

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)<sup>1</sup> e se relaciona à evolução desfavorável, incluindo aumentos da mortalidade e de eventos cardíacos não fatais<sup>2,3</sup>.

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<sup>4,5</sup>. No entanto, no geral, não foram encontrados efeitos sobre desfechos cardíacos<sup>6-9</sup>.

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<sup>10,11</sup>. O estudo ENRICHD mostrou benefícios cardíacos com ISRSs<sup>12</sup>, enquanto outro mostrou pior evolução no grupo "ISRSs"<sup>13</sup>. Dessa forma, ainda são inconclusivos os resultados do uso de antidepressivos sobre desfechos cardíacos em longo prazo na depressão após SCA<sup>14</sup>.

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 cardíacos<sup>14</sup>.

## 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 SCA<sup>14</sup>.

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 menor<sup>14</sup>.

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", respectivamente<sup>14</sup>.

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  $\leq 7$  na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), mostrando que o escitalopram é superior ao placebo na redução dos sintomas depressivos<sup>9</sup>.

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 angioplastia<sup>14</sup>.

## 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 grupos<sup>14</sup>.

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)<sup>14</sup>.

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)<sup>14</sup>.

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)<sup>14</sup>.

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)<sup>14</sup>.

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)<sup>14</sup>.

## 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 placebo<sup>14</sup>.

## 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<sup>1,2</sup>. Cerca de 20% dos pacientes com infarto do miocárdio (IM) recente têm depressão maior,<sup>3,4</sup> com igual prevalência para a depressão menor<sup>3</sup>.

## 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 cardíaca<sup>5-7</sup>. Estima-se que a mortalidade nos pacientes cardiopatas com depressão é 3,1 vezes maior se comparada a cardiopatas sem depressão<sup>5</sup>. Além disso, a presença de depressão em indivíduos previamente saudáveis aumenta o risco de eventos cardíacos<sup>8,9</sup>. 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<sup>10,11</sup>. Tem sido demonstrado que os clássicos fatores de risco cardiovascular, como hipertensão<sup>12</sup> e diabetes<sup>13</sup>, 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 mortalidade<sup>12</sup>. Vários estudos revelaram que os antidepressivos tricíclicos devem ser utilizados com cautela em cardiopatas, pois podem aumentar a taxa de eventos adversos<sup>15,16</sup>.

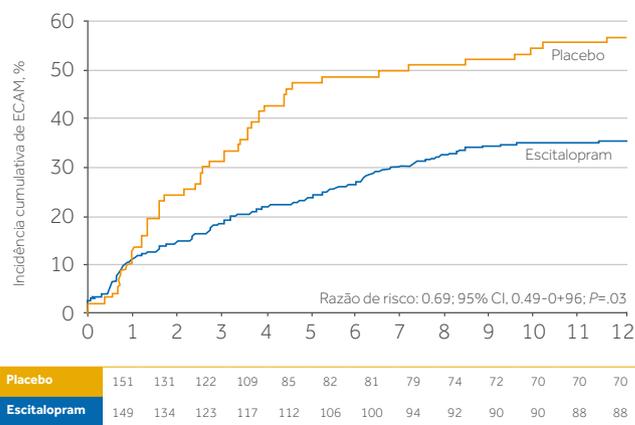
O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina tem se mostrado mais favorável no controle da depressão em coronariopatas<sup>17,18</sup>. Um estudo randomizado que avaliou

pacientes com depressão, em síndrome coronariana aguda (SCA), demonstrou, contudo, que, apesar da segurança com o uso da sertralina, não houve redução de desfechos<sup>19</sup>. 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 paroxetina<sup>20</sup>. 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<sup>20,21</sup>.

## 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 SCA<sup>22-24</sup>. 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 Internacional<sup>25</sup>. 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 anos<sup>25</sup>.

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)<sup>25</sup>. O uso do fármaco não interferiu na mortalidade por todas as causas e na incidência de angioplastia isoladamente<sup>25</sup>.



**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, Andrijejevski 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.

