Eficácia diferencial do escitalopram no tratamento do

TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

achē
mais vida para você

ESCITALOPRAM:

EFICÁCIA DIFERENCIAL DO ESCITALOPRAM NO TRATAMENTO DO **TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

COMENTADO POR:

PROF. DR. RICARDO A. MORENO | CRM/SP: 48.154
- Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Diretor do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) IPq HCFMUSP.
- Membro Internacional do *Research Committee of the International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) e da *American Psychiatric Association* (APA).
- Diretor Presidente do Centro de Estudos Instituto de Psiquiatria (CEIP) – Federada da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

DR. DIEGO F. TAVARES | CRM/SP: 145.258
- Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Pesquisador do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) IPq HCFMUSP.
- Pesquisador do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação e Estimulação Magnética Transcraniana (SIN-EMT) IPq HCFMUSP.

Um episódio depressivo é caracterizado por um período de pelo menos duas semanas nas quais o humor se encontra, na maior parte do tempo, polarizado para depressão, as capacidades hedônicas encontram-se protraídas, as funções cognitivas alteradas, a psicomotricidade se altera e as funções neurovegetativas ficam desreguladas[1]. Em 2013, a depressão já ocupava o segundo lugar entre as doenças com maior tempo de anos vividos com incapacidade (YLDs), com prejuízos no funcionamento pessoal, social e ocupacional do indivíduo, repercussão em afastamentos do trabalho e piora da qualidade de vida[2]. Tanto o transtorno depressivo maior (TDM) quanto o transtorno bipolar (TB) apresentam episódios depressivos durante o período de atividade da doença.

Nos últimos anos, vários fármacos foram introduzidos no arsenal terapêutico do tratamento do TDM, e várias revisões sistemáticas[3,4,5,6] avaliaram a eficácia e a tolerabilidade comparativa desses fármacos no tratamento da doença, mostrando que, embora compartilhem mecanismos de ação semelhantes, na prática clínica eles se diferenciam drasticamente. Uma revisão sistemática que avaliou 117 estudos controlados no período de 1991 a 2007, comparando a eficácia e a tolerabilidade de doze antidepressivos, mostrou que escitalopram, sertralina, venlafaxina e mirtazapina foram significativamente mais eficazes que duloxetina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina e reboxetina. Escitalopram e sertralina mostraram o melhor perfil de tolerabilidade, e, portanto, parecem ser a melhor escolha quando se inicia um tratamento para depressão moderada a grave, por apresentarem melhor equilíbrio possível entre eficácia e aceitabilidade[7].

Diante das evidências de que entre os quatro antidepressivos mais eficazes são encontrados dois inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), uma revisão comparativa de eficácia entre os três antidepressivos mais prescritos na atualidade (sertralina, escitalopram e paroxetina) foi realizada visando entender a diferença clínica e psicofarmacológica entre esses agentes, já que pertencem a uma mesma família de antidepressivos[8]. Esses três antidepressivos são mais eficazes quando comparados com placebo, mas há evidências robustas de que o escitalopram apresenta maior efetividade que os demais[8,9,10,11,12,13]. A paroxetina, além de ser menos eficaz que a sertralina e o escitalopram, apresenta um perfil de efeitos colaterais (principalmente anticolinérgicos) bastante desfavorável, e também é um inibidor potente das enzimas 2D6 do citocromo, o que representa um elevado nível de interações medicamentosas. A sertralina parece ser tão eficaz quanto o escitalopram na redução dos sintomas de depressão, mas apresenta interações medicamentosas em doses elevadas[8].

Um antidepressivo é considerado **superior em eficácia** se houver dois ou mais estudos duplos-cegos que mostrem que ele é significantemente superior aos demais nos desfechos primários de eficácia. O escitalopram cumpriu esse critério em sete estudos, mas a sertralina e a paroxetina não demonstraram superioridade isolada em relação ao placebo, portanto, não se enquadram na definição de **antidepressivo superior em eficácia**[13].

Em termos de tolerabilidade, as evidências mais recentes[7,8,9,14] mostraram um perfil superior do escitalopram e da sertralina em relação aos demais antidepressivos, com taxas menores de abandono de tratamento e descontinuação. Em um estudo primário, cerca de 600 pacientes foram randomizados para tratamento em um grupo com sertralina e em outro com os demais ISRSs. As taxas de efeitos colaterais foram similares, em termos globais, nos dois grupos, mas a incidência de diarreia foi significativamente superior no grupo sertralina[15]. Semelhantemente, duas revisões sistemáticas de estudos posteriores[7,16] mostraram os mesmos resultados, indicando que, comparativamente, o escitalopram apresentaria um perfil de tolerabilidade superior ao da sertralina.

