

CURSO DE MEDICINA

BEATRIZ MARTINEZ DE ALMEIDA

EFEITOS COLATERAIS DO USO PROLONGADO DE ESCITALOPRAM NO

TRATAMENTO DA DEPRESÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR

2023

BEATRIZ MARTINEZ DE ALMEIDA

EFEITOS COLATERAIS DO USO PROLONGADO DE ESCITALOPRAM NO

##### TRATAMENTO DA DEPRESÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Orientador: Dr. Lucas Alves Pereira

Coorientador: Dr. Curt Hemanny Menezes Santos

##### SALVADOR 2023

Dedico este trabalho a meus pais, Iramar e Francisco, cujo apoio incondicional foi – e permanece sendo – o alicerce para que eu alcance cada um dos meus objetivos. Este trabalho é mais uma representação dos ensinamentos, da presença constante e da paciência através dos quais vocês sempre me guiaram.

##### AGRADECIMENTOS

Agradeço, a priori, à Beatriz do passado. A persistência que te guiou, quase sempre mais intuitiva do que racional, foi o que determinou nossa chegada até aqui. Obrigada por acreditar cegamente na noção de que não há nada que acontece por acaso. Ao manter-me firme na defesa dos ideais que nos movem desde a infância, permaneço e permanecerei honrando sua vontade incontrolável de tornar-se parte útil do mundo que te cerca.

Ademais, agradeço à minha família. À minha irmã, Ingrid, agradeço pela vida que dividimos. Muito do que sou devo a você. Obrigada por me motivar a ocupar o mundo com meus propósitos. Aos meus pais, Iramar e Francisco, e aos meus avós, Maria Angélica, Irani, Francisco e Waldemar, agradeço pela segurança e pelo impulsionamento. É graças ao amor que recebo de cada um de vocês que sou capaz de superar momentos em que o sentido das coisas parece insuficiente.

Agradeço, também, ao meu namorado, Lucas. Desde os dias em que a medicina ainda parecia um alvo longínquo, é graças ao que construímos que sou capaz de me melhorar a cada dia enquanto pessoa e enquanto futura profissional. Obrigada pelo companheirismo, pelo carinho e por não me deixar desistir.

Agradeço, ainda, àqueles que nutrem comigo, ao longo de anos, vínculos de amizade que tornam a rotina inegavelmente melhor. Em especial, agradeço a Bárbara, Gabriela, Lorena e Lorenza. Obrigada pela escuta, pelo amparo e pelos momentos de alegria genuína. Obrigada por me ajudarem a enfrentar as dificuldades com mais leveza, e por me mostrarem a importância de saber pedir ajuda nos momentos de dificuldade.

Por fim, agradeço aos profissionais que me muniram da confiança e do conhecimento necessários para que algo pudesse nascer da minha inquietude. À professora Iza Cristina Salles, sou grata pelos ensinamentos, sempre me impulsionando (percebendo ou não) a não me contentar com pouco. Da sua tutoria, levarei o propósito de esforço e excelência através do qual pretendo prosseguir. Ao professor Lucas Alves, sou grata por confiar nos meus objetivos e expandi-los, sempre afirmando ser possível alcançar o que pretendo. Ao Dr. Curt Hemanny, obrigada por disponibilizar-se, sempre com boa vontade, e por potencializar a continuação do objetivo desta pesquisa. Sua confiança em mim e no que produzi foi determinante para que este trabalho pudesse ser, além de concluído, lapidado.

