

ARTIGO COMENTADO

O **ESCITALOPRAM** SE ASSOCIA À REDUÇÃO DE EVENTOS CARDÍACOS EM PACIENTES COM DEPRESSÃO E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA RECENTE

Prof. Dr. Marcus Vinícius Bolívar Malachias
CRM-MG: 16.454 | RQE Cardiologia: 5.255

O ESCITALOPRAM SE ASSOCIA À REDUÇÃO DE EVENTOS CARDÍACOS EM PACIENTES COM DEPRESSÃO E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA RECENTE

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da Medpharma Publishers com base no artigo original:

Effect of escitalopram vs placebo treatment for depression on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome: a randomized clinical trial

Autores: Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS.

Fonte: Journal of the American Medical Association (JAMA). 2018;320(4):350-7.

INTRODUÇÃO

A depressão frequentemente ocorre associada à síndrome coronariana aguda (SCA; incluindo infarto do miocárdio e angina instável)¹ e se relaciona à evolução desfavorável, incluindo aumentos da mortalidade e de eventos cardíacos não fatais^{2,3}.

Uma dúvida importante é se o tratamento com antidepressivos pode reduzir efeitos adversos cardíacos nos pacientes com essa associação. Em estudos randomizados sobre antidepressivos na SCA, a maioria com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), foi demonstrada a melhora dos sintomas depressivos^{4,5}. No entanto, no geral, não foram encontrados efeitos sobre desfechos cardíacos⁶⁻⁹.

Considerando desfechos cardíacos em longo prazo, estudos

com mirtazapina e/ou citalopram subsequente ou com sertralina não mostraram benefícios em desfechos cardíacos ou mortalidade, respectivamente^{10,11}. O estudo ENRICHD mostrou benefícios cardíacos com ISRSs¹², enquanto outro mostrou pior evolução no grupo "ISRSs"¹³. Dessa forma, ainda são inconclusivos os resultados do uso de antidepressivos sobre desfechos cardíacos em longo prazo na depressão após SCA¹⁴.

O presente estudo teve como objetivo avaliar se os efeitos do escitalopram em comparação aos do placebo no tratamento da fase aguda da depressão em pacientes com SCA recente têm benefícios em longo prazo sobre desfechos cardíacos¹⁴.

MÉTODOS

Esse artigo descreve a fase de extensão pré-planejada do *Escitalopram for Depression in Acute Coronary Syndrome* (EsDEPACS), um estudo randomizado e controlado com placebo que avaliou o uso do escitalopram após SCA¹⁴.

Pacientes com SCA nas últimas duas semanas foram submetidos a rastreamento para sintomas depressivos pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI), o qual foi repetido ambulatorialmente com quatro, oito e doze semanas. Os pacientes que apresentaram pontuação > 10 em qualquer uma das ocasiões foram avaliados pela Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI), para o diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM) ou transtorno depressivo menor¹⁴.

Os pacientes com TDM ou transtorno depressivo menor foram randomizados para receber escitalopram ou placebo durante 24 semanas, com avaliações no início do estudo (basal) e com quatro, oito, doze, dezesseis, vinte e vinte e quatro semanas de tratamento. O escitalopram foi iniciado em 10 mg/dia, e podia ser titulado para

5 mg/dia ou 20 mg/dia conforme decisão clínica, considerando a resposta e a tolerabilidade após a segunda avaliação. As doses médias na última visita foram de $7,6 \pm 3,7$ mg no grupo "escitalopram" e de $8,5 \pm 3,9$ mg no grupo "placebo". A aderência terapêutica foi de 93,3% e 95,4% nos grupos "escitalopram" e "placebo", respectivamente¹⁴.

Em análise dos sintomas depressivos, a remissão foi considerada um desfecho primário. Previamente foram publicados os resultados sobre remissão dos sintomas depressivos, definida como pontuação ≤ 7 na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), mostrando que o escitalopram é superior ao placebo na redução dos sintomas depressivos⁹.

O desfecho primário da presente análise foi composto por mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio ou intervenção coronariana percutânea (ECAM; eventos cardiovasculares adversos maiores). Os quatro desfechos secundários foram: mortalidade por todas as causas, morte cardíaca, infarto do miocárdio e angioplastia¹⁴.

