

ARTIGO COMENTADO

ESCITALOPRAM 10 MG/DIA É EFICAZ
E BEM TOLERADO NUM ESTUDO
CONTROLADO POR PLACEBO EM
PACIENTES COM DEPRESSÃO NA
ATENÇÃO PRIMÁRIA

Dr. Ricardo A. Moreno
CRM: SP 48154



Daiichi-Sankyo

ESCITALOPRAM 10 MG/DIA É EFICAZ E BEM TOLERADO NUM ESTUDO CONTROLADO POR PLACEBO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO NA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original: **Escitalopram 10 mg/day is Effective and Well Tolerated in a Placebo-Controlled Study in Depression in Primary Care**

Autores: **Wade A., Lemming O., Bang Hedegaard K.**

Instituições: **CPS Limited, Glasgow, Reino Unido; H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Dinamarca**

Fonte: **International Clinical Psychopharmacology 17(3):95-102, Maio 2002**

Do ponto de vista clínico e estatístico, o escitalopram é significativamente melhor do que o placebo no tratamento dos pacientes com depressão maior no atendimento primário.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O risco de depressão maior em toda a vida é de 10 a 25% em mulheres e 5 a 12% em homens residentes em comunidades. Esse transtorno é grave e está associado ao aumento do risco de suicídio e à disfunção social.

Entre os fármacos utilizados no tratamento dos pacientes com depressão estão os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), como o citalopram. Diferentes estudos demonstraram que o mecanismo de ação do citalopram se dá pelo seu enantiômero S, o escitalopram. Por outro lado, o enantiômero R do citalopram não tem ação antidepressiva. A seletividade do escitalopram pelo transportador de serotonina é maior do que a dos outros ISRSs. Além dessa vantagem, o escitalopram apresenta baixo potencial de interação farmacológica no nível do sistema enzi-

mático citocromo P450 (CYP450). O uso do escitalopram permite que menor quantidade do fármaco seja administrada para a obtenção do mesmo benefício, em comparação com o uso do citalopram.

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia e a tolerabilidade do escitalopram 10 mg/dia com os efeitos produzidos pelo placebo em pacientes com depressão maior admitidos no atendimento primário do sistema de saúde.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos que preenchiam os critérios para o diagnóstico de transtorno depressivo maior da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV). Todos os pacientes apresentavam

pontuação inicial entre 22 e 40 na *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS). Os participantes foram avaliados periodicamente, de forma duplo-cega, durante o estudo. As ferramentas utilizadas para a avaliação foram as escalas MADRS, Impressão Clínica Global de Melhora (*Clinical Global Impression of Improvement*; CGI-I) e Impressão Clínica Global de Gravidade (*Clinical Global Impression of Severity*; CGI-S). Mediu-se a eficácia do tratamento antidepressivo conforme os resultados da MADRS e a ocorrência de resposta e remissão. Por último, foi avaliada a segurança do tratamento de acordo com a incidência de efeitos adversos e com os resultados das análises laboratoriais, eletrocardiográfica e dos sinais vitais, entre outros parâmetros.

RESULTADOS

Participaram 380 pacientes com idade média de 40 anos, sendo 191 no grupo escitalopram e o restante no grupo placebo. Contudo, apenas 160 pacientes de cada grupo completaram o estudo. A quantidade de mulheres foi três vezes maior que a de homens, e mais de 97% dos indivíduos eram caucasianos. Não foram encontradas diferenças significativas em relação a idade, sexo, peso e índice de massa corpórea entre os grupos. As pontuações iniciais médias das escalas MADRS e CGI-S foram 29 e 4,4 pontos, respectivamente. A maioria dos pacientes apresentava quadro depressivo moderado quando da inclusão no estudo.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à taxa de abandono do tratamento (15,3% no grupo placebo e 16,2% no grupo escitalopram). Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito aos motivos de abandono do tratamento. A maioria dos casos de abandono aconteceu por falta de eficácia e ocorrência de efeitos adversos.

