

**EFEITO DA D-CICLOSERINA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO:
UMA REVISÃO**

***THE EFFECT OF D-CYCLOSERINE IN THE TREATMENT OF
POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER:
A REVIEW***

LEONARDO HENRIQUE BERTOLUCCI, RAFAEL BEHR, GUSTAVO DE BACCO
MARANGON, ALESSANDRA SANTINI, BARBARA ZANESCO, BERNARDO
GALLICCHIO, EDUARDA BAÑOLAS e NATÁLIA KOFF¹

CRISTIANE FURINI²

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura sobre o efeito da D-cicloserina (DCS) no tratamento do Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

Métodos: Foram revisados 14 ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises selecionados na base de dados PubMed que correspondessem aos descritores D-cicloserina e Transtorno de estresse pós-traumático.

¹ Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS

² Professora. da Escola de Medicina da PUCRS e Pesquisadora do Centro de Memória, Instituto do Cérebro da PUCRS

Resultados: Os resultados mostram-se heterogêneos, incluindo resultados com e sem benefícios clínicos para o uso da DCS, provavelmente devido à diferença de métodos utilizados nos estudos realizados. Entretanto, a DCS apresenta efeito benéfico quando administrada em pacientes com quadros mais graves de TEPT e quando associada à terapia de exposição com realidade virtual.

Conclusão: A DCS tem se mostrado uma opção terapêutica promissora quando associada à terapia de exposição; entretanto, mais estudos devem ser realizados para comprovar sua efetividade no tratamento do TEPT.

Palavras-chave: D-cicloserina, Transtorno de estresse pós-traumático.

ABSTRACT

Aim: To review the literature about the effect of D-cycloserine (DCS) on the treatment of Post-traumatic stress disorder (PTSD).

Methods: Were reviewed fourteen clinical trials, systematic reviews and meta-analyzes selected in the PubMed database that corresponded to the descriptors D-cycloserine and Post-traumatic stress disorder.

Results: The results are heterogeneous, including results with and without clinical benefit for the use of DCS, probably due to the different methods used in the studies. However, DCS has a beneficial effect when administered to patients with severe PTSD and when associated with virtual reality exposure therapy.

Conclusion: It has been shown that DCS is a promising therapeutic choice when associated with exposure therapy, however further studies should be performed to prove its effectiveness in the treatment of PTSD.

Key-words: D-cycloserine, Post-traumatic stress disorder.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de estresse pós-traumático é uma condição psiquiátrica que pode se desenvolver após a exposição ou testemunho de um evento traumático. Seus sintomas incluem reviver o evento traumático, evitação, hiperresponsividade, pensamentos negativos e alterações cognitivas e de humor, o que leva a grande prejuízo na qualidade de vida [1]. Atualmente, o principal método empregado no tratamento do TEPT é a psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC), dentro da qual a terapia de exposição prolongada é a intervenção de primeira linha e envolve a exposição ao estímulo que desencadeou o trauma. Entretanto, apesar de a TCC se mostrar eficaz, muitos pacientes não apresentam alívio adequado dos sintomas [2]. Devido a isso, tem se investigado tratamentos farmacológicos que possam melhorar o efeito da TCC. A DCS é um agonista parcial dos receptores N-metil-D-aspartato que tem sido investigada para o tratamento do TEPT, principalmente quando administrada juntamente com a TCC [3-6]. Assim, esta revisão visa analisar os resultados acerca do uso da DCS para o tratamento de indivíduos com TEPT.

MÉTODOS

Para a construção desta revisão foram consultadas as bases de dados MedLine/PubMed e Lilacs no mês de maio de 2018, com os descritores “Transtorno de estresse pós-traumático”, “D-cicloserina”, “Post-traumatic stress disorder and D-cycloserine. Foram incluídos artigos de revisão sistemática, meta-análises e artigos originais com humanos. Foram excluídos relatos de caso e séries de casos, artigos de revisão narrativa e artigos com animais de experimentação.

RESULTADOS DA SELEÇÃO

Inicialmente a busca pelos descritores Transtorno de estresse pós-traumático e D-cicloserina resultou em 58 artigos (58 PubMed e o Lilacs); sendo que, desses, foram excluídos artigos de revisão narrativa, textos que não estavam disponíveis, textos incompletos e artigos que não envolviam humanos, o que no final resultou em 14 artigos a partir do ano 2002.

RESULTADOS

Um dos primeiros trabalhos a investigar o efeito do uso de DCS como tratamento para o TEPT data de 2002, em que Heresco-Levy e colaboradores avaliaram 11 pacientes com TEPT crônico que receberam diariamente, durante 4 semanas, 50 mg de DCS ou de placebo. Os pacientes tratados com DCS apresentaram melhora nos sintomas relacionados ao TEPT, como ansiedade e evitação e também uma melhora cognitiva, relacionada as funções executivas [7].