## **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 linezolid (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 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 ansio gênico 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) melfloquina, 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 com aumento da 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 apresentem 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 midíase. **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, 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 comum (>1/10): cefaleia e náusea. Reações comum (>1/100 e <1/10): diminuição do apetite, aumento do apetite, aumento do peso, ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina, insônia, sonolência, tonturas, parestasias, tremores, sinusite, bocejo, diarreia, constipação, vômitos, boca seca, aumento da sudorese, artralgias, mialgias, em homens distúrbios na ejaculação e impotência, fadiga e pirexia. Reações incomum (>1/1000 e <1/100): perda de peso, bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional, alterações no paladar e no sono, síncope, midríase, distúrbios visuais, tinitus, taquicardia, epistaxe, hemorragia gastrointestinal, urticária, alopecia, eritema (rash), prurido, em mulheres metrorragia e menorreia, edema. Reações raro (>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 a máxima 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. **Farmacologia 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](http://www.fqm.com.br). Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

## **CONTRAINDICAÇÕES:** ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À DULOXETINA OU A QUALQUER UM DOS SEUS EXCIPIENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAO): COM BASE NA MEIA-VIDA DA DULOXETINA, DEVEM-SE PASSAR, NO MÍNIMO, CINCO DIAS DA INTERRUPÇÃO DO CLORIDRATO DE DULOXETINA ATÉ O INÍCIO DE UM TRATAMENTO COM UM IMAO.

