

BETA-BLOQUEADORES E SÍNDROMES DEPRESSIVAS

JAIR KNIJNIK, PAULO DORNELLES PICON
Porto Alegre, RS

Existem vários relatos de que os beta-bloqueadores podem induzir síndromes depressivas¹⁻⁴. Essas drogas têm um papel importante no tratamento da maioria das doenças cardiovasculares e os sintomas depressivos são dos mais comuns a que os seres humanos estão sujeitos. Na prática clínica, e mesmo na literatura, frequentemente verifica-se que sintomas como sedação, sonolência ou mesmo impotência sexual são chamados “sintomas depressivos”. A alta prevalência do uso destas drogas e da própria depressão—sintoma ou doença—faz necessária uma avaliação criteriosa da magnitude dessa associação. A contra-indicação ao seu uso pode representar uma perda para o internista e seu paciente, ao mesmo tempo em que sua utilização pode traduzir-se em dificuldade diagnóstica para o psiquiatra que avalia um paciente deprimido.

Ao procuramos informações em alguns textos básicos de literatura médica, encontramos situações vagas, como: “outros efeitos adversos relacionado ao uso de beta-bloqueadores incluem (...) depressão.”³; “efeitos centrais não são comuns, mas uma variedade de reações têm sido observadas, incluindo (...) depressão (...)”⁴. Por outro lado, no “AMA drug evaluation” esta citação é mais enfática, sugerindo que este efeito adverso seja mais intenso com os representantes de maior lipossolubilidade¹.

Wall, em 1967⁵ relatou a alta incidência de depressão em uma série de 89 hipertensos tratados com propranolol por duas semanas e dois anos. Os sintomas depressivos foram classificados em: grau I—irritabilidade, insônia, pesadelos e diminuição da energia; grau II—depressão; grau III—depressão necessitando administração de antidepressivos; grau IV—suicídio. Vinte pacientes relataram espontaneamente sintomas depressivos (I-8, II-8, III-2, IV-2) e 47 foram interrogados (I-7, III-1). Dos 11 pacientes que tiveram sintomas graus II e III, 10 tiveram remissão após a suspensão do tratamento. O autor faz também referências à dose e à duração do tratamento, que

estariam relacionados a intensidade dos sintomas.

Petrie e col⁵ relataram 3 casos de episódio depressivo maior (DSM III) em usuários de propranolol. Os sintomas depressivos progrediram ao ponto de ideação suicida; a severidade dos sintomas foi dependente de dose e houve melhora do quadro clínico após a suspensão do medicamento. A paciente n.º 1 não tinha história de doença psiquiátrica, a paciente n.º 2 tinha história familiar de depressão e a paciente n.º 3 tinha episódio anterior de depressão severa.

Russel e Schckit⁷, relataram um caso de depressão com ideação suicida em paciente hipertenso, admitido em serviço de emergência, usuário de nadolol e hidroclorotiazida. Três dias após a suspensão do nadolol, houve melhor importante do quadro de depressão Pollack e col.⁸, relataram 3 casos de episódio depressivo maior (DSM III) em usuários de propranolol. No caso n.º 2 a associação foi complicada pelo impacto emocional de doença séria em um homem de meia idade previamente rígido; nos casos n.º 1 e 3, a severidade dos sintomas foi dependente de dose. Nos 3 casos houve remissão dos sintomas após a suspensão da droga, porém nos casos 2 e 3 esta redução ocorreu concomitantemente ao uso de antidepressivos. Nolan⁹ fez um relato de caso bastante curioso: ideação suicida aguda em usuário de colírio de timolol a 0,25%.

Vários testes de eficácia de grande porte, comparando drogas beta-bloqueadores e outros anti-hipertensivos, foram realizados¹⁰⁻¹⁴. Nesses trabalhos os eventos relacionados a efeitos adversos neuropsiquiátricos foram objetivos secundários e o desenho experimental não foi conduzido para isso: carecem de escalas validadas ou entrevistas psiquiátricas para aferir depressão. Talvez isso explique a baixa incidência desses efeitos adversos em ambos os grupos comparados.

Outros autores dispuseram-se primariamente a verificar a prevalência de síndromes depressivas em usuários de beta-bloqueadores^{15,16}. Griffin e Friedman¹⁶, encontraram resultados positivos para essa associação em 34 pacientes cardiopatas, utilizando como método de aferição duas escalas validadas para depressão.

