



Escitalopram:

uma breve revisão sobre sua
eficácia e tolerabilidade em
transtornos psiquiátricos



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS
Produção editorial: Europa Press
11667_FQM_BRA_MAR_v2


europa press®
Jornalista responsável: Pedro S. Erramouspe

COPYRIGHT 2019
Desenho: Sabas R. Hernández
Empresa responsável:
Europa Press Comunicação

Escitalopram:

uma breve revisão sobre sua eficácia e tolerabilidade em transtornos psiquiátricos

A depressão é uma condição relativamente comum, de curso crônico e recorrente, mais prevalente em mulheres e frequentemente associada com incapacitação funcional, comprometimento da saúde física e maior utilização de serviços de saúde.¹ De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é a quarta principal causa de incapacidade funcional em todo o mundo, com a perspectiva de assumir o segundo posto ainda em 2020.² Estudo realizado em 14 países mostrou uma mediana de prevalência acima de 10%, chegando a 47% em populações específicas, como pacientes com câncer.¹

Além dos distúrbios depressivos primários, algumas doenças orgânicas também cursam com altas taxas de depressão, quer como consequência da própria doença, quer por etiologias comuns, como exemplificado na **tabela 1**.²

Outro ponto preocupante nos pacientes depressivos é que a depressão nem sempre aparece como um problema isolado, mas pode estar associada a distúrbios de ansiedade ou a outros transtornos

psiquiátricos de alto risco, como a ideação suicida, levando a qualidade de vida do paciente a níveis indesejáveis, com prejuízos no desempenho profissional, escolar, conjugal e social, de maneira geral.²

O transtorno misto de ansiedade e depressão inclui pacientes com sintomas de ansiedade e depressão sem que nenhum dos dois conjuntos de sintomas considerados separadamente seja suficientemente intenso para justificar um diagnóstico. Nesse transtorno, alguns sintomas autonômicos (tremores, palpitação, boca seca) podem estar presentes, mesmo que de forma intermitente.¹

Tabela 1. Exemplos de distúrbios orgânicos comumente associados à depressão

Epilepsia	Neoplasias
Pós-AVC	Hipotireoidismo
Doença de Parkinson	Hipertireoidismo
Esclerose múltipla	Hiperparatireoidismo
Doenças degenerativas	Síndrome de Cushing
Doença de Alzheimer	Doença de Addison
Doenças coronarianas	Diabetes mellitus

AVC: acidente vascular cerebral.

Adaptada de: Gautam S, et al. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(Suppl 1):S34–S50.²

Diagnóstico da depressão: identificando quadros bipolares

Um aspecto importante ao se fazer o diagnóstico de depressão é diferenciar o clássico transtorno unipolar de um quadro bipolar, uma vez que muitos pacientes bipolares procuram ajuda médica durante a fase depressiva da doença e não se referem espontaneamente a episódios hipomaníacos ou maníacos prévios, dando a falsa impressão de um distúrbio unicamente unipolar.² De fato, aproximadamente 10% a 20% dos pacientes depressivos unipolares têm o seu diagnóstico modificado para transtorno bipolar ao longo do tempo.¹

Recomenda-se, portanto, a observação de sinais considerados de alerta para a possibilidade de um transtorno bipolar, como idade precoce de início dos sintomas, presença de características psicóticas, irritabilidade, sono e apetite excessivos, além de história familiar de transtorno bipolar.² A aplicação de questionários padronizados acaba sendo útil também para melhor avaliar os transtornos de humor e diagnosticar um distúrbio bipolar.²

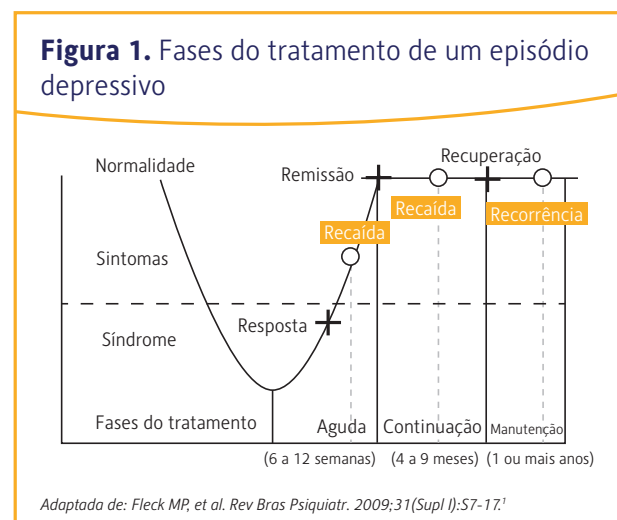
Planejando o tratamento da depressão

Uma vez diagnosticada a depressão, com sua forma de apresentação e distúrbios psiquiátricos associados, deve-se rapidamente estabelecer um plano terapêutico prático, viável e que possa ser continuamente reavaliado e modificado conforme a evolução do paciente.² Esse plano deve levar em conta a possível presença de sintomas psicóticos, catatônicos ou até mesmo de comportamento suicida ou homicida em alguns pacientes mais graves,

obrigando o médico e a família a avaliarem a internação hospitalar. Contudo, a maioria dos casos de depressão é de intensidade leve a moderada e pode ser tratada ambulatoriamente com o uso de antidepressivos e/ou intervenções psicoterapêuticas, como a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal; a propósito, evidências sugerem maior eficácia da combinação de antidepressivos e psicoterapia em depressões moderadas a graves.^{1,2}

Fases do tratamento

Independentemente do tipo das intervenções iniciais, ao se planejar o tratamento de pacientes depressivos, deve-se pensar em estratégias distintas para cada uma das três fases seguintes: a fase aguda, a fase de continuação e a fase de manutenção, esta última geralmente necessária em pacientes com alto risco de novas crises depressivas.² (Figura 1)