RESULTADOS

Um total de 4.809 pacientes com SCA foram avaliados, sendo 446 participantes identificados com TDM (n = 202) ou transtorno depressivo menor (n = 246). Destes, trezentos foram incluídos no estudo e randomizados para receber escitalopram (n = 149) ou placebo (n = 151). As características demográficas e clínicas basais foram semelhantes nos dois grupos¹⁴.

A SCA foi relativamente leve, com 81% dos pacientes em classe Killip 1. As idades médias foram de $60,0 \pm 11,2$ no grupo "escitalopram"

e de $60,1 \pm 10,5$ no grupo "placebo". Homens representaram 59,1% e 61,6% dos grupos "escitalopram" e "placebo", respectivamente. Os pacientes foram seguidos, em média, por $8,4 \pm 1,2$ anos (variação: de cinco a onze anos)¹⁴.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) foram significativamente menos frequentes no grupo "escitalopram" (40,9%) do que no grupo "placebo" (53,6%) (razão de risco [RR]: 0,69; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,49-0,96; p = 0,03)¹⁴.

Depois de excluir os pacientes em uso de antidepressivos após um ano da SCA (n = 5 no grupo "escitalopram" e n = 3 no grupo "placebo"), os resultados não tiveram alteração relevante; a incidência de ECAM foi de 40,3% no grupo "escitalopram" e de 53,4% no grupo "placebo" (RR: 0,69; IC 95%: 0,48-0,96; p = 0,03)¹⁴.

Em pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção < 55%) no início do estudo, ECAM ocorreram em 55,8% dos indivíduos do grupo "escitalopram" e 72,7% dos do grupo "placebo", sem atingir significância estatística (p = 0,12)¹⁴.

Em relação aos desfechos secundários, houve redução significativa da incidência de infarto do miocárdio no grupo "escitalopram", em comparação ao "placebo" (8,7% vs. 15,2%; RR: 0,54; IC 95%: 0,27-0,96; p = 0,04). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na incidência individual de mortalidade por todas as causas (20,8% vs. 24,5%; p = 0,43), de morte cardíaca (10,7% vs. 13,2%; p = 0,48) e de angioplastia (12,8% vs. 19,9%; p = 0,07)¹⁴.

CONCLUSÃO

Em pacientes com depressão após SCA recente, o tratamento com **ESCITALOPRAM** por 24 semanas resultou em menor risco de eventos cardiovasculares maiores em seguimento médio de 8,1 anos, em comparação ao placebo¹⁴.

COMENTÁRIO MÉDICO

ESCITALOPRAM REDUZ DESFECHOS CARDIOVASCULARES MAIORES EM PACIENTES COM DEPRESSÃO EM CURSO DE UMA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: COMENTÁRIOS SOBRE UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Prof. Dr. Marcus Vinícius Bolívar Malachias

CRM-MG: 16.454 | RQE Cardiologia: 5.255

- Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Médico especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- Professor da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.
- Diretor clínico do Instituto de Hipertensão Arterial de Minas Gerais.
- Presidente da Sociedade Brasileira de Cardiologia, gestão 2016-2017.
- *Fellow do American College of Cardiology e da European Society of Cardiology.*

A depressão é uma condição altamente prevalente, acometendo de 3% a 5% da população em geral, de 5% a 10% dos pacientes ambulatoriais, e de 9% a 16% dos indivíduos hospitalizados^{1,2}. Cerca de 20% dos pacientes com infarto do miocárdio (IM) recente têm depressão maior,^{3,4} com igual prevalência para a depressão menor³.

