

TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Uma revisão comparativa de escitalopram, paroxetina e sertralina: todos eles são iguais?

Artigo original:

Sánchez C et al. *A comparative review of escitalopram, paroxetine and sertraline: Are they all the same?* International Clinical Psychopharmacology 2014, 29:185–196

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é uma das doenças incapacitantes mais predominantes no mundo. Os tratamentos incluem antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRN).

Tanto os ISRS quanto os ISRN estão associados a um melhor perfil de segurança em comparação com os produtos mais antigos. O escitalopram (enantiômero S do citalopram racêmico) é um dos mais recentes ISRS aprovados.

Os ISRS atuam por meio dos seus efeitos sobre o transportador de serotonina (SERT), que está ligado à recaptação deste neurotransmissor. O escitalopram em particular tem características específicas, uma vez que é um modulador alostérico da recaptação de serotonina (figura 1).



Figura 1. Mecanismo de ação

Portanto, possíveis diferenças nos efeitos dos diferentes ISRS são especuladas. Uma revisão da literatura disponível foi realizada para comparar a farmacologia clínica e a eficácia de escitalopram, paroxetina e sertralina.

COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA

Os três antidepressivos avaliados foram eficazes quando comparados ao placebo em uma meta-análise de 35 estudos realizados entre 1980 e 2011. Contudo, quando foi feita uma comparação entre escitalopram e outros antidepressivos (incluindo paroxetina e sertralina; 10 estudos clínicos com 2687 participantes com depressão maior), o escitalopram foi caracterizado por melhores resultados (figura 2).

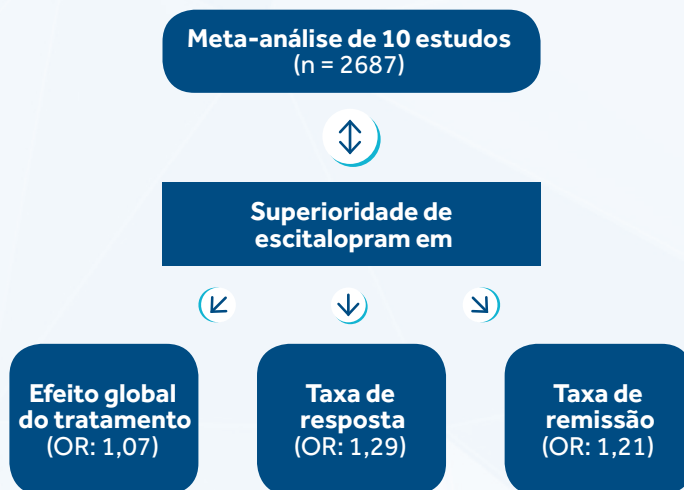


Figura 2. Escitalopram versus outros ISRS (incluindo paroxetina e sertralina) na depressão maior. OR: razão de probabilidades

Em uma meta-análise de acompanhamento em que o escitalopram foi comparado com outros ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina) e com ISRN (venlafaxina, duloxetina), o escitalopram foi considerado significativamente mais eficaz não só para taxas de remissão e resposta, mas também para a pontuação alvo da escala MADRS validada.

Um antidepressivo é considerado superior a outro quando um efeito significativamente melhor em um parâmetro de eficácia foi demonstrado em pelo menos dois estudos de desenho duplo-cego. O escitalopram se mostrou superior em sete estudos clínicos diferentes, enquanto o mesmo não pode ser afirmado para outros ISRS, como paroxetina ou sertralina.

COMPARAÇÃO DE TOLERABILIDADE

Nas revisões de estudos clínicos controlados e randomizados, foi relatado que cerca de 60% dos pacientes apresentam pelo menos um evento adverso durante o tratamento antidepressivo. No geral, medicamentos mais recentes estão associados a eventos adversos semelhantes, incluindo predominantemente diarreia, tontura, xerostomia, cefaleia, náuseas, disfunção sexual, tremores e aumento de peso.

Em uma meta-análise em que foram considerados 117 estudos randomizados (25928 pacientes), o escitalopram e a sertralina apresentaram melhor perfil de tolerabilidade, incluindo menor taxa de interrupção do tratamento. No entanto, o escitalopram foi caracterizado por uma incidência significativamente menor de disfunções sexuais quando comparado à sertralina. Como consequência, a aceitabilidade do escitalopram é superior à de outras terapias antidepressivas (figura 3).