Fase aguda: o objetivo do tratamento do paciente com uma crise aguda de depressão é alcançar rapidamente a remissão total dos sintomas, pois a presença de sintomas residuais prejudica a qualidade de vida e a capacidade funcional do indivíduo, aumentando o risco de depressão crônica.^{2,3} Nessa fase, deve-se decidir pelo uso de antidepressivos e/ou de psicoterapia, sempre com base nos sintomas clínicos e na preferência do paciente.² Evidentemente, pacientes que já apresentaram resposta positiva a antidepressivos ou que apresentem sintomas mais importantes, como agitação ou alterações do sono ou apetite, podem se beneficiar melhor do uso de antidepressivos ou mesmo de sua associação com outros medicamentos, no caso de sintomas mais graves ou de manifestações psicóticas concomitantes.²

Fase de continuação: o objetivo dessa fase é manter os ganhos alcançados na fase aguda do tratamento e prevenir a recidiva dos sintomas. Quando a opção na fase aguda tiver sido por antidepressivos, recomenda-se manter a mesma dose com a qual se obteve a remissão por mais 16 a 24 semanas, completando em geral seis a nove meses de tratamento. Caso o paciente permaneça estável e com baixo risco de recidivas após esse período, deve-se considerar a descontinuação do antidepressivo, embora mantendo um monitoramento cuidadoso quanto a possíveis recidivas.² Existem evidências que apoiam a psicoterapia durante essa fase, para ajudar a prevenir essas possíveis recidivas.²

Fase de manutenção: o objetivo dessa fase é unicamente prevenir a recidiva dos episódios depressivos, uma vez que de 50% a 85% dos

pacientes apresentam novo episódio depressivo após um primeiro episódio de depressão.² O mesmo antidepressivo que se mostrou eficaz nas fases aguda e de continuação deve ser administrado nessa fase de manutenção, cuja duração dependerá do histórico do paciente, como o número de episódios depressivos que já apresentou no passado.² A propósito, os índices de recidiva diminuem com o tempo: estimam-se em 20% a 24% nos primeiros dois meses, 28% a 44% após quatro meses, 27% a 50% em seis meses e 37% a 54% após 12 meses.¹

Medicamentos antidepressivos

Um grande número de medicamentos antidepressivos encontra-se disponível para o controle da depressão em seus mais variados graus. A escolha do antidepressivo ideal para cada paciente, no entanto, deve ser baseada não somente nas características específicas de cada molécula, mas também em fatores individuais, como indicado na **tabela 2**.²

Tabela 2. Fatores que influenciam a escolha de um antidepressivo

Relacionados ao paciente	Relacionados ao fármaco
<ul style="list-style-type: none">• Preferência do paciente• História pessoal ou familiar de boa ou má resposta ao fármaco• Uso concomitante de outras medicações com potencial de interação• Idade do paciente• Presença de comorbidade (glaucomas, cardiopatias, outros sintomas psiquiátricos)• Disfunções sexuais• Capacidade intelectual e psicológica	<ul style="list-style-type: none">• Efeitos adversos• Custo do medicamento• Posologia mais cômoda• Apresentação (comprimidos, líquido)• Grau de risco em caso de superdoses

Adaptada de: Gautam S, et al. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(Suppl 1):S34–S50.²

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs): sempre atuais

De modo geral, devido a sua eficácia e a melhores perfis de tolerabilidade e segurança, os ISRSs são considerados antidepressivos de primeira linha, embora devam sempre ser iniciados em doses baixas e titulados de acordo com sua eficácia e tolerabilidade ao longo das semanas de tratamento.^{2,3}

Entendendo o mecanismo de ação dos ISRSs

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) é um neurotransmissor produzido por neurônios localizados no tronco encefálico. O mecanismo de neurotransmissão baseado na serotonina é complexo e envolve pelo menos 14 tipos diferentes de receptores pré e pós-sinápticos. Ao inibir receptores pré-sinápticos com alta afinidade, os ISRSs diminuem potencialmente a ação da bomba de recaptação de serotonina em 60% a 80%, aumentando, assim, o tempo que a serotonina fica disponível na sinapse para ocupar os receptores pós-sinápticos e exercer seus efeitos.³ Vale lembrar que a alta seletividade dos ISRSs pelos receptores de serotonina não permite ação significativa sobre os receptores alfa-adrenérgicos, histamínicos ou colinérgicos.³

Essa atividade serotoninérgica dos ISRSs resulta em efeito positivo não somente sobre a depressão, mas também em importante efeito sobre distúrbios ligados à ansiedade, muitas vezes parte das síndromes depressivas, assim como efeitos sobre outros distúrbios psiquiátricos, incluindo transtorno do

pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de ansiedade social (TAS) ou transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático, transtornos pré-menstruais e distúrbios alimentares.³

Ação além da serotonina

Apesar de a inibição da recaptação da serotonina parecer explicar por si só os efeitos antidepressivos dos ISRSs, algumas evidências mostram possíveis ações adicionais dessa classe de medicamentos. Uma dessas evidências é que, apesar de os efeitos da inibição da serotonina serem vistos já em uma ou duas semanas, os efeitos terapêuticos máximos dos ISRSs não costumam ser observados antes de três a oito semanas, dependendo da gravidade do quadro. Existem pelo menos duas razões que explicariam esse efeito máximo tardio: a primeira é que o aumento inicial da serotonina na sinapse levaria ao aumento da produção de proteínas neuroprotetoras importantes para o tratamento, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, ou do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) e a proteína Bcl-2; a segunda é que o tratamento prolongado com ISRSs modifica e potencializa os próprios receptores serotoninérgicos.³

