivações do ECG. A dispersão de QT foi considerada prolongada quando superior a 65 ms, conforme outros estudos desenvolvidos anteriormente (Clemente, Pereira & Ribeiro, 2012; Salles, Deccache & Cardoso, 2005; Surawicz, 1996).

A dispersão do intervalo QTc foi obtida pela diferença entre o maior e menor intervalo QT encontrado nas 12 derivações do ECG.

A medição do intervalo QT corresponde ao intervalo que vai do início do QRS até ao fim da onda T. A medição do intervalo QT foi efetuada inicialmente, também em todas as derivações, sendo escolhida a derivação com maior duração (V<sub>2</sub>), para a análise estatística. Derivação esta, escolhida para análise do intervalo QTc e dos intervalos QT<sub>peak, jT</sub>, jT<sub>peak</sub> e T<sub>peak-end</sub>.

O intervalo QT foi também corrigido segundo a fórmula de Bazett, que consiste na divisão do intervalo QT medido pela raiz quadrada do intervalo R-R ( $QT_c = QT/\sqrt{R-R}$ ), fornecendo assim o valor do intervalo QT ajustado para a frequência cardíaca (Carreiro et al., 2006). A medição do intervalo QTc, também foi efetuada inicialmente em todas as derivações. De acordo com as *guidelines* internacionalmente admitidas, o intervalo

QTc foi considerado prolongado quando superior a 460 ms, no caso dos pacientes do sexo feminino (Rautaharju, Surawicz & Gettes, 2009).

A medição dos intervalos  $QT_{peak}$ ,  $jT$ ,  $jT_{peak}$  e  $T_{peak-end}$ , foi efetuada inicialmente nas derivações  $D_{II}$ ,  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_5$  e  $V_6$ .

A medição do intervalo  $QT_{peak}$  corresponde ao intervalo que vai do início do QRS até ao pico da onda T, a do intervalo  $jT$  corresponde ao intervalo que vai do ponto j até ao fim da onda T e a do intervalo  $jT_{peak}$  corresponde ao intervalo que vai do ponto j até ao pico da onda T. O intervalo  $T_{peak-end}$  corresponde ao intervalo entre o pico da onda T e o final da onda T. O intervalo  $T_{peak-end}$  foi considerado prolongado quando superior a 100 ms (Clemente et al., 2012).

## 1. Tratamento Estatístico

Os dados relativos aos sujeitos da amostra foram introduzidos inicialmente no Microsoft Office Excel 2007 e exportados para o programa SPSS para Windows, versão 17.0 onde foi efetuada a sua análise estatística.

A distribuição das variáveis foi testada quanto à normalidade da distribuição, pelo teste de Shapiro-Wilks, e quanto à homogeneidade das variâncias, pelo teste de Levene. Recorreu-se a uma estatística descritiva simples para caracterização geral da amostra e da distribuição das variáveis. As variáveis contínuas foram apresentadas pela média  $\pm$  desvio-padrão e as variáveis categóricas foram apresentadas em frequência (%).

Para a comparação de variáveis contínuas obtidas nos dois momentos (comparação intra-sujeito) utilizou-se o teste *t* de Student para amostras emparelhadas ou o teste de Wilcoxon, conforme apropriado. Para as comparações intra-sujeitos, envolvendo três momentos temporais, recorreu-se ao teste ANOVA para medidas repetidas, ou ao seu equivalente não-paramétrico (Teste de Friedman). As diferenças entre grupos foram analisadas por meio do Teste *t* de Student para amostras independentes ou equivalente não paramétrico, quando indicado. Para as comparações de variáveis categóricas, recorreu-se ao teste do qui-quadrado ( $X^2$ ) e ao teste Exacto de Fisher. As correlações entre as variáveis foram analisadas pelo coeficiente de Pearson (*r*) ou pelo coeficiente de Spearman ( $\rho$ ), consoante apropriado.

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo para um intervalo de confiança de 95%.

### III – Resultados

A amostra em estudo é constituída por 30 indivíduos (n=30), com idade compreendida entre os 27-69 anos. A amostra utilizada envolveu dois grupos de indivíduos do sexo feminino, agrupados em função da mediana de idade (47 anos), com o grupo 1 ( $\leq$ mediana idade) constituído por 15 indivíduos e o grupo 2 ( $>$ mediana idade) constituído por 15 indivíduos. Todos os indivíduos da amostra eram caucasianos.

A amostra em estudo mencionava antecedentes psiquiátricos há vários anos, 66,7% refere história de problemas psiquiátricos à 5 ou mais anos e 33,3% refere entre 1 e 4 anos.

A idade média do grupo 2 era significativamente superior à do grupo 1 ( $55,87 \pm 7,48$  anos *versus*  $39,27 \pm 6,22$  anos, respetivamente,  $p < 0,001$ ), tal como o valor médio do IMC era quase estatisticamente superior ( $29,67 \pm 4,10 \text{Kg/m}^2$  *versus*  $26,60 \pm 4,25 \text{Kg/m}^2$ ,  $p = 0,05$ ). Em ambos os grupos, o valor médio do IMC situava-se acima do limite superior de normalidade proposto pela OMS. Os valores do IMC depois de divididos em classes, demonstraram que grande parte da amostra apresentava obesidade (46,7%) e excesso de peso (23,3%). A presença de peso normal era mais frequente no grupo 1 (46,7% *versus* 13,3%) e a presença de excesso de peso era mais frequente no grupo 2 (33,3% *versus* 13,3%), assim como a obesidade (53,3% *versus* 40%). As diferenças na distribuição dos indivíduos em cada grupo por classes de IMC não foram estatisticamente significativas ( $p = 0,11$ ).

Relativamente ao estado civil, a maioria era casada (60% *versus* 60%) e divorciada (26,7% *versus* 26,7%), em ambos os grupos. As solteiras estavam presentes em maior número no grupo 1 (13,3% *versus* 6,7%) e as viúvas só estavam presentes no grupo 2 (6,7% *versus* 0%). O estado civil em cada um dos grupos não foi estatisticamente significativo ( $p = 0,72$ ).

A amostra em estudo apresentava maioritariamente a 4ª classe (66,7%) e uma reduzida parte da amostra, apresentava o 9º ano (16,7%), o 12º ano (10%) ou habilitações literárias inferiores à 4ª classe (6,7%). Apesar de não existir diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ( $p = 0,22$ ), era o grupo 2 que apresentava menor grau de escolaridade, com maior número de indivíduos do sexo feminino com habilitações inferiores à 4ª classe (13,3% *versus* 0%) e com a 4ª classe (73,3% *versus* 60%). O grupo

1 era o que possuía maior grau de escolaridade, uma vez que apresentava mais indivíduos sexo feminino com o 9º ano (26,7% *versus* 6,7%) e com o 12º ano (13,3% *versus* 6,7%).

Quanto à situação profissional, a maioria referia estar empregada (56,7 %). O grupo 1 era composto maioritariamente por mulheres empregadas, assim como o grupo 2 (73,3% *versus* 40%) e em menor percentagem por desempregadas (26,7%), nos dois grupos. As mulheres reformadas (20% *versus* 0%) ou domésticas (13,3% *versus* 0%) estavam presentes só no grupo 2. A situação profissional não foi estatisticamente significativa ( $p=0,09$ ). As características gerais da amostra encontram-se resumidas na Tabela 7.

Tabela 7- Características gerais da amostra.

	<b>Total</b> <b>(n=30)</b>	<b>Grupo 1</b> <b>(n=15)</b>	<b>Grupo 2</b> <b>(n=15)</b>	<b>p</b>
<b>Idade, anos</b>	47,57±10,81	39,27±6,22	55,87±7,48	<0.001
<b>IMC, Kg/m<sup>2</sup></b>	28,13±4,39	26,60±4,25	29,67±4,10	0,05
<b>IMC (classes)</b>				
<b>Normal, n(%)</b>	30(9)	46,7(7)	13,3(2)	
<b>Excesso de peso, n(%)</b>	23,3(7)	13,3(2)	33,3(5)	0,11
<b>Obesidade, n(%)</b>	46,7(14)	40(6)	53,3(8)	
<b>Estado civil</b>				
<b>Solteiro, n(%)</b>	10(3)	13,3(2)	6,7(1)	
<b>Casado, n(%)</b>	60(18)	60 (9)	60(9)	0,72
<b>Divorciado, n(%)</b>	26,7(8)	26,7(4)	26,7(4)	
<b>Viúvo, n(%)</b>	3,3(1)	0(0)	6,7(1)	
<b>Habilitações literárias</b>				
<b>&lt; à 4ª classe, n(%)</b>	6,7(2)	0(0)	13,3(2)	
<b>4ª classe, n(%)</b>	66,7(20)	60(9)	73,3(11)	0,22
<b>9ºano, n(%)</b>	16,7(5)	26,7(4)	6,7(1)	
<b>12ºano, n(%)</b>	10(3)	13,3(2)	6,7(1)	



<b>Situação profissional</b>			
<b>Empregado, n(%)</b>	56,7(17)	73,3(11)	40(6)
<b>Desempregado, n(%)</b>	26,7(8)	26,7(4)	26,7(4)
<b>Reformado, n(%)</b>	10(3)	0(0)	20(3)
<b>Outra (Doméstica), n(%)</b>	6,7(2)	0(0)	13,3(2)

0,09

Os resultados mostraram que a maioria da amostra não possui hábitos tabágicos (83,3% *versus* 16,7%). O grupo 2 não possuía hábitos tabágicos, assim como 66,7% do grupo 1, resultado este estatisticamente significativo ( $p=0,01$ ). O sedentarismo estava presente em 83,3% da amostra. No entanto, sem significado estatístico as mulheres grupo 2 são mais sedentárias, do que as mulheres do grupo 1 (86,7% *versus* 80%,  $p=0,62$ ).

Relativamente às comorbilidades HTA, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo II e história de DCV só estiveram presentes nas mulheres mais velhas. No grupo 2, a HTA esteve presente em 33,3%, a dislipidemia em 40%, a diabetes *mellitus* em 20% e a presença de história de DCV em 20% das mulheres. A ausência de HTA esteve presente no grupo 1 e em 66,7% do grupo 2, resultado este estatisticamente significativo ( $p=0,01$ ). Assim como, a ausência de dislipidemia esteve presente no grupo 1 e em 60% do grupo 2, resultado este estatisticamente significativo ( $p=0,006$ ). A ausência de diabetes *mellitus* e de história de DCV esteve presente no grupo 1 e em 80% do grupo 2, resultado este quase estatisticamente significativo ( $p=0,06$ ,  $p=0,06$ , respetivamente). Os problemas de tiróide, só estiveram presentes em cerca de 13,3% da amostra. Os fatores de risco como o hábito de consumo de bebidas alcoólicas e a presença de DPOC, na população em estudo não estiveram presentes. Os dados relativos aos fatores de risco presentes na amostra em estudo estão resumidos na Tabela 8 e ilustrados na Figura 8.

Tabela 8- Variáveis categóricas relacionadas com os fatores de risco presentes na amostra.

