

# Utilização de Psicotrópicos na Doença Respiratória

## *Use of Psychotropic Drugs in Respiratory Disease*

Patrícia Pedro\*<sup>✉</sup>, Diogo Telles-Correia\*\*, Isabel Ganhão\*

### RESUMO:

**Introdução:** A comorbilidade psiquiátrica é frequente em doentes com patologia respiratória, sendo que as perturbações depressivas e ansiosas são as que mais se verificam nesta população. Contudo, tendem a ser sub-diagnosticadas, possivelmente devido à sobreposição entre as manifestações somáticas da doença psiquiátrica e os sintomas físicos da disfunção respiratória grave. A ocorrência de patologia psiquiátrica em doentes com patologia respiratória tem um impacto negativo em vários indicadores da saúde (controlo da doença, fraca adesão à terapêutica, compromisso funcional, aumento da utilização de cuidados de saúde, atrasos na avaliação ou tratamento e aumento dos custos relacionados com a saúde). O tratamento das perturbações emocionais associadas às doenças respiratórias pode permitir o aumento da qualidade de vida associada à saúde e o alívio de alguma sintomatologia respiratória.

**Objectivos:** Com este artigo, pretendemos rever as principais classes de psicofármacos que poderão ser úteis para a estabilização de sintomatologia psiquiátrica em doentes com doença respiratória concomitante e principais efeitos secundários associados a esta população.

**Métodos:** Os artigos seleccionados para a revisão, foram identificados através de uma pesquisa sistemática da literatura em inglês na *Medline*, de Janeiro de 1970 a Maio de 2013, combinando as palavras-chave: *psychotropics, antidepressants, mood stabilizers, anxiolytics, hypnotics, antidementia agents, respiratory illness/disease e lung disease* (vinte e sete revisões, seis estudos originais, seis ensaios clínicos, quatro estudos randomizados controlados, um relatório curto, um estudo comparativo e um editorial). Foram também consultados quatro livros de texto relativos ao mesmo tema e cujas datas de publicação se encontram entre Janeiro de 1970 e Maio de 2013.

**Resultados e Conclusões:** A comorbilidade psiquiátrica em doentes com patologia respiratória é frequente e pode ter um impacto importante na morbilidade e mortalidade. É, assim, fundamental, saber-se como tratar adequadamente os sintomas psiquiátricos nestes doentes.

**Palavras-Chave:** Psicotrópicos; Antidepressivos; Estabilizadores de Humor; Ansiolíticos; Hipnóticos; Antipsicóticos; Antidementiais; Doença Respiratória; Doença Pulmonar.

\* Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. ✉ patpedro@gmail.com

\*\* Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.

Recebido / Received: 25/05/2014 - Aceite / Accepted: 04/08/2014

**ABSTRACT:**

**Background:** Psychiatric is common in patients with respiratory disease, with depressive and anxiety disorders being the most frequent in this patient population. However, these tend to be under-diagnosed, possibly due to the overlap between the somatic manifestations of psychiatric illness and physical symptoms of severe respiratory distress. The occurrence of psychiatric disorders in patients with respiratory disease has a negative impact on several health indicators (illness control, poor adherence to treatment, functional impairment, increased use of health care services, delays in assessment or treatment and increased health related costs). The treatment of psychiatric disorders associated with respiratory disease may contribute to better quality of life and may help relieve some respiratory symptomatology.

**Aims:** In this article we review the major classes of psychotropic drugs that may be useful for the treatment of psychiatric symptoms in patients with concomitant respiratory disease as well as the most common side effects in this patient population.

**Methods:** The articles selected for this review were identified through a systematic search of the literature in English, using the Medline database, from January 1970 to May 2013, combining the keywords: psychotropics, antidepressants, mood stabilizers, anxiolytics, hypnotics, antidementia agents, respiratory illness/disease and lung disease (twenty-seven reviews, six original researches, six clinical trials, four randomized controlled trials, one short-report, one comparative study,

and one editorial). Four textbooks on this subject, published between January 1970 and May 2013 were also consulted.

**Results and Conclusions:** Psychiatric comorbidity in patients with respiratory disease is common and can have major impact on morbidity and mortality. It is, therefore, essential to know how to adequately treat psychiatric symptoms in these patients.

**Key-Words:** Psychotropic Drugs; Antidepressants; Mood Stabilizers; Anxiolytics; Hypnotics; Antipsychotics; Antidementia Agents; Respiratory Illness/disease; Lung Disease.