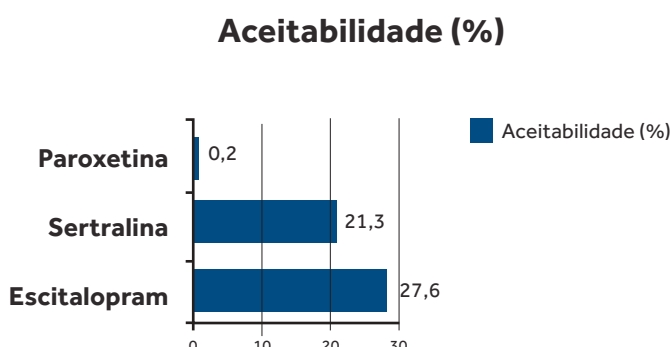


Figura 3. Aceitabilidade comparada de diferentes ISRS

DIFERENÇAS NO MECANISMO DE AÇÃO

Embora o escitalopram, a paroxetina e a sertralina atuem no SERT, suas ações fisiológicas exatas não são precisamente conhecidas. Os ISRS levam de 1 a 2 semanas para atuar, provavelmente porque esse período é necessário para exercer efeitos neuroadaptativos e neuroquímicos devido a níveis elevados de serotonina no sistema nervoso. Em modelos experimentais, um início de ação mais precoce foi demonstrado, o que também se traduz na prática clínica; essa diferença em relação a outros antidepressivos é atribuída à sua ação no local alostérico do SERT.

Em testes com roedores, o período para retornar ao nível basal de ativação neuronal serotoninérgica é de 2 semanas para escitalopram, em comparação com 3 semanas para outros ISRS. Esses dados sugerem um início de ação mais rápido para o escitalopram, provavelmente devido à sua atividade alostérica no SERT.

Por outro lado, postula-se que os diferentes antidepressivos podem estar associados à diferentes efeitos nos níveis de algumas neurotrofinas, especialmente o fator neurotrófico cerebral (BDNF). Esta molécula parece vinculada com os processos neuroquímicos e neuroadaptativos que ocorrem durante o tratamento antidepressivo, o que poderia diferenciar as ações dos diferentes ISRS's.

Quanto aos eventos adversos desses medicamentos, eles parecem estar atribuídos aos efeitos em outros sistemas de neurotransmissores, como receptores adrenérgicos alfa-1, receptores histaminérgicos H1 e receptores muscarínicos M1 (figura 4). A paroxetina exerce ações sobre os últimos receptores que repercutem na tolerabilidade.

Receptor	Escitalopram	Paroxetina	Sertralina
SERT (*)	0,8-1,1	0,07-0,2	0,2-0,4
Seletividade sobre o SERT	++++	+++	+
Efeito alostérico no SERT	Sim	Insatisfatório	Não
Receptor H1	+	+++	++
Receptor α 1	+++	++	+
Receptor D2	+	++	+++

Figura 4. Efeitos dos ISRS sobre diferentes receptores. (*) Constante de inibição (nmol/L)

CONCLUSÕES

- Embora todos os ISRS tenham atividade antidepressiva, as diferenças entre os produtos são reconhecidas em termos de eficácia e tolerabilidade.
- Estudos demonstram superioridade do escitalopram em relação a eficácia e tolerabilidade frente a outros ISRS, incluindo paroxetina e sertralina.
- Essas vantagens do escitalopram em relação à sua eficácia e segurança parecem estar relacionadas à sua atividade alostérica no SERT.

da fibromialgia foi demonstrada em estudos placebo-controlados por até 3 meses. **Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho** - A eficácia de cloridrato de duloxetine não foi estabelecida em estudos placebo-controlados além de 13 semanas. **Interrupção do tratamento** - Quando o tratamento com cloridrato de duloxetine precisar ser interrompido é recomendável que se faça uma redução gradual de sua dose (devendo ser reduzida pela metade ou administrada em dias alternados) por um período, de no mínimo, 2 semanas antes da interrupção completa do tratamento. Se após a diminuição da dose de cloridrato de duloxetine, ou sua suspensão, surgirem sintomas intoleráveis, deve-se considerar retornar à dose de cloridrato de duloxetine usada antes de sintomas serem descritos. Posteriormente, a interrupção poderá ser novamente instituída, mas com uma diminuição mais gradual da dose. **Dose para pacientes com insuficiência hepática:** não é recomendada a administração de cloridrato de duloxetine em pacientes com insuficiência hepática. Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa, uma dose mais baixa e menos frequente de Cloridrato de duloxetine deverá ser considerada. **Dose para pacientes idosos:** para transtorno da ansiedade generalizada, o tratamento com cloridrato de duloxetine deve iniciar-se com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante duas semanas, antes de aumentar a dose para 60 mg. Consequentemente, pacientes podem se beneficiar de doses acima de 60 mg, uma vez ao dia. A dose máxima estudada é de 120 mg por dia. Para todas as outras indicações, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos. MS: 1.0390.0192. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br.

CONTRAINDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA PACIENTES QUE APRESENTAM HIPERSENSIBILIDADE AO ESCITALOPRAM OU A QUALQUER UM DE SEUS COMPONENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** COMBINAÇÕES CONTRAINDICADAS: INIBIDORES NÃO SELETIVOS IRREVERSÍVEIS DA MAO (MONOAMINOXIDASE), PIMOZIDA, INIBIDOR SELETIVO REVERSÍVEL DA MAO-A (MOCLOBEMIDA), INIBIDOR NÃO SELETIVO REVERSÍVEL DA MAO (LINEZOLIDA), INIBIDOR SELETIVO IRREVERSÍVEL DA MAO-B (SELEGILINA), PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT.

Unitram® (oxalato de escitalopram). **Apresentações:** Comprimidos Revestidos de 10, 15 e 20 mg - embalagens com 07 ou 30 comprimidos. **Indicações:** indicado para tratamento e prevenção da recaída ou recorrência da depressão; tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia; tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG); tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social) e tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). **Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao escitalopram ou a qualquer um de seus componentes. O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminooxidase) não-seletivos irreversíveis é contraindicado. A combinação de escitalopram com IMAO-A (ex: moclobemida) reversíveis ou linezolida (IMAO não-seletivo reversível) é contraindicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT ou síndrome congênita do DT longo. Uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT. Não usar Unitram® durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento. Se o Unitram® for usado durante a gravidez, não interromper abruptamente. A descontinuação deverá ser gradual. Lactação: O escitalopram é excretado no leite materno. Mulheres em fase de amamentação não devem ser tratadas com escitalopram. Fertilidade: Estudos em animais mostraram que o escitalopram pode afetar a qualidade do esperma. **Advertências e precauções:** Ansiedade paradoxal: Alguns pacientes com transtorno do pânico podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal geralmente desaparece dentro de 02 semanas durante o tratamento contínuo. Recomenda-se uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansiogênico paradoxal. Convulsões: Os ISRS podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução quando administrada com outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (antidepressivos, por exemplo (tríclicos, ISRS) neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) mefloquina, bupropiona e tramadol). Mania: Descontinuar os ISRS em qualquer paciente que entre em fase maníaca. Diabetes: Em pacientes diabéticos, o tratamento com ISRSs poderá alterar o controle glicêmico (hipoglicemia ou hiperglicemia), possivelmente devido à melhora dos sintomas depressivos. Suicídio/pensamentos suicida ou piora clínica: Como não há uma melhora expressiva nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que uma melhora significativa ocorra. É observado na prática clínica um aumento do risco de suicídio no início do tratamento, quando há uma pequena melhora parcial. As mesmas precauções indicadas nos casos de tratamento dos pacientes com depressão devem ser aplicadas quando são tratados pacientes com outros transtornos psiquiátricos. Acatisia/agitação psicomotora: O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma inquietude desagradável ou desconfortável e necessidade de se movimentar associada à incapacidade de ficar sentado ou em pé, parado. Quando ocorre é mais comum nas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes que desenvolverem estes sintomas podem piorar dos mesmos com o aumento da dose. Hiponatremia: provavelmente relacionada à secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada como efeito adverso raro com o uso de ISRSs. Geralmente se resolve com a descontinuação do tratamento. Deve-se ter cautela com pacientes de risco, como idosos, cirróticos ou em uso concomitante de medicamentos que sabidamente podem causar hiponatremia. Hemorragia: Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e púrpura. Recomenda-se seguir a orientação do médico no caso de pacientes em tratamento com ISRSs concomitantemente com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas. Eletroconvulsoterapia (ECT): A experiência clínica no uso combinado de ISRSs e ECT é limitada, portanto recomenda-se cautela. Síndrome serotoninérgica: Recomenda-se precaução se o escitalopram for usado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, tais como o sumatriptano ou outros triptanos, como tramadol e triptofano. Erva de São João: A utilização concomitante de ISRSs e produtos fitoterápicos contendo Erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode resultar no aumento da incidência de reações adversas. Sintomas de descontinuação: Sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido são comuns, especialmente se a descontinuação for abrupta. Doença coronariana: Devido à limitada experiência clínica, recomenda-se cautela em pacientes com doença coronariana. Prolongamento do intervalo QT: O escitalopram mostrou causar um aumento do prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Recomenda-se precaução nos pacientes que apresentam bradicardia significativa, ou que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente ou com insuficiência cardíaca descompensada. Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram o tratamento deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG. Glaucoma de ângulo fechado: Os ISRSs, inclusive o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em miíriase. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Interações medicamentosas:** Combinações contraindicadas: Inibidores não seletivos Irreversíveis da MAO (Monoaminooxidase), Pimozida, inibidor seletivo reversível da MAO-A (Moclobemida), Inibidor não seletivo reversível da MAO (Linezolida), inibidor seletivo irreversível da MAO-B (Selegilina), prolongamento do intervalo QT. Combinações que exigem precaução quando utilizadas: Drogas de ação serotoninérgica, medicamentos que diminuem o limiar convulsivo, lítio, triptofano, Erva de São João, hemorragia, álcool, medicamentos indutores de hipocalcemia/hipomagnesemia. Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram: É necessária cautela na administração concomitante de escitalopram com inibidores da CYP2C19 (por ex.: omeprazol, azomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) ou cimetidina. Poderá ser necessária a redução da dose do escitalopram baseada na monitoração dos efeitos colaterais durante o tratamento concomitante. Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos: O escitalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando coadministrado com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima e cujo índice terapêutico é estreito, por exemplo, flecainida, propafenona e metoprolol (quando usados para tratamento de insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos que agem no sistema nervoso central e que são metabolizados principalmente pela CYP2D6, por exemplo antidepressivos como a desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tioridazina e o haloperidol. Pode ser necessário o ajuste da dose. **Reações adversas:** As reações adversas são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência com a continuação do tratamento. Reações muito comuns (>1/10): cefaleia e náusea. Reações comuns (>1/100 a <1/10): diminuição do apetite, aumento do apetite, aumento do peso, ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina, insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores, sinusite, bocejo, diarreia, constipação, vômitos, boca seca, aumento da sudorese, artralgias, mialgias, em homens distúrbios na ejaculação e impotência, fadiga e piroxia. Reações incomuns (>1/1000 e <1/100): perda de peso, bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional, alterações no paladar e no sono, síncope, miíriase, distúrbios visuais, tinitus, taquicardia, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, urticária, alopecia, eritema (rash), prurido, em mulheres metrorragia e menorreia, edema. Reações raras (>1/10000 e <1/1000): Reação anafilática, agressividade, despersonalização, alucinações, síndrome serotoninérgica e bradicardia. **Posologia:** Os comprimidos são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los. A segurança de doses acima de 20 mg não foi demonstrada. Tratamento da depressão e prevenção de recaídas: A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg diários. Usualmente 2-4 semanas são necessárias para obter uma resposta antidepressiva. Após remissão dos sintomas, tratamento por pelo menos 6 meses é requerido para consolidação da resposta. Tratamento do transtorno do pânico com ou sem agorafobia: Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg na primeira semana de tratamento, antes de se aumentar a dose para 10 mg por dia, para evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer nesses casos. Tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social): A dose usual é de 10 mg/dia. Para o alívio dos sintomas são necessárias de 02 a 04 semanas de tratamento, geralmente. Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG): A dose inicial usual é de 10mg/dia. Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada para um máximo de 20 mg/dia. Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC): A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg/dia ou aumentar até um máximo de 20 mg/dia. Pacientes idosos: Considerar a dosagem inicial de 5mg uma vez ao dia. Dependendo da resposta individual do paciente a dose pode ser aumentada até 10 mg diariamente. ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO EM CRIANÇAS. M.S.: 1.0390.0197. **Farmoquímica S/A.** CNPJ 33.349.473/0001-58. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br. Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

Referências Bibliográficas: (1)Bula do produto Prefiss® (2)Bula do produto Zesten® (3)Bula do produto Desirée® (4)Bula do produto Abretia® (5)Bula do produto Unitran®



Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM FARMA
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE

Desirée®

Cloridrato de memantina



INDICAÇÕES:³
Doença de Alzheimer moderada à grave

ABRETIA®

Cloridrato de duloxetina

Indicações:⁴
- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática



Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

FQM FARMA®
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE



Prefiss®

pregabalina



INDICAÇÕES:¹

- DOR NEUROPÁTICA
- FIBROMIALGIA
- TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

ZESTEN®

olanzapina



INDICAÇÕES:²

- Esquizofrenia
- Transtorno bipolar



Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



Unitram[®]

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES:⁵

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

1600006996 - Junho 2018

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.



FQM FARMA[®]
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE