

Universidade Católica de Brasília

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
STRICTO SENSU EM GERONTOLOGIA

Mestrado

**A SEDAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA COM SUBDOSES DE
S-CETAMINA MELHORA A DEPRESSÃO NO IDOSO:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO**

Autora: Margarida Castanheira Rodrigues Brêtas Bastos
Orientador: Prof. Dr. Maurício Pereira

BRASÍLIA

2007

MARGARIDA CASTANHEIRA RODRIGUES BRÊTAS BASTOS

**A SEDAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA COM SUBDOSES DE
S-CETAMINA MELHORA A DEPRESSÃO NO IDOSO:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação “*Stricto Sensu*” em Gerontologia da Universidade Católica de Brasília, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Gerontologia.

Orientador: Prof. Dr. Maurício Pereira

**Brasília
2007**

Trabalho de autoria de Margarida Castanheira Rodrigues Brêtas Bastos, intitulado “**A Sedação intra-operatória com subdoses de S-Cetamina melhora a depressão no idoso: ensaio clínico randomizado duplo-cego**”, requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Gerontologia, defendida e aprovada, em 12 de dezembro de 2007, pela banca examinadora constituída por:

Prof. Dr. Maurício Pereira
Orientadora

Prof. Dr. xxxxxxxxxxxxxx
Membro da Banca

Prof. Dra. xxxxxxxxxxxxxxxx
Membro da Banca

Aos meus pais, por me terem transmitido os
princípios que norteiam a minha vida.

A velhice

Olha estas velhas árvores, mais belas
Do que as árvores moças, mais amigas,
Tanto mais belas quanto mais antigas,
Vencedoras da idade e das procelas...

O homem, a fera e o inseto, à sombra delas
Vivem, livres da fome e de fadigas:
E em seus galhos abrigam-se as cantigas
E os amores das aves tagarelas.

Não choremos, amigo, a mocidade!
Envelheçamos rindo. Envelheçamos
Como as árvores fortes envelhecem,

Na glória de alegria e da bondade,
Agasalhando os pássaros nos ramos,
Dando sombra e consolo aos que padecem!

(Olavo Bilac)

RESUMO

A população encontra-se em rápido processo de envelhecimento. A depressão é uma doença com grande prevalência, no idoso, contudo com frequência não é corretamente tratada ou a adesão ao tratamento é baixa. Tal poderá dever-se, em parte, ao mecanismo de ação dos antidepressivos tradicionais, que têm um tempo de latência de semanas. A S-cetamina, um antagonista direto dos receptores NMDA, poderá ter um efeito antidepressivo rápido e duradouro e mostrar-se extremamente útil no período peri-operatório destes pacientes.

OBJETIVOS: avaliar se a S-cetamina, utilizada como sedativo intra-operatório, poderá melhorar a depressão, no idoso, no período do pós-operatório imediato.

O objetivo secundário é avaliar se a utilização da S-cetamina, obedecendo ao protocolo deste estudo, não tem efeitos colaterais que limitem o seu uso.

JUSTIFICATIVA: Embora a forma racêmica já tenha sido estudada com este objetivo em pacientes não idosos, a S(+) não foi ainda estudada, de forma a poder avaliar os efeitos deste fármaco sobre a depressão, nem foi utilizada em baixas doses, como sedativo intra-operatório, nesta faixa etária.

MÉTODO: 70 pacientes idosos (62 homens), provenientes de dois hospitais de Brasília, classificados como deprimidos (D) e não deprimidos (ND) de acordo com os critérios do DSM – IV, foram randomizados no interior de cada grupo. Os subgrupos D1 e ND1 utilizaram como sedação, 10mg de S-cetamina, associada a 1mg de midazolam e os subgrupos D2 e ND2, apenas 1 mg de midazolam, em bolus endovenosos, até atingir o grau 3/4 na Escala de Ramsay. A avaliação do objetivo principal foi feita pela escala de depressão de Hamilton, de 21 itens, no pré e pós-operatório.

RESULTADOS: A pontuação média na Escala de Hamilton decresceu do valor basal pré-operatório de $18,8 \pm 6,3$ para $12,7 \pm 4,5$, no segundo dia de pós-operatório, nos pacientes que fizeram uso de S-cetamina ($P = 0,004$), enquanto se manteve com valores próximos, $17,0 \pm 5,5$ e $18,7 \pm 5,8$, nos pacientes que apenas utilizaram o midazolam ($P = 0,447$). Não se encontraram diferenças nos grupos ND 1 e 2. Não houve diferenças significantes nos quatro grupos, quanto aos efeitos colaterais adversos.

CONCLUSÕES: a sedação intra-operatória com S-cetamina melhora a depressão no pós-operatório imediato, sem efeitos colaterais limitantes, no idoso.

Palavras-chave: S-cetamina. Depressão. Sedação. Idoso.

ABSTRACT

“Intraoperative sedation with low-dose S- ketamine improves depression in the elderly: double-blind, randomized, controlled, clinical trial”

The population is ageing rapidly. Depression is a very common disease in the elderly, often not correctly treated and with low treatment adherence. The reason for that can be due, partly, to how antidepressants routinely used work, as they need weeks to be clinically effective. S-ketamine, a direct antagonist of the NMDA receptors, can have a rapid and long antidepressant action and can be very useful at the postoperative period, in these patients.

OBJECTIVES: to determine whether S-ketamine, used as an intra-operative sedative, can improve depression, in the elderly, in the immediate postoperative period. To evaluate also if low doses of S-ketamine have no adverse events that can restrict its clinical use.

METHODS: 70 elderly patients (62 men), from two Brazilian hospitals (Brasília), classified as depressed (D) and not depressed (ND), according to DSM-VI criteria, were divided randomly into four groups. Group D1 and ND1 used for sedation 10 mg of S-ketamine, added to 1 mg of midazolam and groups D2 and ND2 only 1mg of midazolam, in intravenous bolus, until we could reach 3-4th grade in Ramsay Scale. Primary efficacy measure was quantitatively estimated by the 21-item Hamilton Depression Rating Scale, one day before and one day after surgery.

RESULTS: the mean Hamilton Depression Rating Scale score was significantly lower, one day after surgery in group D1, that used S-ketamine ($18,8 \pm 6,3$ to $12,7 \pm 4,5$), $P = 0,004$. Pre and postoperative scores were similar in group D2, that used only midazolam ($17,0 \pm 5,5$ to $18,7 \pm 5,8$), $P = 0,447$. There was no significant difference in not depressed patients. There were no significant differences, related to adverse events, between all groups.

CONCLUSIONS: the intra-operative sedation with S-ketamine improves postoperative depression without adverse events that can restrict its clinical use.

KEYWORDS: S-ketamine. Depression. Sedation. Elderly.

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO.....	11
I.1 O IDOSO NO CONTEXTO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA	12
I.1.1 O envelhecimento populacional.....	12
I.1.2. A transição demográfica.....	12
I.1.3. A transição epidemiológica.....	12
I.2 DEPRESSÃO NO IDOSO	14
I.2.1 Epidemiologia	14
I.2.2 Conceito de depressão.....	15
I.2.3 Etiologia	15
I.2.4 Classificação	16
I.2.5 Diagnóstico	16
I.2.6 Particularidades da depressão no idoso.....	17
I.2.7 Fatores de risco	19
I.2.8 Diagnóstico diferencial	20
I.2.9 Tratamento	20
I.2.9.1 Antidepressivos	21
I.2.10 Resposta à terapêutica	24
I.2.11 Adesão ao tratamento	25
I.2.11.1 Quantificação da adesão.....	25
I.2.11.2 Determinantes da adesão.....	25
I.2.11.3 Adesão nos transtornos psiquiátricos	26
I.3 SEDAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA	28
I.3.1 Objetivos da sedação intra-operatória.....	28
I.3.2 Benzodiazepinas: o midazolam.....	28
I.3.3 Vantagens da s-cetamina como sedativo intra-operatório.....	29
I.4 S-CETAMINA E CETAMINA RACÊMICA	31
I.4.1 Características físico-químicas.....	31
I.4.2 Mecanismo de ação	32
I.4.3 Aspectos relevantes da farmacocinética e metabolismo	33
I.4.4 Particularidades farmacológicas dos isômeros e uso clínico	33
I.4.5 Efeitos colaterais dos dois isômeros.....	34
I.5 UTILIZAÇÃO DA CETAMINA EM PACIENTES DEPRIMIDOS.....	37
I.5.1 A importância da cetamina neste contexto.....	37
I.5.2 Os receptores NMDA, a depressão e a ação da cetamina	37
I.6 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	39
I.7 OBJETIVOS	40
REFERÊNCIAS	41
ANEXO A - TRANSTORNOS DEPRESSIVOS.....	49

ANEXO B - MEDICAÇÕES QUE PODEM CAUSAR DEPRESSÃO	50
ANEXO C - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS Á DEPRESSÃO.....	51
ANEXO D - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DEPRESSÃO E DEMÊNCIA	52
ANEXO E - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRANSTORNOS DISTÍMICOS.....	53
ANEXO F - INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAO).....	54
ANEXO G - ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADT).....	55
ANEXO H - INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)	56
ANEXO I - MEIA VIDA DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)	57
ANEXO J - INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO/ANTAGONISTAS DA SEROTONINA 2 + ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS	58
ANEXO L - FATORES ASSOCIADOS Á ADESAO Á TERAPÊUTICA	59
ANEXO M - FÓRMULA ESTRUTURAL DOS DOIS ISÔMEROS DA CETAMINA	60
ANEXO N - PATENTE DA S-CETAMINA NOS EUA	61
ANEXO O - FÓRMULA ESTRUTURAL DOS DOIS ISÔMEROS DA CETAMINA	62
II – ARTIGO CIENTÍFICO BASEADO NO ENSAIO CLÍNICO	
II.1 - RESUMO	64
II.2 - INTRODUÇÃO.....	65
II.3 - MÉTODO.....	66
II. 4 – RESULTADOS.....	70
II. 5 - DISCUSSÃO	71
II. 6 - REFERÊNCIAS.....	76
FIGURA 1 - FLUXOGRAMA: ALOCAÇÃO, RANDOMIZAÇÃO E DISPOSIÇÃO DOS PACIENTES.....	799
TABELA I - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES	80
TABELA II - MÉDIA DA PONTUAÇÃO OBTIDA NA ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO	81

FIGURA 2 - VALORES OBTIDOS NA ESCALA DE HAMILTON.....82

TABELA III – COMPARAÇÃO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS ENTRE OS GRUPOS QUE CONSUMIRAM S-CETAMINA E MIDAZOLAM E NOS GRUPOS QUE APENAS CONSUMIRAM MIDAZOLOLAM.....83

TABELA IV - MÉDIA DA PONTUAÇÃO OBTIDA NA ESCALA VISUAL ANALÓGICA, 6 HORAS APÓS A CIRURGIA E NO 2º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO...84

III – ANEXO III

III.1 - FICHA DE COLETA DE DADOS PARA ENSAIO CLÍNICO86

III.2 – ESCALA DE HAMILTOM COM GUIA DE ENTREVISTA ESTRUTURADA88

III.3 - QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR SIMPLIFICADO SOBRE SENSÇÃO SUBJETIVA DE BEM ESTAR.....96

III.4 – ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR97

III.5 - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA CIENTÍFICA.98

I INTRODUÇÃO

A população idosa brasileira encontra-se em processo de crescimento rápido. Torna-se cada vez mais freqüente o atendimento anestésico-cirúrgico a pacientes idosos e, entre estes, a pacientes com idades cada vez mais avançadas.

A depressão é a doença mental que apresenta maior prevalência na população idosa. No Brasil, os pacientes com depressão nem sempre são convenientemente tratados. Recorrem sobretudo ao clínico, em detrimento do psiquiatra e, por vezes, a escolha do fármaco não é a mais correta e o controle clínico da doença não é o mais adequado. A falta de adesão ao tratamento é alta, por vários motivos, entre os quais se salientam as condições sócio-econômicas dos nossos idosos. As razões apontadas contribuem para a presença relevante de idosos deprimidos, no período peri-operatório. A depressão aumenta o período de recuperação pós-operatório.

Os fármacos habitualmente prescritos para a depressão, incluindo os mais recentes, são fármacos que exercem o seu efeito biológico primário aumentando os níveis intra-sinápticos das monoaminas e demoram semanas para terem efeitos clínicos plenos.

Alguns sistemas têm sido apontados como responsáveis pelo efeito de adaptação tardio dos antidepressivos. Um destes sistemas é o sistema glutamatérgico, nomeadamente o sistema N-metil-D-aspartato (NMDA). A disfunção deste sistema parece desempenhar um papel importante na fisiopatologia da depressão.

A cetamina é um antagonista dos receptores NMDA. Se se conseguir exercer um efeito primário diretamente sobre estes receptores, poderemos obter um efeito antidepressivo rápido, em horas.

Foi utilizado um protocolo de sedação intra-operatório que incluiu a S-cetamina, de forma a obter um efeito rápido sobre a depressão, sem efeitos colaterais que limitem o seu uso, permitindo reduzir o tempo de internação hospitalar e melhorar o bem-estar do paciente e de sua família.

Nos capítulos seguintes será desenvolvido o tema depressão, dando ênfase especial aos fatores de risco, tratamento convencional, benefícios da sedação intra-operatória, propriedades da S-cetamina e importância da sua utilização em pacientes deprimidos. Finalmente será incluído o ensaio clínico, apresentado para publicação em revista da especialidade.

I.1 O IDOSO NO CONTEXTO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA

I.1.1 O envelhecimento populacional

A população brasileira encontra-se em rápido processo de envelhecimento. A baixa nas taxas de fecundidade e de mortalidade infantil, a melhoria nas condições de infra-estrutura básica e de saneamento e o progresso da medicina e da tecnologia são apontados como sendo os principais determinantes do processo de envelhecimento da população brasileira, sobretudo nas últimas três décadas.

Antecipa-se a previsão que, em 2020, teremos 31,8 milhões de pessoas com idade superior a 60 anos. Entre 1950 e 2020 a população idosa crescerá 15 vezes, enquanto que a população total terá um aumento de cinco vezes. Estima-se, nessa altura, uma proporção de 44 idosos para cada 100 pessoas em idade produtiva.

Torna-se importante tomarmos consciência da velocidade com que tem vindo a aumentar o número de pessoas com mais de 60 anos, na sociedade brasileira e as conseqüências a que esse fenómeno poderá conduzir (RODRIGUES, 2002; LOURES; GOMES, 2006).

I.1.2. A transição demográfica

A transição demográfica –transição de uma população jovem para uma envelhecida– tem-se observado tanto nos países desenvolvidos, como nos em vias de desenvolvimento. Contudo, ao contrário do que se constatou na Europa, onde associado ao desenvolvimento social se seguiu uma diminuição da mortalidade e, posteriormente, das taxas de fecundidade, no Brasil o envelhecimento da população foi conseqüência de um processo maciço de urbanização, sem alterações marcantes na distribuição da renda e na estrutura do poder social. A expectativa de vida do brasileiro aumentou, sem que concomitantemente tenham melhorado as condições de vida e de saúde da maioria da população. Mantiveram-se as más condições de trabalho, o baixo poder aquisitivo e uma nutrição deficiente, pelo que o idoso brasileiro envelhece doente (RAMOS, 2002).

I.1.3. A transição epidemiológica

A transição epidemiológica corresponde á mudança do perfil de morbimortalidade que acompanha a transição demográfica. Doenças altamente prevalentes em populações jovens, como as doenças infecciosas, tendem a diminuir, ao passo que as doenças crônico-degenerativas tendem a aumentar. No Brasil, como em outros países da América Latina,

assiste-se a uma “polarização epidemiológica”, através da qual podemos constatar uma variação marcada do perfil epidemiológico de região para região e de acordo com o nível sócio-econômico encontrado. Assiste-se também a uma sobreposição entre doenças infecciosas (dengue, malária, hanseníase...) e doenças degenerativas, crônicas (FRENK et al., 1991).

Doenças com o perfil destas últimas, a maioria sem possibilidade de cura, tendem a progredir e a gerar complicações, como incapacidades físicas e mentais, exigindo atendimento médico e internamentos hospitalares freqüentes. É neste contexto que observamos cada vez mais idosos recorrendo a cuidados médico-cirúrgicos. Cada vez mais vemos aumentar o número de idosos de idades avançadas na programação de atendimento diária do centro cirúrgico, a maior parte deles portadores de várias patologias associadas, assim como em uso crônico de medicação. Estima-se que cerca de 50% da população idosa necessite submeter-se a procedimento anestésico-cirúrgico antes do final da vida, embora apresente um risco acrescido três vezes maior de morte peri-operatória, quando comparada á população jovem (MORGAN; MIKHAIL; MURRAY, 2006).