**INTRODUÇÃO**

A comorbilidade psiquiátrica em doentes com patologia respiratória é frequente e pode ter um impacto importante na morbilidade e mortalidade<sup>1</sup>. As perturbações depressivas e ansiosas são particularmente frequentes em doentes com patologia respiratória, havendo estudos que referem prevalências de depressão major na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) na ordem dos 40% e de 55% para as perturbações ansiosas<sup>1</sup>. A prevalência de sintomatologia depressiva na asma atinge os 50% e o abuso e dependência do álcool tendem a ocorrer frequentemente nestes doentes<sup>1,2</sup>. Na doença pulmonar restritiva, particularmente na sarcoidose, também existe uma associação importante com patologia psiquiátrica, especialmente doenças ansiosas e afectivas<sup>1</sup>. A neurosarcoidose, que afecta 5 a 10% dos doentes com sarcoidose, pode ser a causa de múltiplos quadros psiquiátricos, incluindo depressão, demência e psicose<sup>1</sup>. Os doentes com patologia pulmonar avançada enfrentam inúmeros

desafios para a sua independência funcional, auto-estima e qualidade de vida<sup>3</sup>. Cada novo sintoma reaviva o medo de uma crise respiratória ou da morte<sup>3</sup>. Portanto, considerando as inúmeras dificuldades que enfrentam, apresentam um risco elevado de desenvolver ansiedade ou depressão<sup>3</sup>. Embora frequentes, as perturbações psiquiátricas tendem a ser sub-diagnosticadas, o que poderá dever-se à sobreposição entre as manifestações somáticas da doença psiquiátrica e os sintomas físicos da disfunção respiratória grave<sup>2,3</sup>.

Por outro lado, sabemos que o *stress*, a ansiedade, a depressão e a sugestão influenciam, por exemplo, os episódios de asma<sup>4</sup>. Estímulos psicológicos, como a sugestão, induzem crises de asma independentemente da idade, sexo, gravidade da asma, atopia ou método de avaliação pulmonar<sup>4</sup>. A ansiedade pode precipitar dispneia e a dispneia induz mais ansiedade, criando um ciclo que interfere potencialmente com as intervenções médicas e psiquiátricas<sup>4</sup>. Além disso, factores emocionais e psiquiátricos como a depressão podem complicar a percepção da dispneia<sup>4,5</sup>.

A ocorrência de patologia psiquiátrica em doentes com patologia respiratória tem um impacto negativo em vários indicadores da saúde (controlo da doença, fraca adesão à terapêutica, compromisso funcional, aumento da utilização de cuidados de saúde, atrasos na avaliação ou tratamento e aumento dos custos relacionados com a saúde)<sup>1,3,6</sup>. As perturbações ansiosas ou depressivas, se não tratadas, poderão ter um efeito devastador naqueles que sofrem de doença crónica grave<sup>3</sup>. Além de aumentar o risco de suicídio, estas perturbações frequentemente causam ou amplificam sinto-

mas somáticos e levam a perda adicional da função física ou social<sup>3</sup>.

O tratamento das perturbações emocionais associadas às doenças respiratórias permite mais do que a mera melhoria dos sintomas psiquiátricos, aumentando a qualidade de vida associada à saúde e podendo contribuir para o alívio da dispneia e aumento da tolerância ao desporto<sup>6,8</sup>. Contudo, em doentes com patologia pulmonar avançada, a farmacoterapia para a ansiedade e depressão pode complicar-se pela limitação da reserva respiratória ou circulatória, pelo potencial para múltiplas interacções farmacológicas adversas, além de que alguns medicamentos usados no tratamento da patologia respiratória (catecolaminas, anticolinérgicos, glucocorticóides) podem causar efeitos secundários neuropsiquiátricos<sup>3,9</sup>.

## OBJECTIVO

Com este trabalho, pretendemos rever as principais classes de psicofármacos que poderão ser úteis para a estabilização de sintomatologia psiquiátrica em doentes com doença respiratória concomitante e principais efeitos secundários associados a esta população.

## MÉTODOS

Os artigos seleccionados para a revisão, foram identificados através de uma pesquisa sistemática da literatura em inglês na *Medline*, de Janeiro de 1970 a Maio de 2013, combinando as palavras-chave: *psychotropics, antidepressants, mood stabilizers, anxiolytics, hypnotics, antimentia agents, respiratory illness/*

*disease* e *lung disease* (vinte e sete revisões, seis estudos originais, seis ensaios clínicos, quatro estudos randomizados controlados, um relatório curto, um estudo comparativo e um editorial). Foram também consultados quatro livros de texto<sup>7,9,18,23</sup> (um de psicofarmacologia, um de psiquiatria geral e dois de psiquiatria de ligação) de forma a complementar a informação recolhida através dos artigos e cujas datas de publicação se encontram entre Janeiro de 1970 e Maio de 2013.

## RESULTADOS

### Antidepressivos

Os antidepressivos são eficazes no tratamento da depressão e perturbações ansiosas (pânico e ansiedade generalizada, nomeadamente). Costumam ser bem tolerados e não estão associados ao risco de depressão respiratória ou de dependência física, que acontece com as benzodiazepinas<sup>10</sup>.

### Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (SSRI)

Os SSRI costumam ser agentes de primeira linha no tratamento da depressão e ansiedade, pela sua eficácia, tolerabilidade, baixa letalidade em *overdose* e facilidade de prescrição<sup>3,10</sup>. Mais de metade dos doentes não apresenta quaisquer efeitos adversos com os SSRI e outros têm-nos apenas transitoriamente<sup>3</sup>. Os efeitos adversos mais comuns são: náuseas, diarreia, anorexia ligeira, insónia, fadiga, agitação, cefaleias e disfunção sexual. Estes efeitos secundários podem ser minimizados começando com uma dose baixa e fazendo pequenos aumentos graduais<sup>3</sup>.

