

---

## Transtorno do Pânico: diretrizes para o uso de psicofármacos e algoritmo

Gisele Gus Manfro e Carolina Blaya

**(Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.351)**

---

### INTRODUÇÃO

O transtorno do pânico (TP) é caracterizado pela presença de ataques súbitos de ansiedade, recorrentes, acompanhados de sintomas físicos e afetivos. É uma doença crônica que afeta 3,5% da população ao longo da vida, atingindo duas vezes mais mulheres que homens, especialmente entre a segunda e a terceira década da vida <sup>1</sup>.

Diferentes classes de antidepressivos, incluindo inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e benzodiazepínicos, são usadas no tratamento do TP. Embora vários estudos tenham demonstrado a eficácia do tratamento farmacológico para esse transtorno, uma proporção significativa dos pacientes permanece sintomática após o tratamento agudo. Pode-se dizer que os pacientes respondem ao tratamento farmacológico agudo, mas a maioria não apresenta uma remissão completa (resolução completa dos sintomas mantida por um período de pelo menos 3 meses). Isto indica que o TP é uma doença crônica e, como tal, seu tratamento deve ser mantido por um período longo.

A terapia cognitivo-comportamental tem sido, então, recomendada para o tratamento dos sintomas residuais, particularmente quando persistem sintomas agorafóbicos, e é também freqüentemente indicada em qualquer momento do tratamento, pois seus efeitos, associados aos medicamentos, parecem ser mantidos nas avaliações em longo prazo. Esta é também uma técnica que deve ser considerada em situações especiais como gestação, amamentação, impossibilidade de usar medicamentos ou retirada dos fármacos. A TCC para o TP consiste no uso da psico-educação, de técnicas para enfrentar a ansiedade, reestruturação cognitiva e enfrentamento das situações evitadas.

Por outro lado, o tratamento farmacológico do TP tem como objetivo bloquear os ataques de pânico, diminuir a ansiedade antecipatória, reverter a evitação fóbica, assim como reconhecer e tratar as co-morbidades. Com o objetivo de avaliar a resposta ao tratamento no TP verifica-se a intensidade e freqüência dos ataques, da ansiedade antecipatória, da evitação fóbica, o funcionamento global e a qualidade de vida. Baseados nessas premissas, vários autores têm proposto algoritmos para o TP que, de uma forma geral, seguem os seguintes passos:

### **1.Tratamento da fase aguda: monoterapia com antidepressivos**

#### **Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS)**

A desregulação do sistema serotoninérgico parece ter um efeito central na gênese do TP, embora ainda não esteja bem-estabelecido como os mecanismos de ação destes fármacos produzem o efeito desejado. Na prática clínica, os ISRSs são atualmente os fármacos de primeira escolha no TP pois, além da sua eficácia já comprovada, combinam um espectro eficaz para condições co-mórbidas

(depressão, fobia social e TOC), associado à segurança e à tolerabilidade. Uma recente meta-análise verificou que os ISRS apresentam eficácia semelhante aos tricíclicos no tratamento do TP.<sup>2</sup> A paroxetina foi o primeiro ISRS aprovado pelo FDA para tratamento do TP, em 1996. Esse ISRS, especialmente em doses de 40mg/d, apresentava eficácia comparada aos ADTs, ambos superiores ao placebo, porém com maior tolerabilidade.<sup>3</sup> Como esse medicamento é capaz de produzir sonolência, parece ser uma boa indicação para pacientes com alteração do sono. A paroxetina foi também estudada em crianças com TP com boa tolerabilidade e boa resposta clínica.<sup>4</sup>