Cerca de 90% dos idosos têm pelo menos uma patologia associada, cerca de 50% precisam de ajuda nas atividades da vida diária e cerca de 25% apresentam distúrbio emocional. É importante que estas doenças sejam tratadas e devidamente controladas, de forma a evitar seqüelas e incapacidades que possam vir a interferir na manutenção da capacidade funcional, a qual é um marco fundamental de boa qualidade de vida na velhice (RAMOS, 2002).

I.2 Depressão no idoso

A depressão é uma alteração afetiva ou do humor, de natureza multifatorial e envolve aspectos de ordem biológica, fisiológica e social. Caracteriza-se por ser uma doença de duração prolongada, com risco de suicídio e taxas de recorrência de cerca de 40% (BIRRER; VEMURI, 2004). Pode atingir qualquer faixa etária, contudo ocorre com mais frequência no idoso do que no jovem. Esta doença encontra-se entre os principais distúrbios mentais que afetam a população idosa e que têm grande prevalência nesta faixa etária, manifestando-se tanto nos países desenvolvidos, como em vias de desenvolvimento.

É importante salientar que a depressão não é uma consequência normal da idade e que o seu diagnóstico e tratamento poderão devolver ao idoso a capacidade de interagir, cuidar, pensar, trabalhar, sentir-se gratificado e assumir responsabilidades (CEFALU, 2004; CARVALHO; FERNANDEZ, 1996).

I.2.1 Epidemiologia

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 1990 que a depressão se tem mostrado um problema de Saúde Pública, sendo considerada como a quarta doença mais cara do mundo. Em 2010, poderá vir a ocupar o segundo lugar, logo após as cardiopatias isquêmicas graves. A depressão maior foi a principal causa de incapacidade em países desenvolvidos e estima-se que, em 2020, o venha a ser também nos países em desenvolvimento.

No Brasil, mais de 10 milhões de pessoas sofrem de depressão, o que corresponde a cerca de 17 a 30% da população idosa, estatística que pode variar de acordo com os critérios de avaliação utilizados pelos diferentes estudos. Os índices de depressão mais elevados encontram-se entre os idosos hospitalizados e institucionalizados. Nestes ambientes, o idoso vê-se afastado do seu grupo de convívio social, é compelido a aceitar um estilo de vida diferente do seu, o que o leva à perda de identidade, de liberdade, de auto-estima, à solidão e, muitas vezes, ao desinteresse pela vida. A separação do atendimento médico para prestação de cuidados de saúde físicos e mentais ainda é grande, pelo que muitas vezes a depressão não é corretamente diagnosticada, nem tratada. Quando os episódios ocorrem pela primeira vez na velhice, os pacientes costumam passar meses ou anos sem tratamento (GORDILHO, 2002; COUTINHO et al., 2003).

I.2.2 Conceito de depressão

A palavra depressão é utilizada diariamente de forma genérica, englobando vários tipos de patologias, principalmente as incluídas no conceito de “doenças mentais”, estando distorcida do seu significado real. No senso comum, o conceito de depressão varia desde alterações psiquiátricas graves, alterações psicológicas, de caráter ou simples flutuações do humor. Assim, parecem coexistir atualmente três usos distintos para a palavra depressão. O leigo relaciona-a a tristeza, melancolia, angústia, desânimo, não necessariamente caracterizada como doença ou encarada como tal. O psiquiatra enquadra-a como um sintoma relacionado ao humor depressivo ou ainda como a doença “síndrome depressivo”, que é baseada num conjunto de sintomas (STOPPE, 1998).

Detectar a diferença entre emoções normais da vida diária e a doença talvez constitua o maior desafio para os profissionais de saúde em atenção primária. É necessário ter em consideração a atitude do médico, muitas vezes pouco familiarizado com os aspectos da saúde mental, o idoso e a família. O médico poderá ter tendência a desvalorizar sintomas referidos pelo paciente e a enquadrá-los em quadros de histeria ou de somatização. Por outro lado, o idoso que procura cuidados de saúde primários, tem grande resistência ao psiquiatra. Proveniente de uma cultura em que os sintomas psíquicos são vistos como sinônimos ou precursores da “loucura”, com todo o seu cortejo de preconceitos e segregações, os pacientes dificilmente procuram o especialista melhor preparado e treinado para a resolução destes quadros, ou seja o psiquiatra (GORDILHO, 2002).

A família, perante um idoso persistentemente desanimado, irritado, nervoso ou desinteressado, muitas vezes não se apercebe que tais sintomas podem relacionar-se com síndrome depressiva, sendo mais levada a encará-los como traços de personalidade, desenvolvidos ou acentuados com a idade.

I.2.3 Etiologia

A depressão, como foi dito, tem caráter multifatorial. As condições psicossociais interligadas ao processo de envelhecimento são também fatores importantes para o desenvolvimento e agravamento de sintomas de depressão e desempenham um papel muito mais significativo no idoso do que no jovem: a solidão, por morte do companheiro, familiares ou amigos próximos, a pobreza ou diminuição drástica da renda, a dependência em instituições de longa permanência, a perda do papel social com a aposentadoria, são todas

condições que levam á diminuição da auto-estima, perda do interesse pela rotina da vida diária e diminuição da capacidade funcional do indivíduo (GORDILHO, 2002).

Quanto ás mudanças biológicas associadas ao envelhecimento e á depressão sabe-se que, além da diminuição do número de neurônios, que normalmente ocorre com o avançar da idade, existem fortes evidências de que as manifestações próprias da depressão se devam a uma deficiência hormonal cerebral de dopamina, noradrenalina e serotonina ou ainda a uma alteração na atividade dos receptores. Alterações na concentração dos neurotransmissores, os quais parecem diminuir com a idade, alterações do ciclo sono/vigília, menor resposta ao stress, alterações músculo esqueléticas conduzindo a dificuldades motoras, são fatores que se relacionam com a diminuição do humor no idoso (MORGAN; MIKHAIL; MURRAY, 2006).

Existem também evidências de que exista uma predisposição genética na depressão e em outras doenças relacionadas a distúrbios do humor. Estudos com famílias, com gêmeos homo e heterozigóticos, assim como com indivíduos adotados por famílias não biológicas indicam a existência de um componente genético tanto para a depressão, como para o transtorno bipolar. Estima-se que o componente genético nos síndromes depressivos represente cerca de 40% (LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

I.2.4 Classificação

A 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) é a classificação mais recente e atualizada dos transtornos mentais de que dispomos. O DSM-IV é usado amplamente por profissionais da saúde mental e é citado em questões forenses, seguros, deliberações sobre incapacidade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

A depressão encontra-se incluída dentro dos “Transtornos de humor”. (Anexo A)

I.2.5 Diagnóstico

A entrevista clínica, de importância primordial no diagnóstico desta doença, deve permitir ao paciente um discurso livre, mas em seguida deverá ser aplicada uma entrevista estruturada ou semi-estruturada. As escalas para avaliação de depressão que são mais utilizadas são a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (HAMILTON, 1960), aplicada pelo entrevistador e o inventário de Depressão de Beck, de auto-avaliação (1961). Também é muito utilizada a escala de Depressão Geriátrica (BIRRER; VEMURI, 2004; HAMILTON, 1960; CALIL; PIRES, 1998).

Durante a entrevista é fundamental observar:

- .o aspecto físico do paciente, tomando em consideração a sua aparência, cuidados com a higiene pessoal, lentidão motora, alterações da voz, indiferença em relação á entrevista.
 - .o conteúdo do discurso, uma vez que os idosos podem ter alguma dificuldade na expressão das suas queixas; muitas vezes sintomas como “cansaço” e “desânimo” escondem sintomas clássicos de depressão.
 - .a chamada “polifarmácia”, muito comum no idoso. A associação e interação de fármacos, usados simultaneamente pelo paciente, pode chamar á atenção do médico para a existência de patologias associadas. Por outro lado, alguns fármacos, por si só, podem estar envolvidos na eclosão de sintomas depressivos.
 - .a existência de hábitos etílicos marcados e de doenças que se associam a depressão.
- (Anexos B e C).

Os resultados obtidos na entrevista deverão ser comparados com os critérios de diagnóstico padronizados (GORDILHO, 2002).

I.2.6 Particularidades da depressão no idoso

Tem havido uma crescente preocupação em identificar os aspectos particulares desta doença no idoso. Nesta faixa etária, observa-se uma diminuição da resposta emocional, também chamada “erosão afetiva” e predomínio de sintomas que incluem diminuição do sono, desinteresse nas atividades da rotina diária, ruminções sobre o passado e falta de energia (GAZELLE et al., 2004). Os idosos referem menos idéias suicidas e têm maior tendência á perda de peso. Alguns estudos referem que a causa mais freqüente de perda de peso e anorexia, neste grupo etário, é a depressão (THOMPSON; MORRIS, 1991; MORLEY; KRAENZELE, 1994). As evidências sugerem que as manifestações de depressão podem incluir visitas freqüentes ao médico, relatos constantes de fadiga, dor, insônia, cefaleias, sintomas gastrointestinais de explicação pouco aparente e ainda sinais de isolamento social ou de aumento da dependência. Também podem ser relacionados com depressão no idoso um período de recuperação prolongado, após cirurgia ou doença, recusa de tratamento, resistência á alta hospitalar (BIRRER; VEMURRI, 2004).

As mulheres, mais do que os homens, apresentam com freqüência sintomas neurovegetativos e disfunção cognitiva. A depressão na mulher idosa tende a ter mais somatizações e diminuição da capacidade funcional. Sintomas como fadiga e fraqueza de um

modo geral, são mais enfatizados que outros sintomas, como por exemplo sentimentos de culpa e de desvalorização pessoal ou idéias de suicídio (UGARRIZA, 2002).

Embora menos freqüente no idoso, o problema do suicídio não pode deixar de ser referido. Os fatores de risco que a ele se associam são idade superior a 80 anos, raça branca, sexo masculino, perda recente de amigos, familiares, animais de estimação, incapacidade física de aparecimento recente, história pregressa de uso regular de fármacos como benzodiazepinas ou de abuso de álcool. A depressão, no idoso, também se manifesta através das suas duas formas de apresentação mais comuns, depressão menor e maior. Elas diferem entre si pela gravidade dos sintomas depressivos apresentados pelo paciente: a depressão menor é a mais comum no idoso e corresponde à depressão que não somou o número de sintomas e a duração necessários para ser considerada maior.

O DSM-IV refere nove critérios para diagnóstico de depressão maior: humor deprimido, alterações do sono, falta de interesse ou prazer nas atividades, sentimentos de culpa e de ser inútil, falta de energia, diminuição da capacidade de concentração e dificuldade em tomar decisões, anorexia ou perda de peso, agitação ou lentidão psicomotora, idéias de suicídio. A presença de pelo menos cinco destes critérios ocorrendo praticamente todos os dias, durante um período de duas semanas ou uma pontuação superior a 10 na Escala de Depressão Geriátrica, serve de base ao diagnóstico de depressão no idoso.

A depressão menor pode ocorrer na seqüência de um quadro de depressão maior ou transformar-se nesta ou ser ainda a resposta a eventos que causem stress, no idoso. Apresenta-se, com freqüência, de forma atípica. Quando a depressão menor não é tratada, a sua evolução natural é de cerca de um a dois anos. Os pacientes com este tipo de depressão são menos hospitalizados, têm menos tendência ao suicídio e têm mais distúrbios ansiosos do que os pacientes que se apresentam com depressão maior.

A depressão maior é menos comum no idoso que no jovem. Os idosos hospitalizados ou residindo em instituições de longa permanência são os que apresentam maior tendência ao desenvolvimento deste tipo de depressão, que se manifesta por um quadro clínico incapacitante. Em suas duas formas de apresentação mais comuns -depressão menor e maior- esta doença, devido á sua alta prevalência, ultrapassa os domínios do problema médico, para passar a ser considerada também um problema social (BIRRER; VEMURI, 2004).

I.2.7 Fatores de risco

Na realidade, a depressão pode ocorrer virtualmente associada a muitas doenças psiquiátricas e físicas. As doenças físicas aumentam o risco de desenvolvimento de depressão, através de dois mecanismos diferentes. Um deles terá uma base psicológica ou cognitiva: a doença física pode representar uma dificuldade crônica que desencadeie a depressão, num indivíduo vulnerável. Por outro lado, associações específicas podem ocorrer entre a depressão e alguns problemas físicos concretos, em especial o acidente vascular cerebral e as doenças cardiovasculares (GOODWIN, 2006).

A depressão no idoso, ao contrário do jovem, está habitualmente associada a outras patologias, como câncer, doenças cerebrovasculares, doença de Parkinson, diabetes. As doenças associadas a dor crônica, como artrite reumatóide, osteoartrite, lupus e neuropatias, têm também um risco aumentado de desenvolverem sintomas depressivos.

Outros fatores de risco que se apontam no idoso são antecedentes pessoais de depressão ou de doença cerebral, o sexo feminino, não ter companheiro (ser solteiro, divorciado ou viúvo), uso de fármacos como benzodiazepinas, acontecimentos da vida diária que possam induzir stress e hábitos etílicos marcados. Alcoolismo e depressão maior estão frequentemente associados, pelo que o efeito tóxico do álcool sobre o cérebro talvez possa ser incriminado (BIRRER; VEMURI, 2004; STOELTING; DIERDORF, 1993).

A presença de sintomas depressivos aumenta a morbidade e mortalidade, assim como aumenta também a resistência a tratamento instituído, em especial em idosos acima de 70 anos, hospitalizados ou residindo em centros de repouso (BOSWELL, 1996; STOUDEMIRE, 1996).

A importância do nível sócio-econômico, como fator de risco para a ocorrência de depressão não pode deixar de ser considerada. A situação socioeconômica de uma pessoa não se baseia apenas nos rendimentos usufruídos por cada um, mas também inclui fatores como educação, a ocupação e despesas para viver. A incidência de doenças mentais e físicas é afetada pelo nível socioeconômico. As pessoas com uma situação socioeconômica baixa tendem a apresentar menos saúde mental e menos saúde física que as de nível mais elevado. Nos grupos de nível mais baixo, além da maior prevalência de doenças mentais, são mais comuns doenças como hipertensão arterial, artrite, doenças do aparelho respiratório superior, doenças oculares e ainda dificuldades na linguagem (KAPLAN; SADOCK; CREBB, 1994).

Vários estudos publicados são unânimes em confirmar que o baixo nível socioeconômico funciona como um fator de risco muito importante para o desenvolvimento

de depressão (GAZELLE; HALLAL; LIMA, 2004; OHARA; KOHOUT; WALLACE, 1985; GOLDBERG; NATTA; COMSTOCK, 1985; CAIRNEY; KRAUSE, 2005; GAZMARARIAN et al., 2000; WOLF; GAZMARIAN; BAKER, 2005). Pode inferir-se também que interfira com a saúde global do idoso, com a resposta ao tratamento antidepressivo e que aumente os custos gerais com a saúde (WOLF; GAZMARIAN; BAKER, 2005; COHEN et al., 2006; HOWARD; GAZMARIAN; PARKER, 2005).

Em amostra populacional brasileira avaliada em domicílio para pesquisa de sintomas depressivos na população idosa observou-se que 22,9% dos idosos entrevistados nunca frequentaram a escola e que 58,8% apresentavam até quatro anos de escolaridade. Apenas 14% dessa população tinha nove anos ou mais de escolaridade. Paralelamente, apenas 2,6% da população apresentava um nível econômico considerado “classe A”, sendo que 45,9% tinha um nível econômico considerado “classe D ou E”, esta última representando um padrão de extrema pobreza (GAZELLE; HALLAL; LIMA, 2004).

I.2.8 Diagnóstico diferencial

Quando nos referimos a sintomas depressivos deverão distinguir-se a depressão maior, menor, os transtornos distímicos e os transtornos bipolares I e II. Deverá também ser estabelecida a distinção entre depressão e demência, uma vez que alguns dos sintomas podem ser comuns às duas doenças (Anexo D). Num idoso com quadro de demência, a depressão pode manifestar-se com agitação ou outro tipo de comportamento desajustado (SMALL et. al, 1997)

O transtorno distímico é crônico e se caracteriza por não ter episódios, mas pela presença constante de sintomas permanentes, cuja gravidade pode variar ao longo do tempo (Anexo E).

I.2.9 Tratamento

O tratamento da depressão resulta habitualmente em melhoria da qualidade de vida, da capacidade funcional, das condições físicas do paciente, aumenta a longevidade e diminui os custos com a saúde. Não instituir terapêutica antidepressiva precocemente no idoso, sabendo-se de antemão como esta doença pode ser incapacitante, é considerado má prática em Medicina Geriátrica (GORDILHO, 2002).