##### RESUMO

Introdução: Transtornos mentais (incluindo os transtornos depressivos) encontram-se entre as dez principais causas de fardo global, panorama intensificado pelo surgimento da pandemia de Covid-19 no ano de 2020. Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) são a farmacoterapia de primeira linha para a maioria dos pacientes com depressão, graças às elevadas eficácia e tolerância quando comparadas às de outras classes de antidepressivos. O escitalopram é o enantiômero S do citalopram, possuindo, as menores taxas de interações medicamentosas mediadas pelas proteínas P450 dentre os demais de sua classe sendo considerado o mais bem tolerado entre os ISRSs. Apesar da incidência de efeitos colaterais insuportáveis pelos usuários crônicos de escitalopram ser significativamente menor que no uso a curto prazo, a crescente incidência de transtornos depressivos mundialmente torna o uso prolongado de ISRSs cada vez mais comum. No entanto, a existência de estudos secundários dedicadas a esta realidade é escassa. Objetivo: Avaliar os efeitos colaterais do uso prolongado de escitalopram nos transtornos depressivos. Metodologia: Foi realizada uma revisão sistemática através de uma busca nas plataformas CENTRAL, PUBMED e BVSALUD da combinação dos seguintes termos advindos do MeSH e do DECs: "escitalopram"; "depression" ou "depressive disorder" ou "depressive disorders"; "adverse effect" ou "adverse effects" ou "side effect" ou "side effects"; "one year" ou "1 year" ou "twelve months" ou "fifty-two weeks" ou "52 weeks". Buscaram-se incluir estudos descritivos ou analíticos (observacionais e intervencionais) contemplando indivíduos de qualquer idade, diagnosticados previamente com depressão ou apresentando sintomas depressivos, tendo feito uso de escitalopram por no mínimo um ano, sendo excluídos estudos envolvendo uso concomitante de outras drogas psiquiátricas, gestantes e indivíduos diagnosticados com doenças degenerativas do sistema nervoso. Utilizaram-se, na análise de viés, as ferramentas, STROBE, ROBINS-I e um checklist disponibilizado pelo Instituto Joanna Briggs. Resultados: Foram identificados 355 estudos (210 na busca primária e 145 na busca manual), sendo todos submetidos ao processo de triagem preconizado pelo protocolo PRISMA 2020. Foram incluídos 4 trabalhos ao fim da triagem, sendo dois estudos longitudinais de coorte, um ensaio clínico randomizado e um ensaio clínico não randomizado. Foram incluídos 16.201 pacientes entre 18 e 65 anos, sendo a maioria do sexo feminino. Os achados relevantes corresponderam a cefaleia, fadiga, náusea, flutuações de peso e disfunções sexuais, associados a observação de maior risco de morte súbita cardíaca em pacientes nefropatas e ausência de melhora de morbimortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca. Conclusão: Os efeitos colaterais do uso prolongado de escitalopram encontramse restritos efeitos colaterais já observados com o uso no curto prazo. No entanto, é urgente a necessidade de novos estudos primários que estudem as lacunas ainda existentes acerca das consequências da farmacoterapia crônica com este medicamento.

Palavras-chave: Escitalopram; Antidepressivos; Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina; Efeitos Adversos de Longa Duração.

##### ABSTRACT

Introduction: Mental disorders (including depressive disorders) are among the ten main determinants of global burden, a fact known to have worsened after the 2020 emergency of the Covid-19 pandemic. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the firstline pharmacotherapy for depressive patients, thanks to its high efficacy and tolerance when compared to other classes of antidepressants. Escitalopram is the S enantiomer of citalopram, having the lowest rates of P450-mediated drug interactions among others in its class, making it the best tolerated SSRI. Even though the incidence of unbearable side effects among chronic escitalopram users is significantly lower than what is seen in shortterm users, the growing incidence of depressive disorders worldwide makes the prolonged use of SSRIs increasingly common. However, the existence of secondary studies dedicated to this reality is scarce. Objective: To evaluate the side effects associated with the prolonged use of escitalopram on depressive disorders. Methodology: A systematic review was carried out through a search on the CENTRAL, PUBMED and BVSALUD platforms using the combination of the following terms from MeSH and DECs: "escitalopram"; "depression" or "depressive disorder" or "depressive disorders"; "adverse effect" or "adverse effects" or "side effect" or "side effects"; "one year" or "1 year" or "twelve months" or "fifty-two weeks" or "52 weeks". Descriptive or analytical studies (observational and interventional) were sought to be included, covering individuals of any age, previously diagnosed with depression or presenting depressive symptoms, having used escitalopram for at least one year, posteriorly excluding studies involving concomitant use of other psychiatric drugs, pregnant women and individuals diagnosed with degenerative diseases of the nervous system. In the bias analysis, the tools STROBE, ROBINS-I and a checklist provided by the Joanna Briggs Institute were used. Results: 355 studies were identified (210 in the primary search and 145 in the manual search), all of which were subjected to the screening process recommended by the PRISMA 2020 protocol. 4 studies were included at the end of the screening, two of which were longitudinal cohort studies, while the other two were clinical trials (one randomized and one non-randomized). 16,201 patients between 18 and 65 years of age were included, the majority of whom were female. The relevant findings corresponded to headache, fatigue, nausea, weight fluctuations and sexual dysfunctions, associated with the observation of a higher risk of sudden cardiac death in nephropath patients and a lack of improvement in morbidity and mortality in patients with heart failure. Conclusion: The side effects of the prolonged use of escitalopram are covered in what has already been established about the short-term effects. However, there is an urgent need for new primary studies covering the gaps that still exist regarding the consequences of chronic pharmacotherapy with this medication.

