

ARTIGO COMENTADO

EFICÁCIA DO **ESCITALOPRAM**
EM PACIENTES IDOSOS COM
DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Dr. Frederico Demétrio
CRM: SP 65362

EFICÁCIA DO ESCITALOPRAM EM PACIENTES IDOSOS COM DEPRESSÃO E ANSIEDADE

RESUMO OBJETIVO elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Escitalopram for Comorbid Depression and Anxiety in Elderly Patients: A 12-Week, Open-Label, Flexible-Dose, Pilot Trial

Autores: **Mohamed S., Osatuke K., Aslam M., Kasckow J. e colaboradores**

Instituições: **Central Texas Veterans Health Care System, Temple, E.U.A.; Veterans Affairs Medical Center, Cincinnati, E.U.A.**

Fonte: **American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 4(3): 201-209, Set 2006**

O escitalopram é um antidepressivo que age por inibição seletiva da recaptação de serotonina. Sua administração é eficaz e bem tolerada nos pacientes idosos com depressão maior associada ao transtorno de ansiedade generalizada (TAG).

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A frequência dos transtornos de ansiedade na população idosa é elevada, assim como sua associação com a depressão. Essa comorbidade pode levar a um comprometimento funcional significativo do paciente, além de estar associada com a resposta inadequada ao tratamento, em comparação com o que é observado na presença de apenas um dos transtornos.

Do ponto de vista neurobiológico, a depressão e a ansiedade possuem características comuns, incluindo a diminuição do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e a alteração dos sistemas de neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Coincidentemente, a administração de antidepressivos que atuam sobre ambos os sistemas é eficaz no tratamento dos pacientes que apresentam depressão ou ansiedade.

Os fármacos de primeira linha para o tratamento dos pacientes com transtornos depressivos ou de ansiedade são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os

antidepressivos mais novos, como os inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRNS). Os benzodiazepínicos também são frequentemente utilizados na presença de ansiedade e depressão. Entretanto, sua administração a longo prazo pode piorar os sintomas depressivos e se associar a transtornos cognitivos e sedação. Além disso, a interrupção do tratamento com benzodiazepínicos pode ser difícil, pois esses fármacos causam tolerância e dependência. Embora os ISRS sejam recomendados como fármacos de primeira linha em idosos com depressão e ansiedade associadas, até o momento não existem resultados conclusivos sobre a eficácia do escitalopram no tratamento de pacientes sob essas condições.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e a tolerabilidade do tratamento com escitalopram em pacientes idosos com transtorno depressivo maior (TDM) em associação ao transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os autores levantaram a hipótese de que esse fármaco melhoraria ambos os quadros clínicos.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo teve duração de doze semanas e incluiu pacientes com 65 anos de idade ou mais que apresentavam TDM em associação com TAG com mais de quatro semanas de evolução. No início do estudo, os pacientes foram submetidos a coleta de exames laboratoriais, eletrocardiograma e avaliação dos quadros clínico e psiquiátrico. Nesta última avaliação foram utilizadas as seguintes escalas: *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A) e *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I).

Após um período de detecção sistemática e *washout*, os pacientes receberam tratamento com uma dose diária de 10 mg de escitalopram. Depois de quatro semanas, foi permitido o aumento da dose para até 20 mg/dia, conforme a necessidade. Também foi permitida a administração de 5 a 10 mg de zolpidem à noite, até três vezes por semana.

O parâmetro principal de eficácia foi a alteração na pontuação das escalas MADRS e HAM-A. Secundariamente, foram avaliados os resultados do questionário SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short form Health Survey*). Essa ferramenta permite avaliar a qualidade de vida e o comprometimento funcional dos pacientes. Todos os parâmetros de avaliação foram aplicados durante a detecção sistemática, no início do tratamento e após doze semanas de seguimento. Os pacientes também foram avaliados periodicamente para a determinação do quadro clínico, a aderência terapêutica e a tolerabilidade ao tratamento.