A medicação antidepressiva está indicada tanto para depressões primárias, como para depressões secundárias, ou seja, associadas a outras patologias como câncer, doenças cardiovasculares, artrite, acidente vascular cerebral e doença de Parkinson.

1.2.9.1 Antidepressivos

1.2.9.1.1 Mecanismo de ação

O verdadeiro mecanismo pelo qual atuam os antidepressivos ainda não é totalmente conhecido (STOELTING; DIERDORF, 1993; STOELTING; HILLIER; 2006). A ação terapêutica dos antidepressivos ocorre no sistema límbico, centro das emoções. Para falar de mecanismo de ação dos antidepressivos é indispensável referir os sistemas monoaminérgicos: noradrenalina, serotonina e dopamina. Os sistemas monoaminérgicos se originam em pequenos núcleos no tronco cerebral e mesencéfalo e projetam-se difusamente pelo córtex e sistema límbico (tálamo, hipotálamo, hipocampo e amígdala). Esses sistemas são compostos por neurônios que contêm noradrenalina, serotonina e dopamina. Junto com a acetilcolina, eles exercem efeitos de modulação e integração sobre outras atividades corticais e subcorticais e estão envolvidos na regulação da atividade psicomotora, apetite, sono e, provavelmente, do humor (LAFER; VALLADA FILHO, 1999). O córtex é responsável pelas modulações de humor e pelas funções cognitivas, que os impulsos e as motivações partem do tronco cerebral, as funções como a memória e as emoções originam-se no hipocampo e na amígdala.

Considerando as bases biológicas da depressão, o humor depressivo parece ser o resultado de redução dos níveis de serotonina no cérebro, ao passo que sintomas como baixa capacidade de concentração, falta de energia, diminuição da criatividade e diminuição do estado de alerta parecem ser causados por redução dos níveis de noradrenalina e/ou dopamina (CEFALU, 2004).

Há muito tempo que se acredita que o efeito terapêutico dos antidepressivos se deva a um aumento funcional dos neurotransmissores na fenda sináptica, em especial da noradrenalina e/ou da dopamina. O aumento dos neurotransmissores dar-se-á por bloqueio da sua recaptação na fenda sináptica ou por impedir a sua degradação, através da inibição da enzima monoaminoxidase (MAO). Esta foi chamada hipótese catecolaminérgica, postulada desde 1965, a qual propõe como fator patogênico dos transtornos depressivos, a depleção de noradrenalina a nível sináptico (SCHIDKRAUT, 1965). Mais tarde, foi também proposta a participação da serotonina por Coppen e Doogan (1988). A partir da década de 70 começou o

interesse pelo efeito modulador do sistema serotoninérgico sobre a noradrenalina e sobre a dopamina, o que foi um avanço em relação aos conhecimentos anteriores, que enfatizavam a falta ou excesso de um só neurotransmissor, como responsáveis pela depressão ou mania. Porém, o conceito de que os antidepressivos atuariam por aumentarem a disponibilidade da serotonina e da noradrenalina não é completamente correta, uma vez que estes fármacos só começam a ser clinicamente eficazes 14 a 28 dias após a sua administração, apesar de exercerem um efeito imediato na recaptação do neurotransmissor (STOELTING; DIERDORF, 1993; STOELTING; HILLIER; 2006). Consequentemente, a função de regulação destes fármacos sobre os receptores do neurotransmissor parece um mecanismo mais plausível para esclarecer os efeitos terapêuticos. Foi então proposta a hipótese de dessensibilização dos receptores: o atraso na resposta terapêutica dos antidepressivos estaria relacionado com a alteração no número e sensibilidade dos receptores monoaminérgicos, efeito esse que poderia demorar dias ou semanas para ocorrer. Contudo, o que se questiona é que as alterações da sensibilidade e do número de receptores poderiam ser apenas resultantes da adaptação crônica dos neurônios monoaminérgicos ao fármaco administrado, em vez de serem o próprio mecanismo terapêutico (HYMAN; NESTER; JOBE, 1993).

Como não há dados convincentes de que a regulação dos receptores adrenérgicos ou serotoninérgicos seja o único fator responsável pelos efeitos terapêuticos dos fármacos antidepressivos, continua o estudo sobre o que produzirá exatamente a resposta terapêutica.

1.2.9.1.2 Classes de antidepressivos

Existem várias classes de antidepressivos: 1) inibidores da monoaminoxidase (IMAO), 2) antidepressivos tricíclicos (ADT), 3) inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e 4) inibidores da recaptação/antagonistas da serotonina-2 (IRAS) e antidepressivos atípicos.

1) INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) foram os primeiros fármacos com ação eficaz, melhorando o humor nos pacientes com depressão. É um grupo de fármacos que tem em comum a capacidade de impedir a desaminação oxidativa das monoaminas que ocorrem naturalmente no sistema nervoso central e periféricamente no sistema nervoso autônomo.

A MAO é uma enzima encontrada principalmente no lado externo das membranas mitocondriais. Esta enzima funciona promovendo uma desaminação oxidativa de várias monoaminas, incluindo dopamina, serotonina (5-hidroxitriptamina), noradrenalina e

adrenalina, tornando-as inativas. A MAO divide-se em dois subtipos: MAO-A e MAO-B. O subtipo A desamina a serotonina, noradrenalina e adrenalina (mais relacionadas com a depressão), ao passo que o subtipo B desamina a feniletilamina (mais ligada á doença de Parkinson). Cerca de 60% da atividade da MAO no cérebro é do subtipo A (GORDILHO, 2002; STOELTING; HILLIER, 2006).

Os inibidores da MAO atuam formando complexos estáveis e irreversíveis com a MAO. O resultado é uma quantidade aumentada de noradrenalina que fica disponível para ser liberada pelos neurônios do SNC (sistema nervoso central). Contudo, estes efeitos não se limitam ao cérebro e é observado também um aumento de noradrenalina no sistema nervoso simpático. Como os IMAOs são irreversíveis, os seus efeitos são prolongados, enquanto se espera pela síntese de nova enzima (STOELTING; HILLIER, 2006).

Embora os IMAOs se considerem fármacos perigosos e de utilização difícil, eles podem ser utilizados nos idosos, como agentes de segunda linha (BIRRER; VEMURI, 2004; CEFALU, 2002) (Anexo F).

2) ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

Os ADTs são assim chamados devido á sua estrutura química, formada por três anéis. Interferem com a recaptação de aminas (em especial a noradrenalina e/ou serotonina) do terminal nervoso pós-ganglionar do sistema nervoso simpático. Apesar do efeito imediato a esse nível, os efeitos clínicos só se observam ao fim de 2 a 3 semanas, o que leva a crer que o seu efeito antidepressivo não se deva apenas ao fato de produzirem acúmulo de neurotransmissores, na fenda sináptica. Talvez este seja apenas o evento inicial duma cascata que acaba por culminar no efeito terapêutico antidepressivo (STOELTING; HILLIER, 2006). Alguns destes fármacos, como a imipramina, a amitriptilina e o doxepin estão contraindicados no idoso, por terem efeitos colinérgicos mais marcados: Neste grupo etário é preferível a desipramina e a nortriptilina (CEFALU, 2004) (Anexo G).

3) INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)

Estes são os fármacos mais prescritos e são medicamentos de escolha para casos de depressão leve ou moderada. Quando comparados com os antidepressivos tricíclicos, estes fármacos têm um pequeno efeito na inibição da recaptação da noradrenalina. A relação entre a sua seletividade e o seu mecanismo de ação é desconhecida.

Os ISRS têm muito menos efeitos colaterais que os fármacos referidos anteriormente (Anexo H). Também são menos perigosos que os tricíclicos quando ocorre uma overdose,

algo que pode ocorrer no idoso, por esquecimento, uma vez que este por vezes não recorda se tomou ou não a medicação. Estes fármacos permitem também um ajuste da dose é mais fácil, tornando as visitas ao médico menos frequentes.

As taxas de abandono da terapêutica são menores com estes fármacos que com os ADTs, geralmente 50% ou 2/3 menos.

Tanto o citalopram como o escitalopram ou a sertalina são drogas de escolha no idoso, por serem terem curta duração de ação (24 horas), mas não tão curta que leve a queda muito marcada dos níveis plasmáticos, com resultados terapêuticos inadequados, se houver uma falha na toma da medicação (CEFALU, 2004) (Anexo I).

4 ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS

Atuam por diferentes mecanismos. A trazolona, a nefazolona e a mirtazapina são antagonistas dos receptores 5-HT^{2a} e 5-HT^{2c}. O bupropion é semelhante às anfetaminas e aumenta a liberação de noradrenalina. A venlafaxine inibe a recaptção de serotonina e, em menor grau, a da noradrenalina. A maprotilina inibe a recaptção da noradrenalina e a amoxapina antagoniza os receptores da dopamina, promovendo também a liberação da noradrenalina (STOELTING; HILLIER, 2006) (Anexo J).

I.2.10 Resposta à terapêutica

Qualquer que seja o antidepressivo utilizado, o efeito clínico só é visível ao fim de 2 a 6 semanas de terapia, pelo que os pacientes antes de se sentirem melhores poderão passar por um período pior. Efeitos benéficos plenos são de esperar somente ao fim de alguns meses. A recuperação de um episódio de depressão maior pode levar 6 a 12 meses. Apenas 40% dos pacientes tem resposta completa á terapêutica com o primeiro fármaco utilizado (BIRRER; VEMURI, 2004).

A terapêutica farmacológica da depressão, no idoso, deve ter em consideração alguns princípios básicos: os antidepressivos devem ser utilizados de forma mais agressiva e persistente, não deve haver substituição de um fármaco por outro antes de, pelo menos, 8 a 12 semanas de tratamento, uma vez que patologias associadas e os efeitos da idade sobre os vários órgãos e sistemas, podem alterar o metabolismo e a eliminação (BIRRER; VEMURI, 2004).

Apesar de tudo o que foi referido, apenas 10 a 40 % dos idosos com depressão são tratados (CHARNEY, 1998).

I.2.11 Adesão ao tratamento

Adesão ou obediência ao tratamento é o processo pelo qual um paciente executa as recomendações médicas. É um tema de grande relevância, devido à complexidade biopsicossocial dos transtornos psiquiátricos e por estes terem geralmente longa duração. Não é de surpreender que o assunto mereça destaque da DSM-IV classificado como “condições adicionais que podem ser um foco de atenção clínica”.

As razões para a falta de adesão podem incluir o desconforto resultante do tratamento (efeitos colaterais dos fármacos), o custo financeiro do tratamento, as decisões baseadas em juízos de valores pessoais ou as crenças religiosas ou culturais acerca das vantagens ou desvantagens do tratamento proposto, os traços ou formas de manejo da personalidade (negação da doença) ou a presença de um transtorno mental (por exemplo, esquizofrenia).

A falta de adesão é um problema da maior importância, na medida em que é responsável por aumento de custos financeiros, diminuição da produtividade social e aumento da morbidade. Cerca de uma em cada 10 admissões hospitalares e uma em cada 4 admissões em clínicas de repouso se devem, se não total pelo menos parcialmente, a adesão insuficiente ao tratamento.

Estima-se que cerca de metade dos pacientes de ambulatório e um quarto dos pacientes hospitalizados não tenham adesão ao tratamento (BLACKWELL, 1999).

1.2.11.1 Quantificação da adesão

O estudo da adesão ao tratamento depara-se com alguns problemas, entre os quais o de apresentar resultados diferentes “sob observação”, ou seja, quando o paciente sabe que está sendo observado. Por outro lado, não poderão ser totalmente confiáveis resultados baseados na palavra do paciente ou, por exemplo, na contagem de comprimidos. Na maior parte das vezes é difícil avaliar se a falta de adesão é parcial ou total ou ainda se ela é intermitente ou contínua e desde há quanto tempo. O grau de adesão necessário para um resultado terapêutico satisfatório é variável de paciente para paciente e de acordo com cada situação clínica (BLACKWELL, 1999).

1.2.11.2 Determinantes da adesão

Não há estereótipo de pessoa ou situação que leve à não adesão. Mais de metade dos estudos que procuraram encontrar um determinante da adesão não conseguiram demonstrar

qualquer relação entre o resultado e os fatores estudados, como a natureza da doença, o tipo de adesão, a posologia e características do paciente, como idade, sexo e variáveis sócio-econômicas. A literatura, contudo, tem identificado alguns fatores associados a um aumento ou diminuição da adesão ao tratamento (Anexo L).

Cerca de um terço dos pacientes adere ao tratamento, outro terço adere pontualmente a aspectos do tratamento e os restantes não aderem nunca.

A adesão é mais provável quando existe um relacionamento de confiança entre o médico e o paciente, em que este nota o interesse do profissional pelo controle e evolução da doença.

A adesão tende também a ser maior quando o paciente está consciente da sua doença, de que ela é séria e de que o tratamento poderá reverter a situação. A estabilidade familiar e o apoio da família na doença e no tratamento são outros fatores que permitem maior adesão.

Por outro lado, a falta de adesão é mais previsível quando a doença não se apresenta com sintomatologia óbvia e definida e quando as doenças são crônicas. Outros problemas associados á falta de adesão são a utilização de vários fármacos com necessidade de administração freqüente ou que apresentam efeitos colaterais desagradáveis. É comum os pacientes não tomarem o número de administrações diárias prescritas ou não efetuarem o tratamento com a duração prescrita. Em geral a falta de adesão é mais visível quando o paciente tem que tomar mais de dois tipos de medicação por dia ou quando o mesmo fármaco é fracionado em três ou quatro tomas diárias. Os pacientes que moram sozinhos ou que não têm apoio familiar correm riscos adicionais. Também o abuso de álcool ou de outras drogas podem prejudicar a memória e/ou a motivação e reduzir a capacidade de adesão ao tratamento.

Devemos lembrar, contudo, que embora os fatores que foram salientados possam ser considerados fatores de risco para uma não adesão, os determinantes reais são variados e podem mudar de situação para situação ou com o decorrer do tempo. Um paciente pode mostrar uma perfeita adesão num determinado período de sua vida e uma total indiferença ao tratamento noutros momentos (BLACKWELL, 1999; KAPLAN; SADOCK; GREBB, 1994).

1.2.11.3 Adesão nos transtornos psiquiátricos

Os dados de adesão nos problemas psiquiátricos assemelham-se muito áqueles que são encontrados em outras condições médicas, em relação á incidência, fatores de contribuição, intervenções e resultados. Quando comparamos os pacientes psiquiátricos com os não

psiquiátricos portadores de doenças crônicas, verificamos que a falta de adesão ao tratamento se observa nos dois. Os pacientes com hipertensão arterial sistêmica que têm pouco suporte, comparam-se em grau de não adesão, aos pacientes com esquizofrenia crônica. Contudo, os pacientes de foro psiquiátrico têm tendência a exibir maior grau de comportamento não aderente que os pacientes não psiquiátricos. Tirando situações psicóticas, que contribuem para a falta de adesão ao tratamento, outras situações também se encontram nos pacientes psiquiátricos: negação da doença, contribuição de crenças, preocupações com a qualidade de vida, entre outros. Contribuem muito para falhas a internação involuntária ou coerção ao tratamento.

Quando um paciente é internado por doença não psiquiátrica, uma depressão pode ser a causa da desmotivação ou ainda a depressão pode levar à recusa da terapêutica, como uma forma de suicídio passivo. Os ansiosos tendem a esquecer as instruções ou a temer efeitos colaterais dos fármacos. Alguns pacientes podem ter ganhos primários ou secundários com a sua atitude, que não são facilmente apercebidos pelo médico assistente: a falha em aderir ao tratamento pode prolongar a doença e facilitar o papel de doente, a longo prazo (KAPLAN; SADOCK; GREBB, 1994).

I.3 SEDAÇÃO INTRA-OPERATÓRIA

O momento do internamento hospitalar e da realização do procedimento anestésico-cirúrgico são eventos que causam temor e ansiedade, na maior parte dos pacientes. Pensamentos associados á eventual ocorrência de dor, de morte, ou ainda de poder despertar ou permanecer acordado durante a cirurgia, são alguns dos motivos que contribuem para aumentar os níveis de stress e de ansiedade dos pacientes, no período peri-operatório.

