

PSICOFÁRMACOS NA DOENÇA MÉDICA

Cardiologia, Nefrologia, Hepatologia

Diogo TELLES-CORREIA, Diogo F. GUERREIRO, Ricardo COENTRE,
Pedro ZUZARTE, Luísa FIGUEIRA

RESUMO

A elevada prevalência de perturbações psiquiátricas em contexto de doença médica e a sua associação com um pior prognóstico desta última, são as razões pelas quais se torna essencial que o médico, não psiquiatra, tenha aptidões no uso de psicofármacos. Foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura publicada até Janeiro de 2006 através da MEDLINE, utilizando como palavras-chave doença psiquiátrica, doença renal, doença hepática, doença cardiovascular, psicofarmacologia. Os estudos revistos incluem casos clínicos, revisões, estudos analíticos e estudos observacionais. Foram seleccionados 39 artigos pela sua adequação e adquiridos para a realização desta revisão. Os autores pretendem rever a utilização das várias classes de psicofármacos, quais os seus riscos e benefícios, conforme as diferentes patologias médicas. A primeira parte deste artigo foca a área da cardiologia, da nefrologia e da hepatologia.

SUMMARY

PSYCHOPHARMACOLOGY IN MEDICAL ILLNESS

Cardiology, Nephrology, Hepatology

The high prevalence of psychiatric disturbances in the context of medical illness and its association with worse prognostic of the last one, are the reasons for which it becomes essential that the doctor, not psychiatrist, has the skills in the use of psychopharmacs. A systematic review of the literature published until January of 2006 was done, through MEDLINE, using as key-words psychiatric illness, renal illness, hepatic illness, cardiovascular illness, psychopharmacology. The reviewed studies include original articles, reviews and observational studies. 39 articles were selected for its adequacy and acquired for the accomplishment of this revision. The authors intend to review the use of the several classes of psychopharmacs, its risks and benefits, according to the different medical illnesses. The first part of this article will have is focus in the area of cardiology, nephrology and hepatology.

D.T.C., D.F.G., R.C., P.Z., L.F.:
Departamento de Psiquiatria e
Saúde Mental. Hospital de Santa
Maria. Lisboa

© 2009 CELOM

INTRODUÇÃO

A prevalência da depressão no doente hepático grave é cerca de 33%¹⁻⁶, sendo mais prevalente nos doentes do sexo feminino, nos alcoólicos, naqueles com hepatite C, nos doentes com carcinoma hepatocelular e nos paramiloidóticos^{4,6,7}. Alguns estudos demonstraram que a depressão se associa a uma evolução clínica pós-transplante (tratamento da insuficiência hepática terminal) desfavorável^{1,8-10}. A prevalência das Perturbações de ansiedade em doentes com doença hepática grave ronda os 34%^{1,2,5}. Alguns autores referem que os doentes com carcinoma hepatocelular e os paramiloidóticos apresentam com maior frequência sintomas de ansiedade⁷.

A prevalência de depressão major em doentes cardiovasculares é de aproximadamente 20%¹¹ (Ariyo et al 2000), 15-20% na doença cardíaca isquémica¹² e 20% na insuficiência cardíaca¹³. Sabe-se que doentes com doença cardiovascular sofrem de depressão *major* com maior frequência do que o esperado¹⁴ (Ballenger et al 2000) e que os doentes pós enfarte do miocárdio (EM) ou pós acidente vascular cerebral (AVC), com comorbilidade e com perturbação depressiva, possuem um aumento substancial da mortalidade comparados com os não deprimidos¹⁵ (Musselman et al 1998). As perturbações de ansiedade são também significativas nestas doenças, tendo sido sugerido que quanto mais intenso for o nível de ansiedade maior será a severidade da doença cardiovascular¹⁴. Na doença coronária a prevalência de perturbações de ansiedade ronda os 5-10%¹⁶ e no prolapso da válvula mitral ocorre perturbação de pânico em 5-20% dos doentes¹⁷.

A prevalência de depressão no doente renal grave é cerca de 25%¹⁸. Foi demonstrado que as perturbações de ansiedade são frequentemente concomitantes nestes doentes, sobretudo quando estão em diálise¹⁹. Outras situações psiquiátricas como consumos de substâncias e as situações demenciais podem estar presentes com grande frequência na doença renal²⁰.

Estas e outras perturbações psiquiátricas demonstraram associar-se a um agravamento da evolução clínica e da qualidade de vida nos vários tipos de doentes médicos^{8-10, 13,16,18,19}.

Esta grande sobreposição da doença psiquiátrica na doença médica e a sua importância na evolução clínica do doente, torna necessário que os clínicos que lidam com estas patologias tenham conhecimentos actualizados acerca das especificidades da psicofarmacologia nestas áreas.

OBJECTIVO

Pretende-se com este trabalho rever os aspectos principais relacionados com a utilização de psicofármacos nas principais patologias médicas.

MATERIALE MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura em Inglês e Francês, de Janeiro de 1978 até Janeiro de 2006 através da MEDLINE utilizando como palavras-chave *doença psiquiátrica, doença renal, doença hepática, doença cardiovascular e psicofármacos*. Os estudos revisitos incluem casos clínicos, revisões, estudos analíticos e estudos observacionais. Foram também consultados livros de texto referentes ao mesmo tempo e cujas datas de publicação se inserem entre Janeiro de 1980 até Janeiro de 2006.

RESULTADOS

Tratamento Farmacológico das Perturbações Psiquiátricas nos Doentes Hepáticos Graves

a) Princípios Gerais

Os doentes com insuficiência hepática podem apresentar¹:

- Capacidade reduzida para metabolizar determinadas substâncias que circulam no organismo, nomeadamente os fármacos que, acumulando-se no sangue atingem elevadas concentrações.

- Capacidade reduzida para sintetizar proteínas plasmáticas e factores de coagulação com hipoalbuminémia, hipocoagulabilidade e as devidas consequências clínicas, além de um aumento da toxicidade dos fármacos que se ligam a proteínas.

Neste contexto são sugeridos pelas *guidelines* do *South London and Maudsley NHS Trust* alguns princípios gerais para a administração de fármacos em doentes hepáticos²¹:

- Prescrever o menor número de fármacos possível.
- Iniciar o tratamento com dosagens muito baixas, sobretudo para fármacos que se ligam muito a proteínas ou que apresentam no seu metabolismo um efeito de primeira passagem importante.
- Ter um cuidado especial (doses reduzidas) com a administração de fármacos extensamente metabolizados no fígado (praticamente todos os psicofármacos, com excepção do sulpiride, amisulpride, lítio e gabapentina, que são minimamente metabolizados naquele órgão).