Keywords: Escitalopram; Antidepressants; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; Long Term Adverse Effects.

[SUMÁRIO 1 INTRODUÇÃO 7](#_Toc45612)

[2 OBJETIVO 9](#_Toc45613)

[3 REVISÃO DE LITERATURA 10](#_Toc45614)

[3.1 Transtornos depressivos 10](#_Toc45615)

[3.2 Farmacoterapia dos transtornos depressivos 11](#_Toc45616)

[3.3 Escitalopram e seus efeitos colaterais 13](#_Toc45617)

[4 METODOLOGIA 16](#_Toc45618)

[4.1 Fontes de busca 16](#_Toc45619)

[4.2 Estratégias de busca 16](#_Toc45620)

[4.3 Critérios de seleção 16](#_Toc45621)

[4.4 Processo de coleta de dados 17](#_Toc45622)

[5 RESULTADOS 18](#_Toc45623)

[5.1 Identificação e seleção de artigos 18](#_Toc45624)

[5.2 Características gerais dos artigos selecionados 20](#_Toc45625)

[5.3 Efeitos colaterais encontrados 25](#_Toc45626)

[6 DISCUSSÃO 29](#_Toc45627)

[7 CONCLUSÃO 34](#_Toc45628)

[REFERÊNCIAS 35](#_Toc45629)

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição psiquiátrica de etiologia multifatorial, cuja prevalência é alta em todo mundo. Em 2021, aproximadamente 280 milhões de pessoas apresentavam depressão ao redor do planeta, e sabe-se que as esferas social e psicológica são determinantes para o surgimento da depressão, sendo fatores adversos ou traumáticos na vida do indivíduo causa e consequência do quadro depressivo que o aflige. (1) Concluise, portanto, que a saúde física e a depressão são, também, causa e consequência entre si.

Transtornos mentais (incluindo os transtornos depressivos) encontram-se entre as dez principais causas de fardo global desde 1990 sem evidência de redução. O ano de 2020 foi marcado por um aumento de mais de 35 milhões no número de mulheres diagnosticadas mundialmente com depressão em comparação a 2019, sendo o aumento na população masculina de 17,7 milhões. Os efeitos socioeconômicos da crise global do coronavírus encontram-se profundamente atrelados a este cenário. (2) No Brasil, no que tange à Pesquisa Nacional de Saúde, entre 2013 e 2019, as prevalências de depressão autorreferida foram de 7,6% para 10,2. (3) Com o surgimento da pandemia de Covid-19, este panorama intensificou-se. No recorte brasileiro, um estudo transversal evidenciou que, durante a pandemia de Covid-19, 40,4% de adultos se sentiram frequentemente tristes ou deprimidos, e 52,6% se sentiram frequentemente ansiosos ou nervosos. Percebeu-se, ainda, que tristeza, nervosismo frequente e alterações de sono estiveram mais presentes em jovens adultos, mulheres e indivíduos com histórico de depressão. (4)

Segundo Silva et al, a utilização de medicamentos psicotrópicos é fundamental no tratamento de muitos transtornos mentais, mas este uso pode expor os usuários a eventos adversos e interações medicamentosas importantes. (5)

O escitalopram, enantiômero S da mistura racêmica citalopram, é um inibidor seletivo de recaptação de serotonina amplamente utilizado e estudado, de modo que há evidências consistentes de sua eficácia em diversos transtornos psiquiátricos, incluindo o transtorno da depressão maior. (6) Sabe-se que o escitalopram é considerado mais eficaz na comparação com fluoxetina e mais tolerável que a duloxetina. (7) Tendo sido uma grande inovação na transição do século XX para o XXI, o escitalopram faz parte da classe de antidepressivos mais utilizados no mundo. Este fármaco é significativamente mais efetivo que o citalopram na resposta aguda da depressão e no que tange à remissão da doença.

Ainda que sejam abundantes as análises dos efeitos colaterais do uso agudo do escitalopram, há uma lacuna no que tange à análise destes efeitos no uso prolongado desta droga. Nesse sentido, por tratar-se de um medicamento amplamente utilizado por todas as faixas etárias e para o tratamento das diversas condições psiquiátricas mais prevalentes existentes, o conhecimento acerca dos efeitos colaterais do seu uso prolongado (a partir de um ano ininterruptamente) são de extrema valia para a psicofarmacologia, sendo fator crucial para auxiliar a tomada de decisões racional e baseada em evidências.