Carney e col¹⁵ estudaram a prevalência de episódio depressivo maior (DSM III) em usuários de beta-bloqueadores e outras medicações antihipertensiva. A amostra constou de 77 pacientes com coronariopatia ou outras síndromes de precordialgias que submeteram-se a cateterismo cardíaco eletivo. O método de aferição constou de duas escalas validadas e entrevistas psiquiátricas semi-estruturadas para medir depressão. Os resultados não mostraram diferença entre os grupos; os grupos comparados, porém, tiveram uma prevalência de 26% de episódio depressivo maior. Esses resultados são consistentes com relatos anteriores da alta prevalência de depressão em coronariopatias¹⁵⁻¹⁹. Esse estudo apresenta importantes avanços metodológicos em relação aos anteriores: utiliza escalas de aferição de depressão e grupos controle. Nota-se, contudo, a falta de randomização e o reduzido tamanho da amostra.

Finalmente, discutiremos o maior estudo realizado até o momento, em 1988. Avom e col²⁰, estudaram as taxas de prevalência do uso de antidepressivos tricíclicos (ADT) em amostra de 143.253 indivíduos em uso crônico de anti-hipertensivos. O fator de confusão—doença crônica—foi minimizada utilizando-se como grupo controle usuários de insulina ou hipoglicemiantes orais. As informações foram obtidas através de banco de dados de prescrições durante dois anos. É um estudo de prevalência e não de seguimento (incidência). A principal conclusão foi que os usuários de beta-bloqueadores tiveram aumentada em 50% a prescrição de ADT. Este trabalho gerou muitas críticas: a) ADT + beta-bloqueadores associados são usados no tratamento da enxaqueca e os autores não isolaram esse grupo²¹; b) há um problema como o do “ovo e a galinha”, pois a conclusão poderia ser formulada ao contrário—aumento da prescrição de betabloqueadores em usuários de ADT—pois os autores não definem a temporalidade dos eventos^{22 23}; c) os beta-bloqueadores estão mais associados aos ADT, simplesmente pelo fato de serem os anti-hipertensivos mais prescritos nos Estados Unidos²². A primeira crítica, relacionada à enxaqueca é particularmente importante visto que entre 20%²³ e 30%²⁴ da população podem ser afetada por esta doença.

O estudo das desordens psiquiátricas induzidas por drogas é particularmente difícil. A definição de termos psiquiátricos, variáveis indepen-

des da droga, diagnóstico psiquiátrico e efeito placebo complicam o estudo da causalidade em síndrome psiquiátricas induzidas por drogas²⁵.

Sem dúvida, relatos de casos nos alertam para investigar com mais profundidade essa possível associação, mas não podemos nos contentar somente com isso. Tanto a depressão como o uso de beta-bloqueadores são bastante freqüentes na população, tomando bem possível que a presença de sintomas depressivos em usuários de beta-bloqueadores reflita apenas a alta prevalência dos fatores em estudo, sem relação causal²⁵. Doença crônica pode estar associada a sintomas depressivos e, então, os beta-bloqueadores estariam apenas representando um viés de confusão, já que são usados principalmente no manejo de doenças crônicas: cardiopatia isquêmica e hipertensão arterial sistêmica^{2,4,20},

Achado freqüente na literatura revisada é a confusão de termos como depressão, sintomas depressivos, síndrome depressiva e pseudo-depressão¹⁶. Sintomas somáticos como cansaço, letargia, sonolência e impotência sexual, que são efeitos colaterais já definidos como secundários ao bloqueio beta-adrenérgico, freqüentemente são definidos como “sintomas depressivos”.

A despeito dessas críticas, a maioria dos relatos de casos, ensaios clínicos e estudos observacionais a que nos referimos sugere que a associação entre beta-bloqueadores e síndromes depressivas realmente ocorre^{5-9,20}. Essa sugestão encontra substrato fisiopatológico na controversa teoria catecolaminérgica da depressão²⁷⁻³⁰. Já está demonstrado que o bloqueio dos receptores beta-2 pré-sinápticos resulta em diminuição da liberação periférica de noradrenalina além de o bloqueio beta-1 (central e periférico) reduzir a resposta da membrana pós-sináptica a este neuro-transmissor^{27,29,30}.

De acordo com a literatura revisada, parece-nos ainda serem necessários estudos de grande porte, preferentemente de incidência ou caso-controles, desenhados exclusivamente para aferir esse grupo de sintomas. Dessa forma, dispondo-se de grupos controle e conhecendo-se a temporalidade dos eventos, poderemos chegar a uma conclusão mais sólida a respeito dessa associação. No atual estado do conhecimento vale dizer que há grande tendência a se confirmar a relação de causalidade entre os dois fatores.