– Ter em atenção que a semivida dos fármacos está aumentada nos doentes com insuficiência hepática pelo que desta forma que os aumentos das dosagens deverão ser feitos de forma mais gradual.

– Monitorizar com cuidado os efeitos secundários que poderão surgir mais tardiamente nestes doentes.

– Evitar fármacos demasiado sedativos para impedir a precipitação de episódios de encefalopatia hepática.

– Evitar fármacos que provoquem obstipação para prevenir a precipitação de episódios de encefalopatia hepática.

– Evitar fármacos hepatotóxicos (clorpromazina, antidepressivos IMAO).

– Escolher fármacos de baixo risco e monitorizar a função hepática regularmente.

b) Antidepressivos

Tricíclicos

São todos metabolizados hepaticamente, ligam-se extensamente a proteínas e apresentam um grande efeito de primeira passagem pelo que devem ser evitados no contexto de doença hepática^{21,22}.

Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina

São todos metabolizados hepaticamente. A fluoxetina apresenta uma semivida muito longa, o que a torna um fármaco especialmente difícil de manejar na insuficiência hepática^{23,24}. Em vários estudos foi demonstrado um aumento da sua concentração sérica e semivida em doentes com insuficiência hepática^{23,24}. Por outro lado, em trabalhos recentes, verificou-se que a fluoxetina podia aumentar os níveis sanguíneos dos imunossuppressores até valores tóxicos porque inibe o citocromo P450 3-A4²⁵, facto que pode limitar o seu uso no transplante hepático (tratamento de eleição par a doença hepática terminal).

De acordo com vários estudos, pela sua curta semivida e fácil monitorização, a paroxetina parece ser a escolha mais segura^{21,22,26}, sendo utilizada por várias unidades de hepatologia com bons resultados²¹. Casos raros de hepatite induzida por paroxetina foram reportados²². A sertralina, o escitalopram e o citalopram são extensamente metabolizados pelo fígado, embora não se conheçam estudos que comprovem um aumento dos marcadores de lesão hepática aquando do uso destes fármacos. Devem ser utilizados com precaução e em doses reduzidas^{1,21,27}.

Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina e Noradrelina

Embora exista pouca experiência relatada com venlafaxina nos doentes hepáticos, este fármaco não é reco-

mendado nos casos de doença hepática grave, uma vez que o seu metabolismo está alterado nestas circunstâncias, acontecendo o mesmo com a reboxetina^{1,21,28}.

Outros

A mirtazapina, é metabolizada a nível hepático e apresenta efeitos sedativos importantes, pelo que o seu uso deve ser cauteloso^{1,29}. Os IMAO são hepatotóxicos e podem desencadear coma nestes doentes, devendo ser evitados na doença hepática grave³¹.

c) Estabilizadores de Humor

O lítio não é metabolizado pelo fígado e desta forma pode ser administrado se a função renal estiver mantida^{21,31,32}.

O valproato é contra-indicado na doença hepática, uma vez que é hepatotóxico e a carbamazepina também não deverá ser utilizada nestes casos porque é um fármaco extensamente metabolizado pelo fígado e indutor dos citocromos P450³³.

d) Ansiolíticos e Hipnóticos

Benzodiazepinas

As benzodiazepinas devem ser utilizadas com cautela na doença hepática grave, uma vez que o seu mecanismo de acção interfere com o sistema neurotransmissor gabaérgico e a encefalopatia hepática parece também estar relacionada com o GABA³². A sedação nos doentes hepáticos pode ser conseguida em alternativa através de baixas doses de antipsicóticos³². Se for necessária a administração de benzodiazepinas, os fármacos de eleição são o oxazepam, o lorazepam ou o temazepam (hipnótico), cujo metabolismo se mantém praticamente inalterado na insuficiência hepática^{21,31}.

Buspirona

O metabolismo deste fármaco está reduzido na doença hepática grave devendo ser usado com cautela³⁴.

Zolpidem

A sua ligação a proteínas plasmáticas está reduzida³⁵ e existem estudos que demonstram a sua hepatotoxicidade³⁶.

e) Antipsicóticos

Antipsicóticos típicos

O haloperidol é descrito por vários autores como sendo o antipsicótico de escolha nestas situações, embora

seja necessário monitorizar as doses^{21,31,32}. Deve ter-se um especial cuidado com as fenotiazinas, particularmente com a clorpromazina que é hepatotóxica^{1,21,31,32}.

Antipsicóticos atípicos

É necessário cautela com o uso de risperidona nestes casos uma vez que este fármaco apresenta uma ligação importante às proteínas séricas²³.

Foi reportado com o uso de olanzapina uma elevação assintomática e transitória das transaminases, pelo que é necessário ter cautela com o uso deste fármaco nos doentes hepáticos²².

A quetiapina é metabolizada pelo fígado mas apresenta uma curta semivida, podendo também ser utilizada em contexto de doença hepática³⁷.

O amisulpride e o sulpiride são minimamente metabolizados pelo fígado, podendo, nos casos de doença hepática, ser utilizados com segurança^{1,21,22}.

f) Anti-Demenciais

Não é necessário ajuste terapêutico para o Donepizil, uma vez que o seu metabolismo não parece alterar-se na insuficiência hepática³⁹. A Rivastigmina e a Galantamina apresentam uma alteração no seu metabolismo na doença hepática grave pelo que o seu uso deve ser evitado³⁹. Não há dados relevantes acerca do uso de memantina da doença hepática.

g) Medicções para Prevenir a Recaída do Alcoolismo

A prevenção das recaídas do alcoolismo pode fazer-se mediante a prescrição de vários fármacos.

A naltrexona não é recomendada nos doentes com hepatite alcoólica activa ou insuficiência hepática, uma vez que pode ser hepatotóxica^{1,22}.

O acamprosato não é metabolizado pelo fígado, podendo ser administrado com segurança nos casos de insuficiência hepática, desde que a função renal esteja normalizada^{1,21,22,25}.

O dissulfiram não é recomendado nos doentes transplantados ou nos candidatos a transplante uma vez que este fármaco bloqueia a oxidação do álcool e pode, além de náuseas, vómitos e mal-estar, provocar instabilidade hemodinâmica. Além disso um dos metabolitos do dissulfiram é um inibidor do citocromo P450 3A4, podendo aumentar os níveis sanguíneos dos imunossuppressores^{1,21,22,25}.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS PERTURBAÇÕES PSIQUIÁTRICAS NOS DOENTES CARDÍACOS

a) Princípios Gerais

No tratamento dos sintomas psiquiátricos em contexto de doença cardiovascular deve ter-se um particular cuidado com três efeitos potenciais dos psicofármacos^{21,22}. O primeiro refere-se às alterações da condução aurículo-ventricular e deve ser considerado em doentes com perturbações da condução primárias ou iatrogénicas. O segundo é a hipotensão ortostática, à qual se deve ter especial atenção em os doentes com doença cardíaca isquémica ou insuficiência cardíaca. O terceiro é o prolongamento do intervalo QTc, que, raramente, pode levar ao desenvolvimento fatal de *torsade de pointes* e fibrilhação ventricular. Outros efeitos menos importantes como a hipertensão transitória e as alterações da agregação plaquetária podem surgir com o uso de alguns antidepressivos. Como veremos adiante, cada classe de psicofármacos apresenta diferentes perfis de segurança e de efeitos secundários.

