Psiquiatria Clínica, 22, (3), pp. 259-265, 2001

Estudo clínico, multicêntrico, aberto, comparativo, sobre a eficácia e a segurança da sertralina *vs* clomipramina, no tratamento de doentes com depressão moderada a grave

POR
ADRIANO VAZ SERRA(1), HORÁCIO FIRMINO(2), AFONSO DE ALBUQUERQUE(3), LUÍS FERREIRA(4), PAES DE SOUSA(5), C. ROLDÃO VIEIRA(6), MARIA LUÍSA FIGUEIRA(7)

Resumo

Estudo aberto, multicêntrico, comparativo, sobre a eficácia e segurança da sertralina vs clomipramina no tratamento da depressão. Foram incluídos 119 doentes ambulatórios, 58 no grupo da sertralina e 61 no da clomipramina, com diagnóstico, segundo os critérios do DSM III-R, de Depressão Major, moderada a grave, e cujos valores nas escalas de avaliação da depressão de Hamilton D e de Beck, fossem respectivamente iguais ou superiores a 18 e 12. A duração do estudo foi de 8 semanas com 4 avaliações. Os doentes do grupo sertralina foram medicados com 50 mgs podendo a dose ser aumentada para 100 mgs, em função de resposta terapêutica, enquanto que os doentes do grupo da clomipramina iniciavam um curto período com 50 mgs sendo a posologia progressivamente aumentada, de acordo com a resposta terapêutica, até aos 150 mgs.A eficácia observada na evolução comparativa das escalas, foi significativa, para ambos os fármacos, desde a 2ª semana de tratamento contudo no final da terapêutica verificaram-se diferenças estatisticamente significativas no grupo da sertralina nas escalas de HAM – D, CGI-S e CGI-I. Os doentes medicados com clomipramina apresentaram uma maior frequência de efeitos adversos. Abandonaram o estudo devido a efeitos adversos 11 doentes do grupo da clomipramina e 4 do grupo da sertralina. Observou-se uma melhor tolerância nos doentes medicados com sertralina. Na apreciação global dos resultados, conclui-se que os doentes medicados com sertralina obtiveram melhores resultados nos parâmetros de eficácia e tolerabilidade.

Summary

A multicenter, open, comparative study on the eficacy and safety of Sertraline vs Clomipramine in the treatment of depression. Patients with a diagnostic of moderate to severe Major Depression, evaluated by the DSM III-R criterion and in which the evaluation should meet the Hamilton D and Beck scale values of depression being respectively ≥ to 18 and 12. Therefore were included 119 patients under ambulatory treatment, 58 in the Sertraline group and 61 in the Clomipramine group. The total duration of the treatment during the period of the study was of 8 weeks with 4 evaluations. In the Sertraline group, patients received 50 mg of sertraline being the

(1) Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Director da Clínica Psiquiátrica dos H.U.C.
(2) Assistente Graduado da Clínica Psiquiátrica dos H.U.C.
(3) Director de Serviço de Psicoterapia Comportamental do H Júlio de Matos
(4) Director de Serviço do H. Magalhães de Lemos
(5) Director de Serviço do H.S. Maria
(6) Assistente Graduado do Hospital de Stª Maria
(7) Professora Associada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

dose increased to 100 mg, depending on the therapeutic response, and that of clopramine started a short period with 50 mg being the posology continuous increased to 150 mg,. The efficacy observed under the evaluation of the comparative scales was significant to both drugs from week 2 of treatment, neverthless at the final of the study were observed in the sertraline group statistically significant differences in the HAM – D, CGI and CGI – I scales. The patients treated with Clopramine showed a higher frequency of adverse events.Due to adverse events, 11 patients of Clopramine group withdraw from the study and 4 of the Sertraline group.A better tolerance was observed in the sertraline group. Global analysis of the results led to the conclusion that in the Sertraline group the patients attained bette results in the parameters of efficacy and tolerability.

Introdução

Um número significativo de pessoas vivência estados depressivos ao longo da vida, constituindo estes, pelas implicações individuais, familiares e sócio-económicas que provocam, um dos principais quadros psiquiátricos em que é necessário intervir.