Quando se pretendem identificar quais os pacientes com maior tendência ao desenvolvimento de ansiedade peri-operatória, verificamos que foram encontrados níveis mais elevados em pacientes que são portadores de doenças graves, ou ainda que se irão submeter a cirurgias genitourinárias de grande porte, ou motivadas por câncer, como foi o caso de grande número de pacientes incluídos neste estudo. Não tem sido relatada diferença significativa na prevalência de ansiedade pré-operatória em relação á idade, status social, ou experiência prévia em internamentos hospitalares, cogitando-se que o grau de ansiedade apresentado pelos pacientes possa relacionar-se mais com a personalidade de cada um que com fatores externos (MOYERS, 1993).

I.3.1 Objetivos da sedação intra-operatória

A ansiedade conduz a reclamações verbais, queixas e questionamentos freqüentes e associa-se a sintomas somáticos, dos quais se destacam a hipertensão arterial e o aumento da freqüência cardíaca, os quais podem ser deletérios em pacientes com doenças cardiovasculares, muito comuns no idoso.

Os objetivos da administração de um fármaco ou conjunto de fármacos que permitam promover uma sedação intra-operatória baseiam-se na necessidade de propiciar diminuição da ansiedade, sedação, amnésia e eventualmente analgesia. O paciente deve permanecer facilmente despertável e colaborante, durante todo o procedimento, o que corresponde ao grau III/IV da escala de sedação de Ramsay et al. (1974). Além de possuir as propriedades acima referidas, o fármaco sedativo ideal não poderá apresentar efeitos colaterais que limitem o seu uso clínico.

I.3.2 Benzodiazepinas: o midazolam

Vários fármacos podem ser utilizados pelos seus efeitos sedativos intra-operatórios. As benzodiazepinas estão entre os fármacos que têm sido mais administrados, ao longo dos anos. O midazolam e o diazepam, por via endovenosa, são até hoje largamente utilizados

pelas suas propriedades sedativas, ansiolíticas e de amnésia anterógrada (aquisição ou codificação de novas informações). Não têm propriedades analgésicas.

Atuam por facilitarem a ação do ácido gama-amino-butírico (GABA), que é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Este grupo de fármacos apresenta efeito teto que impede de exceder a inibição fisiológica máxima do GABA e lhe confere baixa toxicidade e boa segurança para uso clínico.

O midazolam, devido á sua grande lipossolubilidade, rápida distribuição nos tecidos periféricos, biotransformação e metabolismo apresenta a vantagem de ter uma curta duração de ação e um tempo de eliminação de 1 a 4 horas, embora possa prolongar-se um pouco mais no idoso (STOELTING; HILLIER, 2006).

O midazolam tem sido utilizado há vários anos, com bons resultados nos idosos, como sedativo intra-operatório. Nas doses preconizadas habitualmente não se observa depressão respiratória significativa, nem repercussões hemodinâmicas, resultantes do efeito do fármaco (RACLE, 1988).

I.3.3 Vantagens da s-cetamina como sedativo intra-operatório

A cetamina tem sido utilizada como sedativo, em baixas doses, pelos seus efeitos ansiolíticos, por produzir amnésia anterógrada e ainda pelos seus efeitos analgésicos. Tem ainda a vantagem de não ter efeitos depressores sobre a respiração e de apresentar um efeito broncodilatador, que poderá ser útil em pacientes com doença pulmonar crônica obstrutiva. Tem sido muito utilizada em associação com midazolam, como complemento de anestésias regionais ou locais (DENG, 2001).

A cetamina reúne os requisitos necessários a um fármaco para sedação intra-operatória, no idoso: tem curta duração de ação, é de fácil administração, nas baixas doses utilizadas não tem efeitos colaterais significativos e apresenta boa margem de segurança (TSUI, 2004).

Utilizar como sedativo intra-operatório um fármaco que apresente não só efeitos sedativos e hipnóticos como o midazolam, mas que tenha também um efeito analgésico, permite um melhor conforto ao paciente, durante a cirurgia. Os efeitos dos anestésicos utilizados em bloqueio espinhal (raquianestesia ou peridural) habitualmente não excedem o nível de T₆. O efeito analgésico associado da cetamina permite que o paciente refira menos queixas osteoarticulares na região torácica e membros superiores não anestesiados, que

tendem a ser maiores quanto maior for a duração da cirurgia. Estas queixas têm grande prevalência no idoso.

Atualmente, com o advento da forma S-cetamina, dispomos de um fármaco muito promissor para utilização como sedativo intra-operatório.

I.4 S-CETAMINA E CETAMINA RACÊMICA

A cetamina foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), em 1970, para utilização no ser humano, sem restrição ao seu uso em grupos etários como crianças e idosos (LANKENAU; CLATTS, 2002).

Este fármaco foi utilizado inicialmente apenas como anestésico e adquiriu grande popularidade. Pensou-se haver encontrado um fármaco que, por si só, permitisse a realização de uma anestesia, sem que fosse necessária a associação de outras drogas de grupos farmacológicos diferentes. A cetamina induz analgesia, amnésia, imobilidade, não necessariamente acompanhados de inconsciência. Contrastando com a depressão do sistema reticular ativador ascendente induzida pelos barbitúricos, a cetamina “dissocia” funcionalmente o tálamo (o qual libera impulsos sensoriais do sistema reticular ativador ascendente para o córtex cerebral), do córtex límbico (o qual está envolvido com a sensação de estar desperto). A anestesia produzida por este fármaco foi chamada “anestesia dissociativa”: o paciente apresenta um estado cataléptico, mantendo os olhos abertos, com presença de reflexos corneanos e fotomotor e de nistagmo e profunda analgesia. Embora não pareça estar adormecido, encontra-se alheado do meio que o rodeia.

A cetamina, contudo, associa-se a efeitos colaterais que diminuíram o entusiasmo na sua utilização, dos quais se destacam os efeitos psicotomiciméticos, proveniente da sua semelhança estrutural com as fenciclidinas (KOHRS; DURIEUX, 1998; MORGAN; MIKHAIL; MURRAY, 2006).

I.4.1 Características físico-químicas

A forma de apresentação inicial da cetamina foi apenas sob a forma de uma mistura racêmica de dois estereoisômeros opticamente ativos (enantiômeros). São chamados estereoisômeros substâncias com a mesma fórmula química, com uma estrutura molecular idêntica, que respeite as ligações atômicas e a sua ordenação nas respectivas moléculas, porém com um arranjo espacial diferente. São chamados enantiômeros aos estereoisômeros que têm estruturas moleculares que são imagens especulares umas das outras, contudo não podem ser sobrepostas.

O grande avanço farmacológico dos últimos anos levou ao desenvolvimento da estereoisomeria, a qual permitiu a separação da cetamina racêmica nos seus dois enantiômeros. O enantiômero levógiro é chamado S-cetamina e o enantiômero dextrógiro R-cetamina. Assim, temos hoje disponíveis para a prática clínica tanto a cetamina (o fármaco

original, uma mistura racêmica dos dois enantiômeros), como também, recentemente, a S-cetamina, o isômero levógiro puro, patenteada nos EUA no dia 1 de junho de 2004 (Anexos M e N).

Embora as diferenças farmacocinéticas entre os dois sejam pequenas, as diferenças sob o ponto de vista farmacodinâmico são consideráveis e permitiram a abertura de novos horizontes terapêuticos (KOHRS; DURIEUX, 1998).

I.4.2 Mecanismo de ação

A neurofarmacologia da cetamina é complexa, uma vez que este fármaco tem um mecanismo de ação multimodal. Exerce um bloqueio não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), interage com os receptores opióides, com os receptores colinérgicos muscarínicos e nicotínicos, com os receptores monoaminérgicos, com os canais de sódio voltagem-dependentes e com os canais de cálcio do tipo L (KOHRS; DURIEUX, 1998; WAGNER et al., 2001).

Ao contrário de outros fármacos utilizados pelas suas propriedades anestésicas, como o etomidato e o propofol, a cetamina tem apenas uma ação discreta sobre os receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA_A) (STOELTING; HILLIER, 2006).

Os receptores NMDA pertencem à família de receptores do glutamato e estão localizados no neurônio aferente secundário. O glutamato é um aminoácido excitatório que é liberado pelas terminações pré-sinápticas do neurônio aferente primário, no corno posterior da medula. É o neurotransmissor excitatório mais importante existente no sistema nervoso central. São canais iônicos únicos, na medida em que, além de necessitarem para ser ativados, da fixação do glutamato ao receptor, precisam também da fixação da glicina, que atua como co-agonista (HUDSPITH, 1997) (Anexo O).

Quanto aos receptores opióides, a cetamina interage com os receptores mu, delta e k. Contudo, verifica-se que a afinidade por estes é dez a vinte vezes menor que a sua afinidade pelos receptores NMDA, o que está de acordo com a observação de que a naloxona não tem capacidade de inibir o efeito analgésico da cetamina. A conclusão atual é que a ação analgésica da cetamina esteja muito mais relacionada com a sua ação sobre os receptores NMDA que com os receptores opióides. É possível que alguns efeitos colaterais como os efeitos psicotomiciméticos estejam relacionados com os receptores k (MORGAN; MIKHAIL; MURRAY, 2006; HIROTA et al., 1999; HURSTVEIT; MAURSET; OYE, 1995).

É capaz de inibir a recaptação e aumentar a liberação de certas monoaminas cerebrais, como a noradrenalina, a serotonina e a dopamina. Tanto o isômero S como o R parecem inibir a recaptação de catecolaminas nas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares, um efeito semelhante ao produzido pela cocaína (STOELTING; HILLIER, 2006). A inibição da recaptação da noradrenalina pode ser a responsável pelos efeitos estimulantes no sistema cardiovascular. O aumento da serotonina pode estar relacionado com o seu efeito emético, uma vez que o ondasetron tem a capacidade de inibir este efeito colateral (HURSTVEIT; MAURSET; OYE, 1995; MARTIN; BOUCHAL; SMITH, 1982).

Promove broncodilatação, por antagonismo dos receptores muscarínicos. Além dessa ação, o sistema muscarínico central desempenha um papel importante nos fenômenos de aprendizagem, despertar e nocicepção, pelo que a sua inibição pode ser responsável pela sonolência e alheamento do paciente, durante o ato anestésico-cirúrgico (DURIEUX, 1995).

Interage com os canais de sódio, compartilha o mesmo local de fixação dos anestésicos locais e parece ter uma ação semelhante a estes fármacos, embora discreta (WAGNER, 2001).

I.4.3 Aspectos relevantes da farmacocinética e metabolismo

É um fármaco altamente lipossolúvel, tem um início de ação rápido e curta duração de ação. O pico de concentração plasmática ocorre 1 minuto após a sua administração, por via endovenosa. A sua extrema lipossolubilidade permite-lhe uma rápida passagem pela barreira hemato-encefálica. Como tem pouca ligação às proteínas plasmáticas, sofre rapidamente redistribuição para tecidos menos vascularizados. Tem um tempo de eliminação de duas a três horas. É metabolizada no fígado pelo sistema P-450 sob a forma de norcetamina, que tem cerca de 1/5 a 1/3 da potência da cetamina. Este metabolito ativo parece contribuir para os efeitos analgésicos prolongados da cetamina, especialmente após doses repetidas

Não existem diferenças significativas, em relação á farmacocinética, entre os dois isômeros da cetamina (STOELTING; HILLIER, 2006).

I.4.4 Particularidades farmacológicas dos isômeros e uso clínico

Depois da descoberta da ação da cetamina sobre os receptores NMDA e da estereosseletividade e estereoafinidade da S-cetamina sobre estes receptores, o uso clínico tanto da forma racêmica, como do isômero puro S foram muito ampliados. A S-cetamina é cada vez mais utilizada como sedativo e analgésico e não apenas como anestésico, no período

intra-operatório, pós-operatório e em unidade de cuidados intensivos (STOELTING; HILLIER, 2006; ADAMS; WERNER; 1997)

A S-cetamina apresenta uma capacidade de inibição dos receptores NMDA cerca de quatro vezes maior que a forma R, uma potência analgésica e um efeito hipnótico que é duas vezes maior que a da forma racêmica (STOELTING; HILLIER, 2006; KIENBAUM et al., 2001).

A cetamina é o único fármaco de que dispomos que produz analgesia intensa, mesmo em doses sub-anestésicas (0,2 a 0,5 mg/kg, endovenoso) (HIMMELSEHER; DURIEUX, 2005; ARGIRIADOU et al., 2004). O seu efeito resulta da ação sobre o tálamo e o sistema límbico, os quais são responsáveis pela interpretação dos sinais de dor. A sensibilização medular resulta em dor associada ao tato e ao movimento das áreas lesadas. O desenvolvimento de sensibilização medular está associado á ativação dos receptores NMDA, no corno posterior da medula. Os receptores NMDA são muito importantes na modulação e processamento da dor (LIU, 2001). Como sabemos, o glutamato ativa os receptores NMDA que, por sua vez são inibidos pela cetamina, pelo magnésio e por outras fármacos como o dextrometorfano. A S-cetamina tem uma afinidade duas a quatro vezes maior pelos receptores mu e kappa que o seu isômero R, contudo a ação analgésica deste fármaco produzida pela sua capacidade de ligação aos receptores opióides não parece ter uma importância clínica significativa, uma vez que a ação analgésica da cetamina depende sobretudo do seu efeito sobre os receptores NMDA (KOHRS; DURIEUX, 1998; HIROTA et al., 1999).

Quanto aos efeitos colaterais clássicos (alterações cognitivas, alucinações ou pesadelos, alterações hemodinâmicas) não parece, á priori, haver diferença significativa entre os dois isômeros. Contudo, estes efeitos são dose-dependentes e uma vez que a cetamina S necessita de dose plasmática menor, verifica-se, na realidade, que em doses equipotentes os efeitos colaterais referidos são menores com a S-cetamina que com as forma R e racêmica (LUFT; MENDES, 2005; PFENNINGER; DURIEUX; HIMMELSEHER, 2002).

I.4.5 Efeitos colaterais dos dois isômeros

A cetamina tem a capacidade de estimular o sistema cardiovascular e de produzir efeitos psicoticomiméticos, constituindo estes os efeitos colaterais que mais limitaram o seu uso no passado.

Efeitos psicoticomiméticos:

Os dois isômeros têm a capacidade de produzir alterações de percepções auditivas e visuais, sensação de flutuação, sonhos ou pesadelos, alucinações. A perda de informações sensoriais provenientes da pele e do tecido músculo-esquelético contribui para a sensação de desligamento do corpo e de flutuação no espaço. Estes efeitos colaterais estão mais ligados a pacientes com idade superior a 15 anos, ao sexo feminino, são dose dependentes (mais evidentes com doses superiores a 2mg /kg, endovenosas), são tanto maiores quanto maior a concentração plasmática e ocorrem mais em pacientes com história de distúrbios da personalidade ou que sonham frequentemente (STOELTING; HILLIER, 2006). Os efeitos psicoticomiméticos foram atribuídos sobretudo ao isômero R, pelo que forma S parece apresentar estes efeitos em menor grau (KIENBAUM et al., 2001).

Por outro lado, os efeitos psicoticomiméticos tendem também a ser muito menores se a cetamina for utilizada associada a benzodiazepinas como o diazepam ou o midazolam, com especial ênfase para este último (CARTWRIGHT; PINGEL, 1984). A benzodiazepina deve ser administrada, por via endovenosa, cerca de 5 minutos antes da administração da cetamina (STOELTING; HILLIER, 2006).

Efeitos sobre o sistema cardiovascular:

Os dois isômeros produzem efeitos cardiovasculares semelhantes á estimulação do sistema nervoso simpático. A administração endovenosa de doses superiores a 2mg/kg, tendem a elevar a frequência cardíaca em 33%, a pressão arterial média em 28%, aumentando também a pressão arterial pulmonar, o débito cardíaco e o consumo de oxigênio pelo miocárdio. Estes efeitos fazem-se sentir nos primeiros 3 a 5 minutos, decrescendo até atingir os níveis basais, em 10 a 20 minutos. Os efeitos estimulantes cardiovasculares sobre a circulação sistêmica e pulmonar, parecem ser atenuados com a administração prévia de benzodiazepinas (REICH; SILVAY, 1989).

O mecanismo mais importante que explica as alterações cardiovasculares é a estimulação do sistema nervoso simpático, com aumento de adrenalina e noradrenalina (STOELTING; HILLIER, 2006).

Não existem diferenças significativas em relação ás alterações hemodinâmicas entre a S-cetamina e a mistura racêmica (ZICKMANN; KLING; QUIS, 2000).

Embora tenha sido restringida a utilização de cetamina em pacientes com reserva coronariana baixa (ZICKMANN; KLING; QUIS, 2000), há estudos que apresentam bons resultados quando a S-cetamina é administrada a pacientes submetidos a revascularização do miocárdio,

devido às características benéficas de diminuição da agregação plaquetária, interferência no processo inflamatório e analgesia, permitindo melhoria do fluxo sanguíneo e da ventilação, no pós-operatório (LAHTINEN et al., 2004).