A sertralina foi aprovada para ser utilizada no TP em 1997. Sua eficácia foi demonstrada em vários estudos, em doses que variaram de 50 a 150mg/d, e os pacientes apresentaram melhoras evidenciadas em várias escalas de ansiedade, e também na avaliação da sua qualidade de vida.<sup>5</sup> Em função de a meia-vida desta droga ser mais curta, justifica-se sua indicação para pacientes idosos. Estudos sugerem que a fluoxetina, a fluvoxamina e o citalopram também são eficazes no tratamento do TP.<sup>6,7,8</sup> Em função da inquietação produzida por estes fármacos no início do tratamento, associada à sensibilidade que estes pacientes possuem das suas sensações corporais, sugere-se iniciar com doses baixas (paroxetina 5-10mg/d; sertralina 25mg/d e fluoxetina 5mg/d) aumentando-se esta dose gradualmente até obtenção dos níveis terapêuticos. O uso prévio de benzodiazepínicos não influencia na resposta ao ISRS.<sup>9</sup>

### **Antidepressivos tricíclicos (ADT)**

A imipramina foi o primeiro antidepressivo utilizado no tratamento do TP com

eficácia comprovada. Entretanto, a seletividade da clomipramina para o bloqueio serotoninérgico parece ser a responsável pela sua superioridade em relação aos demais ADTs no tratamento do TP, uma vez que se sabe que fármacos com atividade noradrenérgica pura como a maprotilina não apresentam uma ação antipânico.<sup>10</sup> O tratamento com ADT também é acompanhado de inquietação e aumento de ansiedade no seu início, assim como aumento no número de ataques nos primeiros dias de uso da clomipramina, justificando iniciar com doses baixas (10mg/dia) que são aumentadas gradualmente, conforme a resposta e a tolerância do paciente.

Os efeitos colaterais e o período de latência para o início de ação parecem ser os grandes responsáveis pela menor efetividade destes fármacos. Um estudo de seguimento demonstrou que a maioria dos efeitos adversos à imipramina diminuem com a evolução do tratamento, exceto boca seca, sudorese e constipação.

### **Monoterapia com Benzodiazepínicos**

A boa eficácia, seu rápido início de ação e os efeitos adversos favoráveis tornaram os benzodiazepínicos fármacos úteis no tratamento do TP. Os efeitos adversos mais comuns incluem sedação e ataxia, que parecem ser minimizados quando se inicia a prescrição com doses mais baixas. Os pacientes aderem facilmente ao tratamento e, quando não há co-morbidade com abuso de álcool ou substâncias, não parece haver potencial abusivo no uso destes fármacos.<sup>11</sup> Entretanto, por se tratar de uma condição crônica que exige o uso de medicamento por um tempo prolongado, a monoterapia com benzodiazepínicos

passou a não ser considerada a primeira escolha no tratamento do TP, em função do risco de dependência.

O alprazolam e o clonazepam são os benzodiazepínicos mais estudados no tratamento do TP e os resultados destes estudos sugerem uma eficácia semelhante aos ADTs com melhor tolerabilidade e início de ação mais rápido.<sup>11</sup> Existe também evidência da efetividade do diazepam e lorazepam no tratamento do transtorno do pânico, no entanto com mais efeitos colaterais.<sup>12</sup> O alprazolam é iniciado nas doses de 0,25 a 0,5mg, 2 ou 3 vezes por dia, podendo ser aumentado gradualmente até 2-10mg/dia. Como este fármaco possui uma meia-vida curta, observa-se, com frequência, a presença de ansiedade de rebote e sintomas de abstinência quando descontinuado abruptamente. Em função desta limitação, o clonazepam, que pode ser utilizado em dose única diária, é preferencialmente utilizado. Inicia-se com 0,25 a 0,5 mg à noite, aumentando até 3mg/dia, com a manutenção dos seus efeitos positivos sem a necessidade de aumentar a dose com o passar do tempo.<sup>13</sup> Embora se tenha observado piora com a descontinuação deste fármaco, os pacientes não voltam a apresentar uma sintomatologia semelhante à apresentada no início do tratamento.