A evolução dos ISRSs

De maneira geral, os ISRSs são considerados de primeira linha não só por sua eficácia, mas por serem mais bem tolerados que outras classes de antidepressivos mais antigas, como os tricíclicos e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).³ Além disso,

o uso de ISRSs está associado a índices de abandono de tratamento até 5% menores que com os tricíclicos, embora essa diferença possa aumentar com a duração do tratamento.¹ Outro ponto interessante é que tricíclicos comumente são prescritos em doses inferiores e por um tempo mais curto que o recomendado, em relação aos ISRSs.¹

Desde o desenvolvimento da fluoxetina, o primeiro ISRS aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da depressão, uma série de novas moléculas com diferentes estruturas químicas já surgiu e vem sendo utilizada em diferentes indicações, apresentando inclusive perfis distintos de efeitos adversos. Enquanto náuseas e sedação podem ocorrer mais frequentemente com paroxetina e fluvoxamina, por exemplo, a sertralina é mais acompanhada de diarreia e o citalopram de prolongamento dose-dependente do intervalo QT, sinal esse não considerado pela FDA como clinicamente significativo em relação ao escitalopram.³ A propósito, essas últimas duas moléculas, de desenvolvimento recente, são dois estereoisômeros espelhados e, portanto, não idênticos; tal diferença permite que o escitalopram iniba de forma mais potente a recaptação da serotonina.³

Antes de optar pela prescrição de determinado ISRS, portanto, o médico deve avaliar não somente a eficácia esperada para o quadro clínico em questão, mas também o perfil de efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas, informando ao paciente e a seus familiares o tempo estimado para se atingir a resposta clínica adequada, assim como a necessidade de não interromper o tratamento sem o prévio consentimento.³ A **tabela 3**

mostra um resumo do perfil de tolerabilidade dos antidepressivos disponíveis no Brasil.

O uso de antidepressivos em transtornos de ansiedade

O TAS é o transtorno de ansiedade mais frequentemente observado na população. Além de estar comumente associado a importantes prejuízos funcionais e psicossociais, sua evolução pode ser ainda pior quando acompanhado de outras comorbidades psiquiátricas.⁴ Com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, estudos evidenciam que os ISRSs são um dos tratamentos farmacológicos de primeira linha, ao lado dos inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), enquanto a terapia cognitivo-comportamental é apontada como o melhor tratamento psicoterápico.⁴

Entre os ISRSs, o escitalopram, a fluvoxamina, a sertralina e a paroxetina são considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento do TAS. Em relação à fluoxetina, apenas um estudo mostrou maior eficácia em relação ao placebo, enquanto outros dois estudos falharam em demonstrar superioridade. Já o escitalopram mostrou-se superior ao placebo em doses de 5 a 20 mg por dia, em um seguimento de 12 e 24 semanas; outro estudo semelhante mostrou que a resposta com doses entre 10 e 20 mg por dia também foi superior ao placebo (54% *versus* 39%, respectivamente).⁴ Em relação à taxa de recidivas, um estudo com doses flexíveis de 10 a 20 mg por dia de escitalopram mostrou que o tratamento de manutenção por um período de 24 semanas reduziu em 2,8 vezes as recidivas em relação ao placebo.⁴

Tabela 3. Perfil de efeitos adversos dos antidepressivos disponíveis no Brasil

	Anticolinérgico*	Sedação	Insônia	Hipotensão postural	Náusea	Disfunção sexual	Ganho de peso	Específicos
Tricíclicos								
Amitriptilina	++	++	-	++	-	+	++	
Clomipramina	++	++	+	++	+	++	+	
Imipramina	++	+	+	++	-	+	+	
Nortriptilina	+	+	+	+	-	+	-	
ISRS								
Citalopram	-	-	+	-	++	++	-	
Escitalopram								
Sertralina								
Fluoxetina	-	-	+	-	++	++	-	
Fluvoxamina								
Paroxetina								
ISRNAs								
Venlafaxina	-	-	+	-	++	++	-	hipertensão
Desvenlafaxina	-	-	-	-	-	+	-	hipertensão
Duloxetina	-	-	+	-	++	++	-	-
Outros IR								
Maprotilina	++	++	-	-	-	+	++	convulsões
Reboxetina	+	-	-	-	-	+	-	
Antagonistas de receptor								
Trazodona	-	++	-	++	-	-	+	priapismo
Mianserina	+	++	-	-	-	-	-	discrecia sanguínea
Mirtazapina	-	++	-	-	-	-	++	
IMAO								
Tranilcipromina	+	+	++	++	+	++	++	crise hipertensiva
Moclobemida	-	-	+	-	+	-	-	
Agonistas								
Dopamina								
Bupropiona	-	-	++	-	+	-	-	
ERS								
Tianeptina	+	+	-	-	+	-	-	
Outros								
Agomelatina	-	-	-	-	-	-	-	-

++: relativamente comum ou forte; +: pode ocorrer ou moderadamente forte; -: ausente ou raro/fraco; ?: desconhecido/informação insuficiente
 * Sintomas anticolinérgicos incluem boca seca, suor, visão borrada, constipação e retenção urinária.
 ISRS: inibidor seletivo de recaptção da serotonina; IR: inibidor de recaptção; ERS: estimulador de recaptção da serotonina.