DEPRESSÃO E MAIOR RISCO CARDIOVASCULAR

Entre vítimas de IM, a depressão, mesmo leve, é um fator de risco para reinfarcto e mortalidade cardiovascular, independentemente da gravidade da doença cardíaca⁵⁻⁷. Estima-se que a mortalidade nos pacientes cardiopatas com depressão é 3,1 vezes maior se comparada a cardiopatas sem depressão⁵. Além disso, a presença de depressão em indivíduos previamente saudáveis aumenta o risco de eventos cardíacos^{8,9}. Esse aumento do risco pode, em parte, ser atribuído a fatores associados à depressão, como pior aderência ao uso de medicamentos e aos programas de reabilitação cardiovascular, maior prevalência e

pior controle de fatores de risco (tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, obesidade), hiperexcitabilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e hipercortisolemia, decréscimo da variabilidade da frequência cardíaca, níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias, aumento de agregação plaquetária e hipercoagulabilidade, além dos efeitos do estresse psíquico^{10,11}. Tem sido demonstrado que os clássicos fatores de risco cardiovascular, como hipertensão¹² e diabetes¹³, são também mais prevalentes em pacientes com depressão.

A BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Apesar das demonstrações da correlação entre depressão, maior agregação de fatores de risco, doença cardíaca e piora do prognóstico em pacientes cardiopatas, havia, até então, poucas evidências do impacto das estratégias de controle do distúrbio psíquico sobre os desfechos cardiovasculares. Um estudo que avaliou a terapia cognitiva para depressão em pacientes coronariopatas não demonstrou diminuição do risco de mortalidade¹². Vários estudos revelaram que os antidepressivos tricíclicos devem ser utilizados com cautela em cardiopatas, pois podem aumentar a taxa de eventos adversos^{15,16}.

O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina tem se mostrado mais favorável no controle da depressão em coronariopatas^{17,18}. Um estudo randomizado que avaliou

pacientes com depressão, em síndrome coronariana aguda (SCA), demonstrou, contudo, que, apesar da segurança com o uso da sertralina, não houve redução de desfechos¹⁹. Os usos de paroxetina e cloridrato de nortriptilina foram úteis no controle da depressão em pacientes com cardiopatia isquêmica. Entretanto, o tratamento com nortriptilina foi associado a uma taxa significativamente maior de eventos cardíacos adversos graves em comparação com a paroxetina²⁰. Outro estudo, baseado na utilização predominante de mirtazapina e citalopram em pacientes com depressão, durante o curso de uma SCA, também não demonstrou benefícios sobre os desfechos cardiovasculares^{20,21}.

ESCITALOPRAM NA SCA

A coorte *Escitalopram for Depression in Acute Coronary Syndrome* (EsDEPACS), em ensaios anteriormente publicados, trouxe evidências de segurança cardiovascular e melhora dos sintomas depressivos, assim como de redução da ansiedade e da ideação suicida com o uso do escitalopram no tratamento da depressão de pacientes que cursam com SCA²²⁻²⁴. No artigo da mesma coorte, recentemente publicado no JAMA 2018, de 4.809 pacientes com SCA, 446 foram rastreados segundo o Inventário de Depressão de Beck e diagnosticados com transtorno depressivo maior (n= 202) ou menor (n= 246), por pontuação maior que dez pela Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional²⁵. Foram randomizados 300 desses indivíduos para receber placebo (n=151) ou 10 mg de escitalopram, podendo a dosagem ser modificada para 5 mg ou 15 mg, (n= 149), segundo o critério do médico-assistente. Os grupos eram homogêneos, com idade média de 60 anos (60,0 ± 11,2, no grupo "escitalopram" e 60,1 ± 10,5, no grupo "placebo") e seguimento médio de 8,4 ± 1,2 anos²⁵.

O desfecho primário, composto por mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio ou intervenção coronariana percutânea, foi significativamente menor no grupo "escitalopram" (40,9%) do que no grupo "placebo" (53,6%) (razão de risco [RR]: 0,69; IC 95%: 0,49-0,96; p= 0,03) (Figura 1). No tocante aos desfechos secundários, houve redução significativa da incidência de infarto do miocárdio no grupo "escitalopram" (8,7% vs. 15,2%; RR: 0,54; IC 95%: 0,27-0,96; p = 0,04)²⁵. O uso do fármaco não interferiu na mortalidade por todas as causas e na incidência de angioplastia isoladamente²⁵.