A eficácia do tratamento com escitalopram foi estatisticamente superior à do placebo. Segundo os resultados da escala MADRS, essa superioridade se

tornou estatisticamente significativa a partir da segunda semana de tratamento. A superioridade do escitalopram também foi demonstrada pelas pontuações das escalas CGI-S e CGI-I. A frequência de resposta e remissão foi significativamente maior nos pacientes do grupo escitalopram. Na realidade, 85% dos pacientes que responderam ao tratamento com escitalopram até a oitava semana atingiram a remissão do quadro depressivo.

A tolerabilidade ao escitalopram foi adequada. Em geral, os efeitos adversos situaram-se entre leves e moderados e não se relacionaram com o tratamento. Os efeitos adversos mais frequentes foram cefaleia, náusea, infecções das vias aéreas superiores, sintomas de gripe, lombalgia e transtornos de ejaculação. O único efeito adverso cuja frequência foi significativamente maior nos pacientes tratados com escitalopram foi a náusea. No entanto, essa diferença em relação ao placebo desapareceu nas duas primeiras semanas, e o quadro ocasionou o abandono do tratamento em apenas três indivíduos. Transtornos de ejaculação foram relatados apenas com o escitalopram. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos sinais vitais, ao ganho de peso, ao eletrocardiograma nem aos resultados de exames laboratoriais.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que o escitalopram é um antidepressivo eficaz, com efeito significativamente superior ao do placebo desde as primeiras semanas de tratamento, mantendo-se ao longo do tempo. O escitalopram é útil no tratamento de diferentes tipos de sintoma, incluindo aqueles mais característicos da depressão. Os pacientes mais graves podem necessitar de doses maiores de escitalopram do que os pacientes com quadros mais leves. Na maioria dos casos, a resposta ao tratamento precedeu a remissão do quadro. Os resultados obtidos são coincidentes com os de estudos prévios.

O tratamento com escitalopram foi bem tolerado. Assim como observado com outros ISRSs, os efeitos adversos mais frequentes foram náusea e cefaleia. Porém, a frequência de náuseas foi semelhante a que se verificou no grupo placebo. Isso favorece a aderência terapêutica. Do mesmo modo, a incidência de transtornos de ejaculação e de ganho de peso não foi elevada no grupo escitalopram, em comparação com o grupo placebo. Pode-se afirmar que o escitalopram é eficaz e bem tolerado pelos pacientes com transtorno depressivo admitidos no atendimento primário de saúde. Assim, o escitalopram pode ser considerado um fármaco de primeira linha para o tratamento de pacientes com diagnóstico de depressão.

CONCLUSÃO

Do ponto de vista clínico e estatístico, o escitalopram na dosagem de 10 mg/dia é significativamente melhor que o placebo para o tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior no atendimento primário de saúde.

COMENTÁRIO CRÍTICO

Dr. Ricardo A. Moreno

CRM-SP 48154

Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP.

Coordenador do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA).

Diretor-presidente do Centro de Estudos do Instituto de Psiquiatria (CEIP), federado à ABP.

Membro do Research Committee of the International Society for Bipolar Disorders (ISBD).

SOBRE O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR (TDM)

Quando falamos em depressão, referimo-nos a uma síndrome que comporta sinais e sintomas que a definem como entidade nosológica. Como síndrome, engloba várias formas clínicas que diferem entre si quanto a seu curso, a suas manifestações, à evolução e à resposta ao tratamento. O Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais (DSM-5) inclui especificadores para o diagnóstico de um episódio depressivo atual: psicótico, atípico, melancólico, com padrão sazonal, no periparto, misto ou crônico; inclui ainda a depressão bipolar, a crônica, a associada a doenças sistêmicas, a outras doenças psiquiátricas e ainda a associada ao uso de substância lícita ou ilícita¹.

O impacto do TDM tende a aumentar em vários países, incluindo o Brasil². Sua prevalência foi de 17% na população entrevistada⁴. A doença também se associou a manifestações suicidas não fatais quando em comorbidade com o uso de álcool e outras substâncias. Entre 2005 e 2007, ela havia ocupado na capital paulista o segundo lugar, atingindo então 9,4% da população entrevistada, atrás do transtorno de ansiedade (19,9%)⁵.