Durante cerca de 30 anos o tratamento da depressão esteve praticamente dependente do uso de anti-depressivos tricíclicos que, embora com um bom nível de eficácia, apresentavam contudo um conjunto significativo de efeitos secundários desagradáveis.

Na década de 80 o aparecimento dos Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (SSRI) trouxe uma nova esperança para os doentes depressivos pois para além de apresentarem níveis de eficácia comparáveis aos anti-depressivos tricíclicos são desprovidos da maioria dos seus efeitos secundários.

A sertralina é um SSRI com uma semi-vida de cerca de 25 horas, com um metabolito praticamente inactivo, *in vivo*, a N-desmetil-sertralina.

O propósito do presente estudo foi de avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança desta nova molécula, comparando-a com um dos medicamentos padrão (clomipramina) no tratamento da depressão major.

Material e Métodos

Desenho do Estudo

Estudo nacional, multicêntrico aberto, randomizado, comparativo, entre sertralina e clomipramina sobre a eficácia, tolerância e segurança no tratamento da depressão moderada a grave.Colaboraram na sua realização 6 centros, após prévia aprovação do protocolo pelas respectivas comissões de ética e administrações hospitalares.

A duração total do tratamento, neste estudo foi de 8 semanas.

Os doentes foram recrutados aleatoriamente para receberem sertralina ou clomipramina de acordo com um código de randomização previamente fornecido a cada centro, na proporção de 1:1.

Estava estabelecido um período de *washout* de 5 semanas relativamente a doentes anteriormente tratados com outros SSRI's e de 3 semanas para doentes tratados com IMAO ou outros anti depressivos.

Os doentes foram avaliados no início do estudo (dia 0) e durante o estudo nos dias 14, 28 e 56. Para despiste das condições de inclusão, bem como para controle de dados de segurança, foram realizados exames complementares de diagnóstico no início e fim do estudo. A avaliação laboratorial constou de hemograma, provas de função hepática, renal, glicémia e urina II e de ECG. Em todas as visitas foram efectuadas medições da tensão arterial, frequência cardíaca e registo de peso.

Doentes

Critérios de Inclusão

- Adultos de ambos os sexos, em regime ambulatório, com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos que deram o seu consentimento informado.
- Diagnóstico de Depressão Major (moderada ou grave) pelos critérios do DSM –III R, cujos valores nas escalas de avaliação da depressão de Hamilton – D e de Beck fossem iguais ou superiores a 18 (para os primeiros 17 items) e 12, respectivamente.

Critérios de Exclusão

- Mulheres grávidas a amamentar ou em idade fértil que não usassem métodos contraceptivos eficazes.
- Doentes considerados em grave risco de suicídio.
- Doentes a tomar benzodiazepinas, senão estabilizados há pelo menos 1 mês, ou outra medicação psicotrópica, nomeadamente neurolépticos e/ou sais de lítio nas 2 ultimas

semanas.
- História de alcoolismo ou farmacodependência.
- História de esquizofrenia, anorexia ou bulimia nervosa, epilepsia ou doença orgânica cerebral.
- Doentes com prostatismo, ou glaucoma de ângulo estreito.
- Conhecimento de alergias aos fármacos do estudo.

Posologias

A dose inicial da sertalina foi de 50 mg/dia em toma única. Esta posologia, de acordo com a resposta terapêutica podia ser aumentada para 100 mg/dia depois do 15º dia.

Os doentes randomizados para clomipramina iniciaram o estudo com uma dose diária de 50mg, durante 4 dias aumentada para 75 mgs ate ao 14º dia, podendo a partir do 15º dia conforme a resposta terapêutica, ser aumentada para 150 mg/dia.

Avaliações

As variáveis indicadoras da eficácia foram: Pontuações totais na escala de depressão de Hamilton D, escala de auto-avaliação da depressão de Beck, escalas de impressão clínica global, Severidade (CGI-S) e Melhoria (CGI-I) no final de cada visita, bem como o número de abandonos por ineficácia terapêutica.