Adaptada de: Fleck MP, et al. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(Supl 1):S7-17.¹

Já o TAG tem prevalência relatada de 4,5% a 12% ao longo da vida, sendo um dos transtornos mentais mais comuns nos serviços de cuidados primários, embora geralmente seja subdiagnosticado. Caracteriza-se por preocupação excessiva, persistente e de difícil controle, acompanhada por alguns sintomas físicos ou psicológicos que causam sofrimento e prejuízo funcional.⁵ Tipicamente, o TAG apresenta alta porcentagem de comorbidade com depressão e outros transtornos de ansiedade, como fobia social, fobias específicas e pânico.⁴ Entretanto, o diagnóstico diferencial com depressão nem sempre é fácil, uma vez que apresentam sintomas em comum. Apesar disso, os pacientes com depressão costumam ser mais críticos com relação à sua própria atuação em eventos do passado, enquanto os pacientes com TAG tendem a se preocupar mais com eventos futuros. De modo geral, a preocupação persistente e excessiva é a característica principal do TAG, embora tais preocupações sejam acompanhadas de sintomas físicos relacionados à hiperatividade autonômica e à tensão muscular (taquicardia, sudorese, insônia, fadiga, dificuldade de relaxar e dores musculares).⁴

Como o componente psicológico e fatores ambientais têm papel muito significativo na gênese do TAG, a abordagem psicoterápica é prioritária no tratamento desse transtorno. O tratamento farmacológico pode e deve ser considerado em determinadas circunstâncias, porém nunca deve ser a única opção terapêutica.⁵ Caso a previsão de uso do medicamento seja por um período curto (menor que 12 semanas), pode-se utilizar um benzodiazepínico; porém, se houver a possibilidade de uso mais prolongado, devido à propensão dos benzodiazepínicos em desenvolver tolerância e

dependência, ou houver depressão concomitante, deve-se optar pelo uso de outros medicamentos, como os ISRSs ou os IRSNs.⁵

Escitalopram: evolução na classe dos ISRSs

O escitalopram é o S-enantiômero do antidepressivo SSRI racêmico citalopram. Na verdade, estudos mostram que os efeitos terapêuticos do citalopram são mediados exclusivamente pelo escitalopram e que, em concentrações fisiológicas, o R-enantiômero do citalopram não apresenta atividade de inibição da recaptação da serotonina, podendo ainda contrabalançar a atividade do S-isômero.⁶ Esse mesmo R-isômero demonstrou ainda pequena afinidade pelo receptor histamínico H₁ e algum grau de inibição do citocromo P450 2D6.⁶

Em relação à inibição da serotonina, estudos *in vitro* com o escitalopram mostraram ação mais de duas vezes superior à do citalopram, sendo assim o agente mais seletivo pelos receptores de serotonina entre os ISRSs.⁶

Farmacocinética do escitalopram

Após administração por via oral, o escitalopram mostrou ser rápida e quase completamente absorvido.⁶

Efeitos após dose única: estudo com indivíduos saudáveis entre 18 e 45 anos que receberam dose única de 20 mg de escitalopram mostrou concentração plasmática máxima média (C_{max}) de 18,8±4,5 ng/mL atingida em aproximadamente 3,0±1,5 horas (T_{max}). Curiosamente, os parâmetros farmacocinéticos após uma dose única de 40 mg de citalopram racêmico foram semelhantes, uma vez

que essa dose contém 20 mg de escitalopram. A biodisponibilidade oral do escitalopram em relação à administração intravenosa foi de cerca de 80%, mostrando um pequeno efeito de primeira passagem hepática.⁶

Efeitos após múltiplas doses: estudo com indivíduos saudáveis entre 18 e 45 anos que receberam doses diárias de 10 mg de escitalopram por 24 dias ou 30 mg por 18 dias, após período de titulação, mostrou C_{max} de 21 e 64 ng/mL, respectivamente, com uma área sob a curva (AUC) de 24 horas quase três vezes maior para a dose de 30 mg. Os valores da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) foram similares aos obtidos nos estudos de dose única, com as concentrações tornando-se estáveis após sete a dez dias de administração.⁶

Metabolismo: o escitalopram é predominantemente metabolizado no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) em compostos que são rapidamente excretados na urina, como o S-DCT e o S-DDCT.⁶ Em contraste ao metabolismo hepático, as enzimas monoaminoxidases A e B (MAO-A e MAO-B) e a aldeído oxidase parecem ser a principal via de metabolismo do escitalopram no cérebro, transformando-o em propionato de escitalopram.⁶ No entanto, parece improvável que os metabólitos do escitalopram contribuam para seus efeitos clínicos, uma vez que estão presentes em concentrações muito mais baixas que a forma inalterada e estudos *in vitro* mostraram atividade de inibição da recaptção de serotonina muito mais fraca (o S-DCT mostrou apenas um sétimo da potência do escitalopram na inibição da recaptção de serotonina).⁶

Eliminação: a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) do escitalopram varia de 27 a 33 horas em voluntários saudáveis

jovens, permitindo, assim, a sua administração uma vez ao dia. Estudos em humanos mostraram que as principais vias de eliminação do escitalopram e seus metabólitos são a hepática e a renal; apenas 8% a 10% da dose de escitalopram é excretada inalterada. Após uma dose única de 20 mg, a eliminação renal de escitalopram e do seu metabólito S-DCT foi de aproximadamente 2,7 e 6,9L/hora, respectivamente. Não houve conversão do escitalopram ao R-isômero no plasma ou na urina, após administração oral.⁶

Interações com medicamentos: apesar de o escitalopram ser metabolizado pelas isoenzimas hepáticas do citocromo P450, a administração de ritonavir, um potente inibidor da CYP3A4, não afetou a farmacocinética do escitalopram. Já a coadministração de escitalopram e omeprazol levou a aumento de 51% na exposição sistêmica do escitalopram, embora sem haver relevância clínica. De modo geral, estudos *in vitro* demonstraram efeitos inibitórios negligenciáveis do escitalopram sobre as isoenzimas do citocromo P450 e a P-glicoproteína, sugerindo ser improvável que o escitalopram cause quaisquer interações medicamentosas clinicamente significativas.⁶

Interações com alimentos: a administração concomitante de escitalopram com alimentos não mostrou efeitos significativos na exposição sistêmica do escitalopram, permitindo seu uso com as refeições, sem qualquer problema.⁶

