



Escitalopram no Tratamento do Transtorno Depressivo Maior

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original
Escitalopram for the Management of Major Depressive Disorder: A Review of its Efficacy, Safety, and Patient Acceptability

Autor: Kirino E

Instituição: Juntendo University, Tóquio, Japão

Fonte: **Patient Preference and Adherence (6):853-861, 2012**

O escitalopram é um fármaco de primeira linha para o tratamento do transtorno depressivo maior, com eficácia igual ou superior à paroxetina e outros antidepressivos. Os pacientes aderem ao tratamento, pois esse fármaco possui poucos efeitos adversos e de intensidade leve a moderada, além de menos sintomas com a suspensão do tratamento, em comparação com a paroxetina.

✧ Introdução

O escitalopram é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) que se liga seletivamente ao transportador de serotonina. A inibição da recaptação de serotonina faz com que este neurotransmissor aumente no espaço sináptico, promovendo a atividade antidepressiva. O citalopram é um antidepressivo utilizado em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) e que possui um S-enantiômero ativo e um R-enantiômero clinicamente inativo. O escitalopram foi desenvolvido a partir do isolamento da forma ativa do S-enantiômero do citalopram. Diversos estudos demonstraram que o escitalopram inibe de forma mais potente a proteína transportadora de serotonina do que o citalopram. Em 2011, o escitalopram foi aprovado em 100 países na Europa, América do Norte e outras regiões. Esse fármaco é indicado para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de ansiedade, transtorno disfórico pré-menstrual e TDM.

✧ Perfil farmacológico

O escitalopram possui alta afinidade e ação inibitória dose-dependente sobre o transporte de serotonina. Seu efeito antidepressivo está relacionado ao aumento do tempo de duração da ação da serotonina no sistema nervoso, promovido pela inibição da recaptação de serotonina no terminal pré-sináptico. Estudos que utilizaram radiofármacos demonstraram que o escitalopram tem maior seletividade pelo transportador de serotonina do que os outros ISRS. O escitalopram possui dois sítios diferentes de ligação aos transportadores de serotonina: o de maior afinidade (sítio primário) é o que controla a recaptação de serotonina nas terminações nervosas, e o de baixa afinidade (sítio alostérico) é o que promove mudanças no transportador de serotonina. Estima-se que o sítio de baixa afinidade, devido à sua ação alostérica, estabilize e prolongue o tempo de ligação do escitalopram ao sítio primário. A meia-vida de ligação do escitalopram ao seu receptor é de 130 horas, muito maior que a meia-vida da concentração plasmática desta droga, que é de 30 horas, aproximadamente. A ação alostérica parece estar envolvi-

da no tempo prolongado de ligação do escitalopram ao sítio primário. Em relação à inibição enzimática, o escitalopram afeta principalmente a CYP2D6; outras enzimas são apenas discretamente afetadas.

✧ Eficácia clínica

Em um estudo controlado com placebo, os pacientes com TDM que receberam 10 mg de escitalopram por dia apresentaram melhora significativamente maior, após oito semanas de tratamento, do que os pacientes que receberam placebo. A escala de depressão de Montgomery Asberg (MADRS; *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) foi utilizada para a avaliação. A partir da segunda semana de tratamento já foi observada melhora no grupo escitalopram, diferente do grupo placebo, demonstrando o rápido início da ação do escitalopram. Além disso, a taxa de remissão, definida por pontuação menor ou igual a 12 na escala MADRS, foi significativamente maior nos indivíduos que receberam escitalopram. Neste estudo, demonstrou-se que a dose de 10 mg de escitalopram é eficaz. Outros estudos também observaram que tanto a dose de 10 mg, como a de 20 mg de escitalopram promovem melhora dos pacientes em comparação com o placebo.

Seis estudos duplo-cegos e randomizados compararam o escitalopram com o citalopram, observando que o escitalopram teve eficácia igual ou maior que o citalopram. Em um dos estudos, que incluiu 149 pacientes que foram randomizados para receberem placebo, escitalopram 10 mg, escitalopram 20 mg ou citalopram 40 mg por dia, a eficácia dos fármacos foi semelhante. Em outro estudo, maior número de pacientes respondeu ao escitalopram após oito semanas do que ao citalopram. Em outro dos 6 estudos mencionados, observou-se resposta após duas semanas, em 58% dos pacientes do grupo escitalopram e em 49% do grupo citalopram. Após quatro semanas, 90% dos indivíduos do grupo escitalopram (10 ou 20 mg por dia) apresentaram melhora, enquanto 86% do grupo citalopram (20 ou 40 mg) melhoraram. As taxas de remissão também foram de 74% no grupo escitalopram e 65% no grupo citalopram. Além disso, observou-se menor necessidade de aumento da dose no grupo escitalopram do que no grupo citalopram.

Um estudo que incluiu 240 indivíduos não encontrou diferenças entre os grupos escitalopram e citalopram.

Uma metanálise que incluiu estudos que compararam o escitalopram com o citalopram observou que o escitalopram foi, em geral, mais eficaz que o citalopram. No entanto, outros autores não observaram superioridade do escitalopram no tratamento em curto e médio prazo, em comparação ao citalopram.