	<b>Total</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>p</b>
	<b>(n=30)</b>	<b>(n=15)</b>	<b>(n=15)</b>	
<b>Hábitos tabágicos</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	16,7(5)	33,3 (5)	(0)	0,01
<b>Não, n(%)</b>	83,3(25)	66,7(10)	100(15)	

Junho de 2014

<b>Sedentarismo</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	83,3(25)	80(12)	86,7(13)	0,62
<b>Não, n(%)</b>	16,7(5)	20(3)	13,3 (2)	
<b>Álcool</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	0(0)	0(0)	0(0)	
<b>Não, n(%)</b>	100(30)	100(15)	100(15)	
<b>HTA</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	16,7(5)	0(0)	33,3 (5)	0,01
<b>Não, n(%)</b>	83,3(25)	100(15)	66,7(10)	
<b>Dislipidemia</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	20(6)	0(0)	40(6)	0,006
<b>Não, n(%)</b>	80(24)	100(15)	60(9)	
<b>Diabetes</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	10(3)	0(0)	20(3)	0,06
<b>Não, n(%)</b>	90(27)	100(15)	80 (12)	
<b>Hipertiroidismo</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	13,3(4)	13,3(2)	13,3(2)	1
<b>Não, n(%)</b>	86,7(26)	86,7(13)	86,7(13)	
<b>História de DCV</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	10(3)	0(0)	20(3)	0,06
<b>Não, n(%)</b>	90(27)	100(15)	80 (12)	
<b>DPOC</b>				
<b>Sim, n(%)</b>	0(0)	0(0)	0(0)	
<b>Não, n(%)</b>	100(30)	100(15)	100(15)	

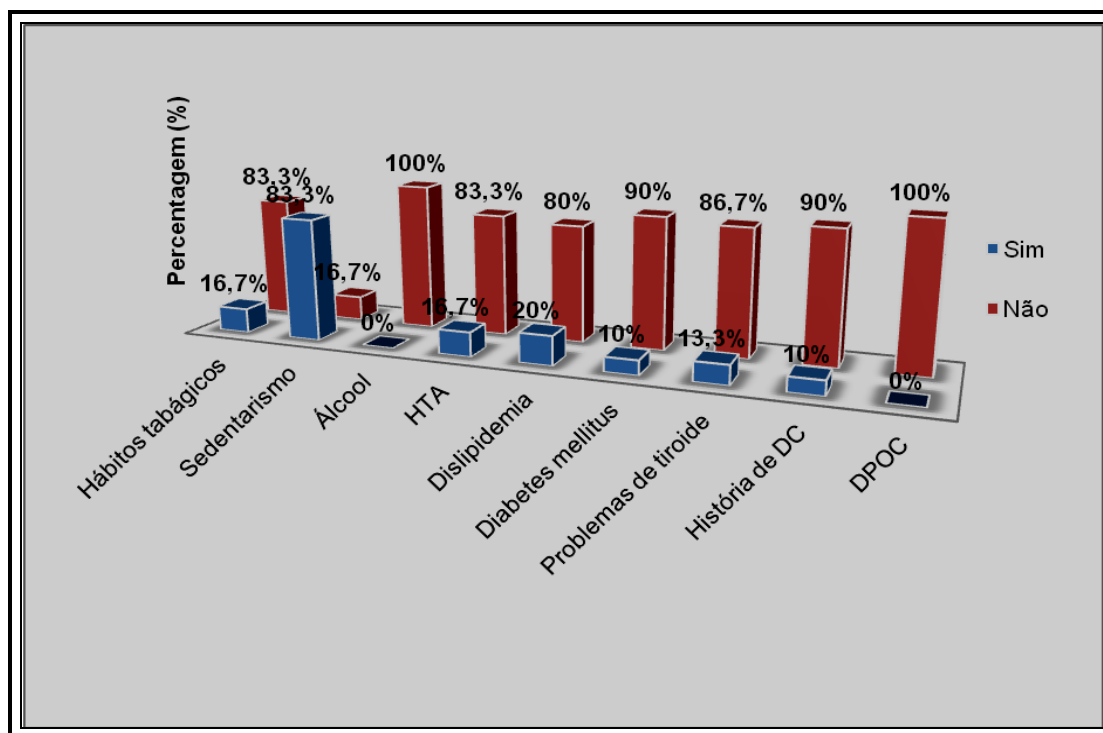


Figura 8- Fatores de risco presentes na amostra.

A Tabela 9 apresenta a comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub>, T<sub>peak-end</sub> e da dispersão do QT e do QTc, antes e no pico máximo do tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa da amostra total. Como se pode observar, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das comparações realizadas. Os resultados mostram que houve um ligeiro aumento do valor médio da FC no pico máximo da perfusão, apresenta antes do tratamento um valor médio de  $62,50 \pm 9,08$  bpm e no pico máximo um valor médio de  $64,03 \pm 6,93$  bpm, embora sem diferenças significativas (dif. média =  $1,53 \pm 9,22$  bpm,  $p=0,37$ ). Igualmente nota-se um ligeiro aumento do valor médio do intervalo PQ, no pico máximo em comparação com o valor médio do intervalo PQ antes do tratamento ( $166,00 \pm 20,44$  ms *versus*  $165,33 \pm 22,24$  ms, dif. média =  $0,66 \pm 15,29$  ms,  $p=0,81$ ). Valores anormais do intervalo PQ não foram encontrados em nenhum indivíduo da amostra. Em contrapartida, o valor médio do complexo QRS antes do tratamento foi superior ao do pico máximo ( $95,33 \pm 10,08$  ms *versus*  $94,67 \pm 11,66$  ms, dif. média =  $-0,66 \pm 6,39$  ms,  $p=0,57$ ). Valores anormais do complexo QRS ( $>120$  ms) não foram encontrados na amostra. Relativamente ao valor médio da dispersão do QT, este aumentou ligeiramente ( $65,33 \pm 21,61$  ms *versus*  $68,67 \pm 25,01$  ms, dif. média =  $3,33 \pm 36,42$  ms,  $p=0,62$ ), assim como o valor médio da

dispersão de QTc ( $72,86 \pm 23,65$ ms *versus*  $77,96 \pm 22,80$ ms, dif. média= $5,10 \pm 37,25$ ms,  $p=0,45$ ). A dispersão de QT prolongada esteve presente em 46,7% e a dispersão de QTc prolongada em 53,3% da amostra.

Comparativamente sem significado estatístico, o valor médio do intervalo QT, também aumentou ligeiramente no pico máximo ( $434,00 \pm 29,78$ ms *versus*  $436,00 \pm 23,72$ ms, dif. média= $2,00 \pm 34,58$ ms,  $p=0,75$ ), assim como o valor médio do intervalo QTc corrigido à frequência cardíaca por meio da fórmula de Bazzet ( $443,36 \pm 30,45$ ms *versus*  $450,70 \pm 27,40$ ms, dif. média= $7,33 \pm 32,01$ ms,  $p=0,22$ ). O aumento do intervalo QT esteve presente em 16,7% da amostra e o aumento do QTc em 20% da amostra.

Quando comparado o valor médio do intervalo QT<sub>peak</sub>, também se constatou um ligeiro aumento ( $319,33 \pm 23,77$ ms *versus*  $328,00 \pm 36,99$ ms, dif. média= $8,66 \pm 39,89$ ms,  $p=0,24$ ). Analogamente o valor médio do intervalo jT ( $336,67 \pm 28,32$ ms *versus*  $338,00 \pm 21,87$ ms, dif. média= $1,33 \pm 34,01$ ms,  $p=0,83$ ), assim como o intervalo jT<sub>peak</sub> ( $220,67 \pm 25,98$ ms *versus*  $230,00 \pm 37,78$ ms, dif. média= $9,33 \pm 42,90$ ms,  $p=0,24$ ). Quanto ao valor médio do intervalo T<sub>peak-end</sub>, verificou-se uma ligeira diminuição em relação ao valor médio do intervalo T<sub>peak-end</sub> inicial ( $108,00 \pm 30,89$ ms *versus*  $115,33 \pm 25,56$ ms, dif. média= $-7,33 \pm 35,03$ ms,  $p=0,26$ ). O intervalo T<sub>peak-end</sub> prolongado esteve presente em 56,7% da amostra. A comparação dos valores médios dos intervalos QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub> e T<sub>peak-end</sub> na amostra total, está ilustrada na Figura 9.

Tabela 9- Comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub>, T<sub>peak-end</sub> e da dispersão do QT e QTc, antes e no pico máximo, na amostra total.

	Antes (Média±DP)	Pico máximo (Média±DP)	Dif. média (Média±DP)	P
<b>FC DII (bpm)</b>	62,50±9,08	64,03±6,93	1,53±9,22	0,37
<b>PQ DII (ms)</b>	165,33±22,24	166,00±20,44	0,66±15,29	0,81
<b>QRS V1 (ms)</b>	95,33±10,08	94,67±11,66	-0,66±6,39	0,57
<b>DQT (ms)</b>	65,33±21,61	68,67±25,01	3,33±36,42	0,62
<b>DQTc (ms)</b>	72,86±23,65	77,96±22,80	5,10±37,25	0,45
<b>QT V2 (ms)</b>	434,00±29,78	436,00±23,72	2,00±34,58	0,75
<b>QTc V2 (ms)</b>	443,36±30,45	450,70±27,40	7,33±32,01	0,22

<b>QT<sub>peak</sub> V2 (ms)</b>	319,33±23,77	328,00±36,99	8,66±39,89	0,24
<b>jT V2 (ms)</b>	336,67±28,32	338,00±21,87	1,33±34,01	0,83
<b>jT<sub>peak</sub> V2 (ms)</b>	220,67±25,98	230,00±37,78	9,33±42,90	0,24
<b>T<sub>peak-end</sub> V2 (ms)</b>	115,33±25,56	108,00±30,89	-7,33±35,03	0,26

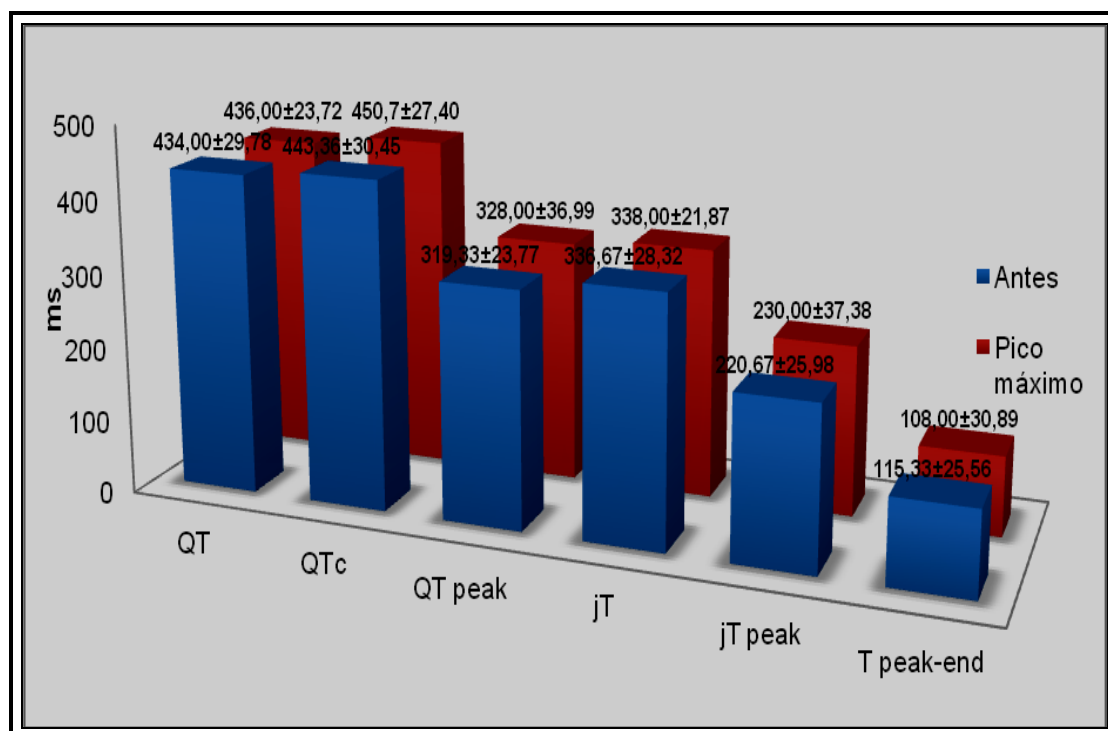


Figura 9- Comparação dos valores médios dos intervalos QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub> e T<sub>peak-end</sub> na amostra total.