**Abretia**® (cloridrato de duloxetina). **Apresentações:** Cápsula dura de liberação retardada 30 mg - cloridrato de duloxetina - embalagem contendo 7 e 30 cápsulas e cápsula dura de liberação retardada 60 mg - cloridrato de duloxetina - embalagem contendo 7 e 30 cápsulas. **Indicações:** é indicado para o tratamento de: transtorno depressivo maior; dor neuropática periférica diabética; fibromialgia (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM); estados de dor crônica associados à dor lombar crônica; estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; transtorno de ansiedade generalizada. Transtorno de ansiedade generalizada (ansiedade e preocupação excessivas, presentes na maioria dos dias, por pelo menos sete meses). **Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à duloxetina ou a qualquer um dos seus excipientes. O cloridrato de duloxetina não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da monoaminooxidase (IMAO) e deve ser administrado, no mínimo, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida da duloxetina, deve-se aguardar, no mínimo, 5 dias após a interrupção do tratamento com este medicamento, antes de se iniciar o tratamento com um IMAO. **Advertências: Suicídio:** a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente ao transtorno depressivo maior e a outros transtornos psiquiátricos e pode persistir até que ocorra uma remissão significativa dos sintomas depressivos. Os médicos devem incentivar seus pacientes a relacionar, a qualquer momento, quaisquer tipos de pensamentos ou sentimentos aflitivos. **Cuidado com a mania / hipomania:** cloridrato de duloxetina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de mania. **Convulsões:** cloridrato de duloxetina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de convulsão. **Midríase:** deve-se tomar cuidado ao se prescrever este medicamento para pacientes com aumento da pressão intraocular ou para aqueles com risco de glaucoma de ângulo fechado. **Insuficiência renal ou hepática:** foram descritas concentrações plasmáticas elevadas de cloridrato de duloxetina em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min) ou com insuficiência hepática grave. **Elevação das enzimas hepáticas:** elevações nas enzimas hepáticas foram vistas em alguns pacientes tratados com cloridrato de duloxetina em estudos clínicos. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que façam uso considerável de álcool ou que tenham evidência de doença hepática preexistente. **Aumento da pressão sanguínea:** o cloridrato de duloxetina está associado ao aumento da pressão sanguínea em alguns pacientes. **Hiponatremia:** casos de hiponatremia (índice sérico de sódio menor que 110 mmol/l) foram relatados muito raramente. **Sangramento anormal:** pode ocorrer risco de sangramentos, incluindo sangramentos gastrointestinais. Por isso, deve-se ter cuidado ao se administrar este medicamento em pacientes que façam uso de anticoagulantes e/ou substâncias que afetem a coagulação (por exemplo: Aspirina® e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs). **Carcinogênese e Mutagênese:** É desconhecida a relevância destas informações obtidas em estudos com camundongos e em humanos. **Danos à fertilidade:** Em um estudo de fertilidade em fêmeas, o nível sem efeito observável (NOEL) para toxicidade materna, toxicidade reprodutiva e toxicidade relativa ao desenvolvimento foi de 10 mg/Kg/dia. **Gravidez (categoria C):** não houve estudos bem-controlados e adequados em mulheres grávidas. Devido ao fato dos estudos de reprodução animal nem sempre predizerem a resposta em humanos, este medicamento deve ser usado em gestantes somente se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Sintomas de descontinuação (por exemplo: hipotonia, tremor, nervosismo, dificuldade de alimentação, desconforto respiratório e convulsões) podem ocorrer no recém-nascido caso a mãe use cloridrato de duloxetina próximo ao parto. A maioria dos casos ocorreu no nascimento ou poucos dias após. **Lactação:** a duloxetina é excretada no leite materno. A dose infantil diária estimada, baseada em mg/kg, é de aproximadamente 0,14% da dose materna. Devido à segurança de cloridrato de duloxetina em crianças ser desconhecida, não é recomendável amamentar durante o tratamento com este medicamento. **Trabalho de parto e no parto:** o efeito de cloridrato de duloxetina sobre o trabalho de parto e no parto em humanos é desconhecido. Este medicamento deve ser usado durante o trabalho de parto e no parto somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Efeitos não teratogênicos:** recém-nascidos expostos a ISRS ou IRSN no final do 3º trimestre desenvolveram complicações, exigindo hospitalização prolongada, suporte respiratório e alimentação via sonda. **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas:** Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Avaliação de pacientes quanto ao transtorno bipolar:** Embora não haja estudos clínicos estabelecidos sobre o assunto, acredita-se que o tratamento de tais episódios com um antidepressivo isolado possa aumentar a probabilidade de antecipação de um evento maníaco/misto em pacientes com risco para desenvolverem o transtorno bipolar. **Deve-se observar que este medicamento não está aprovado para o tratamento de depressão bipolar. Síndrome serotoninérgica:** o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial risco de vida ao paciente pode ocorrer com o uso com cloridrato de duloxetina, em particular com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluindo triptanos) e com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs). **Uso pediátrico: este medicamento não é indicado para uso em pacientes menores de 18 anos. Atenção diabéticos: contêm açúcar. Interações medicamentosas: Inibidores da monoaminooxidase (IMAO):** houve relatos de reações graves, as vezes fatais, em pacientes recebendo um inibidor da recaptação de serotonina em combinação com um IMAO. **Antidepressivos tricíclicos (ATC):** deve-se ter cuidado com a administração simultânea de antidepressivos tricíclicos (ATC) e duloxetina, pois esta pode inibir o metabolismo dos ATC. **Drogas metabolizadas pela CYP1A2:** em um estudo clínico, Aconselha-se cautela ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP1A2, não foi afetada de forma significativa pela coadministração com cloridrato de duloxetina (60 mg, duas vezes ao dia). **Inibidores da CYP1A2:** Aconselha-se cautela ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP1A2 (por exemplo: alguns antibióticos à base de quinolona) e, nesse caso, uma dose mais baixa de cloridrato de duloxetina deve ser usada. **Drogas metabolizadas pela CYP2D6:** deve-se ter cuidado quando se administrar cloridrato de duloxetina com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e com índice terapêutico estreito. **Inibidores da CYP2D6:** Aconselha-se cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: ISRS). **Drogas metabolizadas pela CYP3A:** não se espera um aumento ou diminuição