Em relação à tolerância utilizaram-se as seguintes variáveis indicadoras: frequência e severidade dos efeitos adversos, e número de abandonos devidos a efeito adversos.

No final do estudo foi efectuada uma avaliação final de eficácia e tolerância de acordo com a opinião do investigador.

A eficácia foi classificada utilizando uma escala de 4 pontos. A-Acentuada (grande melhoria, remissão completa ou quase completa de todos os sintomas) B-Moderada (melhoria significativa, remissão parcial dos sintomas) C - Mínima (ligeira melhoria, mas sem alterar o estado do doente) D - Sem alterações ou agravamento.

Baseada na ocorrência de efeitos adversos (EA) a tolerância foi classificada utilizando uma escala de 4 pontos: A-Excelente (nenhum efeito adverso); B-Boa (EA não interfere significativamente com o desempenho do doente); C-Moderada (EA interfere significativamente com o desempenho do doente); D-Má (EA de severidade superior ás vantagens terapêuticas.

Análise Estatística

A comparação do equilíbrio na distribuição dos grupos de tratamento foi feita com base nos critérios demográficos dos doentes e nos valores basais das escalas de eficácia, usando os testes qui-quadrado, t-de Student , o teste de Wilcoxon ou o teste de Mann-Whitney.

O qui-quadrado ou ρ teste exacto de Fisher foi utilizado para comparar perfis de efeitos adversos e taxas de abandonos devidos a ineficácia.

Foram consideradas com significado estatístico as diferenças nas variáveis em que o valor de p foi $<0,05$.

Os dados dos doentes que interromperam o estudo devido à falta de eficácia, acontecimentos adversos ou outras razões, foram incluídos nas análises apropriadas, com excepção dos doentes que violaram o protocolo.

Resultados

Doentes

Um total de 119 doentes entraram no estudo. Foram aleatóriamente distribuidos, 58 para o grupo da sertralina e 61 para o da clomipramina. Entre os dois grupos, não havia diferenças significativas, no que concerne a características demográficas, (idade, sexo, peso e altura) bem como antecedentes de episódios depressivos. (Tabela 1)

	Sertralina (n = 58)	**Clomipramina** (n = 61)
Idade	**40.7** (±12.4)	**41.7** (±13.9)
Peso	**64.8** (±13.0)	**67.7** (±13.0)
Altura	**161.4** (±7.2)	**163.6** (±6.9)
Sexo Masculino	**14** (24.1%)	**20** (32.8%)
Sexo Feminino	**44** (75.9)	**41** (67.2%)
C/ história Psiquiatrica	**42** (72.4%)	**38** (62.3%)
S/ história Psiquiatrica	**16** (27.6%)	**23** (37.7%)

Dados demográficos
Tabela 1

No grupo da sertralina completaram o estudo 49 doentes, e no da clomipramina 46 doentes. Houve 9 doentes do grupo da sertralina que abandonaram o estudo , 4 por efeitos adversos e 5 perderam-se para

follow-up. Nos doentes randomizados para clomipramina registaram-se 15 abandonos, 11 devido a efeitos adversos e 4 perderam-se para *follow-up*. A totalidade dos doentes envolvidos no estudo foi avaliada para efeitos de tolerância. A avaliação final, por parte dos investigadores foi efectuada nos doentes que terminaram o estudo.

No grupo da sertralina, 30 doentes terminaram o estudo medicados com 50 mg/dia e 19 com 100mgs/dia. No grupo da clomipramina 37 doentes terminaram o estudo medicados com 75 mgs/dia e 9 com 150mgs/dia.