Os SSRI usados mais frequentemente são a fluoxetina, sertralina e paroxetina<sup>3</sup>. Os SSRI, sertralina e paroxetina são bem tolerados e promovem um alívio relativamente rápido da ansiedade e depressão nos doentes com DPOC<sup>1</sup>. Alguns doentes poderão experienciar sedação ou aumento de peso com a paroxetina, mas que não costuma ser importante<sup>1,7</sup>. Há estudos que apontam que a sertralina actua ao nível dos centros de controlo respiratório do tronco cerebral, diminuindo a responsividade do CO<sub>2</sub> e limitando a resposta hiperventilatória ao CO<sub>2</sub>, embora estas evidências sejam contraditórias<sup>10</sup>. Muitos fármacos interferem com o metabolismo do citocromo P450, como é o caso de alguns antidepressivos, o que pode potenciar as interacções medicamentosas<sup>11</sup>. A sertralina e o citalopram estão menos associados à inibição deste sistema enzimático, minimizando eventuais interacções farmacocinéticas, o que os tornam boas escolhas em doentes com um perfil farmacológico complexo<sup>3,11</sup>. O escitalopram também tem pouca possibilidade de interagir com outros fármacos, provoca efeitos adversos ligeiros e temporários e é bem tolerado mesmo em doentes idosos. Contudo, dados recentes da literatura mostram que o escitalopram e o citalopram podem afectar o intervalo QTc, através de um mecanismo dose-dependente<sup>12-14</sup>. A fluoxetina foi utilizada num grupo de doentes com apneia do sono, tendo melhorado a oxigenação e reduzido a hipoventilação em cerca de metade dos doentes, com boa tolerabilidade<sup>10</sup>. A fluvoxamina inibe de forma moderada o sistema P450, apresentando inúmeras interacções, nomeadamente com a teofilina, podendo aumentar os níveis plasmáticos desta<sup>7-9</sup>.

## Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (SNRI)

A venlafaxina e a duloxetine não constituem opções de primeira linha para os doentes com patologia orgânica devido ao seu perfil de efeitos adversos que incluem hipertensão arterial, taquicardia e raramente aumento do intervalo QTc, pelo que geralmente são reservadas para o tratamento da depressão refractária<sup>3,15</sup>.

## Bupropiona

Alguns psiquiatras recomendam a bupropiona como primeira alternativa aos SSRI em doentes com patologia orgânica concomitante. É considerado um antidepressivo “activador” uma vez que actua como bloqueador da recaptação da noradrenalina e dopamina e portanto poderá não ser uma boa escolha para os doentes muito ansiosos, embora o efeito estimulante geralmente diminua ao fim de 2 a 4 semanas<sup>7</sup>. A bupropiona também é utilizada no tratamento da cessação tabágica, ajudando a minimizar os sintomas de abstinência e o *craving*<sup>16-17</sup>.

A bupropiona reduz o limiar convulsivo, tal como a teofilina, pelo que estes dois fármacos devem ser usados com grande precaução em conjunto<sup>9</sup>. Estão reportados alguns casos de hipertensão com a bupropiona, embora estudos mais recentes mostrem que tem pouco impacto a nível da tensão arterial, frequência cardíaca e electrocardiográfico<sup>3,9</sup>.

## Antidepressivos Tricíclicos (TCA)

Os TCA já não se consideram para o tratamento de primeira linha dos doentes com patologia orgânica porque os SSRI são mais seguros, melhor tolerados e não requerem monitoriza-

ção dos níveis plasmáticos<sup>18</sup>. Além disso, é de salientar que os TCA são a terceira causa mais comum de *overdose* com fármacos, sendo potencialmente letais mesmo com intervenção médica imediata. Por tudo isto, o tratamento de doentes muito deprimidos, potencialmente suicidas, com tricíclicos, deverá ser supervisionado por um psiquiatra<sup>3</sup>.

Embora os TCA não provoquem efeitos secundários marcados ao nível da ventilação, doentes com patologia pulmonar grave poderão ter dificuldade em tolerar doses elevadas<sup>10</sup>. Isto, porque se associam a uma série de efeitos secundários, nomeadamente anticolinérgicos (secura de boca e das secreções brônquicas, obstipação, hesitação urinária), antihistamínicos (sedação) e anti-alfa-adrenérgicos (hipotensão ortostática), bem como prolongamento do tempo de condução cardíaca<sup>10</sup>. Estes efeitos secundários são mais marcados com as amins terciárias (imipramina, amitriptilina) do que com as amins secundárias (nortriptilina)<sup>10</sup>. Por outro lado, os TCA potenciam os efeitos anticolinérgicos da atropina, bem como os efeitos hipertensores da epinefrina<sup>9</sup>. Geralmente, é seguro utilizar TCA com os broncodilatadores  $\beta_2$ -agonistas mais selectivos, como o salbutamol<sup>9</sup>.

A nortriptilina reduz os sintomas de depressão, ansiedade, alguns sintomas respiratórios e o desconforto físico de uma forma geral na DPOC<sup>1</sup>. Inclusivamente, foi eficaz no alívio da ansiedade e incapacidade funcional em doentes com DPOC moderada a grave, sem prejudicar a função cardiorrespiratória<sup>10</sup>. Contudo, os seus efeitos secundários, nomeadamente cardíacos (arritmias, prolongamento do tempo de condução, hipotensão ortostática) po-

dem limitar a sua utilização nos doentes com DPOC<sup>1,7,10,18</sup>.