Uso em populações especiais: adolescentes, idosos e pacientes com comprometimento hepático não apresentaram diferenças clinicamente relevantes quanto à farmacocinética em comparação com

adultos jovens saudáveis, não havendo necessidade de ajustes de doses.⁶ Por outro lado, a farmacocinética do escitalopram em pacientes com insuficiência renal não foi claramente investigada. No entanto, em pacientes com comprometimento renal leve a moderado (*clearance* de creatinina de 10-53 mL/min), a $t_{1/2}$, após uma dose única de citalopram, aumentou em torno de 35%, com queda de 40% na excreção renal, em relação a voluntários saudáveis.⁶

Escitalopram no tratamento da depressão

A depressão é a principal causa de incapacidade em todo o mundo, afetando mais de 350 milhões de pessoas no mundo todo, sendo um terço delas portadoras de depressão maior. Em relação à depressão maior, a prevalência ao longo da vida é de 5% a 12% entre os homens e de 10% a 25% entre as mulheres, gerando altos índices de absenteísmo e custos elevados de tratamento, impactando a economia dos Estados Unidos e da Europa em mais de USD 200 bilhões ao ano.⁷

Na busca de tratamentos eficientes, três estudos multicêntricos avaliaram a eficácia do escitalopram no tratamento da depressão maior, em comparação ao placebo. Um desses estudos envolveu dois grupos de 119 pacientes com idade média de 40 anos (18 a 65), a maioria mulheres, os quais foram avaliados com o auxílio da Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Ao fim de oito semanas, os pacientes que receberam placebo tiveram redução de 9,4 pontos na escala, enquanto pacientes que receberam 10 e 20 mg de escitalopram tiveram reduções de 12,8 e 13,9 pontos, respectivamente, contra 12 pontos dos que receberam 40 mg de citalopram. Apesar de haver significância estatística em todos os

grupos em relação ao placebo, não houve diferenças entre as doses de 10 e 20 mg de escitalopram.⁷

Um segundo estudo avaliou dois grupos de aproximadamente 190 pacientes com idade média de 41 anos, sendo 76% do sexo feminino. As variações da MADRS após oito semanas de tratamento mostraram reduções de 13,6 pontos no grupo placebo e de 16,3 pontos no grupo com escitalopram ($p=0,0018$).⁷ Finalmente, um terceiro estudo com aproximadamente 156 pacientes por grupo, com idade média de 43 anos, mostrou redução de 12,2 pontos no grupo placebo, 13,6 pontos no grupo citalopram e 15,1 pontos no grupo escitalopram. Enquanto a diferença entre os pacientes com citalopram e placebo foi de 1,5 ponto na MADRS ($p=0,109$), a diferença média entre o escitalopram e o placebo foi de 2,9 pontos ($p=0,002$).⁷

Li *et al.* realizaram uma análise combinada de quatro estudos, com o objetivo de avaliar a eficácia da monoterapia com escitalopram no tratamento da depressão maior. Um total de 649 pacientes com escore ≥ 18 na Escala de Depressão de Hamilton (HAMD17) foi tratado com 10 mg de escitalopram por dia por duas semanas e mantido com 20 mg diários, dependendo da resposta inicial. A melhora no escore HAMD17 foi significativamente maior no grupo com depressão moderada do que em outros subgrupos ($p<0,001$), embora a proporção de respondedores e a taxa de remissão tenha sido melhor no grupo com depressão leve. De acordo com a avaliação baseada na escala de impressão clínica geral (CGI), a taxa de resposta global foi de 86,7%. A conclusão foi que a monoterapia com escitalopram mostrou-se eficaz e segura no tratamento da depressão maior.⁸

Além dos estudos de eficácia no tratamento de episódios agudos, um estudo multicêntrico norte-americano, duplo-cego contra placebo, com duração de 36 semanas, avaliou 276 pacientes entre 18 e 81 anos de idade, e mostrou superioridade do escitalopram quanto ao tempo para surgimento de recidivas e a taxa de recidivas em si (26% para o escitalopram *versus* 40% para o placebo).⁷

Escitalopram e ansiedade

Com base na premissa de o escitalopram ser o mais seletivo entre os ISRSs, Baldwin *et al.* realizaram uma metanálise com estudos controlados por placebo em 1.598 pacientes adultos com TAS diagnosticado por escores ≥ 60 segundo a Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS). Os resultados mostraram superioridade do escitalopram em relação ao placebo, com as seguintes reduções na LSAS: 9,2 pontos para pacientes tratados com 5 mg diários de escitalopram [intervalo de confiança (IC) de 95%: 14,4; 4,0; $p < 0,01$]; 4,6 pontos com 10 mg ao dia (IC de 95%: 8,1; 1,0; $p < 0,01$); 10,1 pontos com 20 mg ao dia (IC de 95%: 13,7; 6,5; $p < 0,01$); 7,3 pontos quando as doses variaram de 10 a 20 mg por dia (IC de 95%: 12,3; 2,2; $p < 0,01$). Na avaliação baseada da escala CGI-S, a redução dos escores foi de 0,55 pontos (IC de 95%: 0,79; 0,31; $p < 0,01$); 0,26 pontos (IC de 95%: 0,42; 0,10; $p < 0,01$); 0,48 ponto (IC de 95%: 0,64; 0,31; $p < 0,01$) e 0,29 ponto (IC de 95%: 0,51; 0,07; $p < 0,05$), respectivamente para as doses de 5, 10, 20 e de 10-20 mg de escitalopram. Nessa metanálise, portanto, todas as doses de escitalopram mostraram eficácia significativamente superior ao placebo no tratamento do TAS.⁹

Transtorno obsessivo-compulsivo

Dois estudos multicêntricos avaliaram a eficácia do escitalopram em pacientes com TOC moderado a grave, ou seja, com pontuação ≥ 20 na escala Y-BOCS (*Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*) e com baixo nível de depressão concomitante.¹⁰