Eficácia

Foram avaliados, para efeitos de eficácia, 49 doentes com sertralina e 47 com clomipramina (num doente deste grupo avaliou-se a eficácia não obstante ter sido considerado como abandono, por ineficácia terapêutica na visita 4). Comparando os valores obtidos nas escalas utilizadas, (Beck; Hamilton D; CGI –I e CGI –S) constatou-se que em ambos os grupos se verificaram melhorias clínicas com significado estatístico a partir da 2ª semana de terapêutica (dia 14), tendo-se mantido esta evolução até ao final do estudo. No final do estudo (dia 56), com excepção da escala de Beck, os doentes medicados com sertralina, comparativamente aos da clomipramina apresentaram melhorias clínicas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) nas escalas de Hamilton - D, CGI-I e CGI-S. (figs. 1, 2 e 3).

No final do estudo os doentes foram avaliados pelos investigadores, em relação à eficácia, segundo os

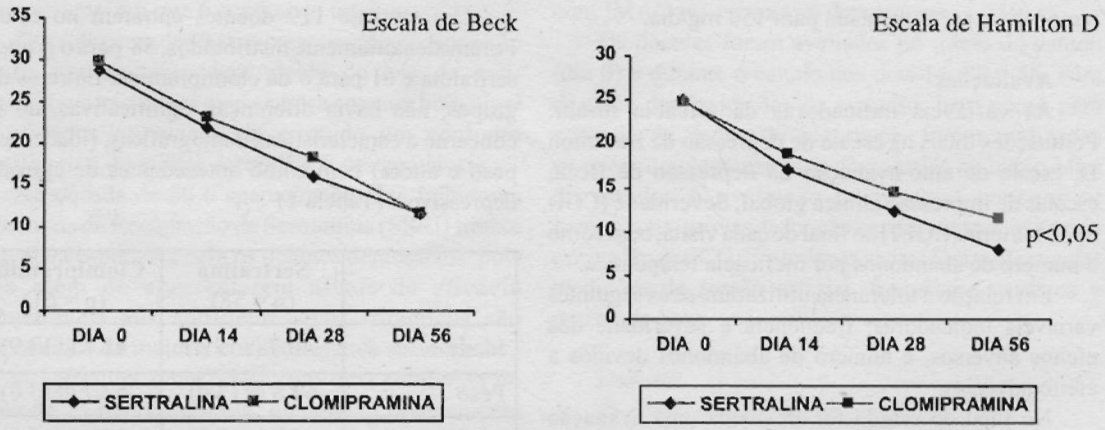

Fig. 1 – AVALIAÇÃO CLÍNICA

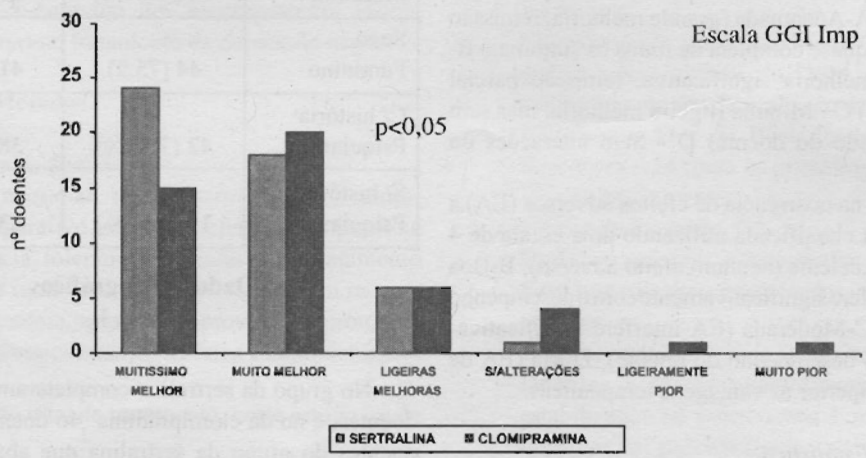

Fig. 2 – AVALIAÇÃO CLÍNICA

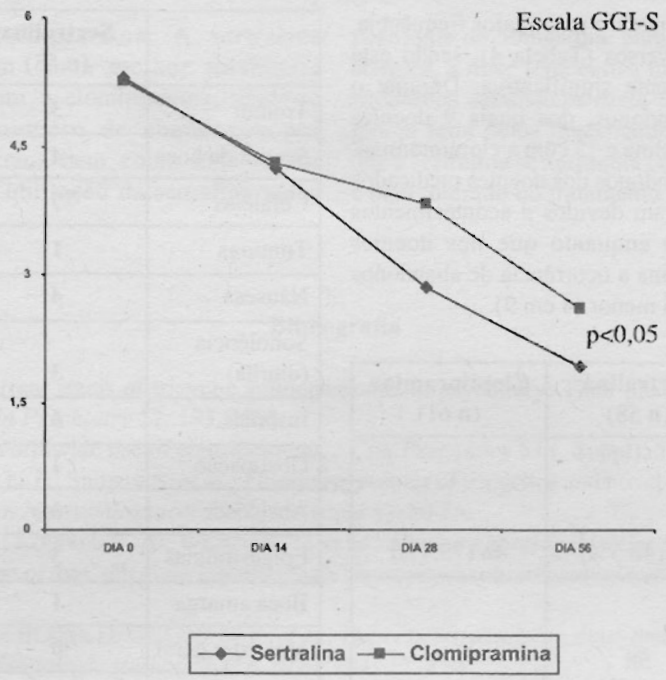

Fig. 3 – AVALIAÇÃO CLÍNICA

critérios definidos no protocolo (Tabela 2).

	Sertralina (n 49)	**Clomipramina** (n 47)
EFICÁCIA		
Acentuada	**36** (73.5%)	**25** (53..2%)
Moderada	**10** (20.4%)	**10** (21..3%)
Mínima	**2** (4.1%)	**9** (19.1%)
S/alterações	**1** (2.0%)	**3** (6.4 %)

Ávaliação da eficácia pelo investigador
Tabela 2

Segurança e Tolerância

Ao longo do estudo, os dois grupos, não se diferenciaram na evolução do peso, pulso, pressão arterial diastólica. Verificou-se, nos doentes medicados com clomipramina uma redução significativa nos valores da pressão arterial sistólica (Tabela 3).