Quadro 1 – Regras gerais para a utilização de psicofármacos em doentes cardiovasculares

Regras gerais para a utilização de psicofármacos em doentes cardiovasculares:

1. Evitar a polimedicação, particularmente se os fármacos estiverem associados a alterações do ritmo cardíaco ou do balanço electrolítico.
2. Monitorizar possíveis prolongamentos do intervalo QT.
3. Seleccionar os fármacos menos associados a alterações cardíacas.
4. Início com baixas doses e aumento da dose lenta e progressivamente

b) Antidepressivos

Antidepressivos Tricíclicos (TCA)

Os efeitos cardiovasculares dos TCA têm sido extensivamente estudados. Um dos efeitos mais preocupantes é a indução de hipotensão ortostática, especialmente em pacientes idosos, que são susceptíveis a quedas com eventuais lesões resultantes e a eventual enfarte agudo do miocárdio precipitado pela hipotensão (Roose 2001). É comum o aumento da frequência cardíaca em cerca de 11%, assim como o atraso da condução aurículo-ventricular (AV). Os TCA apresentam actividade antiarrítmica tipo IA semelhante à procainamida e à quinidina, afectando o fluxo de Sódio nas fibras de Purkinje e reduzindo a velocidade

de de condução intraventricular. No electrocardiograma podemos observar aumentos dos intervalos PR, QRS e QTc, sendo este último um efeito potencialmente fatal é doentes com problemas de condução cardíaca pré-existente, como bloqueio de ramo (Roose 2001; Roose & Miyazaki 2005). Desde os resultados do Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), no início da década de 90, que verificou o aumento da mortalidade de doentes coronários tratados com antiarrítmicos tipo IA (tal como os TCA) (Echt et al 1991), o seu uso nestes doentes tem sido posto em causa (Roose, 2001).

Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (SSRI)

Os SSRI são geralmente considerados uma opção segura na doença cardiovascular, com quantidades crescentes de dados suportando esta afirmação, sendo considerados a terapêutica de escolha para as perturbações depressivas e de ansiedade na doença cardiovascular (Ballenger et al 2000).

Existe mesmo a hipótese que os SSRI sejam benéficos na fisiopatologia da doença cardiovascular, através do seu efeito anti-agregante plaquetário mediado pelo bloqueio dos transportadores de serotonina plaquetários (Pollock et al 2000).

O primeiro estudo a considerar especificamente a segurança dos SSRI na depressão associada a doença cardiovascular, foi um ensaio open-label com a fluoxetina em 27 doentes deprimidos com insuficiência cardíaca, arritmias e perturbações da condução, em que 45% tinha história de EM prévio. Após sete semanas de tratamento com doses até 60 mg/dia, verificou-se que a fluoxetina não mostrou efeitos na pressão arterial, condução cardíaca ou actividade ventricular ectópica (Roose et al 1998). Um estudo prospectivo, controlado e randomizado, foi feito para comparar a segurança da paroxetina relativamente a um TCA (a nortriptilina) na doença cardiovascular, verificando-se que ambos eram igualmente eficazes no tratamento da depressão e que a paroxetina (com doses entre 20 e 40 mg/dia) não demonstrou eventos cardíacos adversos significativos (Roose et al 1998). Recentemente, foi realizado um estudo de grandes dimensões randomizado e prospectivo, para avaliar a eficácia, segurança e respostas cardiovasculares do tratamento de doentes com depressão pós-EM com sertralina. O tratamento com doses entre 50 a 200 mg/dia de, foi eficaz e demonstrou grande segurança cardiovascular, sem efeitos na frequência cardíaca, na pressão arterial, na condução ou na fracção de ejeção ventricular (Glassman et al 2002). A fluvoxamina foi também estudada em doentes com doença cardiovascular (em estu-

dos de menor dimensões) e não tendo sido observadas alterações electrocardiográficas ou da pressão arterial (Hewer et al 1995). No que diz respeito ao citalopram (sendo talvez transponível para o escitalopram) vários estudos tem indicado um perfil de segurança cardiovascular favorável em que a única alteração significativa foi uma redução média da frequência cardíaca menor ou igual a oito (Rasmussen et al 1999).

Nenhuma evidência sugere que um SSRI seja mais eficaz que os outros, no entanto o citalopram e a sertralina são estão menos associados à inibição do citocroma p450, minimizando assim as eventuais interações farmacocinéticas, o que pode ser importante neste grupo de doentes (Whooley 2006).

Inibidores da Recaptação da Noradrenalina e Serotonina

A venlafaxina apresenta um efeito dose dependente na elevação da pressão arterial clinicamente significativo em altas doses (> 200 a 300 mg/dia), provavelmente como resultado de potenciação noradrenérgica (Thase 1998). Com este fármaco existe o risco de agravamento da hipertensão arterial pré-existente, sendo outros efeitos pouco favoráveis cardiovasculares ocasionais, a hipotensão ortostática, a taquicardia e, raramente, aumento do intervalo QTc. Apesar de na prática ser, na maioria das vezes, bem tolerada, é aconselhável uma monitorização sistemática dos seus efeitos cardiovasculares, especialmente nos mais idosos (Johnson et al 2006). Segundo as guidelines da NICE (UK), a Venlafaxina não deve ser prescrita a doentes com doença cardiovascular conhecida (NICE 2004).

A duloxetina parece estar associada a aumentos ligeiros da frequência cardíaca ou da pressão arterial e a alterações não significativas do electrocardiograma (Thase et al 2005). Apesar disso é de referir a ausência de estudos em doentes com patologia cardiovascular.

Outros

Os estudos realizados até à data, indicam um bom perfil de segurança, não estando associada a alterações da frequência cardíaca, pressão arterial ou electrocardiográficas. Deve, no entanto, ser ressaltado um efeito secundário indirectamente relacionado com a doença cardiovascular que foi associado à mirtazapina, o ganho de peso (Stahl 1997).