RESULTADOS

Um total de vinte pacientes recebeu escitalopram. A média de idade dos pacientes foi de 73 anos, 30% eram do sexo feminino e 85% tinham origem caucasiana. O estudo foi completado por dezessete pacientes, sendo que 71% deles necessitaram de tratamento intermitente para insônia com zolpidem. A dose média do escitalopram foi de 16,6 mg.

O tratamento com escitalopram proporcionou uma melhora significativa da pontuação das escalas MADRS e HAM-A de todos os pacientes. Houve melhora de 50% ou mais na pontuação das escalas MADRS e HAM-A em 55% e 65% dos pacientes com TDM e TAG, respectivamente, no final do estudo. Também foi observada melhora significativa da qualidade de vida e do funcionamento social. Os efeitos adversos observados foram tontura e sonolência. Nenhum paciente apresentou alteração significativa dos parâmetros laboratoriais no final do tratamento.

DISCUSSÃO

O tratamento da depressão e da ansiedade em idosos é complicado devido à falta de aderência terapêutica, a alterações fisiológicas associadas à idade e ao aumento da probabilidade de efeitos adversos relacionados a questões farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Conforme os resultados obtidos no presente estudo, a administração de escitalopram mostrou-se eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes idosos com depressão associada à ansiedade. A melhora fun-

cional e da qualidade de vida dos pacientes observada após doze semanas de tratamento com escitalopram é coincidente com o relato de outros investigadores.

Em estudos anteriores, foi observada a eficácia do tratamento com escitalopram na presença de quadros agudos de depressão maior. Nesses estudos, o fármaco também diminuiu os níveis de ansiedade e se associou com bom perfil de tolerabilidade^{1,2}. Estudos anteriores também confirmaram a eficácia do escitalopram no tratamento dos pacientes com TAG^{3,4}.

Entre as limitações do presente estudo, os autores mencionam seu desenho aberto, a inclusão de poucos pacientes e a ausência de avaliação sistemática de transtornos amnésicos. Isso é importante, já que a depressão e a ansiedade podem ser sintomas iniciais de demência. Além disso, a avaliação dos efeitos adversos foi realizada por perguntas abertas. Por último, a quantidade de mulheres incluídas no estudo foi baixa, o que limita a generalização dos resultados obtidos.

CONCLUSÃO

O tratamento com escitalopram, na dose de 10 a 20 mg/dia, melhorou significativamente os sintomas de ansiedade e depressão dos pacientes idosos com TDM em associação ao TAG.

Referências Bibliográficas:

1. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:331-336.
2. Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 rag/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:95-102.
3. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2005;87:161-167.
4. Davidson JR, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety*. 2004;19:234-240.

COMENTÁRIO CRÍTICO

Frederico Navas Demétrio, M.D., Ph.D.

CRM-SP 65362

Coordenador do Ambulatório Didático do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq – HC – FMUSP). Supervisor da Enfermaria de Ansiedade e Depressão (EAND) do IPq – HC – FMUSP