no metabolismo de substratos da CYP3A (por exemplo: contraceptivos orais ou outras drogas esteroidais) associado ao tratamento com cloridrato de duloxetina. No entanto, estudos clínicos ainda não foram realizados para avaliar este parâmetro. **Drogas metabolizadas pela CYP2C9:** Em um estudo clínico, a farmacocinética da S-Varfarina, um substrato da CYP2C9, não foi significativamente afetada pela duloxetina. Alcool: três pacientes tratados com cloridrato de duloxetina tiveram lesões hepáticas manifestadas através da elevação de ALT e bilirrubina total, com evidência de obstrução. **Antiácidos e antagonistas H2:** é aconselhável cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina para pacientes que possam apresentar retardo no esvaziamento gástrico (por exemplo: alguns pacientes diabéticos). Medicamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem promover uma liberação precoce de duloxetina. **Fitoterápicos:** a ocorrência de eventos indesejáveis pode ser mais comum durante o uso concomitante de cloridrato de duloxetina com preparações fitoterápicas que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*). **Drogas com altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas:** a duloxetina encontra-se altamente ligada a proteínas plasmáticas (> 90%). Portanto, a administração de cloridrato de duloxetina a pacientes tomando outra droga que esteja altamente ligada a proteínas plasmáticas pode causar aumento das concentrações livres da outra droga. **Triptanos:** houve raros relatos de síndrome serotoninérgica com o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e um triptano. **Exames laboratoriais e não laboratoriais:** em estudos clínicos para o tratamento da dor neuropática periférica diabética, observou-se um pequeno aumento na glicemia de jejum e no colesterol total dos pacientes que usaram cloridrato de duloxetina. Já em estudos clínicos para transtorno depressivo maior, observou-se pequenos aumentos médios nos exames para dosagem de TGP (ALT), TGO (AST), CK (CPK) e fosfatase alcalina. **Nicotina:** a biodisponibilidade de cloridrato de duloxetina parece ser cerca de um terço mais baixa em fumantes do que em não-fumantes. **Reações adversas:** Durante os estudos para o tratamento do transtorno depressivo maior, os seguintes eventos adversos foram descritos com o uso de cloridrato de duloxetina (N=3.779): **Reações muito comum (> 10%):** boca seca, náusea, fadiga, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça, contipação, diarreia, vômito, midríase, visão borrada,sonolência e insônia. **Reações comuns (> 1% e < 10%):** palpitação, zumbido no ouvido, vertigem, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispécia, dor abdominal, flatulência, fadiga, sede, queda, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, diminuição do apetite, rigidez muscular, achados laboratoriais relacionados à alterações de enzimas hepáticas, dor musculoesquelética, espasmo muscular, parestesia, tontura, sonolência, tremor, parestesia, insônia, aumento da pressão sanguínea, alteração do organismo, diminuição da libido, ansiedade, agitação, sonhos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbio da ejaculação e atenção, bruxismo, suores noturnos, disfunção erétil, retardo na ejaculação, disúria, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor. **Reação incomum (> 0,1% e < 1%):** taquicardia, vertigem, dor de ouvido, midríase, distúrbio visual, ressecamento ocular, eructação, gastroenterite, hipotireoidismo, gastrite, hemorragia gastrointestinal, estomatite, disfagia, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal estar, sede, calafrio, laringite, aumento de peso, contração muscular, distúrbio de atenção e da marcha, aumento do colesterol, desidratação, rigidez muscular, letargia, disgeusia, mioclonia, baixa qualidade do sono, distúrbios do sono, bruxismo, desorientação, apatia, noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, diminuição do fluxo urinário, noctúria, poliúria, diminuição do fluxo urinário, dor testicular, disfunção sexual, distúrbio menstrual, reação de fotossensibilidade, suor frio, dermatite de contato, maior tendência à contusão, extremidades frias e hipotensão ortostática. **Reação rara (> 0,01% e < 0,1%):** dor de ouvido, halirose, reação de fotossensibilidade, dermatite de contato, hipotensão ortostática, mioclonia, odor urinário anormal, distúrbio menstrual, sintomas da menopausa e constrição da orofaringe. **Posologia:** Abretia® deve ser administrado por via oral, independentemente das refeições. Não administrar mais que a quantidade total de Abretia® recomendada para períodos de 24 horas. Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que lembrar. Entretanto, se for quase a hora da próxima dose, o paciente deverá pular a dose esquecida e tomar imediatamente a dose planejada. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Tratamento inicial** para transtorno depressivo maior, dor neuropática periférica diabética, fibromialgia, estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho, transtorno da ansiedade generalizada e doses para pacientes com insuficiência renal: O tratamento com cloridrato de duloxetina deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia. Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes adaptem-se à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia. Não há evidências de que doses superiores a 60 mg/dia confirmem benefícios adicionais. A segurança de doses acima de 120 mg, uma vez ao dia não foi adequadamente avaliada. É consenso que os episódios agudos do transtorno depressivo maior e de ansiedade generalizada (TAG) necessitam de uma terapia farmacológica de manutenção, geralmente por vários meses ou mais longa. Este medicamento deve ser administrado em uma dose total de 60 mg e de 60-120 mg (TAG), uma vez ao dia. **Dor neuropática periférica diabética -** A eficácia de cloridrato de duloxetina deve ser avaliada individualmente, já que a progressão da dor neuropática periférica diabética é bastante variável e o controle da dor é empírico. **Fibromialgia -** A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento 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 duloxetina não foi estabelecida em estudos placebo-controlados além de 13 semanas. **Interrupção do tratamento -** Quando o tratamento com cloridrato de duloxetina 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 duloxetina, ou sua suspensão, surgirem sintomas intoleráveis, deve-se considerar retornar à dose de cloridrato de duloxetina 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 duloxetina 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 duloxetina deverá ser considerada. **Dose para pacientes idosos:** para transtorno da ansiedade generalizada, o tratamento com cloridrato de duloxetina deve iniciar 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. M.S.: 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](http://www.fqm.com.br).

# 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.