

# Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos

## Depression treatment of elderly patients using tricyclics, MAOI, SSRI, and other antidepressants

Mônica Z Scalco

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Projeto Terceira Idade do Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil. Baycrest Centre for Geriatric Care, Division of Geriatric Psychiatry, Department of Psychiatry, University of Toronto. Toronto, Canadá

**Resumo** Antidepressivos são eficazes no tratamento da depressão em idosos. O sucesso do tratamento depende do tipo e da gravidade da depressão; das comorbidades com outras doenças psiquiátricas ou clínicas; da escolha adequada de antidepressivos, de sua eficácia e perfil de efeitos adversos; da orientação do paciente e de sua aderência ao tratamento. O manejo dos efeitos adversos em pacientes idosos, que usam muito mais medicações e apresentam mais doenças, é o ponto forte na escolha de antidepressivos. Em geral, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina têm sido preferidos por apresentar menos riscos de complicações por efeitos adversos. Porém, diferentes antidepressivos podem ser preferíveis para diferentes pacientes. É indispensável que o médico conheça o paciente que irá tratar e o perfil de efeitos adversos e de possíveis interações medicamentosas dos antidepressivos para poder escolher o mais adequado para cada paciente. Neste artigo, são abordados os diferentes grupos de antidepressivos no tratamento agudo da depressão em idosos e o tratamento em populações especiais de idosos (idosos debilitados e idosos com demência).

**Descritores** Depressão. Idoso. Antidepressivos.

**Abstract** *Antidepressants are effective in treating depression in the elderly. Treatment response depends on the type and severity of depression, comorbidities, efficacy and tolerability of antidepressants, patient education and treatment compliance. The aging process leads to physiological changes that, in association with concomitant diseases and use of several medications, render the elderly person more vulnerable to the adverse effects of antidepressants and an increased risk of drug interactions. It is very important that psychiatrists treating elderly patients be aware of possible adverse effects and drug interactions of different antidepressants. This paper reviews data on the efficacy and safety of antidepressant agents currently available for the treatment of the elderly, and includes information about the treatment of specific populations such as physically frail patients and dementia adults.*

**Keywords** *Depression. Aged. Antidepressive agents.*

### Introdução

Os antidepressivos são eficazes no tratamento da depressão em idosos. O sucesso do tratamento depende do tipo e da gravidade da depressão; das comorbidades com outras doenças psiquiátricas ou clínicas; da escolha adequada de antidepressivos, de sua eficácia e perfil de efeitos adversos; da orien-

tação do paciente e de sua aderência ao tratamento. Os idosos, em consequência de alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento – como diminuição do fluxo sanguíneo e da filtração glomerular renais e prejuízo da atividade enzimática hepática<sup>-1,2</sup> são mais sensíveis aos efeitos adversos das medicações. Também, por apresentar mais doenças e usar mais me-

dicações, apresentam maior risco de complicações e interações medicamentosas com o uso de antidepressivos.<sup>3-5</sup>

Este artigo descreve os diferentes grupos de antidepressivos disponíveis para o tratamento agudo da depressão em idosos e o tratamento em populações especiais de idosos (idosos debilitados e idosos com demência).

### Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os ADT têm sido o padrão-ouro de eficácia antidepressiva (demonstrada em grande número de estudos) e preferidos pelos psiquiatras nas depressões graves. Sua eficácia em idosos é bem estabelecida,<sup>6-11</sup> tendo sido estudados, inclusive, em pacientes com mais de 80 anos.<sup>12</sup>

ADT atuam sobre receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos (que, acredita-se, mediam sua ação terapêutica), bem como histaminérgicos, alfa-adrenérgicos, muscarínicos e dopaminérgicos, e são responsáveis por vários efeitos colaterais. Os mais descritos são: hipotensão ortostática, boca seca, tremores, constipação, taquicardia, aumento dos intervalos PR e QRS no ECG e diminuição da pressão arterial sistólica ao levantar.<sup>7,10,13,14</sup>

ADTs induzem sintomas neurológicos.<sup>15</sup> Tremor fino, de alta frequência, em geral das extremidades superiores, ocorre em até 10% dos pacientes e parece ser devido à excessiva estimulação adrenérgica. Convulsões são observadas de 0,5% a 0,7% dos casos, associadas a uso prolongado de altas doses em pacientes vulneráveis. O ADT com maior risco para desencadear convulsões é a maprotilina. Mioclonias ocorrem frequentemente, em até 40% dos pacientes, em geral nas primeiras semanas de tratamento.<sup>15</sup> Esses sintomas podem comprometer a aderência ao tratamento ou causar complicações em pacientes neurológicos.

Por sua ação anticolinérgica, ADTs podem causar efeitos cognitivos. O mais comum é o prejuízo da memória de curta duração. Em pacientes idosos e com déficits cognitivos preexistentes, esse efeito pode piorar sensivelmente o desempenho cognitivo. Em superdosagens, ADTs podem causar *delirium*, também mais freqüente em idosos.<sup>16</sup> Efeitos anticolinérgicos também podem causar complicações em pacientes com glaucoma de ângulo estreito ou desencadear retenção urinária em pacientes com prostatismo.

Entre os efeitos colaterais, os cardiovasculares são os mais temidos e mais estudados. São eles que mais limitam o uso desses antidepressivos em idosos, principalmente naqueles com comorbidades clínicas. Os ADTs causam retardo da condução cardíaca intraventricular, com aumento dos intervalos PR e QRS no eletrocardiograma.<sup>17,18</sup> Podem também causar arritmias em superdosagens ou quando associados a outros antiarrítmicos.<sup>14,19</sup> Além disso, os ADTs causam aumento da frequência cardíaca em repouso, em média de nove batimentos por minuto,<sup>20,21</sup> por ação anticolinérgica, normalmente sem significado clínico. Mas, em situações específicas, esse efeito pode ser perigoso. Aumento da frequência cardíaca de repouso significa aumento do consumo de oxigênio e do fluxo sanguíneo coronário, que, em coronariopatas, por exemplo, pode desencadear isquemia cardíaca.<sup>22</sup>

A hipotensão ortostática é seu efeito colateral mais perigoso devido à imprevisibilidade, pois não é dose-dependente e por seu potencial para causar conseqüências como quedas,<sup>23,24</sup> síncope,<sup>25</sup> infarto do miocárdio<sup>26</sup> ou acidentes vasculares cerebrais.<sup>27</sup> Foram descritas quedas maiores que 20 mmHg na pressão sistólica ao levantar com imipramina ou clomipramina,<sup>28,29</sup> quedas de 10 mmHg com nortriptilina,<sup>30</sup> quedas maiores que 30 mmHg em cardiopatas com imipramina<sup>31</sup> e quedas de 15 mmHg em idosos hipertensos controlados com nortriptilina.<sup>21</sup> Em pacientes com outros fatores causando hipotensão ortostática, como os com insuficiência cardíaca grave ou que usam várias medicações hipotensoras, esse efeito pode ser potencializado.