### **Associação AD e BZD no início do tratamento**

Os benzodiazepínicos (alprazolam e clonazepam) podem ser utilizados como monoterapia para o tratamento do TP ou serem adicionados aos ISRSs, atualmente considerados medicamentos de primeira escolha. Isto ocorre porque muitos pacientes apresentam elevados níveis de ansiedade, ansiedade antecipatória importante, insônia e hipersensibilidade às suas sensações

corporais. Um estudo recente mostrou que a combinação de paroxetina e clonazepam resultou num início mais rápido de resposta do que o uso do ISRS isolado, não havendo entretanto diferenças entre os dois tratamentos depois de algumas semanas.

Como o início do tratamento com ISRS pode ser acompanhado de inquietação exagerada, aumento de ansiedade e um longo período de latência para o início da resposta, recomenda-se iniciar com doses baixas do antidepressivo e, algumas vezes, associar um benzodiazepínico por um tempo limitado. A combinação desses fármacos promove melhora dos sintomas nas primeiras semanas conforme observado em estudo duplo-cego.<sup>14</sup>

Entretanto, é necessário avaliar co-morbidades e, por exemplo, não utilizar benzodiazepínicos em pacientes com potencial abusivo, uma vez que o TP é uma condição crônica que requer tratamentos em longo prazo, assim como preferir não usar antidepressivos em pacientes com história de transtorno do humor.

## **2. Não resposta ou resposta parcial**

No caso de resposta parcial ou não resposta com a monoterapia, sugere-se, conforme algoritmo abaixo:

- aumento da dose até o máximo recomendado ou surgimento de efeitos colaterais;
- troca por outro medicamento da mesma classe (p.ex. um ISRS por outro ISRS);
- troca por outro medicamento de classe diferente, ou seja, utilizar outros

antidepressivos (p.ex. um ISRS por um ADT ou vice versa).

- associação de antidepressivos com benzodiazepínicos por mais de 4 semanas;
- associação de ISRS com ADT (cuidar níveis séricos dos ADT);

### **3. Pacientes resistentes ou refratários**

Em casos resistentes, ou seja, quando o paciente não responde as medidas anteriores sugere-se, apesar da não existência de estudos controlados:

- associação de antidepressivos com outros medicamentos (buspirona,  $\alpha$ -bloqueadores)
- medicações alternativas (IMAO, ácido valpróico, venlafaxina, lítio).;

#### **Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)**

A fenelzina, em doses de 45-90mg/d está reservada aos pacientes com TP que não respondem a tratamentos mais convencionais devido à presença de efeitos adversos importantes e à necessidade de vigilância constante em função das interações medicamentosas e das restrições dietéticas. Não se pode dizer, porém, que o paciente apresenta TP refratário até submetê-lo ao tratamento com IMAO.<sup>13</sup>

#### **Outros agentes**

A venlafaxina foi examinada e mostrou-se eficaz, iniciando-se com doses de 12,5mg/dia que foram gradualmente aumentadas até 225mg/dia em duas tomadas diárias.<sup>15</sup> A nefazodona (50 a 400mg/dia), que é um antagonista de 5HT<sub>2</sub>,