Quanto à comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub>, T<sub>peak-end</sub> e dispersão do QT e QTc, no grupo 1 estão resumidos na Tabela 10. Os resultados evidenciam uma ligeira variação do valor médio da FC no pico máximo, sem significado estatístico (61,00±7,27bpm *versus* 62,73±6,69bpm, dif. média=1,73±8,63bpm, p=0,45). Relativamente ao valor médio do intervalo PQ, os dados demonstram uma ligeira diminuição com a medicação (166,67±19,51ms *versus* 164,00±20,28ms, dif. média=-2,66±7,03ms, p=0,16), assim como na duração do complexo QRS (96,00±8,28ms *versus* 94,67±9,15ms, dif. média=-1,33±5,16ms, p=0,33), resultado este sem significado estatístico. Comparativamente sem significado estatístico, o valor médio da dispersão do QT aumentou ligeiramente (61,33±25,59ms *versus* 68,00±28,08ms, dif. média=6,66±44,50ms, p=0,57), assim como o valor médio da dispersão de QTc (73,86±28,87ms *versus* 76,33±26,88ms, dif. média=2,46±46,74ms,

$p=0,84$ ). A dispersão de QT prolongada esteve presente em 40% e a dispersão de QTc prolongada em 53,3%, deste grupo.

Relativamente ao valor médio do intervalo QT, este não sofreu alteração. Quando comparado o valor médio do intervalo QTc, verificou-se um ligeiro aumento ( $443,26\pm 29,37\text{ms}$  *versus*  $448,86\pm 24,79\text{ms}$ , dif. média= $5,60\pm 40,70\text{ms}$ ,  $p=0,60$ ), sem significado estatístico. O aumento do intervalo QT esteve presente em 6,7% e o aumento do QTc em 13,3% do grupo 1. Quanto ao valor médio do intervalo QT<sub>peak</sub>, os dados mostram um aumento, quase estatisticamente significativo ( $312,00\pm 23,66\text{ms}$  *versus*  $326,67\pm 33,52\text{ms}$ , dif. média= $14,66\pm 28,75\text{ms}$ ,  $p=0,06$ ). Relativamente ao valor médio do intervalo jT, este não sofreu alteração.

A Figura 10 apresenta a comparação dos valores médios dos intervalos QT<sub>peak</sub>, jT<sub>peak</sub> e T<sub>peak-end</sub>, antes e no pico máximo do tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa, no grupo 1. Os resultados mostram que no pico máximo do tratamento, o valor médio do intervalo jT<sub>peak</sub>, é quase significativamente superior ao valor médio antes da medicação ( $229,33\pm 33,69\text{ms}$  *versus*  $213,33\pm 24,68\text{ms}$ , dif. média= $16,00\pm 29,47\text{ms}$ ,  $p=0,05$ ). Relativamente ao valor médio do intervalo T<sub>peak-end</sub>, este é quase significativamente inferior no pico máximo do tratamento ( $108,00\pm 32,77\text{ms}$  *versus*  $124,00\pm 18,82\text{ms}$ , dif. média= $-16,00\pm 29,47\text{ms}$ ,  $p=0,05$ ). O intervalo T<sub>peak-end</sub> prolongado esteve presente em 73,3% das mulheres do grupo 1.

As mulheres do grupo 1, são as que referem história de problemas psiquiátricos há menos anos, referem há 5 anos ou mais (46,7%), entre 1 a 4 (53,3%).

Tabela 10- Comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub>, T<sub>peak-end</sub> e da dispersão do QT e QTc, antes e no pico máximo, no grupo 1.

	Antes (Média±DP)	Pico máximo (Média±DP)	Dif. média (Média±DP)	P
FC DII (bpm)	61,00±7,27	62,73±6,69	1,73±8,63	0,45
PQ DII (ms)	166,67±19,51	164,00±20,28	-2,66±7,03	0,16
QRS V1 (ms)	96,00±8,28	94,67±9,15	-1,33±5,16	0,33
DQT (ms)	61,33±25,59	68,00±28,08	6,66±44,50	0,57
DQTc (ms)	73,86±28,87	76,33±26,88	2,46±46,74	0,84

<b>QT V2 (ms)</b>	434,67±21,99	434,67±21,99	0,00±32,07	1
<b>QTc V2 (ms)</b>	443,26±29,37	448,86±24,79	5,60±40,70	0,60
<b>QT<sub>peak</sub> V2 (ms)</b>	312,00±23,66	326,67±33,52	14,66±28,75	0,06
<b>jT V2 (ms)</b>	337,33±23,74	337,33±14,86	0,00±31,16	1
<b>jT<sub>peak</sub> V2 (ms)</b>	213,33±24,68	229,33±33,69	16,00±29,47	0,05
<b>T<sub>peak-end</sub> V2 (ms)</b>	124,00±18,82	108,00±32,77	-16,00±29,47	0,05

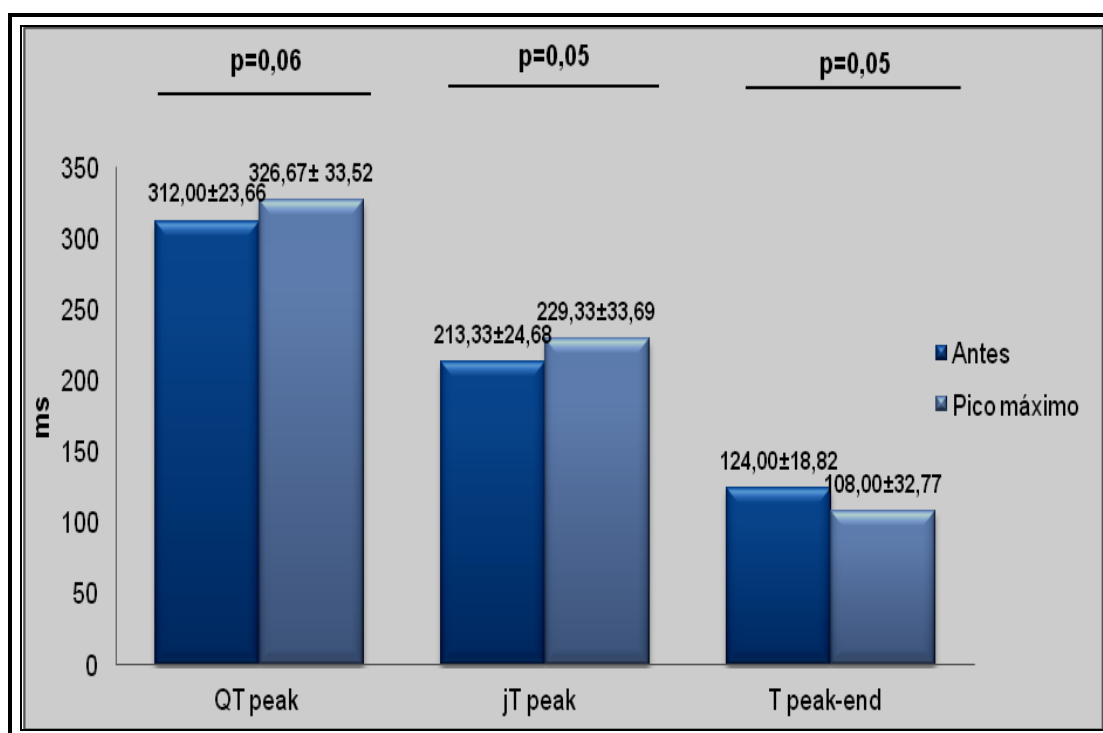


Figura 10-Comparação dos valores médios dos intervalos QT<sub>peak</sub>, jT<sub>peak</sub> e T<sub>peak-end</sub>, antes e no pico máximo, no grupo 1.

A comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub>, T<sub>peak-end</sub> e dispersão do QT e QTc, no grupo 2 estão resumidos na Tabela 11. E como se pode observar, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das comparações realizadas. Os resultados mostraram que o valor médio da FC é ligeiramente superior no pico máximo (65,33±7,14bpm *versus* 64,00±10,64bpm, dif. média=1,33±10,07bpm, p=0,61), assim como o valor médio do intervalo PQ (168,00±21,11ms *versus* 164,00±25,29ms, dif. média=4,00±20,28ms, p=0,45), quando comparados com os valores médios antes do tratamento. Em contrapartida, valor médio do complexo QRS e da dispersão do QT, não alteraram com

o tratamento. Utilizando a dispersão de QT corrigida para a frequência cardíaca, observa-se valores médios ligeiramente superiores no pico máximo ( $79,60 \pm 18,68$ ms *versus*  $71,86 \pm 17,97$ ms, dif. média= $7,73 \pm 25,96$ ms,  $p=0,26$ ), assim como nos valores médios dos intervalos QT ( $437,33 \pm 26,04$ ms *versus*  $433,33 \pm 36,77$ ms, dif. média= $4,00 \pm 37,94$ ms,  $p=0,68$ ), QTc ( $452,53 \pm 30,55$ ms *versus*  $443,46 \pm 32,52$ ms, dif. média= $9,06 \pm 21,42$ ms,  $p=0,12$ ), QT<sub>peak</sub> ( $329,33 \pm 41,31$ ms *versus*  $326,67 \pm 22,25$ ms, dif. média= $2,66 \pm 48,91$ ms,  $p=0,83$ ), jT ( $338,67 \pm 27,74$ ms *versus*  $336,00 \pm 33,12$ ms, dif. média= $2,66 \pm 37,69$ ms,  $p=0,78$ ), jT<sub>peak</sub> ( $230,67 \pm 42,67$ ms *versus*  $228,00 \pm 25,96$ ms, dif. média= $2,66 \pm 53,38$ ms,  $p=0,84$ ) e T<sub>peak-end</sub> ( $108,00 \pm 30,04$ ms *versus*  $106,67 \pm 28,95$ ms, dif. média= $1,33 \pm 38,88$ ms,  $p=0,89$ ), quando comparados com o valor inicial.

O grupo 2 apresentava inicialmente, aumento do intervalo QT em 26,7% e aumento do QTc em 20% das mulheres. A dispersão de QT prolongada estava presente em 53,3% e a dispersão de QTc prolongado em 53,3%. O intervalo T<sub>peak-end</sub> prolongado estava presente em 40,0% das mulheres deste grupo.

As mulheres do grupo 2 eram as que referiam história de problemas psiquiátricos há mais anos, 86,7 % referem há 5 anos ou mais e 13,3% entre 1 e 4 anos.

Tabela 11- Comparação dos valores médios da FC, dos intervalos PQ, QRS, QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT, jT<sub>peak</sub>, T<sub>peak-end</sub> e da dispersão do QT e QTc, antes e no pico máximo, no grupo 2.

	Antes (Média±DP)	Pico máximo (Média±DP)	Dif. Média (Média±DP)	p
FC DII (bpm)	64,00±10,64	65,33±7,14	1,33±10,07	0,61
PQ DII (ms)	164,00±25,29	168,00±21,11	4,00±20,28	0,45
QRS V1 (ms)	94,67±11,87	94,67±14,07	0,00±7,55	1
DQT (ms)	69,33±16,67	69,33±22,50	0,00±27,25	1
DQTc (ms)	71,86±17,97	79,60±18,68	7,73±25,96	0,26
QT V2 (ms)	433,33±36,77	437,33±26,04	4,00±37,94	0,68
QTc V2 (ms)	443,46±32,52	452,53±30,55	9,06±21,42	0,12
QT <sub>peak</sub> V2 (ms)	326,67±22,25	329,33±41,31	2,66±48,91	0,83
jT V2 (ms)	336,00±33,12	338,67±27,74	2,66±37,69	0,78
jT <sub>peak</sub> V2 (ms)	228,00±25,96	230,67±42,67	2,66±53,38	0,84



<b>T<sub>peak-end V2</sub> (ms)</b>	106,67±28,95	108,00±30,04	1,33±38,88	0,89
-------------------------------------	--------------	--------------	------------	------

A Figura 11 apresenta a comparação dos valores médios da pressão arterial sistólica e diastólica iniciais, no pico máximo e no fim do tratamento da amostra total. Apesar de não ter significado estatístico, os resultados mostram valores médios de PAS e PAD superiores aos iniciais, no pico máximo e no final do tratamento ( $p=0,89$ ,  $p=0,45$ , respetivamente). Os valores médios da PAS registados no pico máximo são ligeiramente superiores aos iniciais ( $110,90\pm 12,23\text{mmHg}$  versus  $107,40\pm 11,61\text{mmHg}$ ), assim como os valores médios da PAD ( $71,87\pm 7,22\text{mmHg}$  versus  $67,47\pm 7,81\text{mmHg}$ ). Quanto aos valores médios da PAS registados no final, são ligeiramente inferiores aos do pico máximo ( $110,27\pm 11,19\text{mmHg}$  versus  $110,90\pm 12,23\text{mmHg}$ ), assim como os valores médios da PAD ( $70,30\pm 8,12\text{mmHg}$  versus  $71,87\pm 7,22\text{mmHg}$ ).