Não se verificaram alterações significativas nas análises laboratoriais hematológicas e bioquímicas e ECG, tanto entre a avaliação no inicio e fim do estudo, como entre ambos os grupos.

Acontecimentos adversos

De forma geral os doentes do grupo da clomipramina, relativamente aos doentes medicados

	SERTRALINA			**CLOMIPRAMINA**	
	DIA 0	DIA 56		DIA 0	DIA 56
Peso	**65.8** (±13.4)	**65.8** (±12.9)	NS	**67.9** (±13.3)	**68.3** (±13.2)
Pulso	**76.2** (±9.9)	**73.1** (±8.3)	NS	**75.6** (±9.6)	**77.4** (±12.9)
PA/ Sist.	**122.5** (±14.7)	**120.3** (±13.2)	P<0,05	**127.2** (±17.4)	**122.0** (±16.0)
PA/Diast.	**74.5** (±10.6)	**74.3** (±8.6)	NS	**74.6** (±10.6)	**75.6** (±12.4)

Sinais Vitais
Tabela 3

com sertralina, apresentaram uma maior frequência, de acontecimentos adversos (Tabela 4), sendo esta diferença estatisticamente significativa. Durante o estudo houve 24 abandonos, dos quais 9 doentes medicados com a sertralina e 15 com a clomipramina.

A maioria dos abandonos dos doentes medicados com clomipramina foram devidos a acontecimentos adversos (11 em 15) enquanto que nos doentes medicados com sertralina a ocorrência de abandonos pelo mesmo motivo foi menor (4 em 9).

	Sertralina (n 58)	Clomipramina (n 61)
N.º de doentes c/ acontecimentos adversos	27 (46.5%)	46 (75.4%)
N.º total de acontecimentos adversos	58	134
Média de acontecimentos adversos p/doente	1.0	2.2
Abandonos devido a efeitos adversos	4 (6.9 %)	11 (18.0%)

Acontecimentos Adversos e Abandonos
Tabela 4

Os principais acontecimentos adversos verificados e que ocorreram numa frequência ≥ a 3 encontram-se descritos na Tabela 5. No grupo da clomipramina predominaram: secura de boca (22), tonturas (12), obstipação (11), náuseas (10), sonolência diurna (10) e tremor (8).