A trazodona trata-se de um fármaco estruturalmente e quimicamente diferente dos TCA. Ao contrário dos TCA, não apresenta efeitos colinérgicos, dando-lhe maior tolerabilidade na doença cardiovascular. Tem um estudo em 46 doentes com doença cardiovascular, não revelou efei-

tos cardiovasculares significativos, tendo ocorrido um ligeiro aumento da hipotensão postural (Himmelhoch et al 1984), que poderá ser importante nos doentes com risco de DC.

Muitos casos de hipertensão têm sido associados à utilização de moclobemide (Boyd 1995), não existindo estudos específicos na doença cardiovascular.

A Reboxetina demonstrou um aumento da frequência cardíaca basal em 20% dos doentes em pequenos ensaios. Com maiores doses está associada a hipotensão postural (Pentilla 2001).

c) Estabilizadores do humor

O lítio está associado a aumento de peso (Newcomer 2006) e a arritmias sinusais sendo frequente alterações cardíacas clinicamente significativas (quer em doses terapêuticas quer em doses tóxicas) (Mitchell JE & Mackenzie 1982).

O valproato está associado a aumento de peso (Newcomer 2006). Não está associado a outros efeitos cardiovasculares negativos. A carbamazepina está associado a aumento de peso (Newcomer 2006). Outros efeitos cardiovasculares são raros, embora perturbação da alteração cardíaca e hipertensão já tenham sido relatados (Labrecque et al 1992). A lamotrigina não parece estar associada a efeitos adversos cardiovasculares (Steinhoff et al 1994).

d) Ansiolíticos e hipnóticos

Benzodiazepinas (BZD)

A utilização de BZD parece não estar associada a alterações cardiovasculares significativas. No entanto, estas moléculas podem potenciar os efeitos adversos de outros psicofármacos, tal como hipotensão ou levar à precipitação de insuficiência respiratória em doentes em risco (Ashton 1995).

Buspirona

Não parece apresentar risco aumentado de eventos cardiovasculares (Pecknold 1997).

Zolpidem

Apesar da pouca literatura existente, tem sido utilizado para o tratamento da insónia, inclusive em idosos, aparentemente não tendo efeitos cardíacos significativos (Holm 2000).

f) Antipsicóticos

Fenotiazinas

Todas as moléculas deste grupo estão associadas a

alterações electrocardiográficas como, taquicardia, anomalias da onda T, infradesnivelamento ST, prolongamento do QT. A tioridazina, que já não é comercializada, prolongava o intervalo QT, estando associado a numerosos casos de torsade de pointes, sendo responsável por um aumento das mortes súbitas quando comparada com outros antipsicóticos (Glassman & Bigger 2001).

A clorpromazina e a levomepromazina, também estão associadas a alterações de condução e, especialmente, a hipotensão ortostática, por vezes prolongada e severa, existindo alguns relatos de morte súbita (Abidi & Bhaskara 2003).

Butifenonas

O haloperidol é utilizado desde 1958, não só em doentes psiquiátricos mas também em doentes médicos e cirúrgicos para o controlo da agitação severa. No entanto, existem relatos de casos e pequenos ensaios, que revelam que pode prolongar o intervalo QTc, causar torsade de pointes e, como resultado, morte súbita. Apesar de não existirem dúvidas que o haloperidol pode perturbar a condução cardíaca e causar morte súbita, a frequência com que isto ocorre é substancialmente menor do que, por exemplo, com a tioridazina (Glassman & Bigger 2001).

Antipsicóticos atípicos

A clozapina está associada a ganho de peso significativo (Newcomer & Haupt 2006), devendo existir precaução especial em doentes diabéticos ou com dislipidémias. O prolongamento do intervalo QTc e taquicardia ocorrem em até 25% dos casos, a hipotensão ortostática ocorre em 9% e a hipertensão arterial em 4% (Feinstein 2002). Uma potencial, mas rara, complicação do uso de clozapina é a miocardite (Hagg et al 2001).

A risperidona está associada à taquicardia sinusal e a hipotensão em 5% dos seus utilizadores. Não apresenta alterações da condução cardíacas significativas (Feinstein 2002). Recentemente têm sido postas dúvidas acerca da ligação entre alguns antipsicóticos atípicos, nomeadamente a risperidona e a olanzapina, e um maior risco de AVC. Estudos observacionais de grandes dimensões não confirmam esta associação, estando este assunto ainda a ser estudado (Herrmann & Lanctot 2005).

A olanzapina está associada a taquicardia sinusal em 3% dos casos, não demonstrando alterações da condução cardíacas significativas (Feinstein, 2002). Foi também associada a um aumento de peso significativo, contribuindo para um maior risco cardiovascular (Newcomer & Haupt 2006).

A quetiapina causa taquicardia sinusal e hipotensão em aproximadamente 7% dos casos. Apresenta um baixo

risco de prolongamento do QTc, embora maior que a risperidona ou a olanzapina. Podem ocorrer síncope, especialmente se a dose for aumentada demasiado rapidamente (Feinstein 2002).

A ziprazidona aumenta o risco de prolongamento do intervalo QTc, sendo contra-indicada a sua associação com outros fármacos que prolonguem o QT. Taquicardia ocorre em 2% dos doentes, sendo a hipotensão ou a hipertensão raras. Trata-se do antipsicóticos aparentemente menos associado a aumento de peso (Feinstein 2002).

O amisulpride está associado a prolongamento do intervalo QTc dose-dependente, sendo contra-indicada a sua associação com outros fármacos que prolonguem o QT (Stollberger et al 2005).

g) Anti-demenciais

Anti-colinesterásicos

O seu efeito mais conhecido é a lentificação do ritmo cardíaco. O mesmo mecanismo que causa a bradicardia pode levar a outros efeitos cardioinibitórios podendo agravar patologia cardíaca pré-existente (Masuda 2004). Os efeitos adversos cardiovasculares, com o donepezil, a rivastigmina e a galantamina, não são particularmente frequentes ou graves. No entanto, é aconselhável a monitorização apertada de doentes com patologia pré-existente como, por exemplo, doença do nódulo sinusal ou perturbação de condução cardíaca.

Memantina

Existe pouca informação sobre o uso da memantina na doença cardiovascular, no entanto em estudos recentes e em termos cardiovasculares, o seu uso parece ser sobreponível ao do placebo (Ferris et al 2006).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS PERTURBAÇÕES PSIQUIÁTRICAS NOS DOENTES RENAI

Princípios Gerais

Na maioria dos doentes tratados com psicofármacos, os médicos devem ter em conta um duplo efeito: a) efeito dos psicotrópicos ao nível do funcionamento renal; b) efeito do funcionamento renal diminuído na farmacocinética dos referidos fármacos¹.