# OBJETIVO

Avaliar os efeitos colaterais do uso prolongado de escitalopram nos transtornos depressivos.

# REVISÃO DE LITERATURA

## Transtornos depressivos

De fato, o homem sempre sofreu de depressão, talvez a mais íntima, a mais familiar de todas as doenças mentais. Já muitos séculos antes das teorias causais em psiquiatria e das primeiras tentativas de classificação, o ser humano sofria e, por vezes, desistia de continuar vivendo em função da “dor que dilacerava sua alma”. (8)

A depressão compreende um grupo de diagnósticos psiquiátricos comumente associados entre si pela presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de mudanças a ele relacionadas que afetam significativamente a capacidade funcional do indivíduo. Atualmente, os transtornos depressivos abrangem: Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor; Transtorno da Depressão Maior (TDM); Transtorno Depressivo Persistente; Transtorno Disfórico Pré-Menstrual; Transtorno Depressivo Induzido por Substância/Medicamento; Transtorno Depressivo Induzido por Outra Condição Médica e, ainda, o grupo denominado ‘Outros Transtornos Depressivos Específicos e Inespecíficos’. Nesse ínterim, o Transtorno da Depressão Maior configura a condição clássica deste grupo, sendo caracterizado por episódios discretos que duram ao menos duas semanas (ainda que a maioria dos episódios dure mais) envolvendo mudanças claras nos âmbitos de afeto, cognição e funções neurovegetativas e remissões interepisódios. (9)

O transtorno da depressão maior é notadamente complexo, com inúmeras etiologias que incluem fatores genéticos, epigenéticos e ambientais responsáveis, quando combinados, pelo desenvolvimento da doença. Nesse ínterim, há muitos mecanismos patofisiológicos, os quais podem ser organizados nos níveis neuroquímico, tecidual e orgânico (como inflamação e resposta de estresse aumentada) e, ainda, de alteração dos neurocircuitos. (10)

As mulheres são notadamente impactadas por sinais e sintomas do espectro depressivo, fato evidenciado através de análise acerca da prevalência de depressão e de seus fatores associados em mulheres adultas atendidas pela Estratégia de Saúde da Família na Zona da Mata Mineira. Na ocasião, registrou-se prevalência de depressão em 19,7% das mulheres de 20 a 59 anos, sendo a baixa escolaridade, o trabalho informal, o histórico de doença mental e o sedentarismo fatores associados identificados. (11) Sob a mesma ótica, uma revisão sistemática evidenciou, em 2021, uma prevalência de depressão autorreferida de 37,4% entre mulheres vivendo com baixa renda, além de uma prevalência de depressão diagnosticada em 22,9% nesta mesma amostra. (12)

A depressão enquanto fator de risco é atrelada a maior probabilidade de ocorrência de obesidade, doenças coronarianas, acidente vascular encefálico e diabetes. Os referidos desfechos são decorrentes de alterações metabólicas, imunoinflamatórias, autonômicas, aumento do cortisol sanguíneo e desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (13) observados nas síndromes depressivas

Os tratamentos para a depressão podem ser de natureza não-farmacológica (como a prática de atividades físicas e a terapia cognitivo-comportamental) ou farmacológica, na qual encontram-se os medicamentos psicotrópicos. Estes fármacos produzem efeitos benéficos ao cenário da saúde pública; no entanto, seu uso prolongado pode, sem uma orientação médica adequada, originar prejuízos pessoais e sociais ao indivíduo. (14)

## Farmacoterapia dos transtornos depressivos

Ainda que a melancolia seja uma condição psiquiátrica reconhecida secularmente, livros ou artigos anteriores a 1940 que tratavam do espectro depressivo de modo específico e suas abordagens terapêuticas eram escassas; porém, relatos de pacientes demonstraram que drogas sedativas eram prescritas aos indivíduos com características hoje tidas como depressivas. A partir da década de 1940, drogas estimulantes passaram a ser indicadas como terapêuticas antidepressivas para pacientes com sintomas de anedonia, ainda que não existissem análises científicas que embasassem essa escolha como efetiva. (15)

O início da década de 1950 foi marcado pela percepção de que portadores de tuberculose apresentavam elevação prolongada do humor quando tratados com iproniazida, um fármaco da classe dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e considerado agente antituberculoso. A partir de então, estudos duplos-cegos demonstraram que IMAOs eram agentes antidepressivos eficazes, ao passo que observações biológicas e farmacológicas evidenciaram que a monoaminoxidase degradava a noradrenalina e a serotonina. Surge, então, a base da teoria monoaminérgica da depressão. A ocorrência de significativas crises hipertensivas nos pacientes em uso de IMAOs foi percebida posteriormente. (16)