No grupo da sertralina, embora com menor frequência, predominaram : cefaleias (7), insónias (6), náuseas (4),secura de boca (4) , sonolência (3) e tremor (3).

No final do estudo os doentes foram avaliados pelos investigadores, em relação à tolerância, segundo os critérios definidos no protocolo (Tabela 6).

	Sertralina (n 58)	Clomipramina (n 61)
Tremor	3	8
Secura de boca	4	22
Cefaleias	7	2
Tonturas	1	12
Náuseas	4	10
Sonolência (diurna)	3	10
Insónias	6	0
Obstipação	1	11
Ansiedade	3	1
Epigastralgias	3	1
Boca amarga	1	5
Mal estar geral	0	3
Diminuição da libido	1	4
Diaforese	0	3
Cansaço fácil	0	3

Acontecimentos adversos mais frequentes (≥ 3)
Tabela 5

	Sertralina (n 49)	Clomipramina (n 47)
TOLERÂNCIA		
Excelente	30 (61.2%)	14 (29.8%)
Boa	18 (36.8%)	19 (40.4%)
Moderada	1 (2.0%)	11 (23.4%)
Ma	0 (0.0%)	3 (6.4%)

Avaliação da Tolerância pelo Investigador
Tabela 6

Conclusões

Dos resultados obtidos, embora se trate de um estudo com uma curta duração (8 semanas), pode concluir-se que ambos os fármacos se mostraram eficazes na melhoria da Depressão Major moderada a grave. Neste estudo a sertralina demonstrou globalmente melhores parâmetros de eficácia

relativamente à clomipramina. A sertralina demonstrou também uma melhor tolerância comparativamente com a clomipramina, tendo-se verificado menor numero de abandonos por acontecimentos adversos bem como uma menor severidade destes. A utilização da sertralina numa posologia de 50mgs/dia, parece ser, na maioria dos doentes, a dose terapêutica indicada. Com base nos resultados estatísticos deste estudo e na apreciação global feita pelos investigadores podemos concluir que a sertralina se apresenta como um fármaco eficaz e bem tolerado no tratamento da Depressão Major.

Bibliografia

1. Nelson, J. C.: Current status of tricyclic antidepressants in psychiatry: Their pharmacology and clinical applications. *J Clin Psychiatry* 52: 193, 1991.
2. Trimble, M. R.: Worldwide use of clomipramine. *J.Clin Psychiatry* 51 (, Suppl): 51, 1990.
3. Brosen, K.; Gram L. F.; Sindrup S. *et al.*: Pharmacogenetics of tricyclics and novel antidepressants: recent developments. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 (suppl 1): 80-IA..
4. Warrington, S. J.; Ronfeld R. A.; Wilner K. D. *et al.: Human pharmacokinetics of sertraline.* Presented at XVIIIth Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, Nice, France, 28 June-2 July 1992.
5. Broadhead, W. E.; Blazer D. G.; George K. *et al.: Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologie survey.* JAMA 1990; 264: 2524 8.
6. Coryell, W.; Winokur G.: *Course and outcome of depression in handbook of affective disorders* (ed. ES Paykel) 93-106. Churchil Livingstone Edinburgh 1982.
7. Edwards, R. A.; Newburn G.: *Sertraline vs clomipramine in major depression: a single blind trial.* Presented at 29th Congress of the Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Tasmania, 15-19 May 1994.
8. Hamilton M.: A rating scale depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56 62.
9. Doogan, D. P.; Caillard V.: Sertraline: a new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(8): 46-51.
10. Fisch C.; Knoebel S. B.: Electrocardiographic findings in sertraline depression trials. *Drug Invest* 1992; 4:305-12.
11. van Harten J.: Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24:203-20.
12. Preskorn S. H.; Lane R. M.: Sertraline 50mg daily – the optimal dose in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1995: 10(3): 129-141.
13. Doogan D. P.: Toleration and safety of sertraline: experience worldwide. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6:47-56.