Alguns estudos sugerem que a imipramina e a amitriptilina, além de melhorarem o humor, também reduzem os sintomas respiratórios e melhoram o estado funcional dos doentes com asma<sup>10</sup>. Noutros estudos, a imipramina e a nortriptilina foram eficazes na melhoria da ansiedade, depressão e dispneia em doentes com DPOC<sup>10</sup>. Também se verificou que a imipramina e a clomipramina melhoraram a ventilação e a oxigenação em alguns doentes com apneia do sono<sup>10</sup>. Contudo, o seu efeito sedativo e o potencial para toxicidade cardíaca, poderá complicar o seu uso nestes doentes<sup>10</sup>. A clomipramina, diminui a sensibilidade e responsividade ao CO<sub>2</sub> em doentes com perturbação de pânico<sup>10</sup>.

### Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO)

Os IMAO devem ser evitados porque intensificam e prolongam o efeito de agentes como a epinefrina, antihistamínicos e anticolinérgicos<sup>7</sup>. Estão contraindicados em combinação com vários fármacos, como por exemplo simpaticomiméticos<sup>7</sup>. Associam-se a risco de crise hipertensiva quando consumidos em conjunto com alimentos ricos em tiramina<sup>7</sup>. A moclobemida, um IMAO-A reversível, parece ter um perfil farmacológico mais seguro quando usado com  $\beta$ -agonistas, mas faltam dados sistémicos para comprovar esta possibilidade<sup>9</sup>.

### Outros Antidepressivos

A trazodona é um antidepressivo sedativo, que pode ser usado na perturbação do sono relacionada com a ansiedade em doentes com patologia orgânica<sup>3</sup>.

A mirtazapina é um antidepressivo sedativo que parece apresentar um bom perfil de segurança, não provocando alterações da frequência cardíaca, pressão arterial ou electrocardiográficas<sup>18</sup>. Contudo, associa-se a algum aumento do apetite e do peso, o que poderá ser uma dificuldade acrescida para os doentes com patologia respiratória<sup>15,19</sup>.

A reboxetina pode provocar aumento da frequência cardíaca basal e hipotensão postural em doses mais elevadas<sup>11</sup>.

### Antidepressivos Melatonérgicos

A agomelatina é um novo antidepressivo, agonista dos receptores da melatonina MT1 e MT2 e antagonista dos receptores da serotonina 5HT-2C, que actua na sintomatologia depressiva e melhora a arquitectura do sono<sup>11</sup>. Nos estudos publicados até à data, refere-se que a agomelatina possui um perfil de segurança e tolerabilidade superior ao dos antidepressivos mais estabelecidos, incluindo os SSRI e SNRI, mesmo em indivíduos mais idosos<sup>20</sup>. Não se associa a alterações relevantes da tensão arterial, frequência cardíaca, intervalo QTc ou dos parâmetros laboratoriais, excepto os testes da função hepática<sup>21</sup>. Os sintomas secundários mais frequentes são sedação, náuseas e desconforto gastrointestinal<sup>22</sup>.

### ESTABILIZADORES DE HUMOR

Os estabilizadores de humor são um grupo heterogéneo de fármacos, constituído por alguns agentes que também têm propriedades anticonvulsivas, cuja indicação principal é o tratamento das perturbações afectivas, particularmente da perturbação bipolar<sup>23</sup>.

### Ácido Valpróico

Associa-se a aumento do peso, sedação e pode causar hepatotoxicidade, leucopenia ou trombocitopenia, entre outros<sup>7</sup>. Apresenta interações com diversos fármacos, nomeadamente a aspirina, ibuprofeno e eritromicina, que aumentam os níveis de valproato podendo atingir níveis tóxicos<sup>7</sup>. A rifampicina, um agente antituberculostático pode diminuir o nível sérico de valproato, devido ao aumento da sua *clearance*<sup>7,9</sup>.

### Carbamazepina

Trata-se de um indutor potente do citocromo P450 pelo que influencia o metabolismo de inúmeros fármacos, nomeadamente a teofilina e a doxiciclina, levando à diminuição dos seus níveis séricos<sup>9</sup>. Pode provocar efeitos secundários como sedação, leucopenia, toxicidade hepática ou hiponatremia<sup>9</sup>.

### Lítio

É um fármaco que se associa a diversas interações medicamentosas e efeitos adversos, nomeadamente sedação, aumento do peso e alterações electrocardiográficas o que pode constituir uma dificuldade no doente com patologia respiratória<sup>24</sup>. Pode, potencialmente, causar toxicidade renal pelo que está contraindicado na insuficiência renal grave<sup>24</sup>. Contudo, é minimamente metabolizado no fígado, portanto, se a função renal estiver mantida, pode ser administrado com menor potencial de interações medicamentosas<sup>24</sup>. A teofilina e a aminofilina aumentam a excreção do lítio, podendo levar a uma diminuição dos seus níveis séricos<sup>9</sup>.