No estudo conduzido por de Kleine e colaboradores se avaliou o efeito da DCS associada a TCC em 45 pacientes com TEPT que receberam 50 mg de DCS ou de placebo uma hora antes das sessões de TCC, que consistiram de 10 sessões de 30 minutos cada. Apesar de os resultados não demonstrarem uma diferença significativa entre os grupos DCS e placebo, observou-se que os pacientes com quadros mais graves de TEPT que fizeram uso de DCS apresentaram uma maior redução nos sintomas [3]. Outro estudo realizado por de Kleine et al., ainda demonstrou que a personalidade dos indivíduos com TEPT pode influenciar no efeito da DCS na TCC, uma vez que pacientes avaliados como cautelosos e pouco extrovertidos que receberam DCS, apresentaram melhores resultados em relação aos que receberam placebo [8].

Devido a grande incidência de TEPT apresentada por veteranos de guerra, estudos com essa população têm investigado a ação da TCC associada a DCS. No trabalho de Litz et al., indivíduos foram submetidos

a 6 sessões de terapia em que receberam 50 mg de DCS ou placebo 30 minutos antes das sessões. Entretanto, os resultados não foram promissores, uma vez que se verificou que a DCS não teve diferença em relação aos que receberam placebo [5]. Quando a DCS foi associada a uma TCC que faz uso de realidade virtual, a terapia de exposição com realidade virtual, Rothbaum e colaboradores obtiveram resultados promissores com veteranos de guerra. Cento e cinquenta e seis veteranos diagnosticados com TEPT receberam DCS (50 mg), o benzodiazepínico Alprazolam (0,25 mg) ou placebo, trinta minutos antes de cinco sessões de exposição com realidade virtual. Apesar das análises primárias não demonstrarem vantagem em relação aos sintomas do TEPT para os que receberam DCS, nas análises secundárias, o uso do Alprazolam durante o tratamento prejudicou, enquanto a DCS melhorou a terapia de exposição com realidade virtual em pacientes que demonstraram extinção da memória entre as sessões de terapia, além de a DCS reduzir os níveis de cortisol e a resposta de sobressalto, quando comparada ao tratamento com Alprazolam e placebo [6]. Norrholm et al. também verificaram que em veteranos de guerra tratados com terapia de exposição com realidade virtual, há uma diminuição da resposta de sobressalto no tratamento associado à DCS, mas não há relação entre a DCS e a mudança dos níveis de cortisol [9]. Enquanto que de Kleine et al. não conseguiram verificar melhora no processo de extinção em pacientes que fizeram uso de DCS ou placebo [10], divergindo dos resultados obtidos por Rothbaum [6]. Em outro estudo com veteranos de guerra, se verificou que a DCS melhorou a intensidade dos sintomas de entorpecimento e evitação dos pacientes [4].

we aimed to investigate the efficacy and tolerability of DCS for the treatment of numbing and avoidance in chronic PTSD.

MATERIALS AND METHODS:

This was an 11-week, double-blind, cross-over trial conducted in 2012 and 2013, in out-patient University psychiatry clinics. The studied population was selected randomly among outpatients with chronic combat-related PTSD (based on DSM-IV-TR criteria for chronic PTSD).

Também com o uso de terapia de exposição com realidade virtual, Difede et al. avaliaram 25 pacientes com TEPT que estavam envolvidos na tragédia do World Trade Center. Os participantes foram divididos em dois grupos, sendo que um deles utilizou DCS (100 mg) e o outro placebo (100 mg) 90 minutos antes da terapia de exposição com realidade virtual que consistiu de 12 sessões de 90 minutos. Como resultado primário, o grupo que fez uso de DCS apresentou redução mais significativa nos sintomas de TEPT e melhores índices de remissão da doença. Outro fator analisado foi a depressão nos pacientes, em que se verificou que o grupo que utilizou DCS também apresentou melhores resultados em relação à essa doença [11].

Em outro estudo se avaliou o efeito da DCS e placebo associados a TCC em uma população de jovens de 7 a 18 anos portadoras de TEPT. As doses (50 mg de DCS ou placebo) foram ingeridas uma hora antes de cada sessão de terapia e se observou que o grupo que recebeu DCS apresentou uma redução significativa nos sintomas, porém esta redução não foi diferente da apresentada pelo grupo placebo, mas demonstrou uma tendência da DCS em acelerar a recuperação dos sintomas do TEPT quando associado com a TCC. Ainda, o grupo que utilizou DCS apresentou melhora na atenção em relação ao grupo placebo quando avaliados 3 meses após o tratamento [12].

A expectativa do paciente também parece ser um grande fator na atenuação dos sintomas do TEPT, conforme demonstrado por Price et al., os pacientes que acreditavam na melhora dos sintomas do TEPT e que fizeram uso de DCS tiveram melhores resultados que aqueles que não tinham expectativas positivas em relação a um bom prognóstico [13]. Por fim, as revisões sistemáticas e meta-análises realizadas por Mataix-Cols et al., Ori et al. e McGuire et al. verificaram benefícios mínimos da DCS quando comparada com placebo em pacientes com TEPT [14-16].