O primeiro deles avaliou, de forma duplo-cega, 466 pacientes que receberam duas doses distintas de escitalopram (10 ou 20 mg por dia) ou placebo, durante 24 semanas. Ao fim desse período, os pacientes que receberam ambas as doses de escitalopram apresentaram melhora significativa em relação ao placebo ($p < 0,05$ para a dose de 10 mg por dia e $p < 0,01$ para a dose de 20 mg por dia). Na verdade, uma melhora estatisticamente significativa na escala Y-BOCS foi observada nos pacientes que receberam a dose de 20 mg, já a partir da sexta semana.¹⁰ Ao se utilizar a NIMH-OCS (*National Institute of Mental Health Obsessive-Compulsive Scale*), outra escala para avaliação do TOC, também se observou melhora significativa a partir da semana 12 com a dose de 10 mg e a partir da semana 4 com a dose de 20 mg por dia.¹⁰

O segundo estudo, com uma fase aberta e uma duplo-cega, avaliou a eficácia do escitalopram na prevenção de recidivas em um grupo de pacientes adultos com TOC que havia inicialmente respondido ao uso de escitalopram nas 16 primeiras semanas. Durante 24 semanas, os 74% de pacientes respondedores ($\geq 25\%$ de redução na Y-BOCS) receberam duas doses distintas de escitalopram (10 ou 20 mg por dia) ou placebo. Os resultados mostraram melhora estatisticamente significativa na escala Y-BOCS com ambas as doses de escitalopram ($p < 0,001$). Além

disso, a dose diária de 20 mg de escitalopram produziu benefícios significativos em ambas as subescalas do Y-BOCS (sintomas obsessivos e compulsivos), com evidências de efeito mais específico sobre os sintomas obsessivos, já a partir da quarta semana.¹⁰

Em suma, o escitalopram apresenta-se como uma opção eficaz tanto para o tratamento da fase aguda do TOC como para a prevenção de recidivas, com excelente perfil de tolerabilidade.¹⁰

Transtorno do pânico

Pacientes adultos que preencheram os critérios do DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição) para transtorno de pânico, com ou sem agorafobia, foram randomizados em um estudo duplo-cego para receber 10 semanas de tratamento com escitalopram, citalopram ou placebo (n=366). A frequência de ataques de pânico apresentou redução estatisticamente significativa entre os pacientes que receberam escitalopram ($p=0,04$), com aumento importante na porcentagem de pacientes que não apresentaram ataques no período ($p=0,05$), em relação ao placebo. Segundo diversas escalas de avaliação, o escitalopram mostrou também eficácia geral ao reduzir significativamente os

sintomas e a intensidade do quadro do pânico em comparação ao placebo ($p<0,05$). O tratamento com escitalopram mostrou-se bem tolerado, com incidência similar à do placebo quanto aos eventos adversos mais comuns.¹¹

Perfis de segurança e tolerabilidade do escitalopram

Em dois estudos clínicos com escitalopram, os eventos adversos foram semelhantes aos observados com outros ISRSs, sendo geralmente leves e temporários. Os eventos adversos mais comuns (ocorrendo em >5% dos pacientes e em pelo menos o dobro de pacientes com placebo) foram: náuseas, distúrbios da ejaculação, insônia, aumento da sudorese, fadiga e sonolência. Em relação ao possível aumento do intervalo QT com o uso de escitalopram, constatou-se um efeito dose-dependente (média de 4,5 ms para a dose de 10 mg; média de 10,7 ms para a dose de 30 mg). Finalmente, uma metanálise com 2.277 pacientes com depressão maior ou ansiedade tratados com escitalopram ou placebo não mostrou diferença significativa entre os grupos quanto à incidência ou ideação de suicídio ou automutilação não fatal, durante as primeiras duas semanas de tratamento, assim como durante as 24 semanas seguintes.⁷

Indicações do escitalopram¹²

- Tratamento e prevenção da recaída ou recorrência da depressão.
- Tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia.
- Tratamento do TAG.
- Tratamento do TAS (fobia social).
- Tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo.

Contraindicações do escitalopram¹²

- Hipersensibilidade ao escitalopram.
- Uso concomitante com IMAO (risco de síndrome serotoninérgica).
- Uso concomitante com pimozida ou linezolida.
- Uso concomitante com medicamentos que causem prolongamento do intervalo QT.
- Pacientes com prolongamento do intervalo QT ou síndrome do QT longo.

Gravidez e lactação¹²

Os dados clínicos são limitados durante a gravidez (categoria B). Como estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva, não se deve utilizar o escitalopram durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e que seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício. Dados epidemiológicos sugerem que o uso de ISRS durante a gravidez, especialmente no período final,

pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar no recém-nascido. Como o escitalopram é excretado no leite materno, lactantes não devem ser tratadas com escitalopram. Em situações em que não for possível retirar o medicamento devido à gravidade do quadro clínico materno, deve-se substituir o aleitamento materno por fórmulas infantis específicas para a faixa etária.

Precauções: síndrome serotoninérgica¹²

Recomenda-se precaução se o escitalopram for usado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, como o sumatriptano ou outros triptanos, como tramadol e triptofano, e a selegilina. Uma combinação de sintomas,

como agitação, tremores, mioclonia e hipertermia, pode indicar o desenvolvimento da síndrome serotoninérgica, diante da qual se deve interromper imediatamente o uso do escitalopram e iniciar tratamento sintomático.

Precauções: prolongamento do intervalo QT¹²

O escitalopram pode causar aumento do intervalo QT de forma dose-dependente, além de arritmia ventricular, incluindo *torsades de pointes*, predominantemente em pacientes do sexo feminino, com hipocalcemia, prolongamento QT ou outras doenças cardíacas preexistentes. Uma revisão do

eletrocardiograma (ECG) deve ser considerada antes do início do tratamento com o escitalopram nos pacientes que apresentam doença cardíaca estável. Caso ocorram sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento, o escitalopram deve ser descontinuado e realizado um novo ECG.