Em 1958, o psiquiatra suíço Roland Kuhn publicou os primeiros relatos acerca da eficácia da imipramina nos transtornos depressivos, um composto de três aneis o qual estava sendo investigado para o tratamento da esquizofrenia. Evidenciou-se elevação do humor ainda que sem o alívio de sintomas psicóticos, de modo a introduzir-se, posteriormente, à classe dos antidepressivos tricíclicos (ADTs). A cardiotoxicidade foi, mais tarde, evidenciada como efeito colateral do uso desta classe de antidepressivos. (16)

A partir da década de 1960, o termo “antidepressivo” passou a ser amplamente empregado por pesquisadores. Por volta da década de 1970, discussões acerca dos limites e das diretrizes do uso de psicofármacos específicos eram abundantes, originando, dentre outras ideias, a noção de que “depressões típicas responderiam melhor aos tricíclicos, e depressões atípicas, aos IMAOs”. (8) Com o aparente consenso acerca da depressão enquanto diagnóstico psiquiátrico (oficializado, mais tarde, pela publicação do DSM-III, em 1980), a indústria farmacêutica desenvolveu um grande mercado para antidepressivos, tendo como enfoque a manutenção da eficácia dos ADTs e a exclusão de seus efeitos

adversos. (15,16)

A codificação do agente LY86032 veio como resultado desses esforços, em 1972. A alteração deste composto originou o cloridato de fluoxetina, referido como o fármaco recebido com maior expectativa (positiva ou negativa) na história da psiquiatria. Foi o início do surgimento dos antidepressivos seletivos e, consequentemente, da introdução de novas classes destes medicamentos (dentre as quais há fármacos cujos efeitos extrapolam a função unicamente antidepressiva). (16)

Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) são a farmacoterapia de primeira linha para a maioria dos pacientes com depressão, graças às elevadas eficácia e tolerância quando comparadas às de outras classes de antidepressivos. Por conta disso, ainda que responsáveis pela promoção de alguns efeitos colaterais de gravidade moderada, a prescrição clínica “off-label” (ou seja, para condições que não são abrangidas pelas indicações aprovadas) de ISRSs vem aumentando, uma vez que estes fármacos apresentam eficácia em numerosas aplicações terapêuticas. (17)

Os ISRSs correspondem à classe de antidepressivos mais prescrita na atualidade. (18) O Gráfico 2 apresenta a comparação do número de vendas de apresentações dos principais representantes desta classe (escitalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina, citalopram e fluvoxamina) entre os anos de 2014 e 2021 a partir de dados disponibilizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Gráfico 2 – Vendas de apresentações (frascos ou cartelas) dos principais ISRSs no Brasil em 2014 e em 2021 (19)

-

2.000.000

4.000.000

6.000.000 8.000.000 10.000.000 12.000.000 14.000.000 16.000.000

Fluvoxamina

Citalopram

Paroxetina

Fluoxetina

Sertralina

Escitalopram

Principais representantes dos ISRS.

Nº de apresentações vendidas no Brasil

Nº de apresentações vendidas no Brasil em 2021 Nº de apresentações vendidas no Brasil em 2014

Os mecanismos de ação dos ISRSs se baseiam no bloqueio seletivo da recaptação de serotonina pelos seus efeitos inibitórios no transportador dependente da Na+/K+ adenosina trifosfatase (ATPase) nos neurônios pré-sinápticos. (16) A inibição présináptica do SERT promove um aumento de serotonina na fenda sináptica, originando parcialmente os efeitos terapêuticos destes fármacos, os quais apresentam especificidade de ligação que os destaca dentre as demais classes de antidepressivos. (17)

## Escitalopram e seus efeitos colaterais

O citalopram racêmico corresponde a um dos mais bem tolerados, seletivos e efetivos ISRSs, possuindo achados favoráveis no tratamento da depressão em populações idosas e propriedades anti-histamínicas leves graças ao enantiômero R. Por sua vez, o escitalopram é o enantiômero S do citalopram, apresentando maior previsibilidade na menor dose do fármaco em comparação à mistura racêmica e possuindo, ainda, as menores taxas de interações medicamentosas mediadas pelas proteínas P450 dentre os demais de sua classe. Pode ser considerado o mais bem tolerado ISRS. (20)