CONCLUSÃO

Apesar da heterogeneidade de resultados, o uso da DCS tem se mostrado efetivo para diversos distúrbios relacionados a fobias e a ansiedade, permanecendo controverso em relação ao TEPT. Em indivíduos com TEPT moderado, a DCS apresenta resultados divergentes; já em indivíduos com TEPT mais grave, a DCS apresenta efeitos benéficos, principalmente quando administrada associada à terapia de exposição com realidade virtual, situação na qual se mostra mais eficaz. As discrepâncias entre os resultados podem estar relacionadas com as diferentes metodologias apresentadas pelos estudos realizados até o momento, como protocolo e duração do tratamento, dose e momento da administração de DCS e uso de outros medicamentos. Portanto, a DCS parece ser uma terapia adjuvante eficaz, principalmente para populações específicas, quando associada a TCC especiais. Entretanto, tendo em vista os resultados discrepantes dos estudos realizados até o momento, mais pesquisas precisam ser desenvolvidas para se chegar a um consenso sobre quando e como usar a DCS para o tratamento do TEPT.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013.
2. Schottenbauer MA, Glass CR, Arnkoff DB, Tendick V, Gray SH. Nonresponse and dropout rates in outcome studies on PTSD: review and methodological considerations. *Psychiatry*. 2008;71(2):134–68.
3. De Kleine RA, Hendriks G-J, Kusters WJC, Broekman TG, van Minnen A. A Randomized Placebo-Controlled Trial of d-Cycloserine to Enhance Exposure Therapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*. 2012;71(11):962–8.
4. Attari A, Rajabi F, Maracy MR. D-cycloserine for treatment of numbing and avoidance in chronic post traumatic stress disorder: A randomized, double blind, clinical trial. *J Res Med Sci*. 2014;19(7):592–8.

5. Litz BT, Salters-Pedneault K, Steenkamp MM, Hermos JA, Bryant RA, Otto MW, Hofmann SG. A randomized placebo-controlled trial of d-cycloserine and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(9):1184–90.
6. Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, Norrholm SD, Gerardi M, Dunlop B, Davis M, Bradley B, Duncan EJ, Rizzo A, Ressler KJ. A Randomized, Double-Blind Evaluation of D-Cycloserine or Alprazolam Combined With Virtual Reality Exposure Therapy for Posttraumatic Stress Disorder in Iraq and Afghanistan War Veterans. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(6):640–8.
7. Heresco-Levy U, Kremer I, Javitt DC, Goichman R, Reshef A, Blanaru M, Cohen T. Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2002;5(4):301–7.
8. De Kleine RA, Hendriks G-J, Smits JAJ, Broekman TG, van Minnen A. Prescriptive variables for d-cycloserine augmentation of exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;48(1):40–6.
9. Norrholm SD, Jovanovic T, Gerardi M, Breazeale KG, Price M, Davis M, Duncan E, Ressler KJ, Bradley B, Rizzo A, Tuerk PW, Rothbaum BO. Baseline psychophysiological and cortisol reactivity as a predictor of PTSD treatment outcome in virtual reality exposure therapy. *Behaviour Research and Therapy*. 2016;82:28–37.
10. De Kleine RA, Smits JAJ, Hendriks G-J, Becker ES, van Minnen A. Extinction learning as a moderator of d-cycloserine efficacy for enhancing exposure therapy in posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*. 2015;34:63–7.
11. Difede J, Cukor J, Wyka K, Olden M, Hoffman H, Lee FS, Altemus M. D-Cycloserine Augmentation of Exposure Therapy for Post-Traumatic Stress Disorder: A Pilot Randomized Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(5):1052–8.
12. Scheeringa MS, Weems CF. Randomized Placebo-Controlled D-Cycloserine with Cognitive Behavior Therapy for Pediatric Posttraumatic Stress. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2014;24(2):69–77.
13. Price M, Maples JL, Jovanovic T, Norrholm SD, Heekin M, Rothbaum BO. An investigation of outcome expectancies as a predictor of treatment response for combat veterans with PTSD: comparison of clinician, self-report, and

biological measures: Research Article: Expectancy Predicts PTSD Outcomes. Depression and Anxiety. 2015;32(6):392–9.

14. Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Monzani B, Rosenfield D, Andersson E, Pérez-Vigil A, et al. D-Cycloserine Augmentation of Exposure-Based Cognitive Behavior Therapy for Anxiety, Obsessive-Compulsive, and Posttraumatic Stress Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(5):501.
15. Ori R, Amos T, Bergman H, Soares-Weiser K, Ipser JC, Stein DJ. Augmentation of cognitive and behavioural therapies (CBT) with d-cycloserine for anxiety and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD007803.
16. McGuire JF, Wu MS, Piacentini J, McCracken JT, Storch EA. A Meta-Analysis of D Cycloserine in Exposure-Based Treatment: Moderators of Treatment Efficacy, Response, and Diagnostic Remission. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;78(02):196–206.