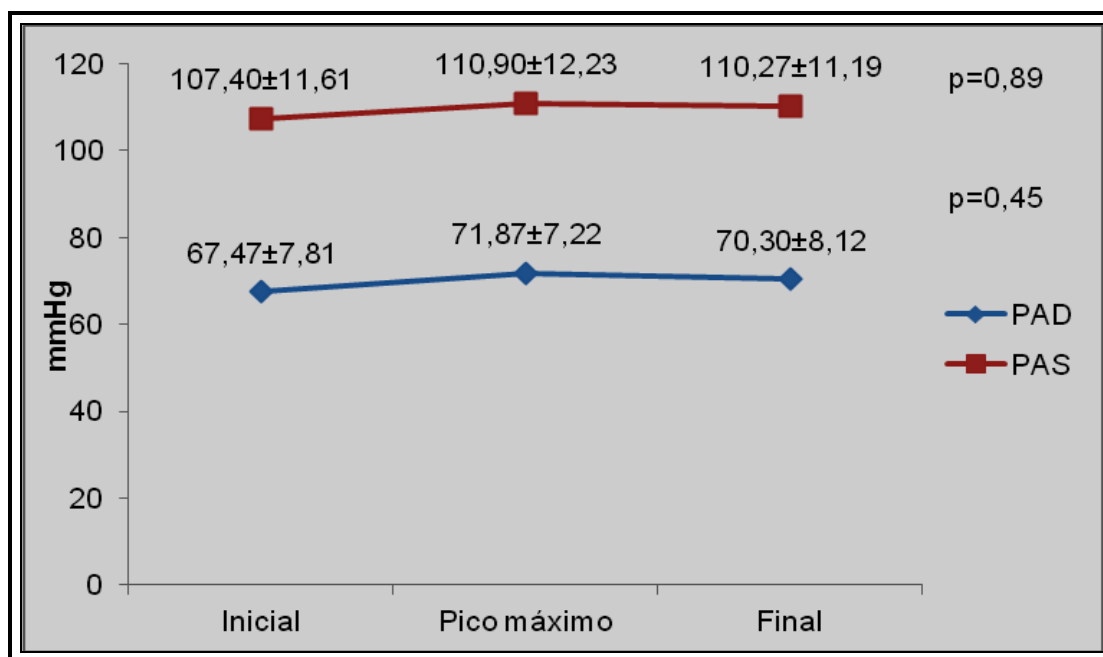


Figura 11- Comparação dos valores médios da PAS e PAD, inicial, no pico máximo e final, na amostra total.

Quando realizada a comparação dos valores médios tensionais iniciais do grupo 1 e do grupo 2, os resultados mostraram que o grupo 1 possui um valor médio da PAS de  $104,13\pm 10,96\text{mmHg}$  e um valor médio da PAD de  $67,07\pm 9,32\text{mmHg}$ , e o grupo 2 um valor médio da PAS de  $110,67\pm 11,66\text{mmHg}$  e um valor médio da PAD de  $67,87\pm 6,26\text{mmHg}$ . O valor médio da PAS e da PAD inicial é ligeiramente mais elevado no grupo 2, ou seja, nas mulheres mais velhas.

No grupo 1, os resultados do estudo mostram valores médios da PAS superiores aos iniciais, no pico máximo e no final do tratamento, apesar de, este resultado não ser estatisticamente significativo ( $p=0,51$ ). Assim como, os valores médios da PAS, os valores médios da PAD neste grupo, também apresenta valores superiores aos iniciais, no pico máximo e no final do tratamento, só que as variações são quase estatisticamente significativas ( $p=0,09$ ).

Os valores médios da PAS registados no pico máximo no grupo 1, são ligeiramente superiores aos iniciais ( $111,60\pm 11,07\text{mmHg}$  versus  $104,13\pm 10,96\text{mmHg}$ ), assim como, os valores médios da PAD ( $74,33\pm 7,46\text{mmHg}$  versus  $67,07\pm 9,32\text{mmHg}$ ). Quanto aos valores médios da PAS registados no final, são ligeiramente inferiores aos do pico máximo ( $109,07\pm 12,80\text{mmHg}$  versus  $111,60\pm 11,07\text{mmHg}$ ), assim como, os valores médios da PAD ( $71,13\pm 9,83\text{mmHg}$  versus  $74,33\pm 7,46\text{mmHg}$ ).

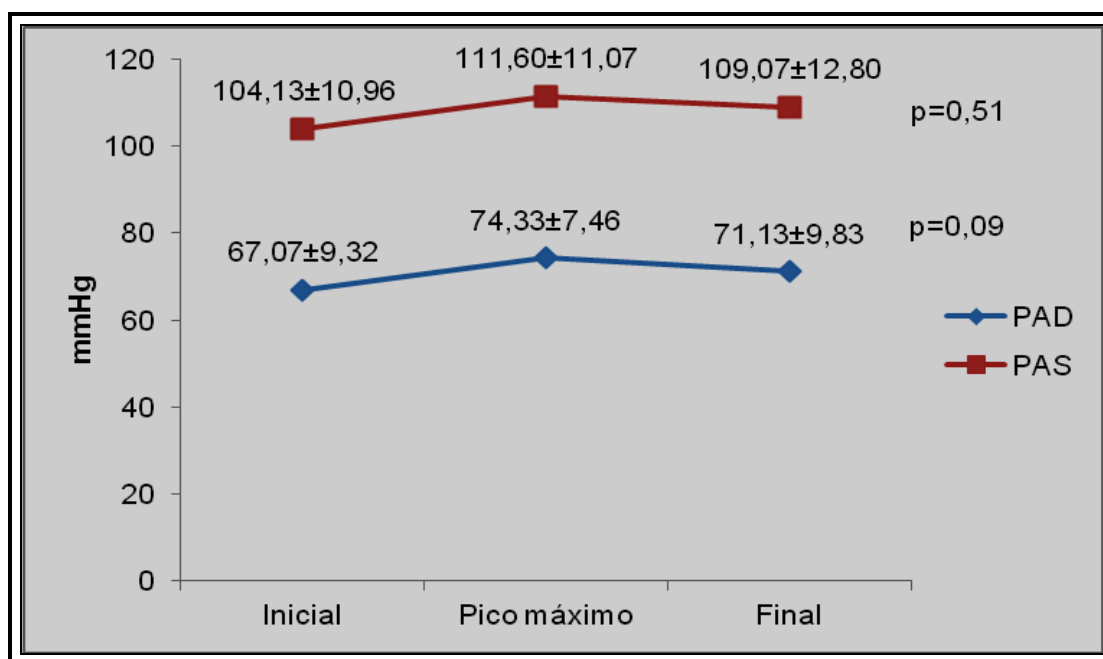


Figura 12- Comparação dos valores médios da PAS e PAD, inicial, no pico máximo e final, no grupo 1.

No grupo 2, os resultados também mostram variações dos valores médios da PAS ( $p=0,80$ ) e da PAD ( $p=0,85$ ), apesar de, não ser estatisticamente significativas.

Os valores médios da PAS registados no pico máximo, são ligeiramente inferiores aos iniciais ( $110,20\pm 13,65\text{mmHg}$  versus  $110,67\pm 11,66\text{mmHg}$ ). No entanto, os valores

médios finais da PAS são ligeiramente superiores aos valores médios registados no pico máximo ( $111,47 \pm 9,62 \text{ mmHg}$  versus  $110,20 \pm 13,65 \text{ mmHg}$ ). Relativamente aos valores médios da PAD registados no pico máximo, estes são ligeiramente superiores aos iniciais ( $69,40 \pm 6,28 \text{ mmHg}$  versus  $67,87 \pm 6,26 \text{ mmHg}$ ), assim como, os valores médios finais em comparação com os valores médios registados no pico máximo ( $69,47 \pm 6,22 \text{ mmHg}$  versus  $69,40 \pm 6,28 \text{ mmHg}$ ), resultados estes resumidos na Tabela 12.

Apenas, no grupo 2 é que a PAS se encontrava aumentada (6,7%).

Tabela 12- Comparação dos valores médios da PAS e da PAD (inicial, pico máximo e final), na amostra total, no grupo 1 e no grupo 2.

	<b>Total</b>	<b>p</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>P</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>P</b>
	<b>(Média±DP)</b>		<b>(Média±DP)</b>		<b>(Média±DP)</b>	
	<b>(n=30)</b>		<b>(n=15)</b>		<b>(n=15)</b>	
<b>PAS<sub>inicial</sub></b> <b>(mmHg)</b>	107,40±11,61		104,13±10,96		110,67±11,66	
<b>PAS<sub>pico</sub></b> <b>(mmHg)</b>	110,90±12,23	0,89	111,60±11,07	0,51	110,20±13,65	0,80
<b>PAS<sub>final</sub></b> <b>(mmHg)</b>	110,27±11,19		109,07±12,80		111,47±9,62	
<b>PAD<sub>inicial</sub></b> <b>(mmHg)</b>	67,47±7,81		67,07±9,32		67,87±6,26	
<b>PAD<sub>pico</sub></b> <b>(mmHg)</b>	71,87±7,22	0,45	74,33±7,46	0,09	69,40±6,28	0,85
<b>PAD<sub>final</sub></b> <b>(mmHg)</b>	70,30±8,12		71,13±9,83		69,47±6,22	

## IV – Discussão e Conclusões

Os ADTs foram descobertos na década de 50, data a partir da qual, começaram a ser utilizados no tratamento de problemas psiquiátricos, e mais tarde no tratamento da dor crónica (Cunha, Barrucand & Verçosa, 2009). Vários estudos têm demonstrado altas taxas de mortalidade cardiovascular nos pacientes psiquiátricos em comparação com a população em geral (O'Brien & Oyebode, 2003). No que concerne a efeitos cardíacos, sabe-se que este grupo de fármacos interfere na condução, o que se traduz eletrocardiograficamente e eletrofisiologicamente no aumento dos intervalos PQ, QRS e QTc (Cunha et al., 2009), diminuição da amplitude da onda T e por causarem arritmias ventriculares e supraventriculares (Costa & Gonçalves, s.d.). Apesar de existirem alguns estudos sobre as alterações eletrocardiográficas induzidas pelos ADTs, têm sido descritos aumentos significativos de parâmetros eletrocardiográficos (FC, intervalo PQ, complexo QRS e intervalo QTc) com Clomipramina em crianças e adolescentes, após 5 semanas de tratamento (Leonard, Meyer, Swedo, Richter, Hamburger, Allen, Rapoport, & Tucker, 1995). Apesar da inexistência estudos desenvolvidos no contexto da heterogeneidade da dispersão da repolarização, em contexto psiquiátrico, aquando a administração de ADTs, sabe-se que o aumento da dispersão transmembranar da repolarização do miocárdio ventricular é a base arritmogénica de várias patologias (Monteiro, Pereira, Pocinho, Figueiredo & Conde, 2007), e possivelmente com pior prognóstico quando associada a fármacos.

Surge então, este estudo do tipo observacional, longitudinal, prospetivo com o objetivo de avaliar as alterações eletrocardiográficas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com a Clomipramina endovenosa em Psiquiatria. Este tratamento foi realizado com base no protocolo em anexo, foi administrada inicialmente 1 ampola de 25 mg, com aumento gradual do número de ampolas, até atingir o último dia do pico máximo (6 ampolas de 25mg - 9º dia da perfusão), data na qual foi realizado o segundo ECG. A partir desse dia, foi realizado o desmame com a diminuição gradual da medicação. O tratamento teve a duração de 15 dias úteis, para além da realização dos ECGs, também foi avaliada a pressão arterial no início, no pico máximo e no fim do tratamento.