Devido à falta do enantiômero R, o escitalopram pode ser mais eficaz que o citalopram para depressão e tem a maior especificidade para SERT dentre os ISRSs. (...) O escitalopram apresenta quase o dobro da efetividade na inibição do SERT em comparação ao citalopram. (17)

O escitalopram está disponível na forma genérica, sendo comumente prescrito para o tratamento de transtorno da depressão maior, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno de estresse póstraumático, transtorno de ansiedade social e transtorno disfórico pré-menstrual. O fármaco possui ação terapêutica a partir de 2 a 4 semanas após o início do uso, sendo necessário um aumento da dose caso este período se estenda para 6 a 8 semanas. (21)

A produção de efeitos colaterais pelo escitalopram, assim como dos demais representantes de sua classe farmacológica, resulta do aumento das concentrações de serotonina nos transportadores de serotonina (SERTs) de partes do cérebro e do corpo responsáveis por efeitos fisiológicos que não se enquadram nas ações terapêuticas. Sabese, ainda, que um aumento da serotonina pode promover diminuição da liberação de dopamina, o que pode contribuir para “achatamento emocional”, diminuição cognitiva e apatia em alguns pacientes. (21)

Em contrapartida, Das & Yadav evidenciam que os benefícios do uso do escitalopram mostraram-se maiores que os riscos, não só no tratamento da depressão, mas no tratamento de ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo e transtorno do pânico. (22) No mesmo sentido, Cipriani demonstrou, através de uma revisão sistemática contendo 522 ensaios clínicos, que o escitalopram é uma droga de alta eficiência (juntamente com agomelatina, amitriptilina, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina) e alta tolerância (juntamente com agomelatina, citalopram, fluoxetina, sertralina e vortioxetina) no tratamento de adultos com transtorno da depressão maior. (23)

Para além do feedback existente entre serotonina e dopamina a partir da ação do bloqueio do SERT, observa-se que cada paciente reage de maneira ímpar, não só a diferentes ISRSs, mas, também, a um mesmo ISRS. Compreende-se, hoje, que, apesar das características farmacológicas primárias serem comuns entre estes fármacos, ainda não há teorias robustas acerca dos perfis de ligação secundários que possivelmente explicam as diferentes eficácias e tolerabilidades. (20) Há, portanto, uma clara lacuna a ser preenchida, especialmente diante do crescente consumo de medicamentos desta classe de fármacos.

No âmbito dos efeitos colaterais do uso exclusivo de escitalopram no tratamento da depressão, a análise a longo-prazo não foi tida como foco de revisões sistemáticas até então. A falta de estudos primários abordando essa temporalidade pode ser justificada pelo fato de que “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”, o que corrobora o consenso acerca da segurança do seu uso até mesmo em doses máximas. (24,25) De fato, há, desde 2009, evidências de que a incidência de efeitos colaterais insuportáveis pelos usuários de escitalopram é significativamente menor que o que é visto no uso a curto prazo. Porém, a crescente incidência de transtornos depressivos mundialmente torna o uso prolongado de ISRSs cada vez mais comum, fator determinante para a concretização de bons prognósticos. (26)

A existência de estudos secundários dedicados a esta realidade é escassa. De modo a visualizar este panorama, foram listadas, na Tabela 1, as principais revisões sistemáticas com enfoque nos efeitos colaterais advindos do uso de escitalopram no tratamento da depressão registradas na base de dados PubMed e realizadas entre 2012 e 2022. Ainda que a terapia por um ano tenha sido contemplada por Kampling et al, o trabalho traz como critério de inclusão ensaios clínicos envolvendo somente indivíduos com limitações físicas de longo-prazo, o que mantém a lacuna existente acerca do uso prolongado por parte da população em geral.

Tabela 1 – Tempo de uso do escitalopram exigido pelas principais revisões sistemáticas atreladas ao tema

|  |  |
| --- | --- |
| Autoria, ano | Tempo de uso de escitalopram exigido pelos autores |
| Kishi et al, 2022 (27) | Incerto |
| Kearns et al, 2022 (28) | 2 a 3 meses |
| Hetrick et al, 2021 (29) | 1,5 a 3 meses |
| Ahmadimanesh et al, 2021 (30) | Incerto |
| Kampling et al, 2021 (31) | Até 12 meses |
| Oliva et al, 2021 (32) | 3 meses |
| Uguz, 2020 (33) | Incerto |
| Bahji et al, 2020 (34) | Incerto |
| Guo et al, 2020 (35) | Incerto |
| Luo et al, 2018 (36) | 1 a 3 meses |
| Agabio et al, 2018 (37) | >1 a 6,5 meses |
| Cipriani et al, 2018 (23) | 1 a 3 meses |
| Steinert et al, 2018 (38) | Incerto |
| Thorlund et al, 2015 (39) | Incerto |
| Orsolini et al, 2015 (40) | Incerto |
| Zhang et al, 2014\* (41) | Curto prazo |
| Reichenpfader et al, 2014\*\* (42) | A partir de 1,5 mês |

Os artigos classificados enquanto “Incerto” não incluíram a duração dos estudos na descrição da análise.

