



Uso da Mirtazapina em Pacientes Depressivos com Distúrbios do Sono

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original *The Effects of Mirtazapine on Sleep in Patients with Major Depressive Disorder*

Autores: Dolder C, Nelson M, Iler C

Instituição: Wingate University School of Pharmacy, Wingate, E.U.A.

Fonte: Wingate University School of Pharmacy, Wingate, E.U.A.

A mirtazapina é um antidepressivo de primeira linha para o tratamento dos pacientes com transtorno depressivo maior. Além de seu efeito sobre os sintomas depressivos, apresenta benefícios sobre o sono, sendo útil em pacientes depressivos com distúrbios do sono.

Introdução e objetivos

Entre os antidepressivos de primeira linha para o tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), está a mirtazapina. Uma das características deste fármaco é o efeito sedativo e o ganho de peso. Assim, ele é utilizado em pacientes depressivos com distúrbios do sono e diminuição do apetite e do peso. A administração de mirtazapina está associada a índices maiores de sonolência e fadiga, em comparação com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS) e bupropiona.

O efeito antidepressivo da mirtazapina ocorre por antagonismo dos autorreceptores e heterorreceptores alfa-2 e dos receptores serotoninérgicos 5HT₂ e 5HT₃. Assim, há aumento da liberação de noradrenalina e da neurotransmissão serotoninérgica mediada pelos receptores 5HT_{1A}. O antagonismo 5HT₂ contribui promovendo o sono. De acordo com os dados disponíveis, os receptores 5HT_{2A} e 5HT_{2C} diminuem o sono REM e o sono de ondas lentas. O efeito promotor do sono promovido pela mirtazapina difere conforme o genótipo de 5HT₂, coincidente com a associação entre o antagonismo 5HT₂ e a promoção do sono. A ligação da mirtazapina aos receptores de histamina H₁ também contribui para os efeitos sobre o sono. Acredita-se que os efeitos em curto prazo da mirtazapina sobre o sono estão relacionados ao antagonismo 5HT₂ e H₁, enquanto que os efeitos em longo prazo estariam relacionados ao antagonismo 5HT₂. Isto é importante já que se considera que, após 7 a 10 dias de tratamento, observa-se tolerância aos efeitos anti-histamínicos da mirtazapina. Também se deve considerar que os efeitos da mirtazapina sobre o sono são dose-dependentes. Assim, a administração de até 30 mg de mirtazapina está associada a efeitos mais favoráveis, enquanto que o uso de doses maiores se associa a redução parcial da atividade anti-histamínica, relacionada ao aumento da neurotransmissão noradrenérgica.

Até o presente momento, os efeitos da mirtazapina sobre o sono em pacientes com TDM em comparação a outros antidepressivos, não são totalmente conhecidos. Esta revisão foi realizada com o objetivo

de avaliar os dados disponíveis sobre os efeitos da mirtazapina sobre o sono em pacientes com TDM.

Métodos

Realizada busca de estudos nas bases de dados Medline e *International Pharmaceutical Abstracts*. Foram incluídos apenas artigos que avaliaram o sono e seus componentes. Os estudos incluídos apresentaram diferentes características metodológicas e, em geral, incluíram pacientes com TDM. Os diagnósticos psiquiátricos foram realizados de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM) ou pela Classificação Internacional das Doenças (CID). Também foram avaliados o perfil farmacológico e o perfil de segurança da mirtazapina para contextualizar os efeitos do fármaco sobre o sono.

Resultados

Foram incluídos 23 estudos com duração média de 9 semanas com 171 pacientes em média. Mais da metade (57%) dos estudos foram randomizados, duplo-cegos e controlados, enquanto que 43% foram abertos. A média de idade foi de 51 anos e 66% dos pacientes eram mulheres. A dose média de mirtazapina utilizada foi de 36 mg. Na maioria dos estudos, a avaliação dos sintomas depressivos foi realizada pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D; *Hamilton Depression Rating Scale*) ou pela Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*). A mirtazapina foi significativamente superior, em comparação ao placebo, na melhora dos sintomas depressivos. Por outro lado, na maioria dos estudos controlados com outros antidepressivos, a mirtazapina não foi significativamente superior em relação aos efeitos antidepressivos. Isto indica que a atividade da mirtazapina sobre o sono não está relacionada exclusivamente a seu efeito antidepressivo.

Em 15 estudos, a avaliação do sono foi realizada pela análise dos fatores correspondentes ao sono da escala HAM-D. Nos estudos em que se aplicou este parâmetro, a mirtazapina apresentou vantagens em termos de melhora do sono, porém não houve diferença entre a mirtazapina e o placebo.

zapina e a amitriptilina. A imipramina teve melhora do sono superior à mirtazapina em um estudo, porém a mirtazapina foi superior à imipramina em outro estudo. Os autores concluíram que a mirtazapina e os antidepressivos tricíclicos apresentam efeito favorável sobre o sono. Por outro lado, a mirtazapina promoveu melhora significativamente maior do sono do que a venlafaxina e a paroxetina, e foi semelhante à fluoxetina. Ou seja, os resultados da análise dos fatores correspondentes ao sono da escala HAM-D indicaram que a mirtazapina, os antidepressivos tricíclicos, os IRNS e os ISRS podem melhorar o sono de pacientes com TDM. A mirtazapina não foi sistematicamente superior aos demais antidepressivos, porém foi superior a alguns deles.