### Lamotrigina

É um estabilizador de humor que exige uma titulação e descontinuação lentas para evitar alguns efeitos adversos, nomeadamente a síndrome de Stevens Johnson e o aparecimento de *rashes* benignos<sup>7</sup>. Apresenta interações medicamentosas com diversos antiepilépticos<sup>7</sup>.

## ANSIOLÍTICOS, SEDATIVOS E HIPNÓTI-COS

### Benzodiazepinas

As benzodiazepinas são frequentemente utilizadas no tratamento das perturbações ansiosas devido ao rápido alívio sintomático que provocam<sup>3</sup>. Contudo, podem potencialmente causar dependência e tolerância, pelo que o seu uso deve ser evitado<sup>3</sup>.

Nos doentes com patologia respiratória, nomeadamente naqueles com apneia do sono ou com reserva pulmonar limite, não devem ser utilizadas, uma vez que podem causar depressão respiratória e exacerbação da hipercapnia<sup>3,8,9</sup>. Inclusivamente, estão descritos alguns casos de doentes com DPOC tratados com alprazolam, diazepam, clordiazepóxido e clorazepato, que indicam que as benzodiazepinas não são agentes antidispneicos eficazes e que poderão até, agravar o estado pulmonar desses doentes<sup>8</sup>.

Contudo, em casos de ansiedade grave e refractária que interfere com a função respiratória, as benzodiazepinas poderão ser úteis, desde que mantendo uma monitorização cuidadosa. Por exemplo, em doentes ventilados mecanicamente, para quem o risco de hipoventilação é menos relevante, esta poderá ser uma boa opção<sup>8</sup>. Portanto, podem ser

administradas em segurança como agentes de segunda linha, em pacientes com doença pulmonar, em doses baixas e com monitorização cuidadosa<sup>3</sup>. Também são úteis em combinação com os SSRI para controlo sintomático, até que os antidepressivos atinjam o seu efeito total. Uma vez que isto aconteça, as benzodiazepinas deverão ser descontinuadas gradualmente, já que existe o risco de convulsões ou de síndrome de abstinência após uma suspensão abrupta<sup>3</sup>.

De forma geral, deverá dar-se preferência a benzodiazepinas de semi-vida curta (alprazolam, oxazepam, lorazepam), porque tendem a acumular-se menos, sendo mais seguras em doentes com patologia respiratória, do que aquelas de semi-vida mais longa (diazepam, clonazepam, clorazepato)<sup>8,9</sup>. A teofilina pode diminuir os níveis séricos de diazepam e de lorazepam<sup>9</sup>.

O midazolam é uma benzodiazepina ansiolítica sedativa com propriedades amnésicas e anticonvulsivas que é usada frequentemente nos doentes com patologia respiratória em fase terminal<sup>25,26</sup>.

### Buspirona

A bupirona é um ansiolítico não-benzodiazepínico que tem uma eficácia comparável à das benzodiazepinas no tratamento da ansiedade generalizada<sup>3</sup>. Não parece associar-se a risco de dependência física, mas o início de acção geralmente só se verifica ao fim de 2 a 4 semanas de tratamento<sup>3</sup>. A bupirona parece estimular a respiração e aumentar a sensibilidade ao CO<sub>2</sub><sup>8</sup>. Ao contrário das benzodiazepinas, não compromete a ventilação, sendo um ansiolítico eficaz em alguns doentes respirató-

rios, além de que o seu uso concomitante com broncodilatadores, como a teofilina e a terbutalina, é bem tolerado<sup>27</sup>. Melhora o estado respiratório em doentes com apneia do sono e pode melhorar a tolerância ao exercício e a sensação de dispneia em doentes com DPOC<sup>28</sup>. Além disso, é bem tolerada pelos idosos, não apresentando uma farmacocinética diferente nesta faixa etária, pelo que não obriga a doses mais baixas<sup>10</sup>.

### Zolpidem

O Zolpidem é um hipnótico não benzodiazepínico que actua especificamente nos receptores mediadores do sono, apresentando menos efeitos a nível da função motora e respiratória do que as benzodiazepinas, sendo uma alternativa segura e eficaz nos casos de DPOC<sup>9,22,25</sup>. Um estudo recente sugere que o Zolpidem poderá reduzir o número de apneias centrais/hipopneias em doentes com apneia do sono central idiopática, tal como melhorar a continuidade do sono e diminuir a sonolência diurna subjectiva, sem agravamento da oxigenação ou eventos obstructivos na maioria dos doentes<sup>31</sup>.

### ANTIPSICÓTICOS

São usados ocasionalmente em doentes hospitalizados com quadros de agitação, *delirium* ou psicose<sup>18</sup>. Os indivíduos com esquizofrenia tendem a sofrer frequentemente de DPOC, devido ao elevado consumo de tabaco que apresentam, pelo que nestas situações é importante manter a doença psiquiátrica estabilizada preferindo antipsicóticos que não prejudiquem a função respiratória<sup>2</sup>. Não devem ser usados no tratamento da ansiedade,



uma vez que poderão provocar efeitos adversos significativos (cardiotoxicidade e discinesia tardia), além de que não são sedativos nem ansiolíticos eficazes<sup>3</sup>.