O uso de ADT em idosos pode ser seguro e eficaz, desde que os pacientes sejam adequadamente monitorizados. Há situações em que os ADT são contra-indicados, como em pacientes com prostatismo ou arritmias. Em geral, deve-se dar preferência à nortriptilina e à desipramina por terem perfis mais favoráveis de efeitos adversos e por sua metabolização ser mais rápida. Além disso, nortriptilina é um dos antidepressivos mais estudados em idosos.

### Inibidores da monoaminaoxidase (IMAO)

A inibição da MAO pode ser não-seletiva e irreversível (tranilcipromina e fenelzina) ou reversível e seletiva para MAO-A (moclobemida). Os efeitos colaterais mais importantes (mais comuns com os IMAO não-seletivos e irreversíveis) são: hipotensão ortostática, diarreia, edema periférico, taquicardia e ansiedade. Há risco de crises hipertensivas por interação com tiramina de alimentos e medicações simpatomiméticas, o que limita seu uso em idosos. O desenvolvimento dos inibidores de MAO-A, reversíveis e seletivos, ofereceu uma alternativa mais segura e bem tolerada, com resposta pressórica mínima à tiramina, minimizando a necessidade de restrições dietéticas.<sup>32</sup> A moclobemida teve sua eficácia demonstrada em idosos em estudos comparativos com placebo<sup>33,34</sup> e com outros antidepressivos: mianserina,<sup>35,36</sup> imipramina,<sup>37,38</sup> fluvoxamina,<sup>39</sup> fluoxetina,<sup>40</sup> com boa tolerabilidade. Os efeitos colaterais mais comuns foram insônia e ansiedade.<sup>41</sup>

### Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS)

Por não apresentar efeitos sobre a estabilidade de membranas e ter pequena afinidade por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, os ISRS são geralmente bem tolerados e isentos de risco em cardiopatas. Seus efeitos adversos mais comuns resultam do próprio bloqueio da recaptção de serotonina: náuseas, vômitos, diarreia, insônia, ansiedade, agitação, acatisia, tremor, cefaléia e disfunção sexual.<sup>42</sup> As superdosagens são menos perigosas que as dos ADT, e seus sintomas incluem agitação, nervosismo, náuseas, vômitos, convulsões e hipomania.

Sua eficácia foi comprovada em inúmeros estudos controlados comparados a placebo e a outros antidepressivos. Em idosos deprimidos, fluoxetina foi comparada a placebo,<sup>43</sup> ADT<sup>44</sup> e paroxetina.<sup>45</sup> Sertralina foi comparada a amitriptilina,<sup>46</sup> nortriptilina<sup>47</sup> e fluoxetina.<sup>48</sup> Foi também ava-

liada em 1.437 idosos com doenças físicas concomitantes e uso de outras medicações, com boa tolerabilidade e eficácia.<sup>49</sup> Paroxetina foi avaliada em metanálise de dez estudos comparativos: paroxetina (n=387) foi tão eficaz quanto amitriptilina (n=110), clomipramina (n=109), doxepina (n=102) e mianserina (n=28).<sup>50</sup> Paroxetina também foi comparada a nortriptilina em estudo duplo-cego com 80 idosos deprimidos, incluindo pacientes hospitalizados, sem diferenças quanto à eficácia ou à tolerabilidade.<sup>51</sup> Citalopram foi comparado a placebo em 149 pacientes idosos deprimidos, dentre os quais 94 tinham também alguma doença física,<sup>52</sup> e a amitriptilina.<sup>53</sup>

Muitas revisões consideram os ISRS a primeira linha de tratamento para depressão nos idosos devido a seu perfil mais vantajoso de efeitos colaterais. Porém, com mais experiência em sua administração e mais tempo de observação, tem-se descoberto que não são isentos de risco. A diminuição de apetite que pode ocorrer, levando à perda de peso, pode ter consequências indesejáveis para pacientes debilitados. Foram descritos efeitos extrapiramidais, como parkinsonismo, reações distônicas e acatisia, além de piora em pacientes com doença de Parkinson ou em uso de neurolépticos.<sup>54,55</sup>

Pode ocorrer síndrome serotoninérgica em geral devido ao uso de mais de duas medicações aumentando a atividade serotoninérgica no sistema nervoso central. A síndrome serotoninérgica cursa com alterações cognitivas (confusão mental), autonômicas (náuseas, diarreia) e neuromusculares (ataxia, mioclonias, tremor), que são mais prolongadas e mais graves que os efeitos adversos habituais.<sup>57</sup> Os sintomas da descontinuação dos ISRS, mais evidentes com paroxetina, incluem alterações de humor, de apetite e de sono.<sup>56</sup>

Hiponatremia por síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético após introdução de ISRS foi relatada em idosos. Este é um efeito potencialmente grave. Em estudo retrospectivo numa enfermaria psiquiátrica de idosos,<sup>58</sup> hiponatremia após uso de ISRS ocorreu em 25% dos pacientes. Entre 1980 e 1995, foram descritos 736 casos. Na maior parte deles, a hiponatremia se desenvolveu de três a 120 dias após o início do uso, em geral foi associada ao uso de fluoxetina e ocorreu em pacientes idosos.<sup>59</sup>

Há também alguns relatos de efeitos cardiovasculares associados a uso de fluoxetina: síncope, bradicardia, arritmias e hipotensão ortostática.<sup>60-63</sup>

Entre os ISRS, há muitas diferenças quanto à farmacocinética. A maior parte deles tem meia-vida de aproximadamente um dia, com exceção da fluoxetina, com meia-vida de quatro dias, e seu metabólito ativo, a norfluoxetina, com meia-vida de sete a 15 dias. São preferíveis para os idosos compostos com meia-vida mais curta.