Em termos psicofarmacológicos, tal superioridade de eficácia e de tolerabilidade do escitalopram parece estar relacionada à sua atividade alostérica no receptor de serotonina, isto é, com sua habilidade de prolongar a ligação da droga ao receptor alterando a cinética de dissociação do medicamento. Ao se ligar tanto ao sítio ortostérico (local de ligação ao receptor propriamente dito) quanto ao sítio alostérico do receptor de serotonina, o escitalopram promove uma inibição da recaptação de serotonina mais completa e sustentada, levando a uma concentração de serotonina extracelular mais significativa[17,18,19].

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que mutações específicas no receptor transportador de serotonina alteram o efeito alostérico do escitalopram e que o R-citalopram (enantiômero menos ativo que o S-citalopram) inibe a eficácia do escitalopram[20,21]. Isso torna o escitalopram o único ISRS com vantagens alostérica e quiral. Por isso, embora seja classificado como ISRS, mais recentemente ele tem sido chamado de ASRI (inibidor alostérico da recaptação de serotonina)[20,21]. Embora a paroxetina também apresente atividade alostérica no transportador de serotonina, esta é fracamente ativa. Os demais ISRSs e antidepressivos duais não parecem apresentar atividade alostérica no transportador[17,18].

Embora episódios depressivos no TDM apresentem um grande impacto na qualidade de vida, no funcionamento social e ocupacional e predispor os pacientes a elevadas taxas de mortalidade por um risco aumentado de suicídio em deprimidos, as evidências recentes mostram que os tratamentos farmacológicos com antidepressivos como o escitalopram, são uma ferramenta terapêutica eficaz e segura, com resultados incontestáveis no tratamento farmacológico da depressão.

1. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, Tuerlinckx F, Borsboom D. What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord.* 2016; Jan 1;189:314-20. **2.** Vos T, Barber RM, Bell B et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22; 386(9995):743-800. **3.** Hansen AR, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 415–26. **4.** Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more eff ective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 1217–27. **5.** Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, et al. Comparative eff ectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Comparative eff ectiveness review no 7. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007. http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/fi nal.cfm (accessed Dec 19, 2008). **6.** Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry.* 2008; 63: 424–34. **7.** Andrea Cipriani, Toshiaki A Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian P T Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Atsuo Nakagawa, Ichiro M Omori, Hugh McGuire, Michele Tansella, Corrado Barbui. Comparative effi cacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373: 746–58. **8.** Connie Sanchez, Elin H. Reines and Stuart A. Montgomery. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike? *International Clinical Psychopharmacology.* 2014; 29:185–196. **9.** Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37:851–864. **10.** Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2006; 31:122–131. **11.** Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:161–175. **12.** Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22:323–329. **13.** Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared to citalopram: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14:261–268. **14.** Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29:259–266. **15.** Meijer WE, Heerdink ER, van Eijk JT, Leufkens HG. Adverse events in users of sertraline: results from an observational study in psychiatric practice in the Netherlands. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11:655–662. **16.** Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van NM, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011; 155:772–785. **17.** Chen F, Larsen MB, Neubauer HA, Sanchez C, Plenge P, Wiborg O. Characterization of an allosteric citalopram-binding site at the serotonin transporter. *J Neurochem.* 2005; 92:21–28. **18.** Chen F, Larsen MB, Sanchez C, Wiborg Ö. The S-enantiomer of R,Scitalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15:193–198. **19.** Sanchez C. The pharmacology of citalopram enantiomers: the antagonism by R-citalopram on the effect of S-citalopram. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 99:91–95. **20.** Zhong H, Haddjeri N, Sanchez C. Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter – a review of current understanding of its mechanism of action. *Psychopharmacology.* 2012; 219:1–13. **21.** Zhong H, Sanchez C, Caron MG. Consideration of allosterism and interacting proteins in the physiological functions of the serotonin transporter. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83:435–442.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
Indexado na SIIC Data Bases - www.siicsalud.com/dato/resiic.php/146636
O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Aché