O haloperidol, um antipsicótico típico de alta potência, não provoca efeitos de depressão respiratória marcados e tanto pode ser administrado oral como parentericamente, o que pode ser útil em doentes ventilados<sup>10</sup>. As fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina) têm propriedades anticolinérgicas, portanto poderão afectar adversamente o sistema respiratório secando as secreções<sup>9</sup>. Poderão ainda, apresentar efeitos anticolinérgicos aditivos com a atropina ou brometo de ipratrópio, além de que podem potenciar o efeito dos antihistamínicos<sup>9</sup>.

Em relação aos antipsicóticos atípicos, a olanzapina é considerada segura nos doentes com patologia pulmonar embora tenha propriedades sedativas<sup>32</sup>. Contudo, deve ser usada com precaução em doentes com antecedentes de diabetes ou doença cardiovascular, uma vez que se associa a aumento de peso e elevação dos triglicéridos<sup>32</sup>. A clozapina foi associada a asma alérgica e a paragem respiratória pelo que deve ser usada sob monitorização respiratória<sup>9</sup>. A risperidona não tem efeitos anticolinérgicos o que pode ser útil no doente respiratório, contudo pode causar sedação, hipotensão ortostática e rinite devido às suas propriedades  $\alpha$ -1-antagonistas<sup>33</sup>. Não se associa a alterações electrocardiográficas nem a aumento de peso significativos<sup>33</sup>. A quetiapina pode causar sedação (o que pode ser útil em alguns casos), hipotensão, ligeiro aumento do peso e alterações metabólicas, mas apresenta um baixo risco de prolongamento do inter-

valo QTc e tem um efeito inibitório limitado a nível do citocromo P450, o que o torna um fármaco bastante seguro<sup>18,34,35</sup>. O aripiprazol é um fármaco considerado seguro e bem tolerado que não se associa a aumento do peso, prolongamento do intervalo QTc ou alterações laboratoriais, embora provoque com alguma frequência acatisia e ansiedade, sobretudo no início do tratamento<sup>9,35-41</sup>. A paliperidona, um antipsicótico recente, parece ter um bom perfil de segurança, mesmo em doentes idosos com patologia médica (cardiovascular, HTA e diabetes) e não se associa a interações medicamentosas significativas, uma vez que é metabolizado essencialmente a nível renal<sup>42-44</sup>.

## ANTIDEMENCIAIS

### Inibidores da Acetilcolinesterase (AChEI)

Fazem parte deste grupo os seguintes fármacos: donepezilo, rivastigmina e galantamina. Os AChEI estão aprovados para o tratamento das formas ligeira a moderada da doença de Alzheimer e actuam aumentando os níveis de acetilcolina no cérebro<sup>45</sup>. O aumento de acetilcolina a nível periférico pode causar, potencialmente, efeitos adversos como aumento do ácido gástrico (efeitos gastrointestinais), aumento das secreções brônquicas (exacerbação da asma ou de outras doenças pulmonares) e efeitos vagotónicos a nível cardíaco (exacerbação de bradiarritmias)<sup>45</sup>. Daí que o início do tratamento com um AChEI deva ser evitado em doentes com úlcera péptica activa, bradicardia instável e doença pulmonar aguda ou insuficiência cardíaca congestiva e deve ser protelado até que estas situações estejam estabilizadas<sup>45,46</sup>.

## Memantina

É um antagonista dos receptores do glutamato do tipo NMDA usado no tratamento das fases moderada a grave da doença de Alzheimer<sup>7</sup>. Apresenta pouco potencial para interações medicamentosas e não se associa a efeitos adversos significativos, nomeadamente respiratórios, embora possa associar-se raramente a sonolência, aumento de peso, confusão, hipertensão, perturbações do sistema nervoso e quedas<sup>7,47,48</sup>.

## OUTROS PSICOFÁRMACOS

A gabapentina e a pregabalina são agentes com propriedades anticonvulsivas que potenciam a actividade GABA, proporcionando alguma sedação mas sem alterar a cognição<sup>7</sup>. Também são utilizados para tratar a dor neuropática e algumas perturbações ansiosas. Podem igualmente, ser úteis em algumas perturbações do sono, uma vez que melhoram o sono profundo (ondas lentas)<sup>7</sup>. Como não são metabolizados a nível hepático, não apresentam interações medicamentosas significativas<sup>7</sup>.

Alguns  $\beta$ -bloqueantes como o propranolol ou o atenolol são utilizados, por vezes, em situações de ansiedade, diminuindo os sintomas somáticos mas não os cognitivos ligados ao pânico<sup>8</sup>. Contudo, deverão ser evitados na asma, uma vez que podem causar broncoconstrição<sup>8</sup>. Os antihistamínicos como a hidroxizina e a difenidramina, não causam depressão respiratória, contudo poderão não ser suficientemente eficazes para tratar o doente gravemente ansioso e dispneico<sup>9</sup>. A prometazina, uma fenotiazina com propriedades antihistamínicas e sedativas, melhora a dispneia e a tolerância ao

exercício em indivíduos saudáveis, bem como nos doentes com DPOC, embora de forma mais modesta<sup>49</sup>.