Em resumo, ISRS são eficazes no tratamento da depressão em idosos. São considerados como primeira escolha para idosos por vários autores devido a seu perfil seguro de efeitos colaterais. O citalopram e a sertralina apresentam vantagens farmacocinéticas (meia-vida mais curta, menor potencial para interações medicamentosas) e foram mais estudados em idosos.

## Outros antidepressivos

Vários outros antidepressivos foram e vêm sendo desenvolvidos. Nenhum deles superou os ADT em eficácia, embora esses medicamentos apresentem diferenças quanto ao perfil de efeitos colaterais. A maior parte deles ainda não foi adequadamente avaliada ou foi apenas preliminarmente estudada em populações específicas de idosos.

### *Bloqueadores da recaptura de noradrenalina e dopamina*

O bupropion não possui efeitos anticolinérgicos, anti-histamínicos, cardiovasculares e não causa hipotensão ortostática. Também não causa sedação ou disfunção sexual.<sup>64</sup> Pode causar *rash* cutâneo e tem potencial epileptogênico, principalmente em altas dosagens.<sup>19,42</sup> Em 100 idosos deprimidos, em estudo duplo-cego, bupropion foi tão eficaz quanto paroxetina e teve menos efeitos colaterais (sonolência, diarreia, obstipação e anorexia foram mais frequentes com paroxetina).<sup>65</sup>

### *Inibidores de recaptura de serotonina e noradrenalina (IRSN)*

A venlafaxina não tem efeitos anticolinérgicos, histamínicos ou alfa-adrenérgicos. Os principais efeitos colaterais são: náuseas, sonolência, tontura, boca seca, sudorese e insônia.<sup>66</sup> Alguns pacientes apresentam elevação transitória da pressão arterial (PA) dose-dependente, o que implica monitorização da PA durante o tratamento.<sup>67</sup> Entre idosos, elevação >10 mmHg na pressão diastólica ocorreu em cerca de 8,7% dos pacientes.<sup>66</sup> Venlafaxina foi avaliada em idosos deprimidos em alguns estudos: estudo multicêntrico em 18 hospitais europeus durante um ano;<sup>68</sup> estudo duplo-cego comparativo com dotiepina;<sup>69</sup> e em 18 idosos com doenças físicas concomitantes.<sup>70</sup> As evidências preliminares sugerem que seja eficaz e bem tolerada nessa população. Foram descritos casos de hiponatremia associados ao uso de venlafaxina, como também casos de síndrome serotoninérgica.<sup>71,72</sup>

### *Inibidores de recaptura/antagonistas da serotonina-2 (IRAS)*

A nefazodona não possui efeitos anticolinérgicos ou cardiovasculares e não está associada à disfunção sexual ou ao ganho de peso. As reações adversas mais comuns são: sonolência, náuseas, tontura, fraqueza, boca seca e obstipação.<sup>66,73,74</sup> Apesar da boa tolerabilidade, foram descritos alguns efeitos cardiovasculares: redução assintomática da PA em 5% dos pacientes e da frequência cardíaca em 1,5% dos pacientes. Além disso, pode causar hipotensão postural sintomática.<sup>66</sup> Em estudo duplo-cego, nefazodona teve eficácia comparável à maprotilina em 105 idosos deprimidos, com boa tolerabilidade.<sup>75</sup> Foi eficaz em deprimidos graves, de todas as idades, segundo quatro estudos duplo-cegos controlados com placebo (três deles comparativos também com imipramina). Esses estudos incluíram pacientes idosos, porém não há relato específico de resultados para esse subgrupo.<sup>66</sup>

### *Mirtazapina*

Sua eficácia é comparável à dos ADT em populações gerais. Não tem efeitos cardiovasculares, e os principais efeitos colaterais são: sedação, aumento do apetite, ganho de peso,

tontura e boca seca.<sup>76,77</sup> Não tem potencial importante para interações medicamentosas. Foi comparada a placebo e trazodona em 150 idosos deprimidos. Tanto trazodona quanto mirtazapina foram mais eficazes do que placebo.<sup>78</sup> Também foi comparada à amitriptilina em 115 idosos deprimidos. A MADRS e a HAM-D não revelaram diferenças entre as duas, enquanto a CGI apontou para melhor eficácia da amitriptilina, e não houve diferença quanto à tolerabilidade.<sup>79</sup> Em 141 idosos hospitalizados com síndromes depressivas (depressão pós-esquizofrênica, transtorno esquizoafetivo, depressão maior, transtorno de ajustamento com sintomas depressivos, demência com sintomas depressivos e síndromes mentais orgânicas ou doenças físicas com sintomas depressivos), mirtazapina foi eficaz e bem tolerada.<sup>80</sup>

### Reboxetina

Sua eficácia antidepressiva foi demonstrada em quatro estudos controlados com placebo e em comparações com outros antidepressivos: foi equivalente a imipramina, desipramina e fluoxetina.<sup>81-83</sup> Em idosos deprimidos ou distímicos, foi comparada à imipramina em estudo duplo-cego multicêntrico. Foi tão eficaz quanto imipramina e associou-se a menos eventos adversos e menor abandono de tratamento por efeitos colaterais.<sup>84</sup>

### Tianeptina

Não possui efeitos sedativos, anticolinérgicos ou cardiovasculares. Seus principais efeitos adversos são: insônia e pesadelos.<sup>85</sup> Sua eficácia foi comparável à de mianserina em estudo duplo-cego com pacientes acima de 70 anos com depressão maior.<sup>86</sup> Em estudo aberto, em 228 idosos com depressão maior, tianeptina foi eficaz e bem tolerada.<sup>87</sup>

### Farmacocinética e inibição hepática

Nos idosos, há alterações fisiológicas com conseqüências para a farmacocinética das medicações: diminuição da concentração de albumina plasmática com aumento de drogas livres no plasma; diminuição da filtração glomerular com conseqüente diminuição do *clearance* renal de várias drogas; diminuição do tecido muscular e aumento relativo do tecido adiposo, alterando o volume de distribuição de drogas e levando a aumento da meia-vida de eliminação de drogas lipossolúveis; diminuição do fluxo sanguíneo e da atividade enzimática hepática, causando diminuição da velocidade de metabolização de várias substâncias.<sup>88</sup>