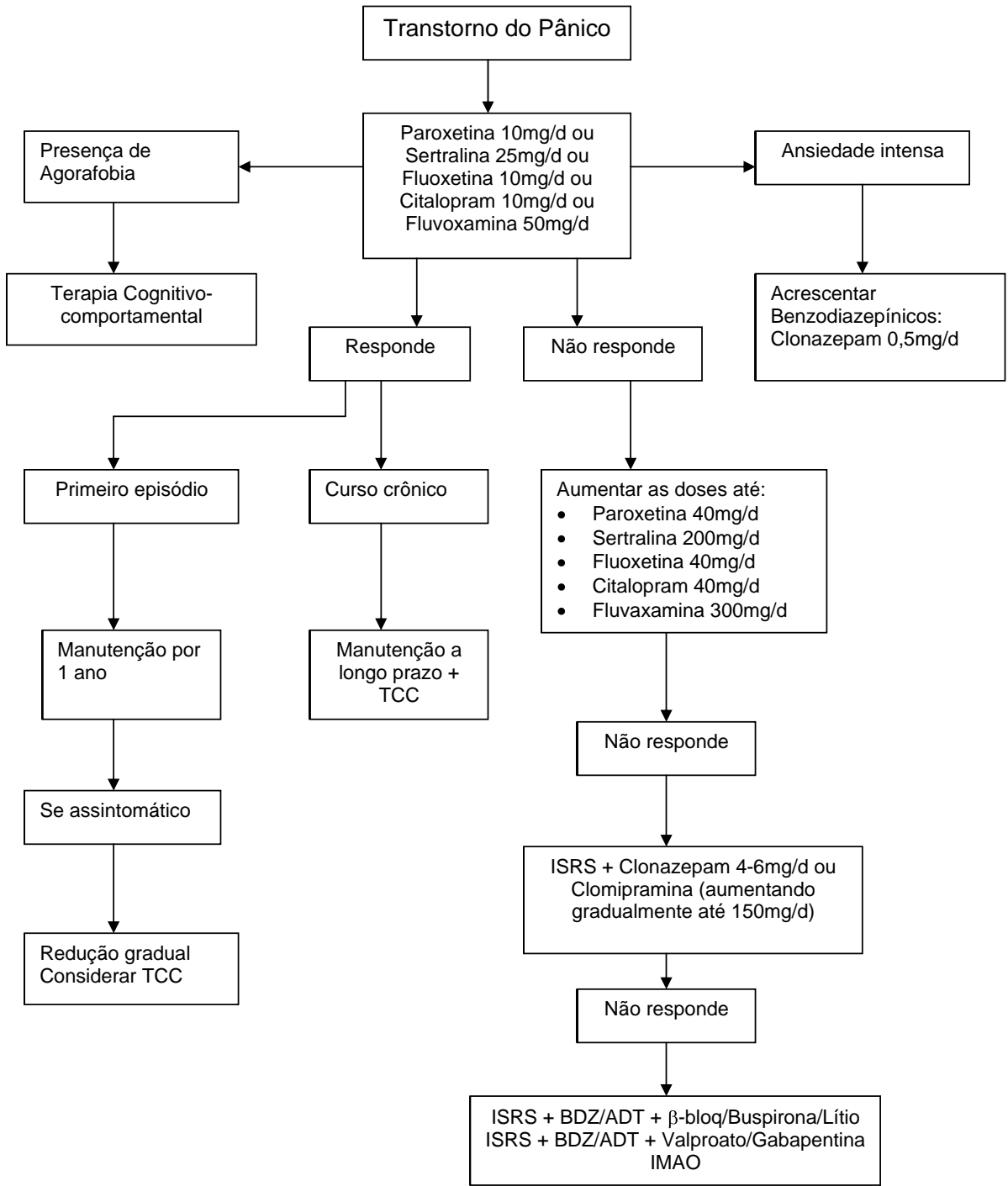
demonstrou-se ser eficaz num estudo aberto, com uma resposta inferior ao tratamento padrão, porém com poucos efeitos colaterias.<sup>16</sup> A reboxetina com dose de 6 a 8 mg/dia,<sup>17</sup> e a mirtazapina com dose de 30mg<sup>18</sup> demonstram-se efetivas no TP em ensaios abertos. A buspirona, embora não seja eficaz como monoterapia no tratamento do TP, ela pode ser efetiva quando usada nas doses de 30 a 60mg/dia em combinação com ISRS e benzodiazepínicos em pacientes com TP refratário. Os beta-bloqueadores, por sua vez, não são usados como primeira escolha no tratamento do TP porque não bloqueiam os ataques e não atuam nas experiências cognitivas e emocionais do medo. Entretanto, quando usados em associação com outros agentes, podem ter algum benefício, em doses que variam de 10 a 160mg/dia.<sup>13</sup> Um estudo duplo-cego encontrou que o pindolol associado à fluoxetina apresenta um efeito de potencialização em pacientes com TP.<sup>19</sup> O lítio, em doses de 300 a 900 mg/dia, em associação com o uso de antidepressivos, pode ser útil em alguns pacientes refratários. Os anticonvulsivos valproato (500 a 2.000mg/dia) e gabapentina (300 a 1.800mg/dia) parecem ter eficácia no tratamento de pacientes com TP típicos, atípicos e resistentes. No entanto, um estudo controlado duplo-cego que comparou a gabapentina com placebo em pacientes com TP, não demonstrou superioridade da droga em relação ao placebo.<sup>20</sup>