Os barbitúricos têm efeitos de depressão respiratória significativos e devem ser evitados<sup>9</sup>.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A comorbilidade psiquiátrica em doentes com patologia respiratória é frequente e pode ter um impacto importante na morbilidade e mortalidade. É, assim, fundamental, saber-se como tratar adequadamente os sintomas psiquiátricos nestes doentes. De uma forma geral (Quadro I):

1. Os SSRI são agentes de primeira linha no tratamento da maioria das perturbações ansiosas e depressivas pela sua eficácia, tolerabilidade e facilidade de prescrição.
2. Os SNRI e a bupropiona geralmente são reservados para casos refractários à terapêutica. Podem apresentar alguns efeitos adversos que complicam o tratamento em doentes com patologia orgânica, nomeadamente HTA.
3. Os TCA também são reservados para casos refractários à terapêutica e podem apresentar alguns efeitos adversos particularmente difíceis no doente respiratório (anticolinérgicos).
4. Os IMAO apresentam diversos efeitos adversos e interações com medicação utilizada em contexto de doença respiratória, sendo reservados para situações refractórias a outras terapêuticas.
5. Fármacos como a trazodona, mirtazapina e zolpidem podem ajudar a melhorar as

- perturbações do sono, sem grande impacto na função respiratória.
6. A agomelatina é um novo antidepressivo que melhora a arquitectura do sono e que parece ter um bom perfil de segurança.
  7. Os estabilizadores de humor associam-se a um grande número de efeitos secundários e potenciais interacções medicamentosas, pelo que obrigam a uma monitorização cuidadosa.
  8. O uso crónico de benzodiazepinas deve ser evitado pelo seu potencial efeito em causar dependência e tolerância. Associam-se também a depressão respiratória e exacerbação da hipercapnia nos doentes com apneia do sono ou reserva pulmonar limite.
  9. A buspirona parece ser uma alternativa eficaz às benzodiazepinas, sem comprometer a ventilação e que estimula a respiração e aumenta a sensibilidade ao CO<sub>2</sub>.
  10. Os antipsicóticos não devem ser usados no tratamento da ansiedade uma vez que se associam a efeitos adversos significativos e não são sedativos nem ansiolíticos eficazes.
  11. Os antidiemenciais, inibidores da acetilcolinesterase, podem exacerbar a doença pulmonar aguda, pelo que não devem ser introduzidos antes do doente se encontrar estabilizado. Já a memantina não parece associar-se a efeitos respiratórios significativos.

Por outro lado, há que salientar a importância de outras abordagens não farmacológicas como algumas formas de psicoterapia, entre as quais se destaca a terapia cognitivo-com-

portamental (onde se incluem técnicas de relaxamento muscular) e a reabilitação pulmonar, que contribuem para a melhoria da qualidade de vida dos doentes, podendo reduzir os sintomas ansiosos, diminuir a dispneia e até melhorar a função pulmonar<sup>1,50</sup>. Além disso, é fundamental que exista uma boa articulação entre os médicos pneumologistas, os psiquiatras e os psicólogos de ligação, de forma a otimizar os cuidados ao doente, sobretudo os mais complicados, e contribuir para a permanente formação dos técnicos nesta área.

**Quadro I. Psicofármacos com menor perfil de risco no doente respiratório.**

<b>Antidepressivos</b>	Sertralina Fluoxetina Paroxetina Citalopram Escitalopram Trazodona Agomelatina
<b>Estabilizadores do humor</b>	Lítio
<b>Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos</b>	Alprazolam Oxazepam Lorazepam Buspirona Zolpidem
<b>Antipsicóticos</b>	Haloperidol Olanzapina Quetiapina Aripiprazol Risperidona Paliperidona
<b>Antidiemenciais</b>	Memantina
<b>Outros psicofármacos</b>	Gabapentina Pregabalina

**Conflito de Interesses/ *Conflicting interests:***

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

*The authors have declared no competing interests exist.*

**Fontes de Financiamento/ *Funding:***

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

*The authors have declared no external funding was received for this study.*

**Bibliografia / *References:***

1. Jain A, Lolak S. Psychiatric Aspects of Chronic Lung Disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2009; 11(3):219-25.
2. Shanmugam G, Bhutani S, Khan DA, et al. Psychiatric Considerations in Pulmonary Disease. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30(4):761-80.
3. Wingate BJ, Hansen-Flaschen J. Anxiety and depression in advanced lung disease. *Clin Chest Med.* 1997; 18(3):495-505.
4. Lehrer P, Feldman J, Giardino N, et al. Psychological aspects of asthma. *J Consult Clin Psychol.* 2002; 70(3):691-711.
5. Rushford N, Tiller JW, Pain MC. Perception of natural fluctuations in peak flow in asthma: clinical severity and psychological correlates. *J Asthma.* 1998; 35(3):251-259.
6. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, et al. The Association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest.* 2007; 132(1):231-7.
7. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide.* 4<sup>th</sup> edition. New York. Cambridge University Press. 2006; (p 54, 208, 213, 248, 293, 295, 354, 378, 415, 536)
8. Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, et al. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(1):6-17.
9. Wyszynski AA, Weiner ED. The Patient with Pulmonary Disease. Wyszynski AA, Wyszynski B. *Manual of Psychiatric Care for the Medically Ill.* Washington DC: American Psychiatric Publishing. 2005; 85-98.
10. Garcia C, Lynn R, Breitbart W. Psychotropic Medications in Palliative Care. *Primary Psychiatry.* 2009; 16(5):25-32.
11. Telles-Correia D, Guerreiro DF, Coentre R, et al. Psychopharmacology and metabolic syndrome. *Acta Med Port.* 2008; 21(3):247-58.
12. Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence.* 2012; 6:853-61.
13. Waring WS. Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012; 4:93-101.
14. Dell'osso B, Arici C, Dobrea C, et al. Escitalopram tolerability as mono-versus augmentative therapy in patients with affective disorders: a naturalistic study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9:205-9.
15. Putman-Casdorff H, McCrone S. Chronic obstructive pulmonary disease, anxiety, and depression: state of the science. *Heart Lung.* 2009; 38(1):34-47.
16. Kotlyar M, Drone D, Thuras D, et al. Effect of stress and bupropion on craving, withdrawal symptoms, and mood in smokers. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13(6):492-7.
17. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. *Oncology.* 2010; 78(5-6):289-301.