A ativação dos canais de potássio regulados pelo ATP mimetizam o pré-condicionamento isquêmico, conduzindo a uma diminuição do tamanho do enfarte ou a uma reperfusão do tecido miocárdico isquêmico viável. O pré-condicionamento isquêmico protege o miocárdio contra isquemias subseqüentes. A S-cetamina não bloqueia os efeitos cardioprotetores do pré-condicionamento isquêmico, embora isso ocorra com a cetamina racêmica, devido á ação do isômero R. Assim, torna-se preferível a utilização da S-cetamina em pacientes com doença coronariana (MULLENHEIM et al., 2001; MOLOJAVYI et al., 2001).

I.5 UTILIZAÇÃO DA CETAMINA EM PACIENTES DEPRIMIDOS

I.5.1 A importância da cetamina neste contexto

O tratamento da depressão teve um impulso extraordinário, há cerca de 50 anos atrás, com a descoberta dos inibidores da monoaminoxidase e dos antidepressivos tricíclicos. Desde essa época até hoje temos visto surgirem medicamentos novos, cada vez com menos efeitos colaterais, como já referimos, o que tem possibilitado um tratamento seguro a muitos pacientes. Contudo, estes novos fármacos continuam atuando por um mecanismo semelhante aos seus antecessores, ou seja, aumentando os níveis intra-sinápticos da monoaminas, necessitando de semanas para exercerem um efeito clínico completo. Um fármaco, que pudesse exercer o seu efeito antidepressivo em horas ou mesmo em poucos dias, seria altamente benéfico. Pensando nesta possibilidade, a atenção atualmente está dirigida para alterações adaptativas em outros sistemas, que não apenas o sistema monoaminérgico.

O mecanismo de ação tardio dos antidepressivos tradicionais baseia-se no paradigma da “iniciação-adaptação”. Inicialmente o alvo de ação do antidepressivo será a proteína de transporte das monaminas, levando a uma diminuição da recaptação destas. Posteriormente isso conduz a alterações adaptativas em vias neuronais de importância crítica, de que resultam os efeitos estáveis dos antidepressivos. Assim, este paradigma postula que estes atuem em substratos que não são os alvos finais da sua ação antidepressiva. Têm sido implicados nestes efeitos adaptativos tardios dos antidepressivos as cascatas de sinalização neurotrópica e o sistema glutamatérgico, que atuam em interligação. No nosso contexto, é importante a ação do sistema glutamatérgico, sobretudo o N-methyl-D-aspartate (NMDA) (ZARATE et al., 2006).

I.5.2 Os receptores NMDA, a depressão e a ação da cetamina

Os receptores NMDA do glutamato estão envolvidos na fisiopatologia da depressão e no mecanismo de ação dos antidepressivos. Muitos antidepressivos exercem atividade sobre os receptores NMDA e antagonistas destes receptores apresentam um perfil clínico antidepressivo. Um estudo post-mortem, em cérebro de humanos vítimas de suicídio, demonstrou que alguns locais individualizados de fixação no receptor NMDA pareciam apresentar uma “infra-regulação” (PETRIE et al., 2000).

Os antagonistas dos receptores NMDA são eficazes, tendo um efeito clínico semelhante aos antidepressivos (SKOLNICK et al., 1996). Sendo um antagonista dos receptores NMDA, a cetamina mostrou-se eficaz, melhorando o estado depressivo em

pacientes com síndrome depressivo, quando associada á anestesia geral (KUDOH et al., 2002). A utilização da cetamina, na dose de 0,5mg/kg melhorou significativamente os sintomas dos pacientes deprimidos, até 72 horas após a interrupção da infusão deste fármaco (BERMAN et al., 2000). Em estudo recente demonstrou-se que a cetamina tem um efeito muito evidente, rápido e durador: após uma única dose em perfusão observou-se melhoria da sintomatologia depressiva 2 horas após a sua interrupção e o alívio dos sintomas foi observado até 1 semana depois (PETRIE; REID; STEWART, 2000).

I.6 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

O número crescente de idosos que necessitam atendimento anestésico cirúrgico e a grande prevalência da depressão nesta faixa etária tornam necessário um atendimento diferenciado a estes pacientes.

A possibilidade de se poder vir a utilizar um fármaco que melhore a depressão, mas ao contrário dos antidepressivos tradicionais, tenha um rápido início de ação, é interessante. Embora a forma racêmica da cetamina já tenha sido estudada com o objetivo de promover sedação intra-operatória, em pacientes não idosos, a forma S ainda não foi estudada, como sedativo intra-operatório, no paciente idoso, nem foram avaliados os efeitos deste fármaco sobre a depressão, neste grupo etário.

A S-cetamina utilizada como sedativo intra-operatório, apresenta um tempo de recuperação mais rápido (KIENBAUM et al., 2001) e menos efeitos colaterais, de acordo com a literatura, em doses equianalgésicas, quando comparada com a forma racêmica (LUFT; MENDES, 2005; PFENNINGER; DURIEUX; HIMMELSEHER, 2002).

Utilizando um protocolo de sedação intra-operatória que melhore a sintomatologia depressiva no idoso, sem efeitos colaterais significativos, esperamos tornar possível um retorno mais precoce do paciente às atividades da vida diária, agilizar a alta hospitalar, diminuir os custos e melhorar o bem estar, tanto do paciente, como da família.

1.7 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é determinar se a sedação intra-operatória, com doses de S-cetamina, melhora a depressão, em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos.

O objetivo secundário deste estudo é determinar se a S-cetamina é eficaz como sedativo intra-operatório, sem efeitos colaterais que limitem o seu uso clínico, no idoso.

A resposta a estes objetivos está na seqüência, sob a forma de artigo, a ser enviado para publicação, na Revista Brasileira de Anestesiologia.

REFERÊNCIAS

ADAMS, H. A.; WERNER, C. From racemate to the eutomer: (S)-Ketamine. Renaissance of a substance? **Anaesthetist**, v. 46, n. 12, p. 1026-1042, Dec. 1997.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994. p. 458-462.

ARGIRIADOU, H. et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+)-Ketamine. **Anesth. Analg.**, v. 98, n. 5, p. 1413-1418, 2004. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/98/5/1413>> Acesso em: 15 abr. 2007.

BERMAN, R. M. et al. Antidepressants effects of ketamine in depressed patients. **Biol. Psychiatry**, v. 47, n. 7, p. 351-354, Feb. 2000.

BIRRER, R. B.; VEMURI, S. P. Depression in late life: a diagnostic and therapeutic challenge. **American Family Physicians**, v. 69, n. 10, p. 2375- 2382, May 2004. Disponível em: < <http://www.aafp.org/afp/20040515/2375.pdf> >. Acesso em: 15 abr. 2007.

BLACKWELL, B. F. R. C. Condições adicionais que podem ser um foco de atenção clínica. In: KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J. **Tratado de psiquiatria**. Porto Alegre: Artmed, 1999. p.1738-1741.

BOSWELL, E. B; STOUDEMIRE, A. Major depression in primary care setting. **Am. J. Med.**, v. 101, n. 6, p. 3S-9S, 1996.

CAIRNEY, J.; KRAUSE, N. The social distribution of psychological distress and depression in older adults. **J. Aging Health**, v. 17, n. 6, p. 807-835, Dec. 2005.

CALIL, H. M. ; PIRES, M. L. N. Aspectos gerais das escalas de avaliação de depressão. **Rev. Psiq. Clin.**, v. 25, n. 5, p. 240-244, 1998.

CARTWRIGHT, P. D.; PINGEL, S. M. Midazolam and diazepam in ketamine anaesthesia. **Anaesthesia**, v. 39, n. 5, p. 439-442, May 1984.

CARVALHO, V. F. C.; FERNANDEZ, M. E. D. Depressão no idoso. In: NETTO, M. P. **Gerontologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. p.160-173.

CEFALU, C. A. Management of geriatric depression in primary care. **Resident and Staff Physician**, v. 50, n. 8, p. 17-23, Aug. 2004.

CHARNEY, D. S. et al. Treatment of depression. In: SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. (Ed.). **The American Psychiatry Press textbook of psychopharmacology**. Washington DC: Am Psychiat Press, 1998. p 575-601.

COHEN, A. et al. Social inequalities in response to antidepressant treatment in older adults. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 63, n. 1, p. 50-56, Jan. 2006.

COPPEN, A. J.; DOOGAN, D. P. Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. **J. Clin. Psychiatry**, v. 49, p. 4-11, Aug. 1988.

COUTINHO, M. P. L. et al. Depressão, um sofrimento sem fronteira: representações sociais entre crianças e idosos. **Psico-USF**, v. 8, n. 2, p. 183-192, dez. 2003. Disponível em: <<http://pepsic.bvs-psi.org.br/pdf/psicousf/v8n2/v8n2a10.pdf>> Acesso em: 15 abr. 2007.

DENG, X. M. et al. The use of midazolam and small-dose ketamine for sedation and analgesia during local anesthesia. **Anesth. Analg.**, v. 93, n. 5, p. 1174-1177, Nov. 2001. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/93/5/1174>> Acesso em: 15 abr. 2007.

DURIEUX, M. E. Inhibition by Ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. **Anesth. Analg.**, v. 81, n. 1, p. 57-62, jul. 1995. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/81/1/57>> Acesso em: 15 abr. 2007.

FRENK, J. et al. La transición epidemiológica en América Latina. **Bol. Oficina Sanit. Panam.**, v. 111, n. 6, Dic., p. 485-96, 1991.

GAZALLE, F. K.; HALLAL, P. C. ; LIMA, M. S. Depressão na população idosa: os médicos estão investigando? **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, n. 3, p. 145-149, 2004.

GAZALLE, F. K. et al. Sintomas depressivos e fatores associados em população idosa no Sul do Brasil. **Rev. Saúde Públ.**, v. 38, n. 3, p. 365-371, jun. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v38n3/20652.pdf>> Acesso em: 15 abr. 2007.

GAZMARARIAN, J. et al. A multivariate analysis of factors associated with depression: evaluating the role of health literacy as a potential contributor. **Arch. Intern. Med.**, v. 160, n. 21, p. 3307-3314, Nov. 2000.

GOLDBERG, E. L.; NATTA, P.; COMSTOCK, G. W. Depressive symptoms, social networks and social support of elderly women. **Am. J. Epidemiol.**, v. 121, n. 3, p. 448-456, Mar. 1985.

GOODWIN, G. M. Depression and associated physical diseases and symptoms. **Dialogues. Clin. Neurosci.**, v. 8, n. 2, p. 259-265, 2006.

GORDILHO, A. Depressão, ansiedade, outros distúrbios afetivos e suicídio. In: FREITAS, E. V. et al. (Ed.). **Tratado de geriatria e gerontologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 204-215.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.**, v. 23, n. 1, p. 56-62, 1960.

HIMMELSEHER, S.; DURIEUX, M. E. Ketamine for perioperative pain management. **Anesthesiology**, v. 102, n. 1, p. 211-220, Jan. 2005.

HIROTA, K. et al. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa and delta opioid receptors expressed in Chinese hamsters ovary cells. **Anesthesiology**, v. 90, n. 1, p. 174-182, Jan. 1999.

HOWARD, D. H.; GAZMARIAN J.; PARKER, R. M. The impact of low health literacy on the medical costs of Medicare care enrollees. **Am. J. Med.**, v. 118, n. 4, p. 371-377, Apr. 2005.

HUDSPITH, M. J. Glutamate: a role in normal brain function, anaesthesia, analgesia and CNS injury. **Br. J. Anaesth.**, v. 78, p. 731-747, 1997. Disponível em: <http://bjaoxfordjournals.org/cgi/reprint/78/6/731.pdf?ck=nck> > Acesso em: 15 abr. 2007.

HURSTVEIT, O.; MAURSET, A.; OYE, I., Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine and muscarinic receptors. **Pharmacol. Toxicol.**, v. 77, n. 6, p. 335-359, 1995.

HYMAN, S. E.; NESTER, E. J.; JOBE, T. H. Drug induced neural plasticity: how psicotropic drugs work. In: HYMAN, S. E.; NESTER, E. J.; **The molecular foundations of psychiatry**. Washington DC: American Psychiatric Press, 1993. p. 123-170.

KAPLAN, H. I. ; SADOCK, B. J.; CREBB, A. J. Contribuição das ciências psicossociais para o comportamento humano: aspectos socioeconômicos do atendimento à saúde. In: KAPLAN, H. I. ; SADOCK, B. J.; CREBB, A. J. **Compêndio de Psiquiatria**. Porto Alegre: Artmed, 1994. p 203-216.

KAPLAN, I. K.; SADOCK, B. J.; GREBB, J. A. O relacionamento médico-paciente e técnicas de entrevista. In: KAPLAN, I. K.; SADOCK, B. J.; GREBB, J. A. **Compêndio de psiquiatria**. Porto Alegre: Artmed, 1994. p. 26-27.

- KIENBAUM, P. et al. S(+)-Ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. **Anesthesiology**, v. 94, n. 2, p. 252-258, Feb. 2001.
- KOHR, R.; DURIEUX, M. Ketamine: teaching a new drug old tricks. **Anesth. Analg.**, v. 87, n. 5, p. 1186-1193, 1998. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/87/5/1186>> Acesso em: 15 abr. 2007.
- KUDOH, A. et al. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. **Anesth. Analg.**, v. 95, n. 1, p. 114-118, 2002.
- LAFER, B., VALLADA FILHO, H. P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 12-17, maio 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500004> Acesso em: 15 abr. 2007.
- LAHTINEN, P. et al. S(+)-Ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery. **Anesth. Analg.**, v. 99, n. 5, p. 1295-1301, 2004. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/99/5/1295>> Acesso em: 15 abr. 2007.
- LANKENAU, S. E.; CLATTS, M. C. Ketamine injection among high risk youth: preliminary findings from New York City. **J. Drug Issues**, v. 32, n. 3, p. 893-905, 2002.
- LIU, H-T. et al. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: part I. **Anesth. Analg.**, v. 92, p. 1173-1181, 2001. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/92/5/1173?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&author1=Liu+&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>> Acesso em: 15 abr. 2007.
- LOURES, M. C.; GOMES, L. Prevalência de depressão entre os alunos da Universidade aberta à Terceira Idade, Universidade de Goiás, no início e no término do seu curso. In: FALEIROS, V. P.; LOUREIRO, A. M. L. (Ed.). **Desafios do envelhecimento: vez, sentido e voz**. Brasília: Editora Universo, 2006. p. 139-158.
- LUFT, A.; MENDES, F. F. S-cetamina em baixas doses: atualização. **Ver Brás. Anestesiol.**, v. 55, n. 4, jul. 2005.
- MARTIN, L. L.; BOUCHAL, R. L.; SMITH, D. J. Ketamine inhibits serotonin uptake in vivo. **Neuropharmacology**, v. 21, n.2, p.113-118, Feb. 1982.
- MOLOJAVYI, A. et al. Effects of ketamine and its isomers on ischemic preconditioning in the isolated rat heart. **Anesthesiology**, v. 94, n. 4, p. 623-629, Apr. 2001.

MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY M. J. Non volatile anesthetic agents. In: Morgan, G. E.; Mikhail, M. S.; Murray, M. J. (Ed.). **Clinical Anesthesiology**. New York: McGraw-Hill; 2006. p.179-204.

MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY, M. J. Anesthesia for patients with neurologic and psychiatric diseases. In: MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY, M. J. (Ed.). **Clinical Anesthesiology**. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 647-661.

MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY, M. J. Geriatric anesthesia. In: MORGAN, G. E.; MIKHAIL, M. S.; MURRAY, M. J. (Ed.). **Clinical anesthesiology**. New York: McGraw-Hill, 2006. p.951-958.

MORLEY, J. E.; KRAENZLE, D. Causes of weight loss in a community nursing home. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 42, n. 6, p. 583-585.

MOYERS, J. R. Premedication. In: ROGERS, M. C. et al. (Ed.). **Principles and practice of anesthesiology**. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book; 1993. p. 37-58.

MULLENHEIM, J. et al. Late preconditioning is blocked by racemic ketamine, but not by S(+)-ketamine. **Anesth. Analg.**, v. 93, n. 3, p. 265-270, 2001. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/cgi/reprint/93/2/265>> Acesso em: 15 abr. 2007.

O'HARA, M. W.; KOHOUT. F. J.; WALLACE, R. B. Depression among the rural elderly: a study of prevalence and correlates. **J. Nerv. Ment. Dis.**, v. 173, n. 10, p. 582-589, Oct. 1985.