**[AVC1] Comentário:** Acho que vocês deveriam citar o trabalho da Luciana Ribeiro, que foi um ensaio clínico controlado, com mirtazapina





# TRATAMENTO AGUDO



---

Figura 1 Transtorno do pânico: algoritmo do tratamento farmacológico. TCC= Terapia cognitivo-comportamental; ISRS= Inibidor seletivo da recaptação da serotonina; BZD= Benzodiazepínico; ADT= Antidepressivo triciclíco.

Sumarizando, no tratamento agudo do TP, os ISRS podem ser utilizados como monoterapia ou em combinação com benzodiazepínicos, como já orientado previamente. Inicia-se sempre com doses baixas, em função do aumento de ansiedade induzido por estas substâncias e sugere-se aumentar a dose até a obtenção de efeitos favoráveis ou o aparecimento de efeitos adversos não toleráveis. Se os sintomas persistirem após 4 semanas, pode-se tentar trocar por um medicamento da mesma classe (outro ISRS), manter a associação de um ISRS com benzodiazepínico por um período mais longo ou utilizar a clomipramina. No caso de falta de resposta ou resposta parcial, utilizam-se as combinações de ISRS e ADT (observando os níveis séricos deste último) com ou sem benzodiazepínicos, buspirona, anticonvulsivantes, novos antidepressivos e IMAO.

Sabe-se que, apesar da boa resposta ao tratamento agudo, 50-78% dos pacientes seguem utilizando medicamentos por um tempo prolongado, assim como 30 a 75% dos pacientes continuam a experimentar ataques de pânico e sintomas residuais apesar da farmacoterapia. Isto faz com que a terapia cognitivo-comportamental constitua-se em uma ferramenta importante no tratamento deste e de outros transtornos de ansiedade. Esses dados, associados ao conhecimento da cronicidade da doença sugere a importância do tratamento de manutenção.

## **TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO**

Após obtenção da resposta completa no tratamento agudo, deve-se manter o tratamento de manutenção por um ano. As doses utilizadas no tratamento de manutenção parecem ser as mesmas com as quais se obteve resposta no tratamento agudo, com exceção dos pacientes que utilizam monoterapia com ADT. Estes pacientes podem seguir tratamento de manutenção com 50% da dose eficaz no tratamento agudo. Os pacientes tratados com fluoxetina de 10 a 60 mg ao dia podem fazer o tratamento de manutenção com dose semanal de fluoxetina.<sup>21</sup>

Estudos controlados duplo-cego de seguimento do tratamento do TP com fluoxetina<sup>22</sup>, paroxetina<sup>3</sup> e imipramina<sup>23</sup> demonstraram que a manutenção do tratamento medicamentoso é eficaz na prevenção de recaída. No entanto, após a suspensão deste tratamento, o índice de recaída é o mesmo que no grupo placebo, em torno de 30%. Um estudo controlado duplo-cego de 80 semanas encontrou que o tratamento a longo-prazo com sertralina foi eficaz em prevenir recaídas.<sup>9</sup> Entretanto, outro estudo que comparou recaída com a duração do tratamento de manutenção com imipramina encontrou que a recaída é idêntica nos pacientes tratados por 6, 12 ou 30 meses.<sup>24</sup>

### **Retirada da medicação e prevenção recaídas**

Após o período de um ano, o medicamento é retirado gradualmente (Fluoxetina 10-20mg, Sertralina 25-50mg, Paroxetina 10mg, ADTs 25mg a cada 3-4 semanas) e a terapia cognitivo-comportamental pode ser utilizada para a manutenção da resposta, uma vez que a presença de sintomas residuais, ou seja, ansiedade

antecipatória e evitações (agorafobia), que são o foco do tratamento da TCC, estão associadas às recaídas. No caso do curso crônico com recaídas, sugere-se a manutenção do medicamento a longo prazo associado à terapia cognitivo-comportamental (TCC) para minimizar prejuízos na qualidade de vida destes pacientes. Esta técnica também demonstrou ser eficaz para descontinuação de benzodiazepínicos em pacientes graves<sup>25</sup> e para a descontinuação do antidepressivo após o tratamento agudo.