Vários antidepressivos têm sua farmacocinética alterada nos idosos em comparação com jovens. Foram constatados aumentos da meia-vida e de níveis séricos de amitriptilina, nortriptilina, bupropion, nefazodona, venlafaxina, mirtazapina, citalopram, sertralina, paroxetina e reboxetina em idosos.<sup>66,89-96</sup> Isto implica mais tempo para atingir o *steady-state* e, portanto, mais tempo para se observar os efeitos terapêuticos. Fluoxetina, que tem uma meia-vida maior, pode levar semanas para atingir o *steady-state* em idosos.<sup>88</sup>

Entre os idosos, a variabilidade é maior: há os que eliminam antidepressivos tão rapidamente quanto os jovens, enquanto outros têm tempo muito prolongado de eliminação das medica-

**Tabela - Novos antidepressivos e seu potencial para inibição enzimática do citocromo (CYP) P450.**

Antidepressivo	Enzima do CYP			
	1A2	2C	2D6	3A4
Fluoxetina	0	++	+++(++++)	++(+)
Sertralina	0	++(+++)	+(++)	+(+)
Paroxetina	0	0	++++	0
Fluvoxamina	++++	++	0	+++
Citalopram	0	0	0	0
Nefazodona	0	0	0	++++
Venlafaxina	0	0	0(+)	0
Bupropion	0	0	0	0
Mirtazapina	0	0	0	0
Reboxetina	0	0	0	0

Adaptado de DeVane, 1998.

O efeito de metabólitos é mostrado entre parênteses.

0 = não conhecido ou insignificante

+= fraco e normalmente insignificante

++ = moderado e possivelmente significativo

+++ = moderado e usualmente significativo

++++ = potente

ções. Dessa forma, os idosos são menos previsíveis do ponto de vista farmacocinético. Por esse motivo, é aconselhável sempre iniciar medicações em doses menores – metade ou até a terça parte da dose usual de adultos.

Entre os ISRS, há bastante variação com relação à inibição de enzimas hepáticas. Estão listados na Tabela os potenciais para inibição de enzimas hepáticas do P450 dos novos antidepressivos. Observa-se que fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina e nefazodona são os inibidores mais potentes de enzimas do P450.<sup>90,97,98</sup> Nefazodona inibe o sistema CYP3A4, que tem entre seus substratos terfanadina, cisaprida e outras medicações que, em alta concentração, são cardiotoxicas; portanto, ela não deve ser usada concomitantemente a essas medicações.<sup>66,74</sup> São preferíveis sempre, e principalmente nos idosos, medicações que causem menos inibição hepática e, portanto, com menor potencial para interações medicamentosas.

### Depressões graves e pacientes debilitados

Depressões graves, melancólicas, com sintomas psicóticos, assim como em pacientes com comorbidades clínicas, evidentemente não são facilmente acessáveis em estudos clínicos, controlados com placebo e randomizados. A eficácia dos novos antidepressivos nessas condições, portanto, é mais difícil de ser estabelecida, e dados sobre seu uso são escassos na literatura. Porém há alguns relatos e estudos que indicam quais antidepressivos podem ser usados e ser eficazes nesses pacientes.

Em idosos deprimidos, hospitalizados para tratamento da depressão, fluoxetina (n=22) não foi tão eficaz como nortriptilina (n=42), especialmente nas depressões melancólicas e com doença cardiovascular associada.<sup>99</sup> Em estudo retrospectivo, as taxas de resposta a ISRS (n=29) foram comparáveis às da ADT (n=23), embora o grupo que recebeu ADT tivesse mais casos de depressão psicótica.<sup>100</sup> Há também um estudo duplo-cego que não encontrou diferença nas respostas à paroxetina (n=40) e à clomipramina (n=39).<sup>101</sup>

Quanto a idosos com comorbidades médicas, uma das primeiras evidências de que eles respondem a tratamento antidepressivo foi o estudo realizado por Katz et al,<sup>12</sup> que compararam nortriptilina com placebo em idosos com idade média

de 84 anos, tendo observado resposta à nortriptilina, embora a frequência de eventos adversos tenha sido bastante alta: 33,3% dos pacientes tiveram eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento. Em estudo duplo-cego, fluoxetina foi comparada a placebo em 82 idosos deprimidos com várias comorbidades médicas (em média, dois problemas de saúde agudos e outras três condições crônicas). Fluoxetina foi eficaz e bem tolerada nessa população.<sup>102</sup>

Uma revisão recente sobre tratamentos para depressão em idosos hospitalizados identificou apenas 15 estudos publicados em inglês ou francês que utilizaram critérios diagnósticos para depressão e para avaliação da resposta terapêutica.<sup>103</sup> Observaram que 38% a 87% dos pacientes tinham contra-indicações para receber ADT, enquanto só 4% tinham contra-indicações para ISRS. As taxas de abandono do tratamento foram similares entre ADT e ISRS. As taxas de resposta a tratamento foram 47% a 65% para ADT e 46% a 75% para ISRS.

Existem, também, alguns estudos que demonstram eficácia de antidepressivos em amostras de pacientes com doenças específicas: nortriptilina em cardiopatas,<sup>104</sup> citalopram e nortriptilina na depressão pós-AVC,<sup>105,106</sup> fluoxetina em pacientes com doença de Parkinson.<sup>107</sup>

Na população de idosos deprimidos residentes em *nursing homes*, doses regulares de nortriptilina (60 mg/dia a 80 mg/dia) foram comparadas a doses baixas (10-13 mg/dia). Entre pacientes considerados cognitivamente intactos, houve associação entre níveis plasmáticos de nortriptilina e resposta terapêutica. Essa associação não foi observada entre aqueles pacientes com prejuízo cognitivo. Porém, ambos responderam ao tratamento, sem diferenças entre os grupos que receberam doses regulares e baixas.<sup>108</sup> Comparando, em estudo aberto, sertralina até 100 mg/dia aos resultados do estudo de nortriptilina acima mencionado, não houve diferença quanto à tolerabilidade, porém sertralina não foi tão eficaz quanto nortriptilina.<sup>109</sup> Esse estudo teve várias limitações, como ter sido aberto apenas para os que receberam sertralina e não ter sido randomizado.