Em alguns estudos utilizou-se o Questionário para Avaliação do Sono de Leeds (LSEQ; *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*), um parâmetro que permite avaliar o ponto de vista dos pacientes. Os resultados obtidos indicaram melhora significativa do sono com o uso da mirtazapina. Os parâmetros do sono que melhoraram de forma mais sistemática com o uso da mirtazapina foram a latência e a qualidade do sono. Também foi observada melhora significativa no tempo total de sono e da conduta posterior aos despertares. Tanto o citalopram como a mirtazapina melhoraram significativamente os parâmetros do sono. Além disso, a mirtazapina foi significativamente superior em relação à latência, a qualidade do sono e quanto à conduta posterior aos despertares. Os autores concluíram que a mirtazapina melhora sistematicamente a latência e a qualidade do sono em pacientes com depressão. Embora a mirtazapina tenha sido superior aos ISRS, os dados a este respeito não foram conclusivos.

Nos estudos que avaliaram objetivamente o sono, observou-se melhora significativa desde o início do tratamento com mirtazapina. A mirtazapina promoveu melhora sistemática ao se considerar eficiência do sono, tempo total de sono e período de vigília posterior ao início do sono. A melhora significativa do sono REM e dos estágios do sono ocorreu apenas em alguns estudos. A mirtazapina foi superior à fluoxetina em relação ao tempo total e à latência do sono. Outros autores observaram que, diferente da fluvoxamina, a mirtazapina normalizou o sono REM. Pode-se concluir que o uso de parâmetros objetivos para avaliação do sono permite observar a melhora sistemática do tempo total e da eficiência do sono com o uso da mirtazapina. Por outro lado, a mirtazapina não teve efeito sistemático sobre os estágios do sono.

A comparação entre os efeitos da mirtazapina e os efeitos dos ISRS e dos IRNS demonstrou superioridade significativa da mirtazapina quanto à melhora do sono, avaliada subjetivamente. Também, em um estudo comparativo com ISRS, a mirtazapina melhorou significativamente os parâmetros objetivos do sono. Assim, pode-se inferir que a mirtazapina promove melhora principalmente da latência, de tempo total e da qualidade do sono.

Discussão

De acordo com os resultados obtidos, os efeitos da mirtazapina sobre o sono não podem ser explicados apenas por sua eficácia antidepressiva. De modo geral, considera-se que a mirtazapina possui eficácia antidepressiva semelhante à dos antidepressivos tricíclicos, dos ISRS e dos IRNS. Também se observou que a mirtazapina tem início de ação mais rápido que os ISRS, o que está associado com melhora mais

rápida do sono. Apesar disso, os benefícios da mirtazapina sobre o sono não se limitam apenas às primeiras semanas de tratamento.

Os benefícios da mirtazapina sobre o sono em pacientes com TDM foram observados no presente estudo e em estudos prévios. Deve-se considerar que a mirtazapina também pode afetar o sono, o nível de energia e a concentração negativamente. Assim, o tratamento dos pacientes com TDM deve ser individualizado. O índice de sonolência associado à mirtazapina observado nos estudos foi de 12% a 62%, enquanto que os índices de fadiga e sedação excessiva foram de 2% a 36% e de 4% a 8%, respectivamente. Também foi relatado que o uso de mirtazapina se associa com índices significativamente maiores de sonolência, sedação e fadiga que o placebo. Ou seja, a mirtazapina provoca sedação, sonolência e fadiga, que podem representar problemas em alguns pacientes. A frequência destes efeitos adversos foi maior com a mirtazapina do que com os ISRS e semelhantes à dos antidepressivos tricíclicos.

A mirtazapina é uma opção de primeira linha para o tratamento dos pacientes com TDM, porém pode ser inadequada em alguns casos. A mirtazapina tem o potencial de causar ganho de peso significativo, que pode ser benéfico em pacientes com diminuição do apetite e prejudicial naqueles obesos, com diabetes ou com distúrbios metabólicos. Do mesmo modo, a mirtazapina não é adequada para o tratamento de pacientes com depressão atípica, já que este quadro está associado a aumento do peso e sonolência. A mirtazapina deve ser utilizada preferencialmente em pacientes com TDM não obesos e com distúrbios do sono. Não é recomendado o uso da mirtazapina em pacientes com distúrbios primários do sono. Também não se recomenda a associação sistemática de mirtazapina com outros agentes sedativos com o objetivo de promover o sono.

Conclusão

A mirtazapina pode melhorar o sono em pacientes com TDM. Os efeitos do fármaco sobre o sono são significativamente superiores aos do placebo. Por outro lado, seus efeitos são semelhantes aos dos antidepressivos tricíclicos. Em comparação aos ISRS e aos IRNS, a mirtazapina está associada à menor probabilidade de piorar o sono, porém gera sedação com maior frequência. De acordo com os resultados de diferentes estudos, a mirtazapina melhora a eficiência, tempo total e qualidade do sono de pacientes com TDM. Estes benefícios foram, em geral, superiores aos observados com outros antidepressivos. São necessários estudos adicionais a respeito dos efeitos da mirtazapina sobre o sono de pacientes com TDM. De todo modo, pode-se afirmar que a mirtazapina é um fármaco antidepressivo eficaz e que também melhora o sono, o que representa uma vantagem em comparação com outros antidepressivos. Por outro lado, a mirtazapina pode causar efeitos adversos relacionados à sedação, que devem ser considerados na hora de escolher o tratamento do paciente com TDM.