\*Zhang et al (2014) apresentou, dentre as limitações do estudo, a ausência de ensaios de longo-prazo.

\*\*Reichenpfader et al (2014) não impôs limite máximo de tempo exigido para a inclusão de ensaios; porém, não há registros de análises que chegam a um ano ao longo da revisão.

# METODOLOGIA

## Fontes de busca

Foram realizadas buscas nas fontes de dados eletrônicas CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), PUBMED/MEDLINE e BVSALUD. Uma combinação padronizada de descritores foi utilizada nestas buscas, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. A revisão sistemática não se restringiu a publicações em inglês, e o protocolo PRISMA 2020 foi utilizado como guia para a sua construção.

## Estratégias de busca

Os termos usados para a busca são relacionados a efeitos colaterais e síndromes depressivas, bem como à combinação à intervenção realizada no diagnóstico. A seguinte combinação de termos foi aplicada na busca feita em cada uma das plataformas de dados utilizadas: (((escitalopram) AND (((depression) OR (depressive disorder)) OR (depressive disorders))) AND ((((adverse effect) OR (adverse effects)) OR (side effect)) OR (side effects))) AND ((((((one year) OR (1 year)) OR (twelve months)) OR (12 months)) OR (fifty-two weeks)) OR (52 weeks)). Em adição, foi realizada uma busca manual a partir das referências dos artigos incluídos.

## Critérios de seleção

Foram incluídos estudos descritivos ou analíticos (observacionais e intervencionais). Dessa forma, esta revisão sistemática buscou abarcar trabalhos científicos nos formatos de carta ao editor, relatos de caso, estudos de coorte e ensaios clínicos randomizados, todos os quais contemplando indivíduos em qualquer idade, com diagnóstico prévio de transtorno depressivo ou apresentando sintomas depressivos, que tenham realizado uso de escitalopram por um mínimo de um ano (o qual considerou-se equivalente, nesta análise, aos períodos de 52 semanas ou 12 meses).

A partir dos trabalhos selecionados, foram excluídos estudos envolvendo indivíduos em uso concomitante de outras drogas psiquiátricas, bem como indivíduos com diagnósticos de doença degenerativa do sistema nervoso e, ainda, gestantes.

## Processo de coleta de dados

Foi realizada, a priori, a leitura completa de cada artigo incluído ao final do processo de seleção. Inicialmente, a análise de viés de cada trabalho foi realizada, tendo sido utilizadas ferramentas específicas direcionadas a cada desenho de estudo. Assim:

* A Ferramenta STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (43) foi usada para analisar estudos longitudinais;
* A Ferramenta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of

Interventions) (44) foi usada para analisar ensaios clínicos não randomizados;

* A Ferramenta Checklist for Randomized Controlled Trials from the Joanna Briggs Institute (45) foi usada para analisar ensaios clínicos randomizados.

Em seguida, realizou-se a releitura dos trabalhos, tendo sido criada uma planilha contendo as seguintes informações atreladas a cada estudo incluído: autoria do artigo e ano de publicação; desenho de estudo; porcentagem de pacientes do sexo feminino expostos ao escitalopram; número de indivíduos das amostras expostas ao escitalopram; e tempo de uso do escitalopram. Por fim, criou-se uma planilha contemplando os efeitos colaterais relacionados ao uso prolongado do escitalopram abarcados por cada trabalho.

# RESULTADOS

## Identificação e seleção de artigos

Foram identificados, através de busca primária nas plataformas de dados e de busca manual a partir dos trabalhos incluídos, 355 estudos, os quais foram submetidos ao processo de triagem estabelecido pelo PRISMA 2020 (Quadro 1).