Devem ser tidas em consideração algumas regras na prescrição de psicofármacos³:

1. Assume-se doentes idosos como tendo insuficiência renal ligeira, podendo a sua creatinina não estar

aumentada devido à massa muscular diminuída.

2. Iniciar com uma dose baixa e aumentar lentamente em doentes com compromisso renal, uma vez que a semi-vida do fármaco e o tempo para atingir o *steady state* estão por vezes prolongados

3. Evitar fármacos de longa acção (ex. preparações *depot*), uma vez que a sua dose e frequência não podem facilmente ser ajustadas com alterações da função renal.

4. Prescrever poucos fármacos quando possível, podendo assim as interações e efeitos adversos ser evitados.

5. Monitorizar os doentes para efeitos adversos: os doentes com insuficiência renal apresentam maior probabilidade de terem efeitos adversos e estes podem demorar mais tempo a desenvolver-se que em doentes saudáveis. Efeitos adversos como a sedação, confusão e hipotensão postural podem ser mais comuns.

6. Ter cuidado usando fármacos com efeitos anti-colinérgicos, uma vez que podem originar retenção urinária.

Existem poucos estudos sistematizados sobre os efeitos tóxicos renais dos diversos psicotrópicos, havendo alguns trabalhos publicados com descrição de doenças renais associadas ao consumo destes fármacos que, apesar de raras, são importantes pela sua gravidade. Muita da informação dos efeitos tóxicos renais, assim como do ajuste da dose em função da taxa de filtração glomerular, é fornecida pela indústria farmacêutica que fabrica e comercializa estas moléculas.

Com excepção do lítio, sulpiride e amisulpiride que são extensamente eliminados por via renal, a maioria dos psicofármacos pode ser utilizado em doentes renais apenas com necessidade de ajuste da dose e, na maioria dos casos, esta só é necessária para compromisso grave da função renal.

Antipsicóticos

É importante referir neste grupo a insuficiência renal aguda associada à rhabdomiólise que acompanha a síndrome maligna dos neurolépticos, causa importante de morte neste contexto. Esta síndrome é mal compreendida. Habitualmente ocorre nas primeiras horas ou dias de início da terapêutica antipsicótica, podendo contudo acontecer em qualquer ponto do tratamento. É caracterizada por rigidez muscular, hiperpirexia, instabilidade autonómica (hipo ou hipertensão, taquicardia, diaforese e palidez) e alteração da consciência. Tem uma incidência de 0,02 a 2% e uma taxa de mortalidade de 20-30%. O tratamento inclui a suspensão do fármaco e a hidratação endovenosa agressiva².

Menos de 1% da clorpromazina é excretada inalterada na urina. Com taxa de filtração glomerular entre 10 e 50 ml/

min assume-se a mesma dose como para valores de função renal normal. Com taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min iniciar com dose reduzida por causa do risco aumentado de efeitos anticolinérgicos, sedativos e hipotensivos que devem ser monitorizados cuidadosamente^{4,5}. Existe pouca informação disponível sobre a flufenazina na doença renal, considera-se assim mais prudente estar contra-indicada na insuficiência renal⁶. Menos de 1% do haloperidol é excretado na urina sem alterações. Com taxa de filtração glomerular entre 10 e 50 ml/min a dose é igual à utilizada em doentes com função renal normal. Com taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min iniciar com dose baixa e ir aumentando progressivamente^{4,7}.

A *clearance* do metabolito activo da risperidona oral está reduzida em 60% em doentes com doença renal, assim devem ser usadas doses iniciais baixas e serem lentamente aumentadas. Para doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 50 ml/min a dose inicial é de 0,5 mg duas vezes ao dia, aumentando 0,5 mg duas vezes ao dia até 1-2 mg duas vezes dia. A risperidona de longa acção deve apenas ser usada após a titulação da risperidona oral como descrito, se 2 mg oral são tolerados, 25 mg intramuscular todas as duas semanas podem ser administradas^{4,6,8}. Cinquenta e sete por cento da olanzapina é excretada inalterada na urina, principalmente como metabolitos. Não há necessidade de ajuste de dose na maioria das doenças renais, contudo em doença renal grave, com taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min existe um pequeno aumento da semi-vida (11%) e 17% de redução da *clearance*, sendo prudente iniciar com uma única dose de 5 mg e aumentar, se necessário, de forma progressiva^{4,6}. Menos de 5% da quetiapina é excretada inalterado pela urina. A *clearance* plasmática está reduzida em 25% em doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min. Em doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 50 ml/min iniciar 25 mg/dia e aumentar diariamente 25-50 mg até uma dose efectiva^{4,6,9}. Apenas pequenas quantidades da clozapina são excretadas na urina, existem contudo casos raros de nefrite intersticial e insuficiência renal aguda¹⁰. Efeitos anticolinérgicos, sedativos e hipotensivos são comuns e podem ocorrer mais frequentemente em doentes com doença renal. Em insuficiência renal ligeira a moderada iniciar o tratamento com 12,5 mg/dia e aumentar progressivamente, devendo ser evitada a sua utilização em caso de insuficiência renal grave^{4,6}.

Menos de 1% da ziprasidona é excretada via renal de forma não alterada, com 20% do total da excreção a fazer-se por via de metabolitos, não é assim necessário ajuste da dose se a taxa de filtração glomerular for superior a 10 ml/min. Em doentes com doença renal não foram encon-

tradas diferenças em relação a indivíduos normais e os dados disponíveis actualmente referem que a hemodiálise não tem efeito clinicamente significativo na farmacocinética da ziprasidona¹¹. Menos de 1% de aripirazole é excretado de forma inalterada por via renal. Não existem estudos publicados sobre a sua utilização em doentes com doenças renais, contudo parece não ser necessária a alteração da dose, mesmo em insuficiência renal grave⁶.

O amisulpiride é primariamente excretado por via renal, sendo 50% excretado de forma inalterada, existe contudo experiência limitada na doença renal. A dose deve ser reduzida da seguinte forma: 50% da dose para pessoas com taxa de filtração glomerular entre 30 e 60 ml/min; 33% da dose para taxa de filtração glomerular entre 10 e 30 ml/min; não existem recomendações para taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min. É melhor evitar o amisulpiride quando existe doença renal grave, não sendo apreciavelmente removida durante a hemodiálise^{4,6,12}.