Em pacientes com comorbidades clínicas ou debilitados, torna-se ainda mais importante conhecer a fundo o perfil de possíveis efeitos colaterais dos antidepressivos para poder escolher o mais seguro para cada paciente, evitando complicações de doenças preexistentes e interações medicamentosas com as medicações previamente utilizadas pelo paciente.

### Depressão em idosos com demência

Sintomas depressivos em pacientes com demência respondem a antidepressivos. Entre os ADTs, imipramina<sup>110</sup> foi comparada a placebo em 61 pacientes com demência de Alzheimer (DA), 28 deles com diagnóstico de depressão maior. Não houve diferença entre imipramina e placebo, mas os pacientes com diagnóstico de depressão maior melhoraram mais durante o tratamento do que os sem diagnóstico. Também clomipramina foi testada com bons resultados em pacientes com DA e depressão.<sup>111</sup>

Moclobemida foi mais eficaz que placebo em 511 pacientes com demência e sintomas depressivos relevantes, tendo também melhorado o estado cognitivo dos pacientes.<sup>33</sup> Não foi

feita restrição dietética, e não houve relato de reação à tiramina.

Citalopram foi comparado a placebo em 65 pacientes com DA e 24 com demência vascular. Houve boa tolerabilidade, e melhora maior que placebo apenas foi evidenciada na escala GBS (*Gottfries, Brane and Steene rating scale*), e não na MADRS ("Montgomery and Asberg depression rating scale").<sup>112</sup> Em estudo multicêntrico, duplo-cego, comparado com placebo, 133 idosos deprimidos receberam citalopram, sendo que 29 tinham também demência. Houve melhora tanto de seus sintomas depressivos e ansiosos quanto do estado cognitivo.<sup>52</sup> Em 336 idosos deprimidos, com ou sem demência, citalopram foi comparado a mianserina, com boa eficácia e tolerabilidade de ambos, sendo que citalopram foi menos sedativo.<sup>113</sup>

Sertralina foi comparada a placebo em estudo duplo-cego. Dados iniciais com 22 pacientes com DA já demonstram a superioridade de sertralina.<sup>114</sup> Em 198 idosos com depressão e demência, paroxetina foi comparada a imipramina em estudo duplo-cego, ambas com boa eficácia. Efeitos anticolinérgicos e efeitos adversos importantes foram mais relatados com imipramina.<sup>84</sup>

Burke et al<sup>115</sup> observaram melhora nos sintomas depressivos e psicóticos em 20 pacientes com demência com depressão e sintomas psicóticos que receberam ISRS (sertralina e paroxetina). Além desses estudos, outros ISRS foram testados nessa população, como fluvoxamina<sup>116,117</sup> e fluoxetina,<sup>118</sup> com pouca ou nenhuma diferença de placebo e algumas descontinuidades por efeitos colaterais.

Em resumo, depressão em pacientes com demência pode e deve ser tratada com antidepressivos. Deve-se dar preferência a drogas com menos efeitos anticolinérgicos, já que estes podem piorar os prejuízos cognitivos já existentes.

### Quais são os melhores antidepressivos para idosos?

Para saber qual o melhor antidepressivo para idosos, precisar-se-ia de meios ideais para compará-los entre si, em relação à eficácia, à tolerabilidade – analisadas nos estudos clínicos controlados e randomizados, em populações de idosos selecionadas para tal – e a sua efetividade na população real de idosos.

A avaliação de eficácia é mais frequente nos estudos, e também mais homogênea. A maior parte dos estudos utiliza uma das principais escalas já validadas para medir frequência e intensidade de sintomas depressivos. Porém, muitos estudos baseiam-se em critérios questionáveis, como considerar resposta a tratamento a redução de 50% da pontuação de determinada escala, o que, não necessariamente, significa melhora dos sintomas centrais da depressão.

Já a análise de tolerabilidade é mais difícil. Os critérios utilizados nos diferentes estudos são pouco homogêneos, e muitos estudos simplesmente não avaliam a tolerabilidade. Uma alternativa é avaliar a tolerabilidade por meio da taxa de abandonos do tratamento, embora outros fatores interfiram nesse resultado.

Também com relação às amostras de população estudadas, em geral apenas são incluídos nos estudos idosos sem outras doenças físicas e sem uso de outras medicações, o que de forma alguma reproduz a população geral de idosos que necessita de tratamento antidepressivo.

Algumas metanálises recentes compararam diferentes clas-

ses de antidepressivos em idosos. Mittmann et al<sup>119</sup> analisaram 22 estudos controlados, duplo-cegos e randomizados com pacientes acima de 60 anos e não encontraram diferenças entre ADT e ISRS, ou outras classes de antidepressivos, nem quanto à eficácia, nem quanto à tolerabilidade, inclusive analisando separadamente o subgrupo dos estudos de ótima qualidade.

Uma outra metanálise<sup>120</sup> também não encontrou diferenças nas taxas de abandono ao tratamento entre novos tricíclicos (nortriptilina, desipramina, clomipramina ou doxepina) ou heterocíclicos (bupropion, mianserina, trazodone, maprotilina, amineptina e nomifensina) e ISRS, porém, quando comparou ISRS com imipramina e amitriptilina (velhos tricíclicos), observou menores taxas de abandono para os ISRS. Hotopf et al<sup>121</sup> obtiveram resultados semelhantes em sua metanálise: taxas de abandono equivalentes entre ISRS e novos tricíclicos ou heterocíclicos.

Gerson et al<sup>122</sup> avaliaram estudos publicados entre 1974 e 1998 com pacientes acima de 55 anos. Foram incluídos 41 estudos de antidepressivos, num total de 4.311 pacientes avaliados. Os antidepressivos, como um todo, foram significativamente melhores que placebo, porém sem diferença entre as classes: tricíclicos, ISRS ou outros. Não houve diferença entre tricíclicos e ISRS quanto às taxas de abandonos totais ou por efeitos adversos.

Metanálises têm o viés de só avaliar estudos controlados que foram conduzidos em situações ideais e também publicados. Também é importante avaliar a efetividade dos antidepressivos em condições reais de prática clínica. Mittmann et al<sup>123</sup> realizaram estudo descritivo, prospectivo, em idosos com depressão maior atendidos em clínica psiquiátrica de hospital universitário,

entre 1991 e 1994. Eles observaram pacientes durante as fases aguda (até dois meses), de continuação (dois a seis meses) e de manutenção (seis meses a dois anos) do tratamento e constataram que, durante a fase de manutenção, os pacientes que receberam ADT ou IMAO tiveram menos recorrências do que aqueles que receberam ISRS ou antidepressivos atípicos.

Recentemente, os ensaios clínicos começaram a incluir pacientes com comorbidades, e espera-se que mais estudos sejam conduzidos nesses pacientes. Há várias perguntas não respondidas, como: que pacientes melhoram mais com que antidepressivos?; e qual a efetividade dos diferentes antidepressivos nas condições habituais da prática clínica?.

## Conclusão

Não há evidências suficientes até o momento para afirmar a superioridade de um antidepressivo sobre os outros, nem quanto à eficácia, nem quanto à tolerabilidade. Provavelmente existam subgrupos de pacientes que respondem preferencialmente a uma ou outra classe de antidepressivos.

O manejo dos efeitos adversos em pacientes idosos, que usam muito mais medicações e têm mais doenças, é o ponto crítico na escolha de antidepressivos. Em geral, os ISRS têm sido preferidos por apresentar menos riscos de complicações por efeitos adversos. Entre eles, citalopram e sertralina têm menor potencial para interações medicamentosas. Porém, diferentes antidepressivos podem ser preferíveis para diferentes pacientes. É indispensável que o médico conheça tanto o paciente que irá tratar quanto o perfil de efeitos adversos e de possíveis interações medicamentosas dos antidepressivos para poder escolher o mais adequado para cada paciente.

## Referências

1. Young RC, Meyers BS. Psychopharmacology. In: Sadavoy JS, Lazarus LW, Jarvik LF, Grosseberg GT, eds. Comprehensive review of geriatric Psychiatry. 2nd edition. Washington (DC): American Psychiatry Press; 1996. p. 755-817.
2. Goldstein S. The biology of aging. *N Engl J Med* 1971;285:1120.
3. Souche DC. Psychopharmacology and aging. *Biol Psychiatry* 1997;5:13-5.
4. Fotherby MD, Potter JF. Orthostatic hypotension and anti-hypertensive therapy in the elderly. *Postgrad Med J* 1994;70:878-81.
5. Nelson JC, Jatlow PI, Bock J, Quinlan DM, Bowers MB. Major adverse reactions during desipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1055-61.
6. Schneider LS, Olin JT. Efficacy of acute treatment for geriatric depression. *Int Psychogeriatr* 1995;7(suppl):7-25.
7. Salzman C. Pharmacological treatment of depression in elderly patients. In: Schneider LS, Reynolds III CF, Lebowitz BD, Friedhoff AJ, editors. Diagnosis and treatment of depression in late life. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1994. p. 181-242.
8. Schweizer E, Rickels K, Hassman H, Garcia-España F. Buspirone and imipramine for the treatment of major depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1998;59:175-83.
9. Georgotas A, McCue RE, Cooper T, Chang I, Mir P, Welkowitz J. Clinical predictors of response to antidepressants in elderly patients. *Biol Psychiatry* 1987;22:733-40.
10. Georgotas A, McCue RE, Hapworth W, Friedman E, Kim OM, Welkowitz J et al. Comparative efficacy and safety of MAOIs versus TCAs in treating depression in the elderly. *Biol Psychiatry* 1986;12:1155-66.
11. Kumar V, Smith RC, Reed K, Leelavathi DE. Plasma levels and effects of nortriptyline in geriatric depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75:20-8.
12. Katz IR, Simpson GM, Gurlik SM, Parmelle PA, Muhly CM. Pharmacological treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(suppl):41-7.
13. Reynolds III CF, Frank E, Perel JM, Miller MD, Paradis CF, Stack JA et al. Nortriptyline side effects during double-blind, randomized, placebo-controlled maintenance therapy in older depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995;3:170-5.
14. Giardina EGV, Johnson LL, Vita J, Bigger JT, Brem RF. Effect of imipramine and nortriptyline on left ventricular function and blood pressure in patients treated for arrhythmias. *Am Heart J* 1985;109(5):992-8.
15. Lejoyeux M, Rouillon F, Ades J, Gorwood P. Neural symptoms induced by tricyclic antidepressants: phenomenology and pathophysiology. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:249-56.