A amostra deste estudo é constituída por 30 indivíduos do sexo feminino, de idade compreendida entre os 27-69 anos. Neste estudo, observou-se uma diferença

estatisticamente significativa na idade e quase estatisticamente significativa no valor médio de IMC, quando comparados ambos os grupos. De acordo com a análise dos resultados obtidos, as mulheres do grupo 2 são significativamente mais velhas e apresentam um valor médio de IMC quase significativamente superior ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,05$ , respetivamente). Contudo, não se encontram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, relativamente ao IMC (classes), ao estado civil, às habilitações literárias e à situação profissional. No entanto, é importante referir que são as mulheres do grupo 2 que apresentam maior percentagem de excesso de peso e de obesidade. Relativamente ao estado civil, a amostra é maioritariamente casada e com reduzidas habilitações literárias. São as mulheres do grupo 2 as que têm menor grau de escolaridade. Em relação à situação profissional, os dados mostram uma diferença quase estatisticamente significativa ( $p = 0,09$ ) entre os dois grupos. A maior percentagem de mulheres empregadas está presente no grupo 1. Relativamente às comorbidades da amostra, observou-se uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) nos hábitos tabágicos, os quais só estiveram presentes nas mulheres mais novas. Em relação ao fator de risco sedentarismo, não se encontram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, sendo ambos maioritariamente sedentários. Quanto à presença de HTA e de dislipidemia, notou-se que só esteve presente nas mulheres do grupo 2, resultado este estatisticamente significativo ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,006$ , respetivamente). Também, no grupo 2 a presença de diabetes *mellitus* e de história de DCV foi quase estatisticamente significativa ( $p = 0,06$ ,  $p = 0,06$ , respetivamente). Relativamente aos problemas da tiróide, estes só estiveram presentes numa minoria da amostra. O consumo de bebidas alcoólicas e a presença de DPOC, não foram observados na amostra em estudo.

A Frequência cardíaca em repouso é decorrente de despolarização espontânea do nó sinusal, e é determinada pela tônus vagal parassimpático (O'Brien & Oyebode, 2003). Um ligeiro aumento dos valores da FC no pico máximo notou-se em ambos os grupos, mas sem significado estatístico. Este aumento é devido provavelmente aos efeitos anticolinérgicos e muscarínicos dos ADTs (O'Brien & Oyebode, 2003). No entanto, Cunha et al., (2009) observou diferenças estatisticamente significativas nos valores da FC após 30 dias de tratamento com ADTs. Efeito esse geralmente transitório sem importância clínica, sendo porém relatado na literatura (Telles-Correia et al., 2007).

O intervalo PQ, representa o tempo entre a ativação auricular e ventricular. Durante esse tempo ocorre a ativação do nó AV, do feixe His-Purkinje e seus ramos e do sistema

de condução intraventricular especializado (Braunwald, Zipes & Libby, 2003). A semelhança de Cunha et al., (2009), neste estudo foi notado um ligeiro aumento dos valores do intervalo PQ com o tratamento na amostra total, resultado esse sem significado estatístico. Salienta-se que, no grupo 1 se observou uma ligeira diminuição do valor médio do intervalo PQ e no grupo 2, um ligeiro aumento do valor médio do intervalo com o tratamento. Resultado este possivelmente sem relevância clínica, tendo em conta que o intervalo está dentro dos valores normais.

O complexo QRS representa a ativação do miocárdio ventricular (Nada, Gintant, Kleiman, Gutstein, Gottfridsson, Michelson, Strnadova, Killeen, Geiger, Fiszman & Pesc, 2013), corresponde ao tempo de condução do nó AV através do feixe de His, seus ramos, fibras de Purkinje e do miocárdio ventricular (O'Brien & Oyebode, 2003). A literatura refere que os ADTs atrasam a condução cardíaca, efeito esse dosedependente, e possivelmente sem relevância clínica no coração normal (O'Brien & Oyebode, 2003). Ao contrário de Cunha et al., (2009), em que o valor médio do complexo QRS evidenciou um discreto aumento com o uso de ADTs, com pequena significância estatística ( $p=0,049$ ), neste estudo não se presenciou alterações estatisticamente significativas no valor médio do complexo QRS. Observou-se sim, uma ligeira diminuição do valor médio do complexo QRS, no grupo 1. E no grupo 2 não se verificou qualquer alteração. Resultado este possivelmente sem relevância clínica, tendo em conta que o intervalo está dentro dos valores normais.

A dispersão de QT é um parâmetro representativo da dispersão espacial da repolarização e avalia as heterogeneidades da repolarização. É utilizado como um índice de instabilidade elétrica e como marcador de risco arritmogénico (Clemente et al., 2012). Neste estudo, quando comparado o valor médio da dispersão antes do tratamento e no pico máximo, não se encontraram diferenças significativas na dispersão de QT. Foi encontrado apenas um estudo que analisou a dispersão de QT e de QTc, estudo esse com resultados idênticos aos deste estudo (Cunha et al., 2009). No entanto, é importante frisar que o valor médio da dispersão de QT no grupo 1 aumentou com a medicação para valores acima dos normais. Assim como, é essencial referir que apesar dos resultados evidenciarem um valor médio de dispersão de QT basal normal, 40% da amostra já apresentava uma dispersão de QT basal prolongada. Relativamente ao grupo 2, este já apresentava um valor médio de dispersão de QT basal aumentado, devido possivelmente ao facto de mais de metade das mulheres desse grupo (53,3%), apresentar

inicialmente este valor prolongado. O que poderá estar relacionado com o facto deste grupo, apresentar antecedentes psiquiátricos há vários anos, valor esse que não alterou com a medicação. Relativamente ao valor médio da dispersão de QTc, as mulheres jovens apresentaram um valor médio da dispersão de QTc basal superior ao das mulheres mais velhas, valor esse que aumentou com o tratamento, em ambos os grupos. É relevante referir que este parâmetro eletrocardiográfico estava aumentado em pouco mais de metade (53,3%) das mulheres, em ambos os grupos. O aumento do valor médio da dispersão de QTc apesar de não ser significativo em ambos os grupos, como anteriormente referido, verifica-se que o maior aumento deste parâmetro ocorre nas mulheres mais velhas. O prolongamento da dispersão de QTc indica um aumento no grau de dispersão temporal dos períodos refratários entre diferentes áreas da superfície cardíaca, potencializando a ocorrência do fenómeno de reentrada do estímulo elétrico, e consequentemente aumento do risco de arritmias ventriculares e morte súbita, o que leva a concluir que a amostra em estudo é uma população de risco (Castro, Serra & Nóbrega, 2000). As pequenas diferenças entre a dispersão do intervalo QT e a dispersão do intervalo QTc, devem-se provavelmente à imprecisão da correção dos valores de acordo com a FC, pois quanto maior a dispersão de QT, maior é a diferença entre os dois e vice-versa. A dispersão do intervalo QTc assume importância clínica semelhante à dos intervalos QT e QTc (Castro et al., 2000).

Atualmente defende-se a existência de heterogeneidade do PA entre as células contráteis do miocárdio, demonstrando o perfil eletrofisiológico e farmacológico do endocárdio, epicárdio e das células M em várias espécies, inclusive no homem. Diferenças no tempo da repolarização destes três predominantes tipos de células miocárdicas são responsáveis pela inscrição da onda T no ECG (Monteiro et al., 2007).

O intervalo QT é o parâmetro eletrocardiográfico mais usado na avaliação da repolarização e o seu prolongamento é associado ao maior risco de arritmogénese (Clemente et al., 2012). O intervalo QT corresponde ao período da sístole elétrica, desde o início da despolarização ventricular até ao fim da repolarização ventricular (Carreiro et al., 2006). A repolarização do PA das células M coincide com o fim da onda T e a sua duração determina o intervalo QT (Panikkath, Reinier, Uy-Evanado, Teodorescu, Hattenhauer, Mariani, Gunson, Jui & Chugh, 2011). Assim, o aumento do intervalo QT pode ser resultado da despolarização, ou da repolarização ou de ambas. Apesar de não existirem diferenças estatisticamente significativas, como constatou Cunha et al., (2009)

entre o valor médio do intervalo QT antes e no pico máximo do tratamento, notou-se um ligeiro aumento do intervalo QT, na amostra total. Quando comparados ambos os grupos, só no grupo 2 é que se observou um ligeiro aumento. Os dois grupos apresentavam valores médios basais do intervalo QT semelhantes, sendo no grupo 2 ligeiramente inferior, mesmo com a presença de maior percentagem de mulheres com este intervalo acima dos valores normais. A literatura refere que o aumento do intervalo QT basal é causado por diversas comorbidades: diabetes *mellitus*, a idade avançada, insuficiência cardíaca, obesidade, história de DCV, insuficiência renal e dislipidemia (Mozos & Serban, 2011).

A semelhança de Cunha et al., (2009), neste estudo observou-se um aumento do valor médio do intervalo QTc com o tratamento na amostra total, resultado este sem significado estatístico. Quando comparados os valores médios basais do intervalo QTc em ambos grupos, observou-se valores semelhantes. Os quais aumentam com a medicação, verificando-se um aumento mais acentuado nas mulheres mais velhas. Grupo este, em que 20% das mulheres têm o intervalo QTc basal aumentado, todavia não é estatisticamente significativo. A literatura cita que não existe um valor limite, a partir do qual o aumento do intervalo QTc é considerado livre de eventos pró-arrítmicos. Porém, suspeita-se que na presença de aumentos de 30-60ms com uso de fármacos, de maior risco de arritmias (Letsas, Tsikrikas, Letsas & Sideris, 2011), o que não se verifica neste estudo. Tendo em consideração que os valores médios basais e no pico máximo do intervalo QT e QTc, neste estudo estão dentro dos valores normais, podemos afirmar que estes parâmetros eletrocardiográficos não estão associados a um risco acrescido de arritmias.

A repolarização completa do PA do epicárdio coincide com o pico da onda T. A duração do PA das células epicárdicas determina o intervalo QT<sub>peak</sub> (Panikkath et al., 2011). O intervalo QT<sub>peak</sub> pode ser considerado um indicador da dispersão da repolarização do miocárdio epicárdico (Tomás & Pereira, 2010). Até a data, não existem estudos sobre as alterações induzidas pelos ADTs no intervalo QT<sub>peak</sub>. Neste estudo, observou-se um aumento do valor médio do intervalo QT<sub>peak</sub> com o tratamento, em ambos os grupos. Verificou-se um aumento do intervalo QT<sub>peak</sub> quase significativo (p=0,06) no grupo das mulheres jovens, resultado este que certamente se tornaria significativo se a amostra fosse maior. Apesar de não ser estatisticamente significativo, verificou-se também um ligeiro aumento do intervalo QT<sub>peak</sub> no grupo 2. Por outro lado,



é no grupo 2 que o intervalo  $QT_{peak}$  basal é maior, o que pode significar uma amplitude reduzida das ondas T, assim como o aparecimento mais tardio do pico da onda T.

A dispersão espacial da repolarização na forma de dispersão transmural, transeptal e ápico-basal da repolarização cria gradientes de voltagem, que são responsáveis por produzir a onda J e a onda T do ECG. A amplificação desta dispersão espacial da repolarização leva ao desenvolvimento de arritmias ventriculares (Antzelevitch, Guerchicoff & Pollevick, s.d.). O intervalo jT tem sido proposto, como a medida mais apropriada da repolarização ventricular, quando comparado com o intervalo QT. O que parece ser justificado, pelo facto de o intervalo QT ser em grande parte determinado pela duração da repolarização, o que corresponde ao intervalo jT (Crow, Hannan & Folsom, 2003). Não existem evidências de estudos até a data neste contexto. Este estudo, não presenciou alterações significativas neste intervalo, os valores basais deste intervalo são idênticos, apesar de no grupo 1 ser ligeiramente superior. Constatou-se que, não ocorreu variação do intervalo com a medicação no grupo 1 e que no grupo 2 ocorreu um ligeiro aumento. Um aumento quase significativo do intervalo  $jT_{peak}$  ( $p=0,05$ ) foi observado no grupo 1. Também, se notou um ligeiro aumento deste intervalo no grupo 2, resultado este sem significativo estatístico. A duração do intervalo  $jT_{peak}$  basal é superior no grupo 2. Este parâmetro eletrocardiográfico à semelhança do intervalo jT, também não tem sido objeto de estudo com o uso de ADTs.