Em um estudo duplo-cego, controlado e com 24 semanas de seguimento, que comparou o escitalopram com a paroxetina em pacientes com depressão grave, o escitalopram 20 mg/dia foi mais eficaz do que a paroxetina 40 mg/dia. Porém, outro estudo, que analisou estes dois fármacos, não encontrou diferenças entre eles. Outros estudos demonstraram eficácia semelhante entre o escitalopram, a fluoxetina e a sertralina.

Em um estudo duplo-cego, com oito semanas de seguimento, que comparou escitalopram (10 a 20 mg/dia) com duloxetina (60 mg/dia), observou-se que o escitalopram foi significativamente melhor que a duloxetina de acordo com a pontuação da escala MADRS. Outro estudo semelhante apresentou os mesmos resultados. Foi demonstrado também que o escitalopram é igual ou superior à venlafaxina de liberação prolongada.

Estudos que investigaram a eficácia do escitalopram em longo prazo observaram que a taxa de remissão aumentava com o passar do tempo, sendo que na 52ª semana, ela foi de 70%. Quando foi estudado o tempo até a recorrência do quadro, observou-se que, nos pacientes que receberam tratamento de manutenção com escitalopram, a incidência de recidivas foi menor do que no grupo placebo. Em um estudo que comparou pacientes que receberam profilaxia com escitalopram por 52 semanas com um grupo placebo, observou-se 27% de recidiva no grupo escitalopram e 65% no grupo placebo.

✧ Tolerância

Os pacientes com TDM geralmente apresentam boa tolerância ao escitalopram, tanto em uso por períodos curtos como no uso prolongado. Os efeitos adversos geralmente são leves e transitórios. Os mais frequentes são insônia, náuseas, sudorese excessiva, fadiga, sonolência, transtornos da espermatogênese e diminuição da libido.

Em comparação com outros ISRS, uma metanálise de 16 estudos duplo-cegos e controlados observou que o escitalopram se associou com diarreia e boca seca, entre outros efeitos, com menor frequência que os demais ISRS. Também verificou-se que o escitalopram tem menor probabilidade de causar náuseas, insônia, boca seca, vertigem, constipação, sudorese excessiva e vômitos do que os inibidores da noradrenalina e serotonina. Sintomas de abstinência podem aparecer com a suspensão do tratamento com antidepressivos. Foi realizado um estudo detalhado sobre os sintomas de abstinência em pacientes com TDM, após 27 semanas de tratamento com escitalopram 20 mg/dia ou paroxetina 40 mg/dia. Os sintomas de abstinência foram avaliados pela escala *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*. Após uma semana de uso de placebo, o grupo escitalopram apresentou significativamente menos sintomas de abstinência do que o grupo paroxetina.

Em uma metanálise que incluiu 34 estudos controlados sobre os ISRS, com mais de 40.000 pacientes, 2.600 indivíduos foram trata-

dos com escitalopram. Nesta população ocorreu um suicídio seis dias após o final do tratamento. Em outro estudo, controlado com placebo, que incluiu pacientes depressivos em tratamento com escitalopram, não houve suicídios no grupo escitalopram e houve um suicídio no grupo placebo. Neste estudo não houve indícios de aumento do risco de autoagressão ou de pensamentos suicidas no grupo escitalopram, em comparação com o grupo placebo. Também, o escitalopram diminuiu a pontuação do item 10 da escala MADRS, que considera os pensamentos suicidas, e do item 3 da escala de depressão de Hamilton, que considera o mesmo tema.

Em relação à disfunção sexual, os dados sugerem que o escitalopram está associado ao aumento dos transtornos sexuais, em comparação com a bupropiona e a sertralina. Entretanto, um estudo retrospectivo pequeno, que incluiu 47 indivíduos, indicou que dois terços dos pacientes apresentaram melhora da disfunção sexual quando substituíram um tratamento prévio com outro ISRS ou com um inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina e serotonina pelo uso do escitalopram. Os estudos que abordaram o aumento do intervalo QT demonstraram que o escitalopram não prolonga o QT.

O excesso de escitalopram pode causar depressão do sistema nervoso, efeitos adversos cardiovasculares e alterações eletrocardiográficas.

✧ Aceitação pelos pacientes

O TDM possui altas taxas de recidiva, motivo pelo qual a aderência ao tratamento é fundamental nos pacientes com este transtorno. Segundo uma metanálise de estudos que investigaram a aceitação de 12 antidepressivos, o escitalopram teve uma boa aceitação pelos pacientes com depressão. Os autores acreditam que a boa aderência ao escitalopram pode ser, em parte, devido ao rápido início de ação do fármaco. A melhora que os pacientes apresentam no início do tratamento parece colaborar com a boa aderência a este fármaco.

✧ Conclusão

Esta revisão forneceu dados sobre a eficácia, tolerância e aceitação ao escitalopram pelos pacientes. Em termos de eficácia, este fármaco é superior ao placebo e igual ou melhor do que a paroxetina, outros ISRS e inibidores de noradrenalina e serotonina. Os pacientes apresentam boa aderência ao escitalopram devido a seu bom perfil de efeitos adversos que, quando presentes, são discretos. Além disso, os sintomas de abstinência são menos frequentes do que os da paroxetina. Somado a isto, a boa aderência observada no tratamento com escitalopram pode ser benéfica para evitar recidivas que ocorrem no TDM. Considera-se que, por todas estas vantagens, o escitalopram é um fármaco de primeira linha para o tratamento da depressão.