Antidepressivos

Menos de 10% da amitriptilina é excretada de forma inalterada na urina, não sendo necessário ajuste de dose na insuficiência renal. Apesar da dose igual à da função renal normal, deve-se iniciar o tratamento com doses baixas em tomas divididas e ir aumentando progressivamente, monitorizando o doente em relação à retenção urinária, confusão, sedação e hipotensão postural^{5,6,14}. Dois por cento da clomipramina é excretada inalterada na urina. A dose para taxa de filtração glomerular entre 20 e 50 ml/min é igual à de função renal normal. Para taxa de filtração glomerular inferior a 20 ml/min os efeitos a nível renal são desconhecidos, devendo assim iniciar-se uma dose baixa e monitorizar-se o doente para a retenção urinária, confusão, sedação e hipotensão postural⁴⁻⁶. Menos de 5% da imipramina é excretada de forma não alterada na urina. Não é necessário ajuste da dose na doença renal. Monitorizar o doente para a retenção urinária, confusão, sedação e hipotensão postural^{4-6,14}. Se a taxa de filtração glomerular está entre 10 e 50 ml/min a dose de nortriptilina é sobreponível à da função renal normal. Se a taxa de filtração glomerular é inferior a 10 ml/min, iniciar dose baixa. Monitorização dos níveis plasmáticos é recomendada para doses superiores a 100 mg/dia. Agravação da função renal em idosos também foi descrita com este fármaco^{4,14,15}.

Menos de dois por cento da dose oral da paroxetina é excretada de forma inalterada na urina. Os estudos com uma única dose diária mostraram aumento da concentração plasmática da paroxetina quando a taxa de filtração glomerular é inferior a 30 ml/min. A dose deve ser de 10 mg/dia inicialmente, se a taxa de filtração glomerular for

inferior a 30 ml/min e aumentar a dose de acordo com a resposta^{4-6,16}. Dois e meio a cinco por cento da fluoxetina e 10% do metabolito activo norfluoxetina são excretados na urina de forma inalterada. Para taxa de filtração glomerular entre 20 e 50 ml/min a dose deve ser igual à da função renal normal. Para taxa de filtração glomerular inferior a 20 ml/min a dose deve ser igual à de função renal normal ou em dias alternados. Para taxas de filtração glomerular inferiores a 10 ml/min não se deve usar a fluoxetina a não ser que o doente esteja em diálise^{4-6,17}. Existe pouca informação sobre a utilização da fluvoxamina na doença renal. Deve contudo ser usada com cuidado, iniciando com 50 mg/dia e aumentar lentamente. Menos de 0,2 % de sertralina não alterada é excretada na urina. Apesar de não ser recomendada pelos fabricantes na doença renal, existem estudos que mostram que não existe alteração na farmacocinética da sertralina na insuficiência renal ligeira, moderada e grave, quando tomada em dose única, não existindo estudos para múltiplas doses^{4-6,19}. Menos de 13% de citalopram é excretado na urina de forma não alterada. A dose deve ser sobreponível aos doentes sem doença renal, contudo para taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min deve ser usada com cuidado devido à redução da *clearance*. A indústria farmacêutica que fabrica o produto não aconselha o uso para taxa de filtração glomerular inferior a 20 ml/ml. Os efeitos e cuidados tidos com citalopram devem ser tomados também em relação ao escitalopram^{4,6,20}.

Um a dez por cento da venlafaxina é eliminada na urina de forma inalterada e 30% como metabolito *major* activo. A *clearance* total está reduzida em cerca de 35% na insuficiência renal ligeira e moderada, e a semi-vida prolongada. Assim para taxa de filtração glomerular entre 30 e 50 ml/min a dose deve ser igual aos doentes sem doença renal ou reduzida em 50%, para taxa de filtração glomerular de 10 a 30 ml/min deve reduzir-se a dose em 50% e com uma única dose diária. Para taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min, reduzir a dose em 50% e a uma toma diária. Evitar dar as formulações de libertação prolongada para taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min. As doses diárias também devem ser reduzidas em 50% em doentes dializados. A venlafaxina não é recomendada na insuficiência renal grave^{4,6,22}. Não é necessário ajuste da dose da duloxetina para taxa de filtração glomerular superior a 30 ml/min, todavia é prudente iniciar com dose baixa e aumentar lentamente. A duloxetina está contra-indicada em doentes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 ml/min⁶.

Menos de um por cento da moclobemide é excretado por via renal inalterado, contudo um metabolito activo foi

encontrado aumentado em doentes com doença renal mas não o suficiente para afectar a dose prescrita. Não há necessidade de ajuste da dose na insuficiência renal²³. O trazodona é excretado em menos de 5% na urina de forma inalterada mas é necessário cuidado pois aproximadamente 70% do metabolito activo é também excretado por via renal. Para taxas de filtração glomerular entre 20 e 50 ml/min a dose é similar aos doentes com função renal normal, com taxa de filtração glomerular entre 10 e 20 ml/min, apesar da dose ser sobreponível à da função renal normal, deve-se iniciar com uma dose baixa e aumentar progressivamente. Com taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min deve-se evitar usar este fármaco ou então usar metade da dose ou metade da frequência^{4,5,24}.

Estabilizadores de humor

Apesar da presença de outros fármacos alternativos, o lítio continua a ser um fármaco *standard* em relação aos outros estabilizadores de humor, prescrito no tratamento da doença bipolar. Como terapêutica de manutenção usada a longo prazo, o potencial do lítio como causa de toxicidade gerou preocupação, nomeadamente pelos seus efeitos a nível renal. Dentro dos efeitos adversos do lítio está a lesão da função tubular renal, causando poliúria secundária à deficiente capacidade de concentrar a urina. Este efeito é contudo inicialmente funcional e provavelmente reversível, mas com o tempo torna-se estrutural e irreversível. A diabetes insipidus, causada pela ausência de resposta do rim à hormona antidiurética, ocorre em aproximadamente 10% dos doentes que recebem terapêutica com lítio a longo prazo. O tratamento para esta poderá incluir tiazidas ou amiloride².

Em contraste o efeito do lítio na função glomerular não é progressivo. A síndrome nefrótica ocorre raramente com níveis terapêuticos de lítio. Se esta ocorrer, a descontinuação do lítio por si só ou em combinação com diuréticos, hemodiálise ou esteróides geralmente resulta numa melhora¹. Um pequeno grupo de doentes pode desenvolver insuficiência renal devido ao lítio, na forma de nefrite intersticial. Apesar de tudo, para a maioria dos doentes os efeitos renais do lítio são benignos²⁵. Sendo o lítio um fármaco nefrotóxico, está contra-indicado na insuficiência renal grave. Noventa e cinco por cento será eliminado na urina inalterado. Se o lítio for utilizado na insuficiência renal a toxicidade é mais provável, devendo portanto ser usado com cuidado nestas circunstâncias. Para níveis de taxa de filtração glomerular entre os 10 ml/min e 50 ml/min, evitar o fármaco ou reduzir a dose (50 a 75% da dose normal) e monitorizar os níveis plasmáticos. Para taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min, evitar o seu uso se

possível, caso seja utilizado é essencial reduzir a dose (25 a 50% da dose normal) ⁴⁻⁶.