O intervalo  $T_{peak-end}$  é outro parâmetro representativo da dispersão transmural da repolarização, o pico da onda T coincide com a repolarização do epicárdio e o fim da onda T com a repolarização das células M (Armaganijan, Moreira, Araújo, Puzzi, Munhoz, Carvalho, Gallo, França & Lopes, 2013). O seu prolongamento está associado a um maior risco arritmogénico (Clemente et al., 2012). Este intervalo tem sido sugerido como um reflexo da dispersão total da repolarização, secundária à diminuição do PA do epicárdio, e ao desenvolvimento da dispersão da repolarização do epicárdio, precipitando assim em episódios de arritmias ventriculares (reentrada Fase 2). Pela análise dos resultados, os dois grupos apresentavam valores médios basais do intervalo  $T_{peak-end}$  aumentados. O grupo 1 era o que apresentava valores superiores, devido ao facto de grande parte do grupo (70%) ter este intervalo prolongado. Possui assim, uma dispersão da repolarização ventricular superior, o que indica um maior risco para desenvolver arritmias cardíacas (Monteiro et al., 2007). No pico máximo, o valor médio do intervalo  $T_{peak-end}$  do grupo 1 é inferior ao basal, resultado este quase estatisticamente

significativo ( $p=0,05$ ). Tendo em conta, que o risco de arritmias aumenta quando ocorre aumento do intervalo  $T_{\text{peak-end}}$  associado ao consumo de fármacos, neste grupo possivelmente não aumenta significativamente o risco, porque o intervalo QTc aumenta e o  $T_{\text{peak-end}}$  diminui. No entanto, a amostra é uma população de risco, segundo este parâmetro eletrocardiográfico. Relativamente ao grupo 2, os valores médios do intervalo  $T_{\text{peak-end}}$  basais, também estavam acima dos valores normais, apesar de não apresentarem valores tão elevados. Neste grupo, os valores não eram tão elevados, devido ao facto de só 40% do grupo apresentar este valor acima dos 100ms. No pico máximo observou-se um ligeiro aumento deste intervalo, resultado este sem significado estatístico. No entanto, de pior prognóstico o que leva a concluir que aumenta o risco arritmogénico. Apesar da inexistência de estudos sobre este intervalo após o tratamento com ADTs, a dispersão da repolarização ventricular tem sido objeto de estudo em várias doenças. Segundo Panikkath et al., (2011), o intervalo  $T_{\text{peak-end}}$  prolongado é um melhor preditor de morte súbita cardíaca, quando comparado com o prolongamento do intervalo QT.

Segundo, pesquisadores do VU University Medical Center, de Amsterdão, na Holanda, certos ADs, particularmente os ADTs tendem a aumentar a pressão arterial e aumentar o risco de hipertensão. Apesar da depressão estar associada com a pressão arterial baixa e não com a alta (Anderson, 2009). Neste estudo, podemos observar um aumento da PAS e da PAD, quando comparada com os valores basais, em ambos os grupos. No entanto, não existem diferenças estatisticamente significativas na variação dos valores médios tensionais. Mas no grupo 1, verificou-se um aumento da PAD com a medicação quase estatisticamente significativo ( $p=0,09$ ). Neste grupo, não esteve presente o fator de risco HTA. Todavia, no grupo 1 observou-se um aumento da PAS e da PAD no pico máximo em relação a basal e uma diminuição no final do tratamento em relação ao pico máximo. E no grupo 2, observou-se uma ligeira diminuição da PAS no pico máximo em relação a basal e um aumento no final do tratamento em relação ao pico máximo. Bem como, um aumento da PAD ao longo do tratamento. O aumento da PAS e da PAD é em grande parte explicado por efeitos anticolinérgicos dos ADTs no tônus vagal sobre o coração (Licht, Geus, Seldenrijk, Hout, Zitman, Dyck & Penninx, 2009).

Ressalva-se que, a amostra em estudo estava a fazer outros fármacos, com possível influência nos parâmetros da repolarização, aquando a realização do 2º ECG. Cerca de 83,3% da amostra em estudo, para além do tratamento psicofarmacológico estava medicada com benzodiazepinas (Flurazepam; Diazepam; Alprazolam; Lorazepam;

Oxazepam; Clorazepato dipotássio). Apesar da pouca informação disponível sobre a influência das benzodiazepinas no intervalo QT, sabe-se que o Lorazepam está associado ao aumento do intervalo QTc (Carreiro et al., 2006). Cerca de 50% da amostra estava medicada com IRSA (Trazadona). Fármaco este, descrito recentemente como possível causa do prolongamento do intervalo QT e de arritmias por inibição de correntes de potássio, através dos canais HERG (Cantarelli & Marcolin, s.d.). Cerca de 46,7% da amostra estava também a fazer medicação com ISRS (Paroxetina, Setralina, Escitalopram, Fluoxetina). Alguns ISRS, entre os quais o Escitalopram têm sido descritos, como sendo a provável causa do prolongamento do intervalo QT e das complicações cardíacas (Lovato & Cordioli, 2014). Igualmente, cerca de 46,7% da amostra estava medicada com antipsicóticos (Quetiapina, Ziprasidona, Paliperidona, Risperidona, Amissulprida). Os antipsicóticos também têm sido associados ao possível risco de aumento do intervalo QT, a Risperidona parece prolongá-lo ligeiramente (Carreiro et al., 2006), assim como a Quetiapina que parece estar associada ao ligeiro aumento do intervalo QTc (Wenzel-Seifert et al., 2011). Cerca de 36,7% estava a tomar também ISRSN (Venlafaxina, Duloxetina), fármacos estes que em doses terapêuticas, parecem não ter qualquer efeito no intervalo QT. No entanto, dados toxicológicos revelam que o prolongamento pode surgir sob o tratamento com Venlafaxina em altas doses ou na presença de vários fatores de risco (Wenzel-Seifert et al., 2011). Uma minoria da amostra, cerca de 16,7% estava medicada com anticonvulsivantes (Topiramato, Gabapentina, Lamotrigina). Relativamente aos dois primeiros, os dados relativos as alterações no intervalo QT são insuficientes, quanto a Lamotrigina os dados referem não existir alterações no intervalo QT (Carreiro et al., 2006). E apenas 3,3% da amostra estava medicada com ISRD (Bupropiona), os quais não apresentam efeitos significativos associados ao aumento QT, apenas em caso de *overdose*. Salva-se, que a amostra em estudo têm antecedentes psiquiátricos há vários anos e que os parâmetros eletrocardiográficos são influenciados por inúmeros fármacos, que causam prolongamento e/ou dispersão da repolarização.

Este trabalho não esteve isento de limitações. Uma amostra com maior dimensão aumentaria seguramente a potência estatística do estudo, e provavelmente algumas diferenças se tornariam, por isso mesmo mais expressivas. Por outro lado, a medição manual dos intervalos sem o apoio de nenhuma tecnologia, a qual seria importante para uma medição mais rigorosa, pode também constituir um aspeto a acautelar. A exatidão e

a reprodutibilidade das medições dos parâmetros da repolarização estão limitadas por dificuldades na identificação do final da onda T, em alguns casos. Realça-se que a medição foi efetuada pelo mesmo operador. Outro dos problemas encontrados foi a falta de consenso, quanto aos valores normais dos vários parâmetros eletrocardiográficos. Outro inconveniente foi o registro eletrocardiográfico realizado em grupos de 3 derivações simultâneas, sendo que um registro em 12 derivações simultâneas permitiria uma medição mais rigorosa dos vários parâmetros da repolarização, no mesmo ciclo cardíaco.

Assim através dos resultados obtidos deste estudo, podemos concluir que não ocorreram alterações estatisticamente significativas na FC, no intervalo PQ e no complexo QRS com o tratamento. Relativamente aos parâmetros eletrocardiográficos da repolarização, dispersão de QT e de QTc, intervalos QT, QTc, QT<sub>peak</sub>, jT e jT<sub>peak</sub> aumentam com a medicação e o intervalo T<sub>peak-end</sub> diminui na amostra total, apesar de não ser estatisticamente significativo. Quando comparados ambos os grupos, verificaram-se aumentos quase significativas no intervalo QT<sub>peak</sub> (p=0,06) e no intervalo jT<sub>peak</sub> (p=0,05), assim como uma diminuição quase estatisticamente significativa do intervalo T<sub>peak-end</sub> (p=0,05), no grupo 1. No grupo 2 não se verificaram alterações estatisticamente significativas. Relativamente aos valores tensionais podemos afirmar que estes aumentam com a medicação. No entanto, os dados nesta amostra não são estatisticamente significativos. Verificando-se alterações quase significativas na PAD (p=0,09) das mulheres mais jovens.

Tendo em conta, que as alterações são mais explícitas no grupo das mulheres mais novas, é sinal de risco acrescido de maior instabilidade elétrica ventricular, a qual pode originar arritmias ventriculares malignas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afonso, P. (2007). *Depressão - Muitas Perguntas Algumas Respostas* (2 ed.). Associação de Apoio aos Doentes Depressivos e Bipolares.

Aguiar, C., Castro, T., Carvalho, A., Vale, O., Sousa, F., & Vasconcelos, F. (2011). Drogas antidepressivas. *Ata Médica Portuguesa*, 24, pp. 91-98.

Alheira, F., & Brasil, M. (2005). O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor – uma revisão. *Revista Psiquiatria*, 27(2), pp. 177-186.

Almeida, J., & Xavier, M. (2010). Estudo epidemiológico nacional de saúde mental- 1º Relatório. *NOVA medical school faculdade de ciências médicas*, pp. 4-53.

Alonso-Fernández, F. (2010). *As quatro dimensões do doente depressivo* (1 ed.).

Alves, M. (2011). Eletroconvulsoterapia - Introdução, Histórico, Definição, Indicações e Contraindicações. *Revista Debates em Psiquiatria Clínica*, 1(1), pp. 24-27.

Alves, T. (s.d). *Depressão – bases biológicas e neuroanatomia*.

Anderson, P. (2009). Depression lowers blood pressure, but antidepressants increase it. *Medscape*.

Andrade, L., Viana, M., & Silveira, C. (s.d). Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos na mulher. *Revista de Psiquiatria Clínica*.

Andreasen, N., & Black, D. (2006). *Introdução à psiquiatria*. (4 ed.).

Anjos, L. (1992). Índice de massa corporal (massa corporal.estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. *Revista de Saúde Pública*, 26(6).

Antunes, P., Rosa, M., Belmonte-de-Abreu, P., Lobato, M., & Fleck, M. (2009). Eletroconvulsoterapia na depressão maior: aspetos atuais. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 31(1), pp. 26-33.

Antzelevitch, C., Guerchicoff, A., & Pollevick, G. (s.d). O papel da dispersão espacial da repolarização na morte súbita cardíaca. *Ishne sudden cardiac Death*.

Armaganijan, L., Moreira, D., Araújo, R., Puzzi, M., Munhoz, F., Carvalho, M., . . . Lopes, R. (2013). The Usefulness of T-wave Peak to T-wave End Interval in Identifying Malignant Arrhythmias in Patients with Chagas Disease. *Hellenic Journal of Cardiology*, 54, 429-434.

Bernik, B. (s.d). *Psiquiatria - Como eu trato*.

Braunwald, E., Zipes, D., & Libby, P. (2003). *Tratado de Medicina Cardiovascular* (6 ed., Vol. 1). Roca LTDA.

Brooks, M. (2010). Antidepressivos tricíclicos estão ligados a risco cardiovascular aumentado. *European Heart Journal*.

Canale, A., & Furlan, M. (2006). Depressão. *Arquivos Mudi*, 10(2), pp. 23-31.

Cantarelli, M., & Marcolin, M. (s.d). Trazodona: farmacologia e interações medicamentosas. *Revista de Psiquiatria Clínica*.

Cardiac Adverse Effects of Psychotropic Medication in Schizophrenia. (2010). *North Metropolitan Area Mental Health Service*, 2.

Carreiro, S., Martins, R., & Carvalho, A. (2006). Psicofármacos e morte súbita. *Ata Médica Portuguesa*, 19, pp. 151-164.

Carvalho, J. (2012). Caracterização do perfil de consumo de benzodiazepinas na Cova da Beira - Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária e Investigação.