16. Oxman TE. Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1996;57(suppl 5):38-44.
17. Dietch JT, Fine M. The effect of Nortriptyline in elderly patients with cardiac conduction disease. *J Clin Psychiatry* 1990;51:65-7.
18. Edwards JG, Dinan TG, Waller DG, Greentree SG. Double-blind comparative study of the antidepressant, unwanted and cardiac effects of minaprine and amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:491-8.
19. Glassman AH, Preud'Homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1993;54(2 suppl):16-22.
20. Veith RC, Raskind MA, Barnes RF, Gumbrecht G, Ritchie JL, Halter JB. Tricyclic antidepressant and supine, standing, and exercise plasma norepinephrine levels. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:763-9.
21. Scalco MZ, Almeida OP, Hachul DT, Castel S, Serro-Azul J, Wanjgarten M. Comparison of risk of orthostatic hypotension in elderly depressed hypertensive women treated with nortriptyline and thiazides vs elderly depressed normotensive women treated with nortriptyline. *Am J Cardiol* 2000;85:1156-8.
22. Glassman AH. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Ann Rev Med* 1984;35:503-11.
23. Liu BA, Topper AK, Reeves RA, Gryfe C, Maki BE. Falls among older people: relationship to medication use and orthostatic hypotension. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1141-5.
24. Craig GM. Medicine in the elderly: clinical presentation of orthostatic hypotension in the elderly. *Postgrad Med J* 1994;70:638-642.
25. Atkins D, Hanusa B, Sefcik T, Kapoor W. Syncope and orthostatic hypotension. *Am J Med* 1991;91:179-85.
26. Murden RA, Cohn SL. Myocardial infarction caused by hypotension during physical examination maneuvers in the elderly. *JAGS* 1988;36:1120-2.
27. Dobkin BH. Orthostatic hypotension as a risk factor for symptomatic occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 1989;39:30-4.
28. Hayes JR, Born GF, Rosenbaum AH. Incidence of Orthostatic hypotension in patients with primary affective disorders treated with tricyclic antidepressant. *Mayo Clin Proc* 1977;52:509-12.
29. Neshkes RE, Gerner R, Jarvick LF, Mintz J, Joseph J, Linde S et al. Orthostatic effect of imipramine and doxepin in depressed geriatric outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:102-6.
30. Georgotas A, McCue RE, Friedman E, Cooper TB. A placebo-controlled comparison of the effect of nortriptyline and phenelzine on orthostatic hypotension in elderly depressed patients. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:413-6.
31. Glassman AH, Johnson LL, Giardina EGV, Walsh BT, Roos SP, Cooper TB et al. The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. *JAMA* 1983;250:1997-2001.
32. Fitton A, Faulda D, Goa KL. Moclobemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in depressive illness. *Drugs* 1992;43(4):561-96.
33. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. and the international collaborative study group. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996;168:149-57.
34. Nair NPV, Amin M, Holm P, Katona C, Kitgaard N, Ng Ying Ki NM. Moclobemide and nortriptyline in elderly depressed patients: a randomized, multicentre trial against placebo. *J Affect Disord* 1995;33:1-9.
35. Tiller J, Maguire K, Davies B. A sequential double-blind controlled study of moclobemide and mianserine in elderly depressed patients. *Int J Geriatr Psychiatr* 1990;5:199-204.
36. De Vanna M, Kummer J, Agnoli A, Gentili P, Lorzio A, Armand R. Moclobemide compared with second-generation antidepressants in elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82 Suppl 360:64S-6S.
37. Pancheri P, Delle Chiaie R, Dinnini M, Serpia S, Gambino C, Vicario E, et al. Effects of moclobemide on depressive symptoms and cognitive performance in a geriatric population: a controlled comparative study versus imipramine. *Clin Neuropharmacol* 1994;17(suppl 1):58S-73S.
38. Biziere K, Berger M. Efficacy of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor versus imipramine in subgroups of depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1990;360(suppl):59-60.
39. Bocksberger JP, Gachoud JP, Richard J, Dick P. Comparison of efficacy of moclobemide and fluvoxamina in elderly patients with a severe depressive episode. *European Psychiatry* 1993;8:319-24.
40. Altamura AC, Aguglia E. Moclobemide vs. Fluoxetine in elderly out-patients with major depression or dysthymia: a double blind-trial. *European Psychiatry* 1994;9(suppl 1):163S.
41. Amrein R, Stabl M, Henauer S, Affolter E, Jonkanski I. Efficacy and Tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: A clinical overview. *Can J Psychiatry* 1997;42:1043-50.
42. Stahl SM, editor. Antidepressants and mood stabilizers. In: *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 131-66.
43. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. Fluoxetine collaborative study group: a double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. *Int Psychogeriatr* 1995;7(1):89-103.
44. Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, Hendrickson G. An overview of fluoxetine in geriatric depression. *Br J Psychiatry* 1988;153(suppl 3):105-8.
45. Shone W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6 suppl 2):34s-9s.
46. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, Cohn JB, Fabre LF, Claghorn JL et al. Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51(12 suppl B):28-33.
47. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):729-36.
48. Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Batzar ED, Clary CM. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(8):559-68.
49. Arranz F.J., Ros S. Effects of comorbidity and polypharmacy on the clinical usefulness of sertraline in elderly depressed patients: an open multicentre study. *J Affect Disord* 1997;46(3):285-91.
50. Dunbar GC. Paroxetine in the elderly: a comparative meta-analysis against standard antidepressant pharmacotherapy. *Pharmacology* 1995;51(3):137-44.
51. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack J et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6 week outcome. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 20):16-20.
52. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:138-45.
53. Kyle CJ, Petersen HE, Overo KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety* 1998;8(4):147-53.
54. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1995;152:122-5.