Dois a três por cento da dose de carbamazepina é excretada de forma inalterada na urina. A redução da dose não é necessária em doença renal excepto em caso de insuficiência renal grave onde a dose deve ser reduzida em 25%. Foram descritos raros casos de insuficiência renal, necrose tubular e nefrite tubulo-intersticial relacionados com o uso de carbamazepina ^{4,5,26}. A *clearance* do valproato está diminuída em cerca de 27% na insuficiência renal. Aproximadamente 2% do valproato é excretado de forma inalterada por via renal. Não existe geralmente necessidade de ajuste da dose em doença renal, podendo contudo os níveis de valproato estar elevados. Estão descritos casos de lesão renal, nefrite intersticial, síndrome de fanconi, acidose tubular renal e insuficiência renal associados com o consumo de valproato. Não existe necessidade de ajuste da dose, excepto com grave compromisso da função renal onde pode se ter que alterar as doses de acordo com o doseamento sérico ^{4,6,27} sendo contudo removido pela hemodiálise.

Menos de 10% da lamotrigina é eliminada por via urinária. Estudos com dose única diária em doentes renais mostram que a farmacocinética é pouco afectada, contudo os metabolitos activos pode-se acumular e a semi-vida desta ser mais longa. Insuficiência renal e nefrite intersticial estão descritas com a utilização da lamotrigina. Para taxas de filtração glomerular inferiores a 10-50 ml/min usar cuidadosamente o fármaco, iniciando com dose reduzida e aumentar progressivamente com monitorização simultânea. O metabolito *major* pode aumentar cerca de 8 vezes devido à redução da *clearance* renal. Pode contudo, com as preocupações referidas, ser prescrito em insuficiência renal terminal ^{4-6,28}. A *clearance* do topiramato está diminuída e a sua eliminação prolonga-se com o compromisso da função renal. É recomendado que metade da dose habitual de adulto seja usada em doentes com compromisso da função renal ¹. Um efeito adverso raro mas grave do topiramato é a nefrolitíase. Durante o desenvolvimento do fármaco em cerca de 1,5% dos doentes expostos ao topiramato encontrou-se cálculos renais ²⁹⁻³¹.

Ansiolíticos e hipnóticos

Menos de 1% de buspirona é excretada na urina de forma inalterada, contudo o metabolito activo é excretado renalmente. Existem vários trabalhos contraditórios sobre as doses aconselhadas. Para taxa de filtração glomerular entre 10 e 50 ml/min a dose deve ser equivalente à de doentes sem doença renal. Para taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min evitar o uso do fármaco devido à possi-

bilidade de acumulação de metabolitos activos. Se em doença renal terminal for essencial o seu uso reduzir a dose em 25 a 50%, sobretudo se o doente estiver em anúria ⁴⁻⁶.

Menos de 5% do clorodiazepóxido é excretado de forma inalterada por via renal, contudo o clorodiazepóxido tem um metabolito activo com semi-vida longa que se pode acumular. Assim para taxa de filtração glomerular entre 10 e 50 ml/min não são necessários ajustes de dose. O doente renal com uma taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min deverão ter a dose de fármaco reduzida em 50%, devendo existir monitorização para sedação excessiva ^{4,5,6}. Este fármaco não é afectado pela hemodiálise ³². Menos de 1% do clonazepam é excretado de forma inalterada na urina. O ajuste da dose não é necessária na doença renal, contudo com a administração a longo prazo os metabolitos activos podem acumular-se e baixas doses serem necessárias, devendo monitorizar-se para a sedação excessiva ^{2,4,5}.

Menos de 1% de diazepam é excretado na urina de forma inalterada. Para taxa de filtração glomerular entre 20-50 ml/min a dose deverá ser igual à de pacientes com função renal normal. Para taxa de filtração glomerular inferior a 20 ml/min usar doses mais pequenas e titular em função da resposta. Os metabolitos activos de longa acção acumulam-se na insuficiência renal pelo que os doentes devem ser monitorizados para a sedação excessiva e encefalopatia ^{4,5,33}. Menos de 5% de lorazepam é excretado de forma inalterada pela urina devendo a dose administrada ser sobreponíveis àqueles com função renal normal com o devido cuidado em relação à resposta, podendo estes doentes necessitar de doses mais baixas. Monitorizar sempre os doentes em relação à sedação possível ^{4-6,34}. A *clearance* do zolpidem está moderadamente reduzida na doença renal, parecendo não ser necessário ajuste da dose na insuficiência renal. Não existem estudos publicados com a utilização do zolpidem na insuficiência renal grave ^{4-6,35}.

CONCLUSÕES

Analisando os vários estudos disponíveis acerca da prevalência da doença mental em contexto médico é possível observar a grande coexistência e impacto deste tipo de comorbilidade. Observam-se valores de cerca de 20% na área da cardiologia, de 25% na nefrologia e de 30% em doentes hepáticos. Em média, um em cada quatro doentes observados nestas áreas vai sofrer de uma comorbilidade psiquiátrica, seja ela uma perturbação do humor, de ansiedade, abuso de substâncias ou mesmo uma doença psicótica.

Com esta revisão foi nosso objectivo expor o estado da ciência no que diz respeito à adequação das várias

classes de fármacos a diferentes condições médicas. Observamos que diferentes fármacos na mesma classe, e de classes diferentes, apresentam indicações e precauções muito distintas conforme o doente (e sua doença médica).

No quadro 2 é feito um resumo dos dados da investigação expostos ao longo do artigo, sintetizando os psicofármacos mais adequados para os diferentes grupos de patologias médicas.