Precauções: glaucoma de ângulo fechado¹²

Os ISRSs, inclusive o escitalopram, podem causar midríase, com potencial redução do ângulo ocular, aumento da pressão intraocular e risco de glaucoma de ângulo fechado, especialmente

em pacientes predispostos. O escitalopram deve ser utilizado com precaução em pacientes com glaucoma de ângulo fechado ou histórico de glaucoma.

Descontinuação do tratamento¹²

Sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido são comuns, especialmente se a descontinuação for abrupta. Em estudos clínicos, os eventos adversos após a descontinuação do tratamento ocorreram em aproximadamente

25% dos pacientes tratados com escitalopram. Sendo assim, recomenda-se que a dose do escitalopram seja reduzida gradualmente durante várias semanas ou meses, de acordo com a necessidade do paciente.

Posologias¹²

Depressão e prevenção de recidivas: a dose habitual é de 10 mg por dia, embora possa ser aumentada até 20 mg por dia, dependendo da resposta individual. Normalmente, são necessárias duas a quatro semanas para se obter uma resposta antidepressiva. Após a remissão dos sintomas, um tratamento por pelo menos seis meses é necessário para a consolidação da resposta.

Transtorno do pânico com ou sem agorafobia: recomenda-se uma dose inicial de 5 mg por dia na primeira semana de tratamento, antes de se aumentar para 10 mg por dia, a fim de evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer nesses casos. Pode-se aumentar a dose até um máximo de 20 mg por dia, dependendo da resposta individual do paciente.

A eficácia máxima é atingida após cerca de três meses, sendo o tratamento de longa duração.

Transtorno de ansiedade social (fobia social): a dose habitual é de 10 mg por dia. Para o alívio dos sintomas, geralmente são necessárias de duas a quatro semanas de tratamento. Dependendo da resposta individual, a dose pode ser reduzida para 5 mg por dia ou aumentada até 20 mg por dia. O TAS é uma doença crônica, recomendando-se o tratamento por um período de três meses para a consolidação da resposta. Um tratamento de longo prazo por seis meses pode ser considerado para a prevenção de recidivas; os benefícios do tratamento devem ser reavaliados regularmente.

Transtorno de ansiedade generalizada: a dose habitual é de 10 mg por dia, embora possa ser aumentada até 20 mg por dia, dependendo da resposta individual. Recomenda-se o tratamento durante três meses para a consolidação da resposta. O tratamento de respondedores à dose de 20 mg por dia, por um período de seis meses, pode ser utilizado para a prevenção de recidivas; os benefícios do tratamento devem ser reavaliados regularmente.

Transtorno obsessivo-compulsivo: a dose habitual é de 10 mg por dia, embora possa ser reduzida para 5 mg por dia ou aumentada até 20 mg por dia, dependendo da resposta individual. Os pacientes devem ser tratados por um período mínimo que assegure a ausência de sintomas; portanto, a duração do tratamento deverá ser avaliada individualmente, podendo durar meses. Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados regularmente.

Pacientes com >65 anos de idade: considerar início com 5 mg por dia, embora possa ser aumentada até 10 mg por dia, dependendo da resposta individual.

A eficácia em casos de TAS não foi estudada em pacientes idosos.

Crianças e adolescentes <18 anos: o escitalopram não deve ser usado nessa faixa etária.

Pacientes com redução da função renal: não é necessário ajuste da dose em pacientes com disfunção renal leve ou moderada. Recomenda-se cautela em pacientes com a função renal gravemente reduzida (*clearance* de creatinina <30 mL/min).

Pacientes com redução da função hepática: recomenda-se uma dose inicial de 5 mg por dia durante as duas primeiras semanas, em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado; dependendo da resposta individual, aumentar para 10 mg por dia. Recomenda-se cautela e cuidados extras na titulação da dose em pacientes com comprometimento hepático grave.

Pacientes com problemas na metabolização pela CYP2C19: recomenda-se uma dose inicial de 5 mg por dia durante as duas primeiras semanas; dependendo da resposta individual, aumentar para 10 mg por dia.

Eventos adversos¹²

Os eventos adversos são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência com a continuação do tratamento. Na **tabela 4**, os eventos adversos estão listados por sistemas e

frequências, assim definidas: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a <1/10), incomum (>1/1.000 e <1/100), raro (>1/10.000 e <1/1.000), muito raro (<1/10.000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

Tabela 4. Eventos adversos observados com o uso do escitalopram

	Muito comuns	Comuns	Incomuns	Raros	Desconhecidos
Distúrbios sanguíneos linfáticos					Trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico				Reação anafilática	
Distúrbios endócrinos					Secreção inadequada do hormônio antidiurético
Distúrbios de metabolismo e nutrição		Diminuição ou aumento do apetite, aumento do peso	Perda de peso		Hiponatremia, anorexia ^a
Distúrbios psiquiátricos		Ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina	Bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional	Agressividade, despersonalização, alucinações	Mania, ideação suicida, comportamento suicida ^b
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Insônia, sonolência, tontura, parestesias, tremores	Alterações do paladar e no sono, síncope	Síndrome serotoninérgica	Discinesia, distúrbios do movimento, convulsões, agitação psicomotora/acatisia ^a
Distúrbios de visão			Midríase, distúrbios visuais		
Distúrbios de audição			<i>Tinnitus</i>		
Distúrbios cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Intervalo QT prolongado ao ECG, arritmia ventricular incluindo <i>torsades de pointes</i>
Distúrbios vasculares					Hipotensão ortostática
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Sinusite, bocejo	Epistaxe		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Diarreia, constipação, vômitos, boca seca	Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia retal)		
Distúrbios hepatobiliares					Hepatite, alterações nos testes de função hepática
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Aumento da sudorese	Urticária, alopecia, eritema (rash), prurido		Equimoses, angioedemas
Distúrbios dos tecidos musculoesqueléticos e conectivos		Artralgias, mialgias			
Distúrbios renais e urinários					Retenção urinária
Distúrbios do sistema reprodutor e mama		Homens: distúrbios da ejaculação e impotência	Mulheres: metrorragia, menorragia		Galactorreia; homens: priapismo
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		Fadiga, pirexia	Edema		

^aEsses eventos têm sido relatados para a classe terapêutica dos ISRSs.