PETRIE, R. X.; REID, I. C.; STEWART, C. A. The N-methyl-D-aspartate receptor, synaptic plasticity and depressive disorder: a clinical review. **Pharmacol. Ther.**, v. 87, n. 1, p. 11-25, Jul. 2000.

PFENNINGER, E. G.; DURIEUX, M. E.; HIMMELSEHER, S. Cognitive Impairment after small-dose Ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in Human Volunteers. **Anesthesiology**, v. 96, n. 2, Feb. 2002.

RACLE, J. P. et al. Intraoperative sedation by midazolam during spinal anesthesia. A study of elderly women undergoing surgery of the hip and femur neck. **Cah. Anesthesiol.**, v. 36, n. 5, p. 341-347, Sep. 1988.

RAMOS, L. R. Epidemiologia do Envelhecimento. In: FREITAS, E. V. et al. (Ed.). **Tratado de geriatria e gerontologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p. 72-78.

RAMSAY, M. et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolene. **Br. Med. J.**, v. 2, p. 656-659, Jun. 1974.

REICH, D. L.; SILVAY, G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. **Can. J. Anaesth.**, v. 36, p. 186-197, 1989.

RODRIGUES, N. A.; RAUTH, J. Os desafios do envelhecimento no Brasil. In: FREITAS, E. V. et al. (Ed.). **Tratado de geriatria e gerontologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002. p.106-110.

RUSSO, V. F. T.; RUSSO, E. M. de S. **Process of obtainment of racemic cetamine enantiomers**. U.S. Patent 6743949, 10 Dec. 2002, 01 June 2004.

SCHIDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **Am. J. Psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509-520, 1965.

SKOLNICK, P. et al. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. **Pharmacopsychiatry**, v. 29, n. 1, p. 23-26, Jan. 1996.

SMALL, G. W. et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders: consensus statement of the American Geriatric Society. **JAMA**, v. 278, n.16, p. 1363-1371, 1997.

STOELTING, R. K., DIERDORF, S. F. Psychiatric illness and substance abuse. In: STOELTING, R. K., DIERDORF, S. F (Ed.) **Anesthesia and Co-existing diseases**. New York: Churchill Livingstone, 1993. p. 517-538.

STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. Benzodiazepines. In: STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. **Pharmacology and physiology in anesthetic practice**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. p.140-154.

STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. Drugs used for psychopharmacological therapy. In: STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. **Pharmacology and physiology in anesthetic practice**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. p. 398-419.

STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. Nonbarbiturate intravenous anesthetic drugs. In: STOELTING, R. K.; HILLIER, S. C. (Ed.). **Pharmacology and physiology in anesthetic practice**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. p. 167-174.

STOPPE, A; SEGAL A. **Depressão**: atualização em neuropsiquiatria. São Paulo: Editorial Lemos, 1998.

THOMPSON, M. P.; MORRIS, L. K. Unexplained weight loss in the ambulatory elderly. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 39, n. 5, p. 497-500, May 1991.

TSUI, B. C. H.; WAGNER, A.; FINUCANE, B. Regional anesthesia in the elderly: a clinical guide. **Drugs and Aging**, v. 21, n. 14, p. 895-910, 2004.

UGARRIZA, D. N. Elderly woman`s explanation of depression. **J. Gerontol. Nurs.**, v. 28, n. 5, p. 22-29, maio 2002.

WAGNER, L. E. et al. Ketamine blockade of voltage-gated sodium channels: evidence for a shared receptor site with local anesthetics. **Anesthesiology**. v. 95, n. 6, p. 1406-1413, 2001.

WOLF , M. S.; GAZMARIAN, J. A.; BAKER, D. W. Health literacy and functional health status among older adults. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, n. 17, p. 1946-1952, Sep. 2005.

ZARATE, C. A. et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 856-864, Aug. 2006.

ZICKMANN, B.; KLING, D.; QUIS, S. S(+)-Ketamine versus Ketamine racemic mixture: hemodynamic studies. **Anaesthesiol. Intensive Med.**, v. 35, n. 5, p. 333-339, May, 2000.

ANEXOS (1)

ANEXO A - TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

296.xx Transtornos depressivos maior

.2x episódio único ^{a,b,c,d,e,f}

.3x recorrente ^{a,b,c,d,e,f,g,h}

300.4 Transtorno Distímico

Especificar se : início precoce/tardio

Especificar se: com aspectos atípicos

311 Transtorno Depressivo SOE (sem outra especificação)

Codificar:

1 = leve

2 = moderado

3 = grave sem aspectos psicóticos

4 = grave, com aspectos psicóticos

5 = em remissão parcial

6 = em remissão completa

0 = inespecificado.

Especificadores de transtornos do humor:

(episódio atual ou o mais recente)

^aEspecificadores de gravidade/Psicóticos/Em remissão

^bCrônicos

^cCom aspectos catatônicos

^dCom aspectos melancólicos

^eCom aspectos atípicos

^fCom início no pós-parto

^gcom ou sem remissão completa entre os episódios

^hcom padrão sazonal

ⁱcom ciclagem rápida

Fonte: American Psychiatric Association (1994).

ANEXO B - MEDICAÇÕES QUE PODEM CAUSAR DEPRESSÃO

FÁRMACOS CARDIO VASCULARES clonidina digitálicos guanetidina hidralazina metildopa procainamida propranolol reserpina	ANTI PARKINSÓNICOS amantadina bromocriptina levodopa ANTIPSICÓTICOS flufenazina haloperidol	ANTIBIÓTICOS ampicilina cicloserina dapsona etambutol griseofulvina isoniazida ac nalidíxico nitrofurantoína	ESTIMULANTES anfetaminas cafeína cocaína metilfenidate HORMÔNIOS adrenocorticóides anabolizantes esteróides
tiazidas CITOSTÁTICOS OUTROS colina cimetidina dissulfiram lecitina metisergide fenilefrina fisostigmina ranitidina metoclopramida	SEDATIVOS ANSIOLÍTICOS barbitúricos benzodiazepinas hidrato de cloral etanol	Penicilina G procaína estreptomicina sulfonamidas tetraciclina metronidazol ANTI-INFLAMATÓRIOS AINEs	glucocorticóides contraceptivos orais

Fonte: Birrer e Vemuri (2004).

ANEXO C - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS Á DEPRESSÃO

D. NEUROLÓGICAS	AVC, AIT, demência, Parkinson, arteriosclerose cerebral, tumores cerebrais (benignos ou malignos) Arterite temporal, epilepsia do lobo temporal
CARDIOVASCULARES	.ICC, angina, IAM
ALTERAÇÕES METABÓLICAS	.Desquilíbrios hidroeletrólíticos (hipoglicémia, hipernatrémia, Hipercalcémia, hipo e hipercaliémia)
ENDOCRINOPATIAS	Diabetes; Addison, Cushing Hipo e hipertiroidismo: Hipoparatiroidismo
INFECÇÕES	Influenza; Pneumonia viral Sífilis; AIDS
GASTROINTESTINAIS	Hepatite; câncer (s/t pâncreas)
OUTRAS	Artrite reumatóide; porfíria Incontinência urinária, anemia (?)

Fonte: Birrer e Vemurri (2004); Gordilho (2002), com adaptações do autor.

ANEXO D - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE DEPRESSÃO E DEMÊNCIA

CARACTERÍSTICAS	DEPRESSÃO	DEMÊNCIA
Início	relativamente rápido, associado a alterações do humor	insidioso, indeterminado
Duração dos sintomas	habitualmente menos longo	habitualmente longo
Orientação .Comportamento .Humor, afeto	intacta as queixas são + amplas do que os testes mostram; variação diurna depressão/ ansiedade	comprometida .inconsistente; .flutuante
Alterações cognitivas	inconsistente; flutuante	consistente; estável ou piorando.
Déficits neurológicos	ausentes	presentes com frequência (agnosia, disfasia, apraxia)
Incapacidades	exacerbados pelo paciente	encobertas
Sintomas depressivos	presentes	presentes
Alterações da memória	capacidade de concentração baixa; falha em recordar eventos recentes ou passados, após início de humor depressivo	não recorda eventos recentes, não se apercebe das falhas de memória e estas ocorrem antes do início do humor depressivo
História psiquiátrica	antecedentes depressivos frequentes	não
Respostas às perguntas	respostas do tipo “não sei”	tenta responder
Performance	não se esforça, mas angustia-se muito com as falhas	esforça-se muito, mas não fica abalado com as falhas
Associações	alterações do apetite e do sono; idéias suicidas	hostilidade, insociabilidade, falta de cooperação, instabilidade emocional, diminuição do estado de alerta, confusão, desorientação.

Fonte: Birrer e Vemuri (2004).

ANEXO E - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRANSTORNOS DISTÍMICOS

A. Humor deprimido na maior parte do dia, na maioria dos dias, indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros, por pelo menos dois anos.

B. Presença, enquanto deprimido, de duas ou mais das seguintes características:

- (1) apetite diminuído ou hiperfagia
- (2) insônia ou hipersonia
- (3) baixa energia ou fadiga
- (4) baixa auto-estima
- (5) fraca concentração ou dificuldade para tomar decisões

C. Durante o período de 2 anos de perturbação, jamais a pessoa esteve sem os sintomas dos Critérios A ou B, por mais de dois meses a cada vez.

D. Ausência de episódio depressivo maior durante os primeiros 2 anos de perturbação; isto é, a perturbação não é melhor explicada por um Transtorno Depressivo Maior crônico ou Transtorno Depressivo Maior, em remissão parcial.

Obs: pode ter ocorrido um Episódio Depressivo Maior anterior, desde que tenha havido remissão completa (ausência de sinais ou sintomas significativos, por 2 meses), antes do desenvolvimento do Transtorno Distímico. Além disso, após os 2 anos iniciais de Transtorno Distímico, pode haver episódios sobrepostos de Transtorno Depressivo Maior e, neste caso, ambos os diagnósticos podem ser dados, quando são satisfeitos os critérios para um Episódio Depressivo Maior.

E. Jamais houve um episódio Maníaco, um Episódio Misto ou um Episódio Hipomaníaco e jamais foram satisfeitos os critérios para Transtorno Ciclotímico.

F. A perturbação não ocorre exclusivamente durante um Transtorno Psicótico crônico, como Esquizofrenia ou Transtorno Delirante.

G. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, droga de abuso, medicamentos) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo)

H. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Especificar se:

Início Precoce: se ocorreu antes dos 21 anos

Início tardio: se ocorreu aos 21 anos ou mais

Especificar se (para 2 anos de Transtorno Distímico mais recente):

Com características atípicas

Fonte: Kaplan; Sadock e Grebb (1994).

ANEXO F - INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAO)

IMAOs	CUSTO mínimo/MÊS	EFEITOS COLATERAIS	INTERAÇÕES UTILIZAÇÃO NO IDOSO
1-Fenelzina	(1)	Hipotensão ortostática	- c/ IMAOs*, petidina* vasoconstritores*, narcóticos* e descongestionantes nasais* - de 2ª linha no idoso
2-Tranilcipromina (Parnade ^R)	18,64 – 20 cp 27,96 reais/mês (USD =11,65) ^a	Hipotensão ortostática	- idênticos ao anterior
3-moclobemida (Auroxid ^R)	63,33 – 30 cp, 150 mg. 63,33 reais/mês (USD = 26,4) ^a		- idênticos ao anterior

(1) pouco utilizado no Brasil.

*pode causar interação potencialmente fatal.

^a taxa de câmbio de 2/6/06.

Fonte: Birrer e Vemuri (2004).

ANEXO G - ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

ADTs	CUSTO mínimo/MÊS	EFEITOS COLATERAIS	UTILIZAÇÃO NO IDOSO
amitriptilina	8,56 reais, 20cp 12,86 reais/mês (USD = 5,4) ^a	Ganho de peso, sedação, boca seca, obstipação, visão embaçada, hipotensão, confusão mental.	Efeitos anticolinérgicos muito marcados. Contra-indicada
Desipramina e nortriptilina	nortrip.: 20,30 reais, 20cp 30,45 reais/mês (USD = 12,7) ^a	Idênticos ao fármaco anterior, mas menos marcados.	De segunda escolha
imipramina	6,69 reais, 20 cp 10,04 reais/mês (USD = 4,2) ^a	Idênticos á amitriptilina	Contra-indicada

*pode causar interação potencialmente fatal.

^a taxa de câmbio de 2/6/06

Fonte: Birrer e Vemuri (2004); Cefalu (2004), com adaptações do autor.

ANEXO H - INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)

ISRS	CUSTO mínimo/MÊS	EFEITOS COLATERAIS	UTILIZAÇÃO NO IDOSO
Fluoxetina	67 reais, 20 cp 100,96 R/mês (Usd 41,9) ^a	Sintomas gastrointestinais, perda de peso, ansiedade, insônia.	duração longa: 2 ^a escolha
Paroxetina	68 reais, 30 cp 68 R/mês (Usd 28,3) ^a	Sintomas gastrointestinais, ansiedade, insônia, fadiga.	Ef anti-colinérgicos: 2 ^a escolha
Sertralina	50,60 reais, 30 cp 50,60 reais/mês (Usd 21,08) ^a	Sintomas gastrointestinais, disfunção sexual, ganho de peso, cefaleias.	Curta duração: boa escolha no idoso
Citalopram	56,12, 28 cp 59,92 /mês (Usd 24,96) ^a	Sintomas gastrointestinais, ansiedade, sonolência disfunção sexual.	curta duração: preferencial no idoso
Escitalopram	73,26, 30 cp 73,26 /mês (Usd 30,5) ^a	As mesmas que o anterior.	curta duração: preferencial no idoso

^a taxa de câmbio de 2/6/06

Fonte: Birrer e Vemuri (2004) e Cefalu (2004), com adaptações do autor.

ANEXO I - MEIA VIDA DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)

FÁRMACO	T1/2 (meia-vida)	METABOLITO ATIVO
Fluoxetina (Prozac ^R , Eufor ^R)	2 a 4 sem	Norfluoxetina
Sertralina (Zoloft ^R Tolrest ^R Sercerim ^R)	1 dia	Desimetilsertalina
Paroxetina (Aropax ^R)	1 dia	-----
Citalopram (Cipramil ^R)	35 horas	Dismetil/didesmetilcitalopram
Fluvoxamina (Luvox ^R)	15 a 16 horas	-----

Fonte: Gordilho (2002).

ANEXO J - INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO/ANTAGONISTAS DA SEROTONINA 2 + ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS

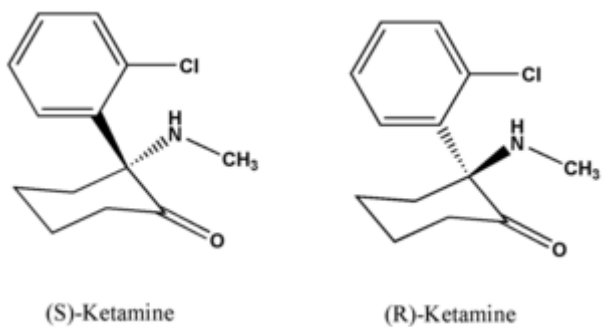
IRAS e OUTROS FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS	CUSTO mínimo/MÊS	EFEITOS COLATERAIS	CUIDADOS NO IDOSO
Trazodona (Donaren ^R)	32,49, 60 cp 16,24R/mês (Usd 6,8)	Sedação, hipotensão ortostática, priapismo	Fraco; para tratamento da insônia
Nefazodona (Serzone ^R)	32,79, 14 cp 70, 26 R/mês (Usd 29,8)	As mesmas que a venlafaxina	cuidado nos pacientes com doença hepática
Mirtazapina	162,79, 28 cp 174,04 R/mês (Usd 72,52)	Sedação, aumento do apetite, obstipação e astenia	para complemento de terapia com outros ADs
venlafaxina	41,91, 14 cp, 75 mg 89,80 R/mês (Usd 37,42)	Ansiedade, disfunção sexual, aumento da pressão arterial, sedação leve, sintomas visuais.	bom para iniciar como monoterapia
bupropiona	53,04, 30 cp 53,04R/mês (Usd 22,1)	Limiar baixo para convulsão	para complemento de terapia com outros ADs

Fonte: Birrer e Vemuri (2004) e Cefalu (2004), com adaptações do autor.

ANEXO L - FATORES ASSOCIADOS Á ADESÃO Á TERAPÊUTICA

AUMENTAM	DIMINUEM
Como o paciente vê a doença	complexidade da posologia
Estabilidade familiar	abuso de álcool ou drogas
Estratégia de adesão ao tratamento	efeitos colaterais dos fármacos
Influência da família	isolamento social
Nível de supervisão	duração da terapia
Satisfação do paciente	doença assintomática

Fonte: Blackwell (1999).