Apesar de a maioria das doenças psiquiátricas ter tratamento, os dados registrados mundialmente sobre o assunto mostram que poucos indivíduos acometidos por esse mal recebem cuidado especializado⁵. Nesse contexto, uma das dez recomendações da Organização Mundial da Saúde se refere à necessidade de se disponibilizar aos pacientes os psicofármacos específicos para o tratamento, além de integrar a psiquiatria a outras especialidades médicas⁶.

SOBRE O TRATAMENTO DO TDM

Os medicamentos antidepressivos podem ser utilizados pela maioria dos pacientes com TDM, desde que tenham uma boa relação de eficácia e tolerabilidade; uma via fácil de administração (oral, de preferência uma vez por dia); eficácia aguda robusta para a depressão grave (esse conceito permite sua adoção em depressões moderadas ou leves); e manutenção do efeito a longo prazo (profilaxia, já que aproximadamente 60% dos pacientes terão recorrências ao longo da vida)⁷. Devemos lembrar que o percentual de pacientes que não respondem ao primeiro ensaio antidepressivo é da ordem de 40%. Assim sendo, nenhum medicamento antidepressivo oferecerá cura, mas alguns podem ser mais efetivos, atuando

por períodos de tempo mais longos (antes que a tolerância se instale), e apresentar menos efeitos adversos.

PAPEL DO ESCITALOPRAM

O escitalopram é um potente inibidor de recaptação de serotonina com elevada seletividade pelo transportador de serotonina. Possui baixo potencial de interação farmacológica via sistema microsomal hepático (CYP P450)^{8,9}. O escitalopram aparece como um dos quatro fármacos mais eficazes e um dos dois com maior aceitabilidade e melhor tolerabilidade entre os antidepressivos de segunda geração estudados. Os autores concluem que o escitalopram pode ser uma das escolhas acertadas no tratamento da depressão de moderada a grave, por ter melhor perfil de eficácia e tolerabilidade⁹.

Considerando que a maior parte dos pacientes com TDM está concentrada em serviços de atendimento primário, o artigo em referência¹⁰, que avalia a eficácia e a tolerabilidade de 10 mg/dia de escitalopram em estudo controlado com placebo em cuidados primários da depressão, nos traz dados relevantes, que corroboram a premissa segundo a qual esta é uma opção terapêutica de primeira linha no tratamento da depressão, independentemente do estado de gravidade (depressão leve, moderada ou grave), em pacientes que tomam outras medicações e que apresentam comorbidades clínicas e psiquiátricas. Isso se deve também ao seu perfil de tolerabilidade e posologia de 10 mg/dia com uma administração diária.

Referências Bibliográficas:

1. American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition. DSM 5. *American Psychiatric Publishing*. 2013.
2. Lopez AD et al. Golden burden of disease and risk factors. *World Bank*; 2006.
3. Kohn R et al. The treatment gap in mental health care. *Bull World Health Organ* 2004;82(11):858-66.
4. Andrade LHS et al. Epidemiologia dos transtornos mentais na população geral adulta. Clínica Psiquiátrica – A visão do Departamento e do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP. Editora Manole; 2011. v. 2, p. 1802-16.
5. Andrade LH et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey. *Plos one* 2012;7(2):e31879.
6. WHO. Fact Sheet 260, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2001/en/>
7. Moreno DH, Moreno RA, Soeiro-de-Souza MG. Transtorno depressivo ao longo da vida. In: *Compêndio de Clínica Psiquiátrica*. Editores: Orestes Vicente Forlenza, Eurípides Constantino Miguel. - Barueri, SP: Manole 2012, 296-314.
8. Uher R et al. Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression. *BJ Psych* 2009;194:252-259.
9. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):746-58.
10. Wade A et al. Escitalopram 10 mg/day in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:95-102.