REFERÊNCIAS

1. American Medical Association. Drug evaluation. Philadelphia, WB Saunders, 1987.p.463.
2. Kaplan NM—Clinical Hypertension. 4 th.ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1986. p.218.
3. Lefkowitz RJ—Pharmacological principles related to the autonomic nervous system. In: Wingaarden JB, Smith LH, eds. Cecil Textbook of Medicine. 18 th ed. Philadelphia, WB Saunders 1988, p. 139.
4. Weiner N—Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. In: Gilman AG, Goodman LS et al, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics 7 th ed. New York, McMillan 1985. p. 192,
5. Wall HJ—Propranolol induced depression. Br Med J. 1967; 2: 30.
6. Petrie WM, Maffucci RJ et al—Propranolol and depression. Am J Psychiatry, 1982; 139: 92-4.
7. Russel JW, Schuckit MA—Anxiety and depression in a patient on nadolol. Lancet, 1982; 4:1286-7.
8. Pallack MH, Rosenbaum JF et al—Propranolol and depression revised: three cases and areview.J Nervous Mental Disease, 1985; 173: 118-9.
9. Nolan BT—Acute suicidal depression associated with use of timolol. JAMA, 1982; 247: 1567.
10. Brumer HR, Waeber B et al—The position of beta-blockers in antihypertensive therapy. Cardiology, 1979; 64: 88-95.
11. Hua ASP, Assaykeen TA et al—Results from a multicentre trial of metoprolol and a study of hypertensive patients with chronic obstructive disease. Med J Aust, 1978;1: 261-86.
12. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reaction to bendrofluazide and Propranolol for the treatment of mild hypertension. Lancet, 1981; 12: 539-43.
13. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Propranolol in the threatment of essential hypertension. JAMA. 1977; 237: 2303-10.
14. Weser JK—Metoprolol. N Engl J Med. 1979; 301: 698-703.
15. Carney RM, Rich MW et al—Prevalence of major depressive disorder in patients receiving beta-blockers therapy versus other medications. Am J Med. 1967; 83: 223-6.
16. Griffin S, Friedman M—Depressive symptoms in Propranolol users. J Clin Psychiatry, 1986; 47: 453-7.
17. Kurosawa H, Shimizu Y et al—The relationship between mental disorders and physical severities in patients with acute myocardial infarction. Jpn Circ J. 1983; 47: 723-5.
18. Stern JJ, Pascale L et al—Life adjustment post-myocardial infarction: determining predictive variables. Arch Intern Med. 1977; 137: 1680 5,
19. Wynn A—Unwarranted emotional distress in men with ischaemic heart disease. Med J Aust, 1967; 2: 847-51.
20. Avorn J, Everitt DE et al—Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers. JAMA, 1986; 225: 357-60.
21. Scollins MJ—Antidepressant use in patients prescribed beta blockers (letter). JAMA, 1986; 255:3248.
22. Appel WC—Antidepressant use in patients prescribed beta-blockers (letter). JAMA, 1986; 255: 3248.
23. Graham DJ, Lundin FE et al—Antidepressant use in patients prescribed beta-blockers (letter). JAMA, 1986; 255: 3249.
24. Adam RD, Martin JB—Headache—In. Brannwald E, Isselbacher KJ et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 17 th ed. New York, Mcgraw Hill, 1987. p. 27.
25. Spector R—The Scientific Basis of Clinical Pharmacology. Boston, Little Brown, 1986. p. 27-43.
26. Salem EB, Stewart RB—Depression from beta-adrenergic blocking drugs. Drug Intell Clin Pharm, 1984; 18: 741-2.
27. Calil HM—Possiveis mecanismos de ação dos antidepressivos. J Bras Psiq, 1984; 33: 411-21.
28. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP—Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress. N Engl J Med. 1988; 319: 348-53.
29. Langer SZ, Armstrong JM—Prejunctional receptors and the cardiovascular system: pharmacological and therapeutic relevance. In: Antonaccio MJ, ed. Cardiovascular Pharmacology. 2nd ed. New York. Raven Press, 1984. p. 197-213.
30. Nair NPV, Sharma M—Neurochemical and receptor theories of depression. Psychiatr J Univ Ottawa, 1989; 14: 328-41.