Castro, R., Serra, S., & Nóbrega, A. (2000). Redução da Dispersão do Intervalo QTc. Potencial Mecanismo de Proteção Cardíaca do Brometo de Piridostigmina. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*, 75(3), 205-209.

Chellappa, S., & Araújo, J. (2007). O sono e os transtornos do sono na depressão. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 34(6), pp. 285-289.

Clemente, D., Pereira, T., & Ribeiro, S. (2012). Repolarização Ventricular em Pacientes Diabéticos: Caracterização e Implicações Clínicas. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*, 99(5), 1015-1022.

Cordás. (2007). *Transtorno depressivo e doenças cardiovasculares*.

Costa, A., & Gonçalves, I. (s.d). *Alterações cardiovasculares induzidas pelo uso de medicações psicotrópicas*.

Costa, E. (2010). *Depressão: Consumo de Antidepressivos em Portugal e na Europa (Monografia)*. Universidade Fernando Pessoa, Porto.

Crow, R., Hannan, P., & Folsom, A. (2003). Prognostic Significance of Corrected QT and Corrected JT Interval for Incident Coronary Heart Disease in a General Population Sample Stratified by Presence or Absence of Wide QRS Complex. *Circulation*, 108, 1985-1989.

Cunha, R., Barrucand, L., & Verçosa, N. (2009). Estudo das Alterações Eletrocardiográficas com o Uso de Antidepressivos Tricíclicos em Pacientes com Dor Crónica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 59(1), pp. 46-55.

Curatolo, H., & Brasil, E. (2005). Depressão na infância: peculiaridades no diagnóstico e tratamento farmacológico. *Jornal Brasileiro Psiquiatria*, 54(3), 170-176.

Deitos, F., Copette, F., Pasqualotto, A., Segat, F., Santos, R., & Guillande, S. (s.d). Antidepressivos e seus efeitos colaterais, quais são e como reconhecê-los. *Revista Brasileira Clínica*.

DSM-IV-TR, A. P. (2006). *Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais*. Climepsi Editores.

Duarte, D. (2010). Impacto Social da Depressão e suas Repurcuções no Trabalho. *Revista Eficaz*.

Ferreira, B. (2006). Depressão “unipolar” de início precoce. *Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca*, pp. 64-71.

Fonseca, A. (1997). *Psiquiatria e Psicopatologia*. Fundação Calouste Gulbenkian.

Freitas, M., Costa, P., Brito, J., Vieira, E., Maia, P., & Siqueira, M. (2009). Amitriptilina e Nortriptilina em Plasma: Extração em Fase Sólida por Polímeros de Impressão Molecular e Sílica Octadecila para Análise Cromatográfica em Fase Líquida de Alta Resolução. *Latin American Journal of Pharmacy*, 28(1), 70-79.

Furtado, C., Ribeirinho, M., & Gaspar, M. (2010). *Análise da Evolução da Utilização de Psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2009*.

Glassman, A., & Bigger, J. (2001). Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1774–1782.

Gonçalves, C., & Machado, A. (2007). Depressão, o mal do século: de que século? *Revista Enfermagem UERJ*, 15(2), pp. 298-304.

Gonçalves, M. (2009). Revisão da correlação entre serotonina e interleucinas em pacientes acometidas com patologia oncológica da mama e tratamento transtornos depressivos. *Psiquiatria na Prática Médica*, 14(10).

Guedes, A., Kami, C., Cavalli, L., Nicolaou, S., Hess, V., & Maluf, E. (2011). Depressão pós-parto: incidência e fatores de risco associados. *Revista Médica*, 90(3), pp. 149-154.

Gusmão, R., Xavier, M., Heitor, M., Bento, A., & Almeida, J. (2005). O peso das perturbações depressivas - aspetos epidemiológicos globais e necessidades de informação em Portugal. *Ata Médica Portuguesa*, 18, pp. 129-146.

Hamer, M., Batty, D., Seldenrijk, A., & Kivimaki, M. (2010). Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *European Heart Journal*, 1-6.

Hetem, L., Chagas, M., Guapo, V., Fleck, M., Antunes, P., & Riberto, M. (2011). Depressão Unipolar: Tratamento não-Farmacológico. *Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina*, pp. 1-24.

James, P., Leach, R., Kalamara, E., & Shayeghi, M. (2001). The worldwide obesity epidemic. *Obesity Research*, 9(4), 228-233.

Katzung, B. (2005). *Farmacologia Básica & Clínica*. Editora Guanabara Koogan S.A.

Konstantopoulou, A., Tsirikas, S., Asvestas, D., Korantzopoulos, P., & Letsas, K. (2013). Mechanisms of drug-induced proarrhythmia in clinical practice. *World Journal of Cardiology*, 5(6), 175-185.

Koran, L., Sallee, F., & Pallanti, S. (1997). Rapid Benefit of Intravenous Pulse Loading of Clomipramine in Obsessive-Compulsive Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 154(3), 396–401.

Lage, S. (2011). *Depressão em Portugal é superior à média europeia*.

Leonard, H., Meyer, M., Swedo, S., Richter, D., Hamburger, S., Allen, A., . . . Tucker, E. (1995). Electrocardiographic changes during desipramine and clomipramine treatment in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 34(11), 1460-1468.

Letsas, K., Tsirikas, S., Letsas, G., & Sideris, A. (2011). Drug-Induced Proarrhythmia: QT Interval Prolongation and Torsades de Pointes. *Hospital Chronicles*, 6(3), pp. 118–122.



Licht, C., Geus, E., Seldenrijk, A., Hout, H., Zitman, F., Dyck, R., & Penninx, B. (2009). Depression Is Associated With Decreased Blood Pressure, but Antidepressant Use Increases the Risk for Hypertension. *Hypertension*, 53, 631-638.

Lima, M. (1999). Epidemiologia e impacto social. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21.

Lionte, C., Bologna, C., & Sorodoc, L. (s.d.). Toxic and Drug-Induced Changes of the Electrocardiogram. *Advances in Electrocardiograms – Clinical Applications*, pp. 271-295.

Lovato, L., & Cordioli, A. (2014). O uso de medicamentos no tratamento do TOC. In *Artmed, TOC* (2 ed.).

Lucchesi, L., Pradella-Hallinan, M., Lucchesi, M., & Moraes, W. (2005). O sono em transtornos psiquiátricos. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 27(1), pp. 27-32.

Madias, J. (2008). Drug-induced QRS morphology and duration changes. *Cardiology Journal*, 15(6), 505–509.

Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., & Russell, J. (2007). Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International Journal of Clinical Practice*, 61(12), 2030–2040.

Mancia, G., DeBacker, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., . . . Heagerty, A. (2007). EHC-ESC Task force on the management of arterial hypertension: 2007 Guidelines EHC-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 25(9), 1751-1762.

Marques, C. (2001). Tratamento farmacológico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 23(2), pp. 49-51.

Martins, R. (s.d). A Depressão no idoso. *Spectrum*, pp. 119-123.

Mello, M. (2004). Terapia Interpessoal: um modelo breve e focal. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(2), pp. 124-130.

Miranda, C., Luciano, P., Riera, A., & Filho, A. (2010). Alterações eletrocardiográficas na intoxicação aguda por antidepressivo tricíclico e suas implicações clínicas. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 43(4), pp. 391-399.

Moniz, A. (2007). Depressão e os Fatores Cronobiológicos (Tese de Doutorado). Universidade do Minho, Braga.

Monteiro, T., Pereira, T., Pocinho, M., Figueiredom, J., & Conde, J. (2007). Novos Indicadores da Repolarização Ventricular. Estudo de Normalidade. *5to. Congresso Virtual de Cardiologia*.

Moreno, R., Moreno, D., & Soares, M. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21.

Mozos, I., & Serban, C. (2011). The relation between QT interval and T - wave variables in hypertensive patients. *Journal of Pharmacy Bioallied Sciences*, 3(3), 339–344.

Musselman, D., Evans, D., & Nemeroff, C. (1998). The Relationship of Depression to cardiovascular disease-Epidemiology, Biology, and Treatment. *Archives of General Psychiatry*, 55, 580-592.

Nada, A., Gintant, G., Kleiman, R., Gutstein, D., Gottfridsson, C., Michelson, E., . . . Pesc, L. (2013). The Evaluation and Management of Drug Effects on Cardiac Conduction (PR and QRS Intervals) in Clinical Development. *American Heart Journal*, 165(4), 489-500.

Nadal-Vicens, M., Chyung, J., & Turner, T. (s.d). Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central.

Nemeroff, C., & Goldschmidt-Clermont, P. (2012). Heartache and heartbreak—the link between depression and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 9, 526-539.

O'Brien, P., & Oyebode, F. (2003). Psychotropic medication and the heart. *Advances in Psychiatric Treatment*, 9, 414-423.

Panikkath, R., Reinier, K., Uy-Evanado, A., Teodorescu, K., Hattenhauer, J., Mariani, R., . . . Chugh, S. (2011). Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 4, 441-447.

Peixoto, H., Vasconcelos, I., Sampaio, A., & ITO, M. (2008). Antidepressivos e alterações no peso corporal. *Revista de nutrição*, 21(3), pp. 341-348.

Pena, F., Amorim, A., Fassbender, C., Oliveira, R., & Faria, C. (2011). Insuficiência cardíaca e depressão: uma associação com desfechos negativos. *Revista Insuficiência cardíaca*, 6(4), pp. 170-178.

Perito, M., & Fortunato, J. (2012). Marcadores Biológicos da Depressão: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos. *Revista Neurociências*, 20(4), pp. 597-603.

Pinho, M., Custódio, O., & Makdisse, M. (2009). Incidência de depressão e fatores associados em idosos residentes na comunidade: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 12(1), pp. 123-140.

Pitta. (s.d). Depressão: sintomas físicos e déficits cognitivos em idosos. *Editorial*.

Rautaharju, P., Surawicz, B., & Gettes, G. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(11), 982-991.

Reis, J. (2012). Atividade Física: um complemento a considerar no tratamento da depressão (Dissertação de Mestrado). Universidade da Beira Interior, Covilhã.

Rodriguez-Morales, A., Mayta-Tristán, P., & Galvão, T. (2012). Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. *Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*, pp. 1-35.

Saint-Clair, B. (1999). Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. *Interação*, 3, pp. 49-60.

Salles, G., Deccache, W., & Cardoso, C. (2005). Usefulness of QT- interval parameters for cardiovascular risk stratification in type 2 diabetic patients with arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 19(3), 241-249.

Santiago, L., Neto, M., Miranda, P., Rosendo, I., Constantino, L., Matias, C., . . . Francisco, M. (2010). O medicamento, a ansiedade e a depressão. *Ata Médica Portuguesa*.

Saraiva, E., Fortunato, J., & Gavina, C. (2005). Oscilações do cortisol na depressão e sono/vigília. *Revista Portuguesa Psicossomática*, 7(1-2), pp. 89-100.

Scalco, M. (2002). Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. *Revista Brasileira Psiquiatria*, 24(1), pp. 55-63.

Seeley, Stephens, & Tate. (2003). *Anatomia & Fisiologia*. Lusociência.

Soares, H., Costa, R., & Mesquita, E. (2006). Depressão e as doenças cardiovasculares. *Revista do Departamento de Psicologia - UFF*, 18(2), pp. 201-202.

Souza, F. (1999). Tratamento da depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, pp. 18-23.

Souza, T., & Lacerda, A. (s.d). Depressão ao longo da história. pp. 18-28.

Stone, E., Lin, Y., & Quartermain, D. (2008). A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 32(3), 508–524.

Sukys-Claudino, L., Moraes, W., Tufik, S., & Poyares, D. (2010). Novos sedativos hipnóticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(3).

Surawicz, B. (1996). Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 7(8), 777-784.

Telles-Correia, D., Guerreiro, D., Coentre, R., Zuzarte, P., & Figueira, L. (2009). Psicofármacos na doença médica: Cardiologia, Nefrologia, Hepatologia. *Ata Médica Portuguesa*, 22, pp. 797-808.