O artigo trata de um assunto bastante importante, o tratamento farmacológico da comorbidade do Transtorno Depressivo Maior (TDM) com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) no idoso; embora o tratamento dos referidos transtornos isolados já tenha sido alvo de estudos controlados, a avaliação da resposta farmacoterapêutica na comorbidade, especialmente na terceira idade, não é particularmente estudada. Os protocolos de tratamento da depressão frequentemente avaliam a melhora de sintomas de ansiedade, mas a comorbidade é usualmente um critério de exclusão nos protocolos de avaliação de tratamentos antidepressivos (mesmo sendo frequente na população). A população idosa (≥ 65 anos) é excluída dos estudos de aprovação de medicamentos, embora represente uma fatia em constante aumento na população: no Brasil, maiores de 65 anos representavam 5,9% da população em 2000, saltando para 7,4% em 2010¹. A escolha do escitalopram também é bastante acertada, pois trata-se de um medicamento com indicações aprovadas para o tratamento tanto da depressão quanto do TAG. O escitalopram possui meia-vida de eliminação entre 27 e 32 horas, possibilitando dose única diária sem risco de "acúmulo" no organismo². A molécula não possui efeito no citocromo P450, com baixo risco de interações farmacocinéticas, característica útil em caso de polifarmácia (idosos podem apresentar vários transtornos e insuficiências de órgãos e sistemas, acarretando no uso de diversos fármacos). A eficácia do escitalopram no tratamento do TAG está bem demonstrada³, e apresenta superioridade em relação a outros inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) no tratamento da depressão⁴, tornando-se assim de eleição para o tratamento da comorbidade. Uma revisão publicada recentemente demonstra a importância da ansiedade em idosos, relatando a elevada prevalência de ansiedade nesta faixa etária, com custos sociais e sofrimento pessoal, além da redução na qualidade de vida; os transtornos ansiosos no idoso apresentam altos índices de recorrência e progressão para depressão e comorbidade depressivo-ansiosa⁵. Embora existam tratamentos farmacológicos e psicoterápicos para estas condições, elas são frequentemente sub-tratadas em idosos. Há uma necessidade urgente de se chamar a atenção para este problema, proporcionando maiores índices de diagnóstico correto e tratamento adequado. Neste contexto, mesmo um trabalho aberto e sem controle, como o apresentado no artigo, já se reveste de importância, pois além da redução dos escores das escalas para depressão (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS*) e ansiedade (*Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-A*), foi estudada também a melhora da qualidade de vida e do funcionamento social, frequentemente prejudicadas pelos transtornos mentais. Como revisado no próprio artigo, as condições comórbidas podem exigir maior tempo para resposta plena, em relação aos transtornos isolados, especialmente em idosos; sendo assim, um estudo de apenas doze semanas de fato mostrou-se insuficiente para se avaliar a remissão completa das comorbidades. Entretanto, a melhora

encontrada em quatro sub-fatores de qualidade de vida, e o índice de resposta terapêutica nas escalas, já é um alento para a população estudada. Estudos controlados, duplo-cegos, e que avaliem a remissão dos transtornos, são necessários para a generalização dos achados, mas os autores deixam claro tratar-se de estudo-piloto. Outra dificuldade encontrada é o desbalanço entre o sexo dos pacientes da amostra, pois foi utilizada casuística de um ambulatório de veteranos, com nítida preponderância de homens. Mesmo assim, destaca-se o cuidado na seleção dos pacientes e nos cuidados com as avaliações clínicas e laboratoriais, tornando todo procedimento experimental muito seguro. Outro cuidado foi a utilização de entrevista diagnóstica semi-estruturada (SCID-I), proporcionando confiabilidade diagnóstica. Contudo, os próprios autores admitem que faltou um exame mais cuidadoso do estado cognitivo dos pacientes, pois um Distúrbio Cognitivo Leve (DCL) é frequente nesta faixa etária e os sintomas de ansiedade e depressão podem ser pródomos de um DCL, que é estável no tempo mas pode se converter em Doença de Alzheimer em certos casos⁶. Uma avaliação neuropsicológica poderia dirimir esta dúvida, mas é um procedimento complexo e fugiria muito dos objetivos primários do estudo.

Pode-se concluir que o escitalopram deve ser considerado como opção farmacoterápica útil na comorbidade de TAG e TDM no idoso, com elevada tolerabilidade e segurança demonstradas em um estudo aberto de doze semanas. Contudo, estudos com amostras maiores, controlados e com maior duração, visando a obtenção de remissão ao invés de apenas resposta terapêutica, são necessários para se confirmar estes achados.

Referências Bibliográficas:

1. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://cod.ibge.gov.br/2KUDX>>. Acessado em: 16/12/2014.
2. Burke WJ. Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(10):1477-86.
3. Goodman WK et al. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2005;87(2-3):161-7.
4. Kasper S et al. Superiority of escitalopram to paroxetine in the treatment of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19(4):229-37.
5. Sami MB, Nilforooshan R. The natural course of anxiety disorders in the elderly: a systematic review of longitudinal trials. *Int Psychogeriatr*. 2014 Sep 5:1-9.
6. Tabert MH et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):916-24.