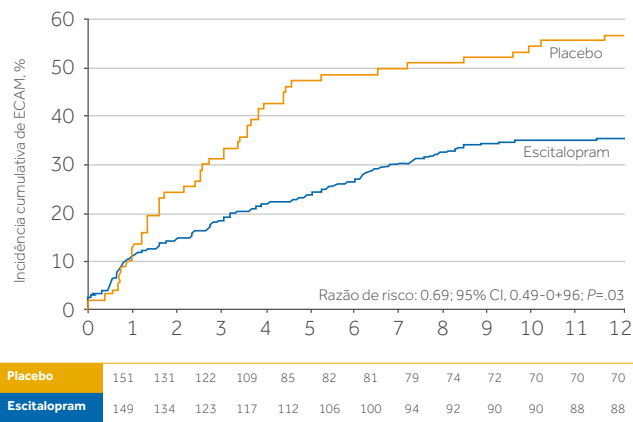


Figura 1: Incidência cumulativa de eventos cardiovasculares adversos maiores - ECAM (desfecho primário composto por mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio ou intervenção coronariana percutânea). Adaptado de: Kim JM, et al. JAMA;2018.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o tratamento com **ESCITALOPRAM** por 24 semanas, em pacientes vítimas de SCA recente, cursando com depressão maior ou menor, é seguro e eficaz no controle dos sintomas psíquicos. Sobretudo, ele reduz significativamente o conjunto dos desfechos cardiovasculares maiores, com destaque para uma menor recorrência de infarto do miocárdio no seguimento médio de mais de oito anos. Tendo em vista a alta incidência de depressão associada às síndromes coronarianas, o uso de escitalopram destaca-se como opção preferencial de tratamento.

Referências Bibliográficas: 1. Kanton WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):216-26. 2. Teng CT, Humes EC, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev Psiq Clin*. 2005;32(3):149-59. 3. Forrester AW, Lipsey JR, Teitelbaum ML, De Paulo JR, Andrijevska PL. Depression following myocardial infarction. *Int J Psychiatry Med*. 1992;22(1):33-46. 4. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1989;149(8):1785-9. 5. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA*. 1993;270(15):1819-25. 6. Ahern DK, Gorlin L, Anderson JL, Tierney C, Hallstrom A, Ewart C, et al. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am J Cardiol*. 1990;66(1):59-62. 7. Bush DE, Ziegelstein RC, Toyback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88(4):337-41. 8. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the prognosis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999;99(16):2192-217. 9. O'Connor CM, Gurbel PA, Serebriany VL. Depression and ischemic heart disease. *Am Heart J*. 2000;140(4 Suppl):63-9. 10. Canev RM, Freedland KE, Miller GE, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity: a review of potential mechanism. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):897-902. 11. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanism of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):248-61. 12. Jonas BS, Lando JF. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom Med*. 2000;62(2):188-96. 13. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):317-29. 14. Canev RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry*. 2003;54(3):241-7. 15. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med*. 2000;108(1):2-8. 16. Glassman AH, Roose SP, Bigger JT Jr. The safety of tricyclic antidepressants in cardiac patients: risk-benefit reconsidered. *JAMA*. 1993;269(20):2673-5. 17. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104(16):1894-8. 18. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(7):792-8. 19. Glassman AH, Bigger JT Jr, Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(9):1022-9. 20. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA*. 1998;279(4):287-91. 21. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuypers HJ, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry*. 2007;190(6):460-6. 22. Kim JM, Bae KY, Stewart R, Jung BO, Kang HJ, Kim SW, et al. Escitalopram treatment for depressive disorder following acute coronary syndrome: a 24-week double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(1):62-8. 23. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y, et al. Effects of escitalopram on anxiety in patients with acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2017;15(2):126-31. 24. Kim JM, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, et al. Determinants and escitalopram treatment effects on suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome: findings from the K-DEPACS and EsDEPACS studies. *Int J Cardiol*. 2016;219:225-30. 25. Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, et al. Effect of escitalopram vs placebo treatment for depression on long-term cardiac outcomes in patients with acute coronary syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(4):350-7.

Unitram®

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES¹

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

Abretia®

Cloridrato de duloxetina



INDICAÇÕES²

- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática

1600007722 - UN-MP-JAN19-ART.COM.ESCITALOPRAM 1

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.