Telles-Correia, D., Guerreiro, D., Oliveira, S., & Figueira, M. (2007). Diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os SSRI Implicações na Prática Clínica. *Ata médica Portuguesa*, 20, pp. 167-174.

Tomás, E., & Pereira, T. (2010). Avaliação da repolarização ventricular em pacientes com hipertensão arterial – estudo comparativo. *Revista Brasileira Hipertensão*, 17(3), pp. 149-154.

Vismari, L., Alves, G., & Palermo-Neto, J. (2008). Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 35(5), pp. 196-204.

Wenzel-Seifert, K., Wittmann, M., & Haen, E. (2011). QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(41), 687-693.

Whang, W., Kubzansky, L., Kawachi, I., Rexrode, K., Kroenke, C., Glynn, R., & Albert, C. (2009). Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(11), 950-958.

**ANEXOS**

---

## Pedidos de autorização para realização da Tese

“Alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa.”

Exma. Senhora Dr<sup>a</sup> Sara Mariano, Diretora do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.

Telmo António dos Santos Pereira, Professor – Adjunto na Escola Superior de Tecnologia da Saúde – Instituto Politécnico de Coimbra, Coordenador do Mestrado em Cardiopneumologia – Especialização em Arritmologia, venho por este meio, pedir autorização para a realização da Tese de Mestrado da aluna Sandra Cristina Tavares Pina, no âmbito da Instituição que dirige. O objetivo fundamental do trabalho científico que nos propomos realizar é avaliar as alterações eletrocardiográficas nos doentes orientados para o Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.

A relevância deste estudo é caracterizar a realidade psiquiátrica e prever o aparecimento de arritmias cardíacas.

Do ponto de vista metodológico, o estudo irá compreender a duração de 3 meses. Todo o trabalho prático e de pesquisa serão realizados no Hospital de Dia de Psiquiatria, respeitando o normal funcionamento dos serviços. Será pedido o consentimento informado a todos os doentes incluídos no estudo, salvaguardando-se sempre a sua dignidade e a confidencialidade dos dados.

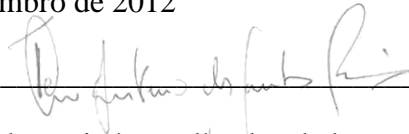
Os resultados obtidos e os documentos produzidos no decurso deste trabalho (Tese de Mestrado e eventuais artigos científicos), serão sempre apresentados à Comissão de Ética, e só serão publicados mediante autorização por escrito da referida Direção. Estes mesmos documentos referenciarão sempre o local da realização do estudo CHEDV – Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E., e respeitarão as propostas de coautoria que a Direção do Hospital de Dia de Psiquiatria aconselhe.

Termino, reiterando a minha forte convicção quanto à mais-valia deste trabalho, atendendo quer ao seu carácter inovador, quer ao contributo que poderá veicular para a otimização da abordagem clínica destes doentes.

Junho de 2014

Coimbra, 22 de Novembro de 2012

Telmo Pereira

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Telmo Pereira', is written over a horizontal line.

Anexo: Questionário de apoio à recolha dos dados.

“Alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa.”

Exmo Sr. Presidente da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.

Telmo António dos Santos Pereira, Professor – Adjunto na Escola Superior de Tecnologia da Saúde – Instituto Politécnico de Coimbra, Coordenador do Mestrado em Cardiopneumologia – Especialização em Arritmologia, venho por este meio, pedir autorização para a realização da Tese de Mestrado da aluna Sandra Cristina Tavares Pina, no âmbito da Instituição que dirige. O objetivo fundamental do trabalho científico que nos propomos realizar é avaliar as alterações eletrocardiográficas nos doentes orientados para o Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.

A relevância deste estudo é caracterizar a realidade psiquiátrica e prever o aparecimento de arritmias cardíacas.

Do ponto de vista metodológico, o estudo irá compreender a duração de 3 meses. Todo o trabalho prático e de pesquisa serão realizados no Hospital de Dia de Psiquiatria, respeitando o normal funcionamento dos serviços. Será pedido o consentimento informado a todos os doentes incluídos no estudo, salvaguardando-se sempre a sua dignidade e a confidencialidade dos dados.

Os resultados obtidos e os documentos produzidos no decurso deste trabalho (Tese de Mestrado e eventuais artigos científicos), serão sempre apresentados à Comissão de Ética, e só serão publicados mediante autorização por escrito da referida Direção. Estes mesmos documentos referenciarão sempre o local da realização do estudo CHEDV – Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E., e respeitarão as propostas de coautoria que a Direção do Hospital de Dia de Psiquiatria aconselhe.

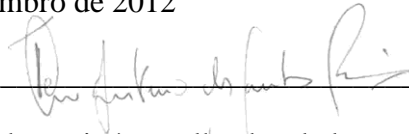
Termino, reiterando a minha forte convicção quanto à mais-valia deste trabalho, atendendo quer ao seu carácter inovador, quer ao contributo que poderá veicular para a otimização da abordagem clínica destes doentes.



Junho de 2014

Coimbra, 22 de Novembro de 2012

Telmo Pereira

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Telmo Pereira', is written over a horizontal line.

Anexo: Questionário de apoio à recolha dos dados.

“Alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa.”

Exmo Sr. Diretor do CHEDV-Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E.

Telmo António dos Santos Pereira, Professor – Adjunto na Escola Superior de Tecnologia da Saúde – Instituto Politécnico de Coimbra, Coordenador do Mestrado em Cardiopneumologia – Especialização em Arritmologia, venho por este meio, pedir autorização para a realização da Tese de Mestrado da aluna Sandra Cristina Tavares Pina, no âmbito da Instituição que dirige. O objetivo fundamental do trabalho científico que nos propomos realizar é avaliar as alterações eletrocardiográficas nos doentes orientados para o Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.

A relevância deste estudo é caracterizar a realidade psiquiátrica e prever o aparecimento de arritmias cardíacas.

Do ponto de vista metodológico, o estudo irá compreender a duração de 3 meses. Todo o trabalho prático e de pesquisa serão realizados no Hospital de Dia de Psiquiatria, respeitando o normal funcionamento dos serviços. Será pedido o consentimento informado a todos os doentes incluídos no estudo, salvaguardando-se sempre a sua dignidade e a confidencialidade dos dados.

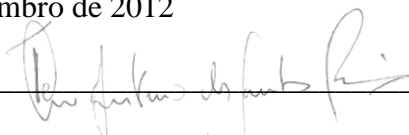
Os resultados obtidos e os documentos produzidos no decurso deste trabalho (Tese de Mestrado e eventuais artigos científicos), serão sempre apresentados à Comissão de Ética, e só serão publicados mediante autorização por escrito da referida Direção. Estes mesmos documentos referenciarão sempre o local da realização do estudo CHEDV– Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E., e respeitarão as propostas de coautoria que a Direção do Hospital de Dia de Psiquiatria aconselhe.

Termino, reiterando a minha forte convicção quanto à mais-valia deste trabalho, atendendo quer ao seu carácter inovador, quer ao contributo que poderá veicular para a otimização da abordagem clínica destes doentes.

Junho de 2014

Coimbra, 22 de Novembro de 2012

Telmo Pereira

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Telmo Pereira', is written over a horizontal line.

Anexo: Questionário de apoio à recolha dos dados.

## Pedidos de autorização para a utilização do eletrocardiógrafo

Exmo. Sr. Prof. Jorge Conde, Presidente da  
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (ESTeSC)

Coimbra, 04 de Março de 2013

Eu, Sandra Cristina Tavares Pina, aluna do Mestrado em Cardiopneumologia-Especialização em Arritmologia, venho por este meio, pedir autorização para utilizar o eletrocardiógrafo da Escola, para a realização da minha Tese de Mestrado “Alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa”. O objetivo fundamental do trabalho científico que me proponho a realizar é avaliar as alterações eletrocardiográficas nos doentes orientados para o Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.

Do ponto de vista metodológico, o estudo irá compreender a duração de 3 meses.

Agradeço desde já a atenção dispensada.

Com os melhores cumprimentos,



Junho de 2014

Exmo. Sr. Prof. Joaquim Castanheira

Coimbra, 04 de Março de 2013

Eu, Sandra Cristina Tavares Pina, aluna do Mestrado em Cardiopneumologia-Especialização em Arritmologia, venho por este meio, pedir autorização para utilizar o eletrocardiógrafo da Escola, para a realização da minha Tese de Mestrado “Alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa”. O objetivo fundamental do trabalho científico que me proponho a realizar é avaliar as alterações eletrocardiográficas nos doentes orientados para o Hospital de Dia do Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.

Do ponto de vista metodológico, o estudo irá compreender a duração de 3 meses.

Agradeço desde já a atenção dispensada.

Com os melhores cumprimentos,

Sandra Cristina Tavares Pina

## Consentimento Informado

Estamos a solicitar a sua participação no estudo “Alterações eletrocardiográficas – Tratamento psicofarmacológico (perfusão de Clomipramina) no Hospital de Dia de Psiquiatria”, no contexto de doença depressiva.

Gostaríamos de saber se aceita colaborar neste estudo, respondendo a algumas perguntas e autorizando a realização de um eletrocardiograma. Posteriormente, ser-lhe-á solicitado a autorização para a realização de outro eletrocardiograma. Serão também recolhidas informações do seu processo clínico relativas à doença em estudo.

As suas informações são estritamente confidenciais, pois os resultados serão posteriormente, codificados e utilizados, apenas neste estudo.

Esta participação será voluntária, pelo que poderá interrompê-la a qualquer momento.

Data...../...../.....

Data...../...../.....

Assinatura do investigador

Assinatura do participante

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Inquérito**

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: Masculino  Feminino 

Idade: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

Estado civil:

Solteiro(a)  Casado(a)  Divorciado(a)  Viúvo(a) 

Habilitações literárias:

< à 4ª classe  4ª classe  9º ano  12º ano 

Situação profissional:

Empregado(a) Desempregado(a) Reformado (a) Outra (Ex: Doméstica) 

Hábitos tabágicos:

Não fumador(a) Fumador(a) Ex-Fumador(a) Prática de exercício físico regular: Sim  Não Hábito de consumo de bebidas alcoólicas: Sim  Não Hipertensão arterial (HTA): Sim  Não Dislipidemia: Sim  Não Diabetes *mellitus*: Sim  Não Problemas de tiróide (Hipertiroidismo): Sim  Não História de doença cardiovascular (AVC, EAM): Sim  Não DPOC: Sim  Não

**Registo da Pressão arterial:**

1º Dia (antes da medicação) \_\_\_\_\_

Último dia do pico máximo (9º dia) \_\_\_\_\_

Último dia (15º dia) \_\_\_\_\_

**Registo da medicação em curso:**

---



## Esquema terapêutico com Clomipramina

Nome:

Médico:

Enfermeira:

Data:

N	Data	Dia	Tipo	Dose	Descrição					
D1		Segunda		25 mg	1Amp(25mg)					
D2		Terça		50mg	2Amp(25mg)					
D3		Quarta		75mg	3Amp(25mg)					
D4		Quinta		100mg	4Amp(25mg)					
D5		Sexta		125mg	5Amp(25mg)					
		Sábado		75mg	1comp(75mg)					
		Domingo		75mg	1comp(75mg)					
D6		Segunda		150mg	6Amp(25mg)					
D7		Terça		150mg	6Amp(25mg)					
D8		Quarta		150mg	6Amp(25mg)					
D9		Quinta		150mg	6Amp(25mg)					
D10		Sexta	 	150mg	5Amp(25mg).. 1comp (25mg)					
		Sábado		150mg	2comp(75mg)					
		Domingo		150mg	2comp(75mg)					
D11		Segunda	 	150mg	4Amp(25mg).. 2comp (25mg)					
D12		Terça	 	150mg	3Amp(25mg).. 1comp (75mg)					
D13		Quarta	 	150mg	2Amp(25mg).. 1comp (25mg).. 1comp (75mg)					
D14		Quinta	 	150mg	1Amp(25mg).. 2comp (25mg).. 1comp (75mg)					
D15		Sexta	 	150mg	1Amp(25mg).. 2comp (25mg).. 1comp (75mg)					
<hr/>										
<b>Total:</b>	55		25	10		75	8		25	Dose após alta: 125mg