^bOs casos de ideação e comportamentos suicidas foram relatados durante o uso do escitalopram ou logo após sua descontinuação.

Adaptada de: Unitram® [bula]. Rio de Janeiro: Farmoquímica S/A.^{1,2}

Superdoses¹²

Os dados clínicos sobre superdoses com escitalopram são limitados e muitos casos envolvem superdoses concomitantes com outros medicamentos. Os casos fatais com escitalopram raramente foram relatados com escitalopram isoladamente. Doses entre 400 e 800 mg de escitalopram já foram ingeridas sem ter havido qualquer sintoma grave. Quando surgem, os sintomas incluem principalmente o sistema nervoso central (tontura, tremores e agitação até raros casos de síndrome serotoninérgica, convulsão e coma), o sistema gastrointestinal (náuseas e vômitos), o sistema cardiovascular (taquicardia, hipotensão, prolongamento do intervalo QT e arritmia) e o equilíbrio das condições eletrolíticas (hipocalemia, hiponatremia).

Não existe um antídoto específico. A conduta recomendada é:

- Estabelecer e manter a viabilidade das vias aéreas;
- Assegurar oxigenação e ventilação adequadas;
- Realizar lavagem gástrica assim que possível;
- Monitorar os sinais vitais e prover medidas de suporte gerais;
- Monitorar com ECG principalmente em casos de insuficiência cardíaca, bradiarritmias ou quando os pacientes utilizam medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT ou alterar o metabolismo (por exemplo, portadores de insuficiência hepática).

Referências

1. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, et al. Revisão das Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o Tratamento da Depressão (Versão integral). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(Supl 1):S7-17.
2. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry.* 2017;59(Supl 1):S34-S50.
3. Hirsch M, Birnbaum RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects/print?search=selective%20serotonin&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3. Acesso em: 11 maio 2019.
4. Levitan MN, Chagas MHN, Crippa JAS, Manfro GC, Hetem LAB, Andrada NC, et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33(3):292-302.
5. Zuardi AW. Características básicas do transtorno de ansiedade generalizada. *Medicina (Ribeirão Preto, Online).* 2017;50(Supl 1):51-5.
6. Rao N. The Clinical Pharmacokinetics of Escitalopram. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(4):281-90.
7. Pastoor D, Gobburu J. Clinical pharmacology review of escitalopram for the treatment of depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(1):121-8.
8. Li G, Shen Y, Luo J, Li H. Efficacy of escitalopram monotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(39):e8142.
9. Baldwin DS, Asakura S, Koyama T, Hayano T, Hagino A, Reines E, et al. Efficacy of escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: A meta-analysis versus placebo. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(6):1062-9.
10. Zohar J. Escitalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(3):339-49.
11. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(11):1322-7.
12. Unitram® [bula]. Rio de Janeiro: Farmoquímica S/A.

Unitram®

Oxalato de escitalopram



Preço Acessível⁴

Eficácia comprovada

- Na **depressão** e **ansiedade**.^{1,2}
- Na **fobia social** e **TOC**.³



Linha completa: 10mg, 15mg, 20mg e gotas.

Referências: 1. Papaport MH et al. Escitalopram Continuation Treatment Prevents Relapse of Depressive Episodes. *J Clin Psychiatry*, 2004;65 (1):44-49; 2. Gorman JM et al. Efficacy Comparison of Escitalopram and Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder: Pooled Analysis of Placebo-Controlled Trials. *CNS Spectrums* 2002; 7:40-44; 3. Stahl S, Gergel I, Li D. Escitalopram in the Treatment of Panic Disorder. - A Randomized, DoubleBlind, Placebo -Controlled Trial; *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(11):1322-1327. 4. <http://brasil.kairosweb.com/producto-unitram-25486>

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. **CONTRAINDICAÇÕES:** ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA PACIENTES QUE APRESENTAM HIPERSENSIBILIDADE AO ESCITALOPRAM OU A QUALQUER UM DE SEUS COMPONENTES.

Unitram® (oxalato de escitalopram). **Apresentações:** Comprimidos Revestidos de 10, 15 e 20 mg - embalagens com 07 ou 30 comprimidos. Solução oral gotas de 20 mg/mL - embalagens com frasco goteador com 15 mL e 30 mL.

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). **Contra-indicações:** 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 linezolid (MAO 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 citalopram 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) neurolepticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) mifepristona, 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. **Acatasia/agitação psicomotora:** O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatasia, caracterizada por uma inquietude desagradável e 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 purpura. 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. **Síntomas 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 miíase. **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 (Linezolid), 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, domipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tiotiazina 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 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, arralgias, mialgias, em homens distúrbios na ejaculação e impotência, fadiga e parestesia. 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, miíase, distúrbios visuais, tinitus, taquicardia, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, urticária, alopecia, eritema (rash), prurido, em mulheres metrorragia e menorragia, 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. **Farmacêutica 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 HYPERLINK "http://www.fqm.com.br" www.fqm.com.br. Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

xxxxxxx xxx/2019

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

0800 025 0110
sac@fqm.com.br

FQM FARMA®
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE

Uma divisão do FQM GRUPO.