ANEXO M - FÓRMULA ESTRUTURAL DOS DOIS ISÔMEROS DA CETAMINA

Fonte: Kohrs e Durieux (1998).

ANEXO N - PATENTE DA S-CETAMINA NOS EUA

United
States
Patent
6743949

PROCESS OF OBTAINMENT OF RACEMIC
CETAMINE ENANTIOMERS; PROCESS OF
OBTAINMENT OF PHARMACEUTICALLY
ACCEPTABLE SALTS FROM RACEMIC
CETAMINE ENANTIOMES AND USE OF
PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS
OBTAINED BY MEANS OF SAID MENTIONED
PROCESS

US Patent Issued on June 1, 2004

Inventor(s)

Valter Freire Torres Russo
Elisa Mannocho de Souza Russo

Assignee

Cristalia Produtos Quimicos e
Farmaceuticos Ltda.

Application

No. 297815 filed on 2002-12-
10

Current US Class

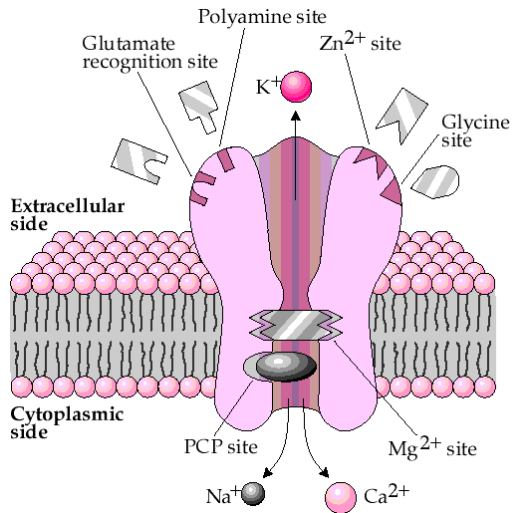
564/438,

Attorney, Agent or Firm

The present invention describes a new process for obtainment of the cetamine enantiomers, from the racemic cetamine resolution with the aid of an agent of chiral resolution, which provides the selective crystallization of its enantiomers. The resolution agent is employed in special concentration conditions, which provides stability, reproducibility and high enantiomeric purity to the precipitated diastereomer salt, making feasible the industrial production of the S-cetamine and its pharmaceutically acceptable salts.

Fonte: Russo e Russo (2004).

ANEXO O - FÓRMULA ESTRUTURAL DOS DOIS ISÔMEROS DA CETAMINA



Desenho esquemático da estrutura molecular do complexo canal/receptor do glutamato. O receptor consiste em cinco sub-unidades que circundam um canal iônico, de localização central e que é permeável ao Ca, K e Na. O agonista glutamato e o co-agonista obrigatório glicina têm locais de fixação específicos. No interior do canal iônico localizam-se os locais de fixação da cetamina e do Mg, que produzem um bloqueio não competitivo do receptor NMDA.

Fonte: Kohrs e Durieux (1998).

II. 6 - REFERÊNCIAS

De acordo com as normas da RBA (Revista Brasileira de Anestesiologia)

01. Gazalle FK, Hallal PC, Lima MS - Depressão na população idosa: os médicos estão investigando? Rev Bras Psiquiatr, 2004; 26:365-371.
02. Gordilho A - Depressão, Ansiedade, Outros distúrbios Afetivos e Suicídio. Em: Freitas EV, Py L, Néri AL et al - Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2002;204-215.
03. O Hara MW, Kohout FJ, Wallace RB - Depression among the rural elderly. A study of prevalence and correlates. J Nerv Ment Dis, 1985;173(10):582-589.
04. Goldberg EL, Natta P, Comstock GW - Depressive symptoms, social networks and social support of elderly women. Am J Epidemiol, 1985;121(3):448-56.
05. Cairney J, Krause N - The social distribution of psychological distress and depression in older adults. J Aging Health, 2005;17(6):807-35.
06. Birrer RB, Vemuri SP - Depression in late life: A diagnostic and therapeutic challenge. American Family Physicians Web site, 2004 [cited 2006 March];69:2375-82. Em: <http://www.aafp.org/afp>
07. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ - Anesthesia for patients with neurologic and psychiatric diseases, em: Morgan GE, Mikhail MS. Murray MJ - Clinical Anesthesiology. New York, McGraw-Hill, 2006;647-661.
08. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ et al - A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. Arch Gen Psychiatry, 2006;63:856-864.
09. Skolnick P, Layer RT, Popik P et al - Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. Pharmacopsychiatry, 1996;29(1):23-6.
10. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H et al - Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. Anesth Analg, 2002;95:114-8.
11. Berman RM, Cappiello A, Anand A et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry, 2000;47(4):351-354.
12. Kienbaum P, Heuter T, Paviacovic G - S(+)-Ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. Anesthesiology, 2001;94(2):252-258.
13. Luft A, Mendes F - S-cetamina em baixas doses: atualização. Rev Bras Anestesiol, 2005;55(4): 460-469.

14. Pfenninger E, Durieux M, Himmelseher S - Cognitive Impairment after small-dose Ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in Human Volunteers. *Anesthesiology*, 2002;96(2):357-366.
15. American Psychiatric Association - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4^a edição. Washington DC: Am Psychiatric Assoc, 1994;458-462.
16. Hamilton M - A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 1960;23:56-62.
17. Ramsay M, Savage T, Simpson B et al - Controlled sedation with alphaxalone-alphadolene. *Br Med J*, 1974;22:656-659.
18. Moberg P, Lazarus L, Mesholam R et al - Comparison of the Standard and Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale in Depressed Geriatric Inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2001;9:35-40.
19. Bijour P, Silver W, Gallagher J - Reliability of the Visual Analog Scale for Measurements of Acute Pain. *Acad Emerg Med*, 2001;8:1153-1157.
20. Entsuah A, Huang H, Thase M - Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorders administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J clin Psychiatry*, 2001;62:869-877.
21. Thase M, Haight B, Richard Net al - Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J. Clin Psychiatry*, 2005;66:974-981.
22. Kohrs R, Durieux M - Ketamine: Teaching a new drug old tricks. *Anesth Analg*, 1998;87:1186-1193.
23. Stoelting RK, Hillier SC - Nonbarbiturate Intravenous Anesthetic Drugs. Em: Stoelting RK, Hillier SC, *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; 167-174.
24. Cartwright P, Pingel S - Midazolam and diazepam in ketamine anaesthesia. *Anaesthesia*, 1984;39(5):439-442.
25. Reich D, Silvey G - Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*, 1989;36:186-197.
26. Zickmann B, Kling D, Quis S - S(+)-Ketamine versus Ketamine racemic mixture: hemodynamic studies. *Anaesthesiol Intensive med*, 2000;35(5): 333-9.
27. Knorring L - The experience of pain in depressed patients. *Neuropsychobiol* 1975;1:155-165.
28. Himmelseher S, Durieux M - Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology*, 2005;102(1):211-220.

II.7 – ANEXO 2

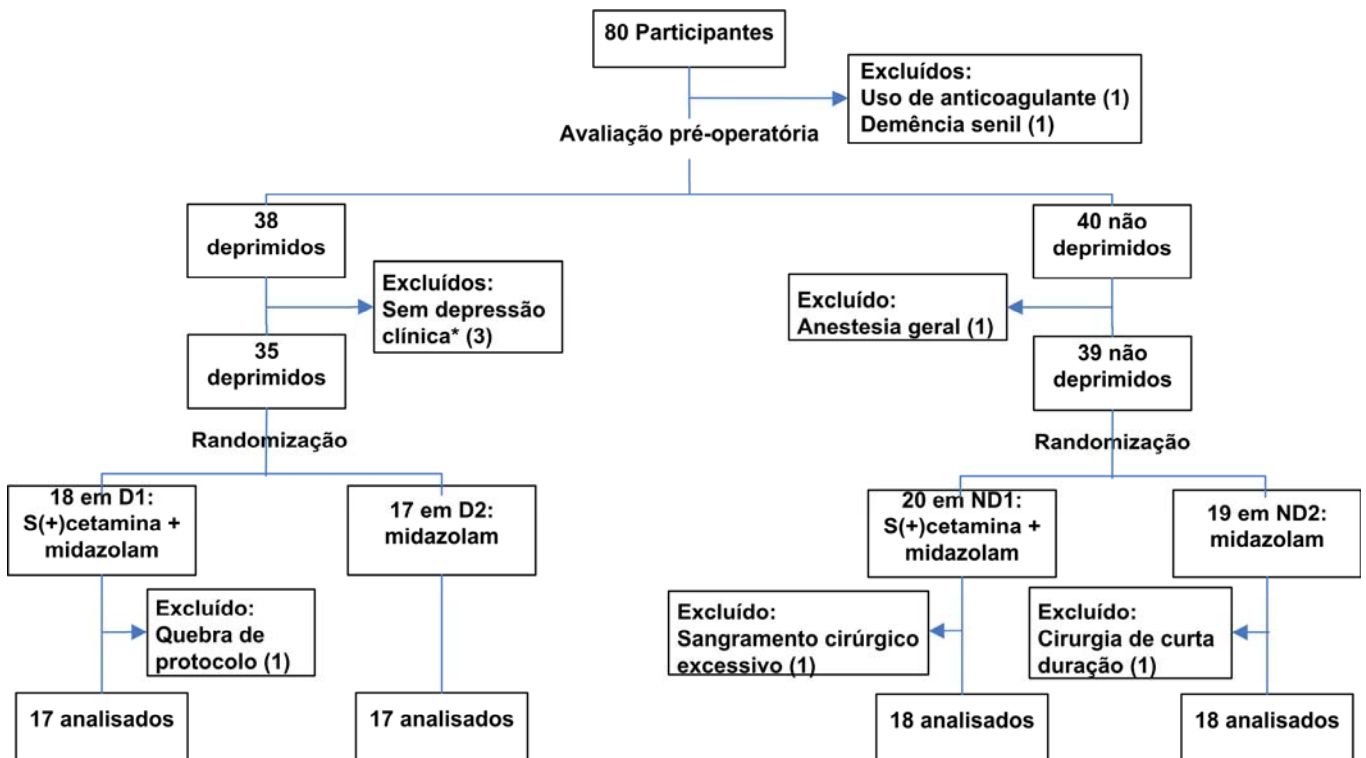


Figura 1 - Fluxograma: alocação, randomização e disposição dos pacientes
* pontuação inferior a 7 pontos.

TABELA I - CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Características gerais			Deprimidos		Não Deprimidos	
			Grupo D1 S-cetamina- midazolam	Grupo D2 midazolam	Grupo ND1 S-cetamina- midazolam	Grupo ND2 midazolam
Número de participantes			17	17	18	18
Idade (anos)*			68,1 ± 6,4	70,4 ± 6,3	67,3 ± 5,8	66,7 ± 3,9
Peso (kg)*			70,2 ± 10,9	69,2 ± 10,4	64,6 ± 13,8	66,6 ± 6,1
Altura (cm)*			166 ± 7	165 ± 6	164 ± 7	166 ± 6
Sexo masculino			15	14	15	18
Estado físico (ASA)	I		0	0	0	2
	II		9	11	13	10
	III		8	6	5	6
Escolaridade	analfabeto		7	4	4	6
	1 a 4 anos		2	7	5	8
	4 a 11 anos		5	4	6	4
	superior		3	2	3	0
Especialidade	urologia		14	13	14	17
	outras		3	4	4	1
Duração (min)			144,5 ± 73,1	161,9 ± 85,1	135,6 ± 57,9	155 ± 80,6
S-cetamina (mg/kg, em cada hora de cirurgia)			0,2 ± 0,1	0	0,3 ± 0,1	0
AD: uso irregular	amitriptilina		3	4	NA	NA
	ISRS/fluoxetina		5	6	NA	NA
AD: uso regular	amitriptilina		4	4	NA	NA
	ISRS/fluoxetina		5	3	NA	NA

Valores expressos em números absolutos de pacientes, exceto quando expressos em média e desvio padrão. *média ± DP. Predominância do sexo masculino e de cirurgia urológica. Restantes valores sem diferença estatística entre os grupos ($P > 0,05$). Teste de Kruskal-Wallis para o estado físico da ASA, avaliação da dor, duração da cirurgia, escolaridade. ASA: American Society of Anesthesiologists. AD: antidepressivos. ISRS: inibidores seletivos da recaptção da serotonina. NA: não se aplica

TABELA II - MÉDIA DA PONTUAÇÃO OBTIDA NA ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON, NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO

Pontuação da Escala de Hamilton	Deprimidos		Valor de P	Não deprimidos		Valor de P
	Grupo D1 S-cetamina e midazolam n = 17	Grupo D2 midazolam n = 17		entre Grupo ND1 S-cetamina e midazolam n = 18	entre Grupo ND2 midazolam n = 18	
Pré-operatório*	18,8 ± 6,3	17,0 ± 5,5	0,447	4,1 ± 1,5	3,8 ± 2,0	0,711
Pós-operatório*	12,7 ± 4,5	18,7 ± 5,8	0,004	3,9 ± 1,8	3,8 ± 2,4	0,873

* Média e desvio padrão

Diferença estatística significativa, no pré e pós-operatório, teste Mann-Whitney, entre os grupos D1 e D2. $P = 0,004$. Sem diferença estatística entre os grupos ND1 e ND2

n = número de pacientes.

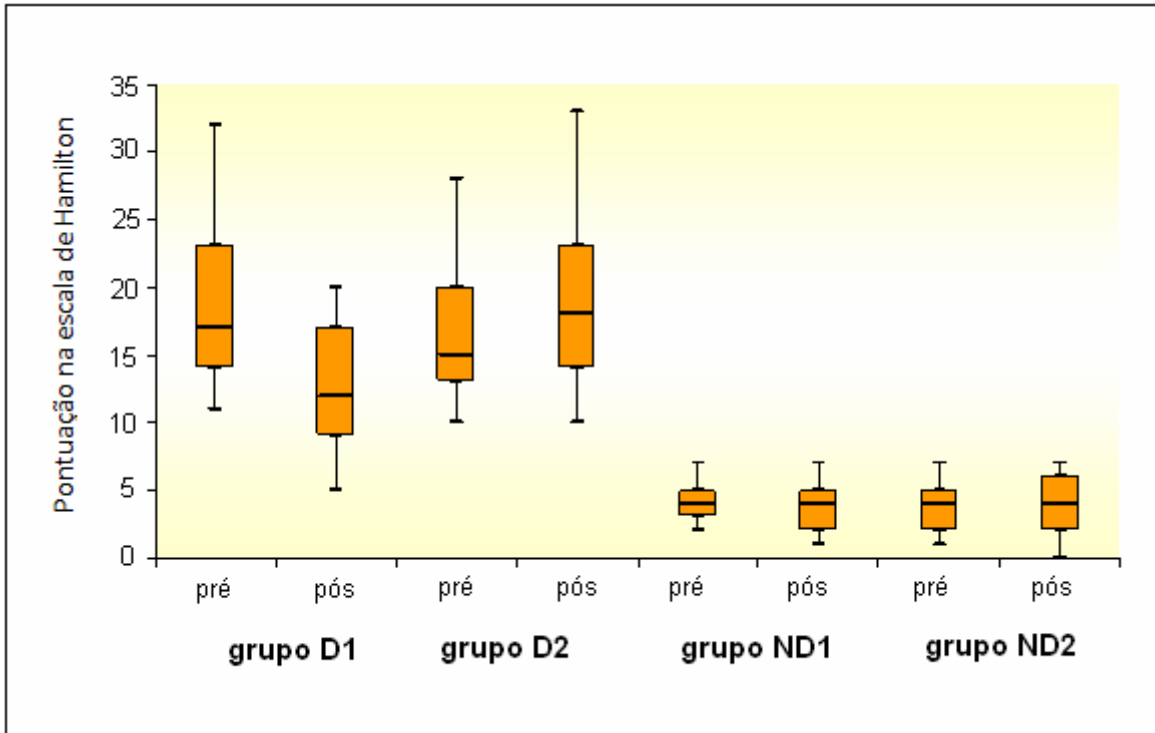


Figura 2 - Valores obtidos na Escala de Hamilton, no pré e pós-operatório.

O gráfico BoxPlot mostra com estão distribuídas as quatro amostras de pacientes: valor mínimo, 1º quartil, mediana, 3º quartil e valor máximo.

TABELA III – COMPARAÇÃO DOS EFEITOS SECUNDÁRIOS ENTRE OS GRUPOS QUE CONSUMIRAM S-CETAMINA E MIDAZOLAM E NOS GRUPOS QUE APENAS CONSUMIRAM MIDAZOLOLAM.