O paciente deve sempre ser orientado que o TP é uma doença crônica e que as recaídas são freqüentes. O reaparecimento de ataques de pânico não é sinônimo de recaída, e nem sempre será indicada a reintrodução da medicação. Os pacientes devem ser orientados a manter as técnicas de enfrentamento, minimizando assim as evitações fóbicas, procurar ajuda e reiniciar tratamento rapidamente.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kessler RC, Mcgonagle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorder in the United States. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
2. Bakker A, Van Balkom AJL, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 163-7.
3. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G et al. Collaborative Paroxetine panic study investigators. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatry Scand* 1997; 95: 145-152.
4. Masi G, Toni C, Mucci M, Millepiedi S, Mata B, Perugi G. Paroxetine in child and adolescent outpatients with panic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11(2): 151-7.
5. Pollack MH, Otto MW, Worthington J et al. Efficacy and safety of sertraline and placebo for the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1010-1016.
6. Lydiard RB, Pollack MH, Judge R et al. Fluoxetine treatment of Panic Disorder: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1570-1577.
7. Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, Potkin SG, Black D, Jameel M, Desagani K, Wood SW. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res* 2001; 103 (1): 1-14.

8. Perna G, Bertani A, Caldirola D, Smeraldi E, Bellodi L. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34(3): 85-90.
9. Rapaport MH, Pollack MH, Clary CM, Mardekian J, Wolkow R. Panic disorder and response to sertraline: the effect of previous treatment with benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 104-107.
10. Den Boer JA, Westenberg HGM. Effects of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorder: a double blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. *Int J Clin Psychopharmacol* 1988; 3: 59-74.
11. Davidson JRT. Use of benzodiazepines in panic disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58: 26-28.
12. Noyes R, Burrows GD, Reich JH, et al. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 349-355.
13. Rosenbaum JF, Fredman SJ, Pollack MH. Pharmacotherapy of Panic Disorder. In: Rosenbaum JF, Pollack MH. *Panic disorder and its treatment*. New York, Marcel Dekker, Inc, 1998.
14. Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, Woods SW, Charney D. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 681-686.
15. Pollack MH, Worthington JJ, Otto MW et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 667-670.

16. Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, De Jesus M, Gorman JM. Efficacy of open-label nefazodone treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 544-546.
17. Versiani M, Cassano G, Perugi G et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 31-37.
18. Sarchiapone M, Amore M, De Risio S et al. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(1): 35-8.
19. Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, Dolberg OT, Zohar J, Grunhaus L. Pindolol augmentation in patients with treatment resistant panic disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 556-559.
20. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 467-471.
21. Emmanuel NP, Ware MR, Brawman-Mintzer O, Ballenger JC, Lydiard RB. Once-weekly dosing of fluoxetine in the maintenance of remission in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (5): 299-301.
22. Michelson D, Pollack M, Lydiard B, Tamura R, Tepner R, Tollefson G. Fluoxetine panic disorder study group. Continuation treatment of panic disorder after acute response: randomized, placebo-controlled trial with fluoxetine. *British Journal of Psychiatry* 1999; 174: 213-218.
23. Mavissakalian MR. Duration of imipramine therapy and relapse in panic disorder with agoraphobia. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(3): 294-9.



24. Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (9): 821-7.
25. Heldt E, Manfro GG, Kipper L, Blaya C, Isolan L, Hirakata VN, Otto MW. Treating medication-resistant panic disorder: predictors and outcome of cognitive-behaviour therapy in Brazilian public hospital. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2003; 72: 43-48.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.