Quadro 2 – Psicofármacos com menor perfil de risco conforme as diferentes doenças médicas

Grupo de Psicofármacos	Tipo de Doentes Médicos		
	Hepática	Cardíaca	Renal
Antidepressivos	SSRI (Paroxetina)	SSRI (Citalopram, Sertralina) Mirtazapina, Trazodona	SSRI (Paroxetina, Sertralina)
Estabilizadores de Humor	Lítio	Valproato, Lamotrigina	Valproato
Ansiolíticos e Hipnóticos	BZD (Oxazepam, Lorazepam, Temazepam)	BZD, Zolpidem, Bupiriona	BZD (Clonazepam, Lorazepam) Zolpidem
Antipsicóticos	Haloperidol	Olanzapina, Risperidona, Quetiapina	Ziprasidona, Aripiprazole Olanzapina
Antidemências	Donepezil	Donepezil, Rivastigmina, Galantamina, Memantina	-
Alcoolismo	Acamprosato	-	-

(SSRI – inibidores da recaptção da serotonina; BZD – benzodiazepinas)

Conflito de interesses:

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

Fontes de financiamento:

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

BIBLIOGRAFIA

1. TELLES-CORREIA D, BARBOSA A, BARROSO E, MONTEIRO E: Abordagem psiquiátrica do transplante hepático. Acta Méd Port 2006; 19:165-180
2. O'CARROL R, COUSTON M, COSSAR J, MASTERTON G, HAYES PC: Psychological outcome and quality of life following liver transplantation: a prospective, national, single-center study. Liver transplantation 2003;9(7):712-720
3. FUKUNISHI I, SUGAWARA Y, TAKAYAMA T, MAKUUSHI M, KAWARASAKI H, SURMAN OS: Association between pretransplant psychological assessments and posttransplant psychiatric disorders in living-related transplantation. Psychosomatics 2002;43:49-54
4. SINGH N, GAYOWSKI T, WAGENER MM, MARINO IR: Depression in patients with cirrhosis, impact on outcome. Digestive Dis Sci 1997;42(7):1421-7
5. RODRIGUEZ JR, DAVIS GL, HOWARD RJ: Psychological adjustment of liver transplant candidates. Clin 1993;7:227-9
6. NORRIS ER, SMALLWOOD GA, CONNOR K et al: Prevalence of depressive symptoms in patients being evaluated for liver transplantation. Transplantation Proceedings 2002;34:3285-6
7. JOWSEY S, SCHNEEKLOTH: Psychosocial assessment of adult liver transplant recipients. Transplantation of the liver. Elsevier Saunders 2005: 395-403
8. BEIDEL DC: Psychological factors in organ transplantation. Clin Psychol Rev 1987;7:677-694
9. SURMAN O: The surgical patient in Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry, 1st Edition. Ed. Hackett TP 1978;64-92
10. KOBER B, KUCHLER T, BROELSCH C, KREMER B, HENEBRUNS D: A psychological support concept and quality of life research in a liver transplantation program: an interdisciplinary multicenter study. Psychother Psychosom 1990;54:117-131
11. ARIYO A, HAAN M, TANGEN C et al: Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Circulation 2000;102(15):1773-9
12. SHAPIRO PA, DEPENA M, LIDAGOSTER L et al: Depression after coronary artery bypass graft surgery (abstract). Psychosom Med 1998;60:108
13. FARIS R, PURCELL H HEINEIN MY et al: Clinical depression is common and significantly associated with reduced survival in patients with non-ischaemic heart failure. Eur J Heart Fail 2002;4:541-551
14. BALLENGER J: Anxiety and Depression: Optimizing Treatments. Prim Care Companion. J Clin Psychiatry 2000;2(3):71-9
15. MUSSELMAN D, EVANS D, NEMEROFF C : The relationship of depression to Cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998;55(7):580-592
16. SULLIVAN M, LACROIX AX, SPERTUS JS et al : Effects of anxiety and depression on symptoms and function in patients

with coronary heart disease: A five-year retrospective study. *Psychosomatics* 2000;41:187

17. MARGAF J, EHLERS A, ROTH WT: Mitral valve prolapse and panic disorder: a review of their relationship. *Psychosom Med* 1988;50:93-113

18. O'DONNELL K, CHUNG Y: The diagnosis of major depression in end stage renal disease. *Psychother Psychosom* 1997;66:38-43

19. WATNICK S, KIRWIN P, MAHNENSMITH R et al: The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:105-110

20. NORRIS KC, THORNHIL-JOYNER M, ROBINSON C et al: Cocain use, hypertension and end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38:523-9

21. The Maudsley Prescribing Guidelines. Martin Dunitz: 2003; 225-229

22. BAZIRE S: Psychotropic Drug Directory. Fivepin Limited 2005;225-8

23. TRZEPACZ PT, MAUE FR, COFFMAN G, VAN THIEL DH: Neuropsychiatric assessment of liver transplantation candidates: delirium and other psychiatric disorders. *Int J Psychiatry Med* 1987;16:101-111

24. TRZEPACZ PT, BRENNER R, VAN THIEL DH: A psychiatric study of 247 liver transplantation candidates: *Psychosomatics* 1989;30:147-153

25. KRAHN LE, DIMARTINI A: Psychiatric and psychosocial aspects of liver transplant. *Liver Transplantation* 2005;11:157-1168

26. HALE AS: New antidepressants: use in hi risk patients. *J Clin Psychiatry* 1993;54:61-70

27. DEMOLIS JL, ANGEBAUD JL, GRANGE JD et al: Influence of liver cirrhosis on sertraline pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:394-7

28. SENCAN I, SAHIN I, OZCETIN A: Low-dose venlafaxine-associated liver toxicity in chronic hepatitis. *Ann Pharmacother* 2004;38:352-3

29. RUSSO S, BOON JC, KORF J, HAAGSMA EB: Mirtazapine for the treatment of interferon-induced psychopathology. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:497

30. STOECKEL K, PFEDEN JP, MAVERSOHN M et al: Absorption and disposition of moclobemide in patients with advanced age or reduced liver or kidney function. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 360(Suppl): 94-7

31. RIETHER AM, LILB JW: Heart and Liver Transplantation in Stoudemire, A, Fogel, B Medical Psychiatric Practice, Washington Am Psychiatric Press 1991:309-348

32. ROBINSON RG, YATOS WR: Psychiatric treatment of the medically ill Liver disease and transplantation: 1999;110-121

33. CAPARROS-LEFEBVRE D, LECOMTE-HOUCKE M, PRUVOT FR et al: Unusual electronmicroscopic changes in valproate-associated liver failure. *Lancet* 1993;341:1604

34. BARBHAIYA RH, SHUKLA UA, PFEFFER M et al: Disposition kinetics of buspirone in patients with renal or hepatic impairment after administration of single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:41-7

35. PACIFICI GM, VIANI A, RIZZO G et al: Plasma protein binding of zolpidem in liver and renal insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988;26:439-443

36. KARSENTI D, BLANC P, BACQ Y, METMAN EH: Hepatotoxicity associated with zolpidem treatment. *BMJ* 1999;318:1179

37. THYRUM PT, WONG YW, YEH C: Single-dose pharmacokinetics of quetiapine in subjects with renal or hepatic impairment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:521-533

38. TISEO PJ, VARGAS R, PERDOMO CA, FRIEDHOFF LT: An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:51-5

39. ZHAO O, IVER GR, VERGHAEGHE T, TRUYEN L: Pharmacokinetics and safety of galantamine in subjects with hepatic impairment and healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:428-436