Efeitos secundários	Deprimidos		Não deprimidos		Valor de <i>P</i> entre os usuários de S-cetamina + midazolam e midazolam
	Grupo D ₁ S-cetamina + midazolam	Grupo D ₂ midazolam	Grupo ND ₁ S-cetamina+ midazolam	Grupo ND ₂ midazolam	
	n = 17	n = 17	n = 18	n = 18	
Náuseas	3	3	3	4	1,000
Vômitos	0	5	2	3	0,084
Sonhos bons	0	0	1	0	1,000
Sonhos ruins	1	0	1	0	0,493
Discurso desconexo	0	1	2	2	1,000
SpO ₂ < 90%	1	0	1	0	0,493
Diminuição PAS	9	10	9	11	0,631
Diminuição PAD	9	9	9	9	1,000
Aumento FC	0	2	0	0	0,493
Diminuição FC	4	4	5	9	0,440
Amnésia total*	13	9	18	12	0,013

Valores em números absolutos de pacientes. n = número de pacientes, por grupo.

SpO₂ = saturação periférica de oxigênio, medida pelo oxímetro de pulso. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca.

Sem diferença estatística entre os quatro grupos em relação aos 6 primeiros itens estudados, teste de Fisher, com $P > 0,05$. Sem diferença estatística entre os quatro grupos, teste de Kruskal-Wallis, $P > 0,05$, quanto às alterações hemodinâmicas.

*Diferença estatística, teste de Mann-Whitney, com $P = 0,013$.

TABELA IV - MÉDIA DA PONTUAÇÃO OBTIDA NA ESCALA VISUAL ANALÓGICA, 6 HORAS APÓS A CIRURGIA E NO 2º DIA DE PÓS-OPERATÓRIO

COMPARAÇÃO NO INTERIOR DOS GRUPOS DEPRIMIDOS E NÃO DEPRIMIDOS						
	Deprimidos		valor de P	não deprimidos		valor de P
	S-cetamina + midazolam	midazolam		S-cetamina + midazolam	midazolam	
	D1	D2		ND1	ND2	
6 horas	3,5 ± 1,4	4,3 ± 1,6	0,125	1,5 ± 1,4	2,4 ± 1,9	0,141
2º dia	2,2 ± 1,4	3,1 ± 1,5	0,109	0,8 ± 1,1	1,1 ± 1,3	0,557
COMPARAÇÃO ENTRE DEPRIMIDOS E NÃO DEPRIMIDOS						
	deprimidos		não deprimidos		valor de P	
6 horas	3,9 ± 1,5		1,9 ± 1,7		0,001	
2º dia	2,6 ± 1,5		0,9 ± 1,2		0,001	
COMPARAÇÃO ENTRE S-CETAMINA E MIDAZOLAM						
	S-cetamina		Midazolam		valor de P	
6 horas	2,5 ± 1,7		3,3 ± 2,0		0,068	
2º dia	1,5 ± 1,4		2,0 ± 1,7		0,210	

Diferença estatística significativa entre os grupos de pacientes deprimidos e não deprimidos, 6 horas após a cirurgia e no pós-operatório, teste de Mann-Whitney, $p < 0,001$. Sem diferença estatística entre os pacientes que fizeram uso da cetamina e midazolam e os que utilizaram somente o midazolam, teste de Mann-Whitney, $p = 0,068$.

III – ANEXO III

2 – Avaliação do bloqueio peridural

nível sensitivo: T

bloqueio motor:

necessidade de complementação com A geral? Sim (), Não ()

3 - Perdas sanguíneas intra-operatórias estimadas: ml

4 – Hidratação total: ml

5 – Duração do procedimento anestésico cirúrgico: cirurgia (); anestesia ()

6 – Avaliação da sedação (Escala de Ramsay)

() 1 – paciente ansioso, agitado ou ambos

() 2 – paciente cooperativo, orientado e tranqüilo

() 3 – responde somente quando solicitado

() 4 – sonolento, desperta facilmente a estímulo glabellar leve

() 5 – sonolento, responde lentamente a estímulo glabellar ou auditivo

() 6 – não responde

	30 min 1 hora	2 hora	3 hora
Grau de Ramsay			

7 – Avaliação de efeitos colaterais: alucinações

(a) sem sintomas

(b) esboça palavras incompreensíveis ocasionalmente

(c) apresenta-se com discurso incoerente, mas mantido

(d) apresenta-se agitado, com discurso incoerente, interferindo com o bom andamento da cirurgia

8 – Outros efeitos colaterais (marque a alínea correta)

() sialorreia () náuseas e vômitos () outros (descrever):

PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

Avaliação dos efeitos colaterais (marque a alínea correta, indicada acima)

. alucinações: 2 horas (); 6 horas (), no 1º dia de pós-operatório ()

outros efeitos (descrever, se houver, nos horários referidos acima): _____

Avaliação da dor (escala visual analógica da dor; 0 – sem dor, 10 – maior dor possível e imaginável)

- 2 horas após a cirurgia ()

- 6 horas após a cirurgia ()

- 1º dia de pós-operatório ()

Nota: avaliar o grau de alucinação e efeitos colaterais, ao mesmo tempo que avaliar a dor.

Escala de Hamilton: antes (); depois ()

III.2 – ESCALA DE HAMILTON COM GUIA DE ENTREVISTA ESTRUTURADA

Anexo 2

Guia da Entrevista Estruturada para Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton

Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale (Sigh-D)

Entrevistador:

A primeira questão para cada item deve ser feita exatamente como está escrita. Frequentemente essa pergunta irá extrair informações sobre a gravidade e a frequência de um sintoma, suficientes para se avaliar o item com segurança. Questões adicionais são fornecidas, todavia, caso seja necessário maior exploração ou clarificação de um sintoma. As questões especificadas devem ser usadas até haver informação suficiente para se avaliar o item com segurança. Em alguns casos, você pode ter de adicionar suas próprias perguntas para obter as informações necessárias.

Notas:

Período de tempo:

Embora as perguntas indiquem que as avaliações devem se basear nas condições do paciente na última semana, alguns investigadores podem desejar, como uma medida de mudança, basear suas avaliações nos últimos dois ou três dias; desse modo, as perguntas devem ser precedidas por "Nos últimos dois dias..."

Item perda de peso:

Recomenda-se que este item seja avaliado positivamente sempre que o paciente tenha perdido peso em relação ao seu peso habitual (i.e., antes do episódio depressivo atual), a não ser que ele tenha começado a readquirir o peso perdido. No entanto, uma vez que o paciente comece a ganhar peso, mesmo que ainda esteja abaixo de seu peso habitual, ele não deve ser avaliado positivamente nesse item.

Referente ao funcionamento habitual:

Muitas das perguntas da entrevista referem-se ao funcionamento habitual do paciente. Em alguns casos quando, por exemplo, o paciente apresenta distímia ou transtorno afetivo sazonal, o referencial deve ser a última vez em que esteve bem (ou seja, nem deprimido, nem eufórico) por pelo menos algumas semanas.

Guia da entrevista estruturada para a escala de avaliação de depressão de Hamilton

Nome do paciente: _____

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

Introdução:

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: Você tem trabalhado? Se não: Especifique por que não?

1. Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)? Todos os dias? O dia inteiro?

Você tem chorado?

Humor depressivo (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0- ausente

1- sentimentos relatados somente se perguntados

2- sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

3- comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro

4- o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal

Se pontuou de 1 a 4, pergunte: Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?

2. Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?

SE SIM: quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

Sentimentos de culpa:

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

2- idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado

3- paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa

4- ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. Nessa última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: o que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?

Suicídio:

0- ausente

1- acha que não vale a pena viver

2- deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si

3- idéias ou atitudes suicidas

4- tentativas de suicídio

4. Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir?
Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

Insônia inicial:

0- sem dificuldades para iniciar o sono

1- queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora

2- queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: você sai da cama? o que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

Insônia intermediária:

0- sem dificuldade

1- queixa de agitação e perturbação durante a noite

2- acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

6. A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acordava (ou seja, antes de ficar deprimido)?

Insônia tardia:

0- sem dificuldade

1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir

2- não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?

Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?

Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?

(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

Trabalho e atividades:

0- sem dificuldades

1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou

passatempos

2- perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)

3- diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria

4- parou de trabalhar devido á doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda

8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Retardo (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora):

0 pensamentos e fala normais

1 lentificação discreta á entrevista

2 lentificação óbvia durante á entrevista

3 entrevista difícil

4 estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

Agitação:

0 nenhuma

1 inquietação

2 mexe as mãos, cabelos etc.

3 movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista

4 retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes com as quais normalmente não se preocuparia? SE

SIM: Como com o quê, por exemplo?

Ansiedade psíquica:

0 sem dificuldade

1 tensão e irritabilidade subjetivas

2 preocupa-se com trivialidades

3 atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala

4 paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

Ansiedade - somática:

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarréias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar frequentemente

Sudorese

0 ausente

1 duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados

2 leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes

3 moderado: mais do que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal

4 grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)

Você tem tido que se força a comer?

As outras pessoas têm insistir para você comer?

Sintomas gastrointestinais – somáticos:

0 nenhum

1 perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência

2 dificuldade para comer se não insistirem

13. Como tem estado sua "energia" nesta última semana?

Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

Sintomas somáticos gerais:

0 nenhum

1 peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos. Perda de energia e fadigabilidade

2 qualquer sintoma bem caracterizado e nítido

14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?
 Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação á época em que você não estava deprimido)?
 Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

Sintomas Genitais – (como perda de libido, distúrbios menstruais):

- 0 ausentes
- 1 leves ou infreqüentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado
- 2 óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)
 Você se queixa muito de sintomas físicos?
 Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?
 SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que freqüência isso tem ocorrido?

Hipocondria:

- 0 ausente
- 1 auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2 preocupação com a saúde
- 3 queixas freqüentes, pedidos de ajuda etc.
- 4 delírios hipocondríacos

16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?
 SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?
 No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

Perda de Peso (desde o início da doença ou da última avaliação)

- 0 sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual
- 1 perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo
- 2 perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

17. Avaliação baseada na observação

Crítica (Conseqüência da doença):

0 reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

1 reconhece estar, mas atribui a causa á má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, á necessidade de descanso etc.

2 nega estar doente

Escore total HAM-D – 17 itens

18. Nesta última semana você se sentiu melhor ou pior em algum período específico do dia – manhã ou noite?

SE VARIAÇÃO: Quanto pior você se sente (de MANHÃ OU de NOITE)?

SE INDECISO: Um pouco pior ou muito pior?

Variação Diurna:

A. Anote se os sintomas são piores de manhã ou á noite. SE NÃO HOUVER variação diurna, marque nenhuma:

Sem variação ou não deprimido no momento

pior pela manhã

pior a tarde/á noite

B. Quando presente, anote a gravidade da variação:

0 nenhuma

1 leve

2 grave

Nota: Caso haja variação diurna, só a contagem referente á sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18 B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

19. Na última semana você teve subitamente a sensação de que tudo é irreal, ou que você está em um sonho, ou separado do contato com as outras pessoas de uma maneira estranha?

Alguma sensação de flutuação?

SE SIM: Quão ruim isso tem sido? Quantas vezes isso aconteceu nesta ; última semana?

Despersonalização e Desrealização (como sensação de irrealidade a idéias niilistas)

0- ausentes

1 leves

2 moderadas

3 graves

4 incapacitantes

20. Na última semana você sentiu que alguém tentou o prejudicar ou machucar?
SE NÃO: e sobre alguém falando de você pelas costas?
SE SIM: fale mais sobre isso

Sintomas Paranóides:

- 0 nenhum
- 1 desconfiado
- 2 idéias de referência
- 3 delírios de referência e perseguição

21. Na última semana, você teve fazer alguma coisa várias vezes? Houve algo que você teve de fazer e refazer várias vezes, como checar se as portas estavam fechadas?
SE SIM: você pode me dar um exemplo?
Você teve algum pensamento que não faz sentido para você, mas que fica voltando á sua cabeça sempre sem parar?
SE SIM: você pode me dar um exemplo?

Sintomas Obsessivos e Compulsivos:

- 0 nenhum
- 1 leves
- 2 graves

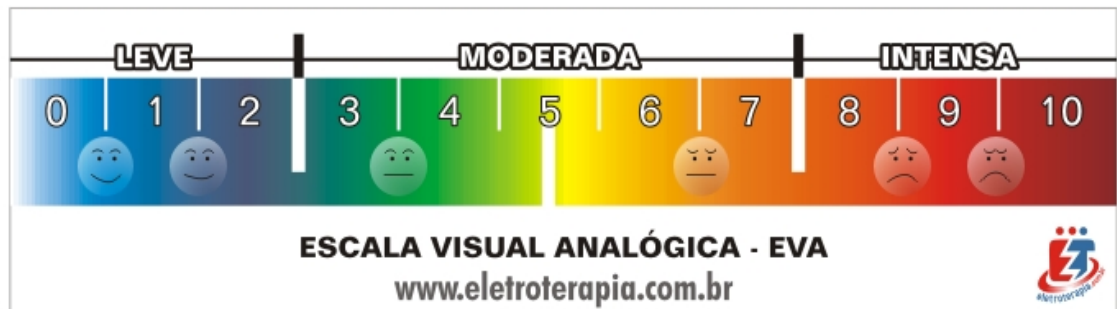
Escore total HAM-D – 21 itens

III.3 - QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR SIMPLIFICADO SOBRE SENSÇÃO SUBJETIVA DE BEM ESTAR

Como está o seu humor, o seu ânimo e a sua energia?:

- a) francamente melhor,depois da cirurgia
- b) igual, antes e depois da cirurgia
- c) pior depois da cirurgia

III.4 – ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR



III.5 - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA CIENTÍFICA

O respeito devido á dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência á participação na pesquisa.

Com base no acima referido elabora-se o referido documento:

Paciente: _____

RG: _____

Declaro, para os devidos efeitos, que a Dr^a Margarida Castanheira Rodrigues Brêtas Bastos, me explicou claramente

a) os objetivos, a justificativa e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa São objetivos da pesquisa a avaliação da Cetamina como sedativo intra-operatório, quanto aos efeitos colaterais e sobre a depressão no idoso, baseado na hipótese de poder ser útil diminuindo a sintomatologia depressiva, que tem grande prevalência no idoso. Foi explicado que serão formados grupos de pacientes, Gr D1, que fará uso da cetamina; Gr D2, que fará uso de midazolam e ainda o Gr ND1, de pacientes não deprimidos que fará uso de Cetamina e o Gr. ND2 que fará uso de midazolam. e que os pacientes responderão a um questionário antes e depois do ato anestésico-cirúrgico, destinado a quantificar o grau de depressão de cada um ou a considerá-lo não deprimido.

- b) o desconforto, possíveis riscos e os benefícios esperados: aumento eventual de náuseas e vômitos, sialorreia (salivação), possibilidade de alucinações de muito curta duração (caracterizadas por discurso desconexo e sonho durante o ato anestésico-cirúrgico, os quais o paciente não recordará no período pós-operatório) e ainda por eventual aumento discreto dos valores da pressão arterial.
- c) que existem outros métodos alternativos para produzir sedação intra-operatória, nomeadamente com midazolam endovenoso, que também será utilizado, conforme acima mencionado.
Que a cetamina, comercializada desde 1970 e a sua forma levógira, que existe no mercado desde 2005, são utilizadas rotineiramente em anestesiologia.
- d) Que o paciente será observado pela anestesiolegista na véspera da cirurgia, será acompanhado por ela durante todo o procedimento anestésico-cirúrgico e novamente observado no dia seguinte.
- e) Que o paciente terá a garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa, sobre a metodologia, informando-o da possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo
- f) Que o paciente tem o direito de se recusar a participar da pesquisa ou que poderá retirar o seu consentimento em qualquer momento do estudo, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado
- g) Que o paciente tem a garantia do sigilo que assegure a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa;
- h) Que a pesquisa não envolve qualquer ônus para o paciente
- i) Que o paciente deprimido sem tratamento adequado será posteriormente encaminhado ao especialista (psiquiatra).

Autorizo a Dra Margarida C. R. Brêtas Bastos a me incluir neste protocolo de pesquisa

Paciente ou responsável: _____

Testemunha _____

Certifico que expliquei todo o protocolo de pesquisa, os benefícios, alternativas e riscos, que respondi satisfatoriamente a todas as perguntas do paciente e acredito que este (ou o responsável) compreendeu tudo o que lhe foi explicado.

Anestesiologista _____

Data: _____ Local _____

—