55. Pollock BG. Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 20):4-8.
56. Calil HM, Pires MLN, Castel S. Sintomas de interrupción del tratamiento con antidepressivos: enfoque de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 1998;(supl 1) 28-32.
57. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:208-21.
58. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13:12-5.
59. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *CMAJ* 1996;155(5):519-27.
60. Fisch C. Effect of fluoxetine on the electrocardiogram. *J Clin Psychiatry* 1985;46:42-4.
61. Ellison J, Milofsky J, Ely E. Bradycardia and syncope induced by fluoxetine in two patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51:385-6.
62. Feder R. Bradycardia and syncope induced by fluoxetine (letter). *J Clin Psychiatry* 1991;52:139.
63. Sheline YI, Freedland KE, Carney RM. How safe are serotonin reuptake inhibitors for depression in patients with coronary heart disease? *Am J Med* 1997;102:54-9.
64. Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M, Wright B, Altieri LP, DeVane CL. Pharmacokinetics of single and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol* 1995;35(9):876-84.
65. Weihs KL, Settle EC, Batey SR, Houser TL, Donahue RM, Ascher JA. Bupropion sustained release versus paroxetine for the treatment of depression in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61:196-202.
66. Goldberg RJ. Antidepressant use in the elderly. Current status of nefazodone, venlafaxine and moclobemide. *Drugs & Aging* 1997;11(2):119-31.
67. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59(10):502-8.
68. Dierick M. Na open-label evaluation of the long-term safety of oral venlafaxine in depressed elderly patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8(3):169-78.
69. Mahapatra SN, Hackett D. A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract* 1997;51(4):209-13.
70. Zimmer B, Kant R, Zeiler D, Brilmyer M. Antidepressant efficacy and cardiovascular safety of venlafaxine in young vs old patients with comorbid medical disorders. *Int J Psychiatry Med* 1997;27(4):353-64.
71. Kirby D, Ames D. Hyponatremia and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(5):484-93.
72. Perry NK. Venlafaxine-induced serotonin syndrome with relapse following amitriptyline. *Postgrad Med J* 2000;76(894):254-6.
73. Nemeroff CB. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55(12 suppl):3-15.
74. Robinson DS, Roberts DL, Smith JM, Stringfellow JC, Kaplita MS, Seminara JA et al. The safety profile of nefazodone. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 2):31-8.
75. Cassano GB, Cioni P, Crosignati A, Fazzari G, Ferrari G, Fornaro P et al. A multicenter, double-blind comparison of nefazodone and maprotiline in the treatment of non-psychotic depressed aged (>60 years old) patients. XXIst Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), 12-16 july. Glasgow, Escócia; 1998.
76. Boer T, Ruigt GSF. The selective alpha2-adrenoceptor antagonist mirtazapine (Org 3770) enhances noradrenergic and 5-HT1A-mediated serotonergic neurotransmission. *CNS Drugs* 1995;4(suppl 1):29-38.
77. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(suppl 4):37-45.
78. Halikas JA. Org3770 (Mirtazapine) versus trazodone: a placebo-controlled trial in depressed elderly patients. *Hum Psychopharmacol* 1995;10(suppl 2):S125-S35.
79. Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, Norum D, Stordall E, Ekdahl P et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93(3):184-90.
80. Wittgens W, Trenckman U, Donath O. Mirtazapine in elderly inpatients with somatic or neurological comorbidity. XXIst Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), 12-16 july. Glasgow, Escócia; 1998.
81. Kasper S. Treatment benefits of reboxetine. XXIst Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), 12-16 july. Glasgow, Escócia; 1998.
82. Montgomery SA. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 1997;11(4 suppl):S9-S15.
83. Mucci M. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *J Psychopharmacol* 1997;11(4 suppl):S33-S7.
84. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomized trial. *J Affect Disord* 1999;55(2-3):203-13.
85. Wilde MI, Benfield P. Tianeptine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs* 1995;49(3):411-39.
86. Brion S, Audrain S, de Bodinat C. Major depressive episodes in patients over 70 years of age. Evaluation of the efficiency and acceptability of tianeptine and mianserin. *Presse Med* 1996;25(9):461-8.
87. Chapuy P, Cuny G, Delomier Y, Galley P, Michel JP, Pareaud M et al. One-year open study of tianeptine in 140 elderly patients with depression. *Presse Med* 1991;20(37):1844-52.
88. DeVane CL, Pollock BG. Pharmacokinetic considerations of antidepressant use in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 20):38-44.
89. Preskorn SH. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychiatry* 1993;54(9 suppl):14-34.
90. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(Suppl 1):1-21.
91. Greene DS, Barbhuiya RH. Clinical pharmacokinetics of nefazodone. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(4):260-75.
92. Gutierrez M, Abramowitz W. Steady-state pharmacokinetics of citalopram in young and elderly subjects. *Pharmacotherapy* 2000;20(12):1441-7.
93. Fleishaker JC. Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(6):413-27.
94. Ronfeld RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of sertraline and its N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(Suppl 1):22-30.
95. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of antidepressants in the elderly. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1993;24(2):141-60.
96. Kunik ME, Pollock BG, Perel JM, Altieri L. Clomipramine in the elderly: tolerance and plasma levels. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7(3):139-43.

97. Richelson E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc* 1997;72:835-47.
98. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Broesen K. Inibição dose-dependente do CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6 pelo citalopram, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina. *Eur J Pharmacol* 1996;51:73-8.
99. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994;151:1735-9.
100. Miller FT, Freilicher J. Comparison of TCAs and SSRIs in the treatment of major depression in hospitalized geriatric patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995;8:173-6.
101. Guillibert E, Pelicier Y, Archambault JP, Chabannes JP, Clerc G, Desvilles M et al. A double-blind, multicenter study of paroxetine versus clomipramine in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80(suppl 350):132-4.
102. Evans M, Hammond M, Wilson K, Lye M, Copeland J. Placebo-controlled treatment trial of depression in elderly physically ill patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:817-24.
103. Cole MG, Elie M, McCusker J, Bellavance F, Mansour A. Feasibility and effectiveness of treatments for depression in elderly medical inpatients: a systematic review. *Int Psychogeriatric* 2000;12(4):453-61.
104. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, Walsh BT, Woodrin S, Bigger JT. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:273-5.
105. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with serotonin selective reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 1994;144:256-62.
106. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1984;8372:297-300.
107. Caley CF, Friedman JH. Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J Clin Psychiatry* 1992;53:278-82.
108. Streim JE, Oslim DW, Katz IR, Smith BD, DiFilippo S, Cooper TB et al. Drug treatment of depression in frail elderly nursing home residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:150-9.
109. Oslim DW, Streim JE, Katz IR, Smith BD, DiFilippo SD, Have TRT et al. Heuristic comparison of sertraline with nortriptyline for the treatment of depression in frail elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:141-9.
110. Reifler BV, Teri L, Raskind M, Veith R, Barnes R, White E et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45-9.
111. Katz IR. Diagnosis and treatment of depression in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 9):38-44.
112. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. *Br J Psychiatry* 1990;157:894-901.
113. Karlsson I, Godderis J, Lima CAM, Nygaard H, Simanji M, Taal M et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:295-305.
114. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the depression in Alzheimer's disease study. *Am J Psychiatry* 2000;157(10):1686-9.
115. Burke WJ, Dewan V, Wengel SP, Roccaforte WH, Nadolny GC, Folks DG. The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:519-25.
116. Olofsson K, Jorgensen S, Jensen HV, Bille A, Arup P et al. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85:453-6.
117. Jorgenson S, Bille A, Andersen J, Jensen HV, Olafsson K et al. Fluvoxamine treatment of dementia: tryptofan levels. *Biol Psychiatry* 1993;34:587-8.
118. Geldmacher DS, Waldman AJ, Doty L, Heilmann KM. Fluoxetine in dementia of the Alzheimer's type: prominent adverse effects and failure to improve cognition. *J Clin Psychiatry* 1994;55:161.
119. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lancot KL, Liu BA et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 1997;46:191-217.
120. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ* 1993;306:683-7.
121. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 1997;170:120-7.
122. Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harvard Rev Psychiatry* 1999;7:1-28.
123. Mittmann N, Herrmann N, Shulman KI, Silver IL, Busto UE, Borden EK et al. The effectiveness of antidepressants in elderly depressed outpatients: a prospective case series study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:690-7.

**Correspondência:** Mônica Z. Scalco

3560 Bathurst Street, Toronto, Ontario, M6A 2E1, Canadá

Baycrest Centre for Geriatric Care, Department of Psychiatry, room 4W07

E-mail: mzaaloni-scalco@baycrest.org