18. Telles-Correia D. *Psiquiatria de Ligação na Prática Clínica*. Lisboa: Lidel. 2011; 45-75
19. Nelson JC. Safety and tolerability of the new antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 6:26-31.
20. Luzný J. Agomelatine in elderly – finally a patient friendly antidepressant In psychogeriatrics?. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012; 40(6):304-7.
21. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(2):117-26.
22. Eser D, Baghai TC, Möller HJ. Agomelatine: The evidence for its place in the treatment of depression. *Core Evid*. 2010; 4:171-9.
23. Lobo A. *Manual de Psiquiatria General*. Madrid: Editorial Medica Panamericana. 2013; 615
24. Telles-Correia D, Guerreiro DF, Coentre R, *et al*. Psychopharmacology in medical illness: cardiology, nephrology, hepatology. *Acta Med Port*. 2009; 22(6):797-808.
25. Kanemoto K, Satoh H, Kagohashi K, *et al*. Psychotropic drugs for terminally ill patients with respiratory disease. *Tuberk Toraks*. 2007; 55(1):5-10.
26. Barraclough J. ABC of palliative care. Depression, anxiety, and confusion. *BMJ*. 1997; 315 (7119):1365-1368.
27. Mendelson WB, Martin JV, Rapoport DM. Effects of buspirone on sleep and respiration. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141:1527-1530.
28. Argyropoulou P, Patakas D, Koukou A, *et al*. Buspirone effect on breathlessness and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1993; 60(4):216-20.
29. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, *et al*. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(5):708-715.
30. Girault C, Muir JF, Mihaltan F, *et al*. Effects of repeated administration of zolpidem on sleep, diurnal and nocturnal respiratory function, vigilance, and physical performance in patients with COPD. *Chest*. 1996; 110(5):1203-11.
31. Quadri S, Drake C, Hudget DW. Improvement of idiopathic central sleep apnea with zolpidem. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(2): 122-9.
32. Osser DN, Najarian DM, Dufresne RL. Olanzapine increases weight and serum triglyceride levels. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(11):767-70.
33. Singh D, O'Connor DW. Efficacy and safety of risperidone long-acting injection in elderly people with schizophrenia. *Clin Interv Aging*. 2009; 4:351-355.
34. Al Jurdi RK, Dixit LA, Sajatovic M. Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010; 6:29-35.
35. Spilmans GI, Berman MI, Linardatos E, *et al*. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*. 2013; 10(3): e1001403.
36. Horikana N, Yamazaki T, Miyamoto K, *et al*. Treatment for *delirium* with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 25(4):289-292.
37. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, *et al*. Risperidone in the treatment of patients with *delirium*. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(3):348-353.

38. Schwartz TL, Masand PS. The role of atypical antipsychotics in the treatment of *delirium*. *Psychosomatics*. 2002; 43(3):171-174.
39. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of *delirium*. *Psychosomatics*. 1998; 39(5):422-430.
40. Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009; 8:16.
41. Melnik T, Soares BG, Puga ME, *et al*. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J*. 2010; 128(3):141-66.
42. Urichuck L, Prior TI, Dursun S, *et al*. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug Interactions. *Curr Drug Meth*. 2008; 9(5):410-8.
43. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, *et al*. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16(1):31-43.
44. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IE, *et al*. Efficacy and Tolerability of Oral Paliperidone Extended-Release Tablets in the Treatment of Acute Schizophrenia: Pooled Data From Three 6-Week, Placebo-Controlled Studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(5):817-829.
45. Mimica N, Presecki P. Side Effects of Approved Antidementives. *Psychiatr Danub*. 2009; 21(1):108-113.
46. Schneider LS. A critical review of cholinesterase inhibitors as a treatment modality in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2000; 2(2):111-28.
47. Yang Z, Zhou X, Zhang Q. Effectiveness and Safety of Memantine Treatment for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2013; 36(3):445-58.
48. Alva G, Cummings JL. Relative Tolerability of Alzheimer's Disease Treatments. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008; 5(11):27-36.
49. Rice KL. Treatment of dyspnea with psychotropic agents. *Chest*. 1986; 90(6):789-90.
50. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med*. 2003; 65(6):963-70.