A busca primária nas plataformas de bases de dados identificou 210 trabalhos, sendo dos quais 77 foram excluídos por se tratarem de duplicatas. Em seguida, iniciou-se a fase de triagem, na qual os 133 artigos restantes foram inicialmente submetidos à análise de seus títulos. Na análise dos títulos, os motivos mais frequentes de exclusão foram: possuir outros medicamentos como foco de pesquisa (n = 20); não contemplar a temática tratada nesta revisão, fugindo completamente do objetivo aqui investigado (n = 17); apresentar interações medicamentosas envolvendo escitalopram e outras drogas psiquiátricas (n = 12); e, ainda, focar na prevenção de sintomas depressivos ao invés do tratamento (n = 6). Dentre os demais trabalhos excluídos nesta etapa, 4 textos foram eliminados por abarcarem um tempo de uso do escitalopram inferior a um ano. Ao total, 80 trabalhos foram excluídos neste processo, e 53 trabalhos foram submetidos à análise de seus resumos, ainda compondo a fase de triagem. Na análise dos resumos, 34 artigos foram eliminados por abarcarem um tempo de uso do escitalopram inferior a um ano, sendo este o principal motivo de eliminação nesta etapa. Além disso, 5 textos foram excluídos por não abordarem os efeitos colaterais do escitalopram, ao passo em que também foram excluídos textos que abarcavam interações medicamentosas envolvendo escitalopram e outras drogas psiquiátricas (n = 4), classificam-se como revisões sistemáticas (n = 2), configuram estudos ainda em andamento (n = 1) ou, ainda, classificam-se como metanálises (n = 1). Ao total, 49 trabalhos foram excluídos neste processo, e, como resultado, 4 trabalhos foram incluídos para terem seus dados extraídos.

Em seguida, foi realizada uma busca manual a partir das referências utilizadas pelos trabalhos incluídos ao fim da triagem. Identificaram-se 145 estudos (já com a exclusão de uma única duplicata encontrada), os quais foram submetidos ao mesmo processo de triagem dos textos encontrados primariamente. A leitura de títulos acarretou a eliminação de 123 destes estudos, sendo os motivos principais a fuga completa da temática desta revisão (n = 70), por se tratarem de guidelines ou documentos institucionais ou governamentais (n = 22) e por analisarem outro medicamento que não o escitalopram (n = 15). A leitura dos resumos foi feita nos 22 estudos restantes, sendo todos excluídos pelos motivos ilustrados no Gráfico 1. Ao final deste processo, nenhum artigo da busca manual foi incluído.

Quadro 1 – Fluxograma de seleção de artigos (PRISMA 2020)

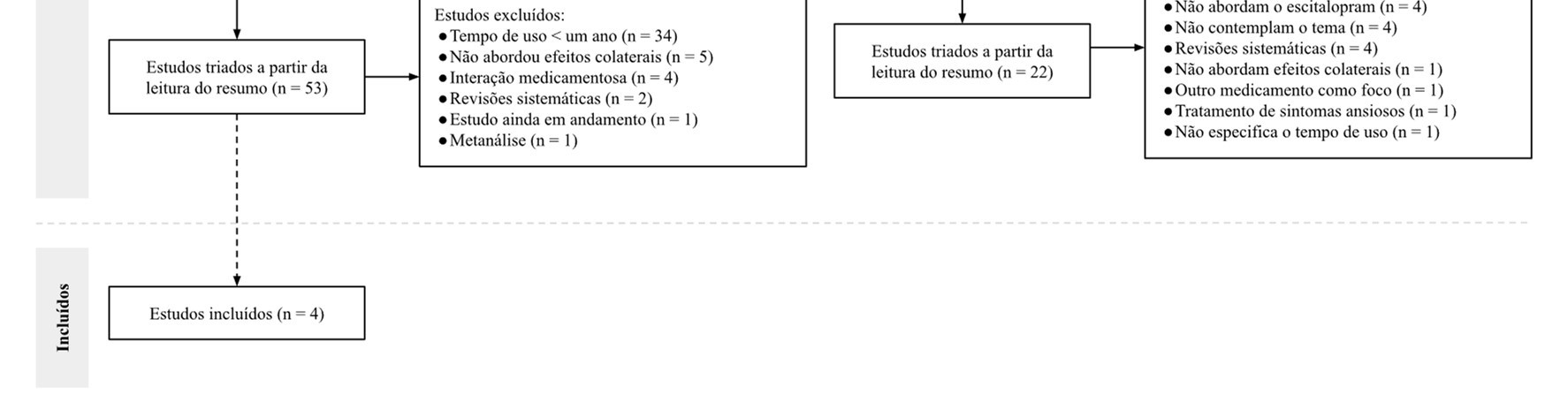
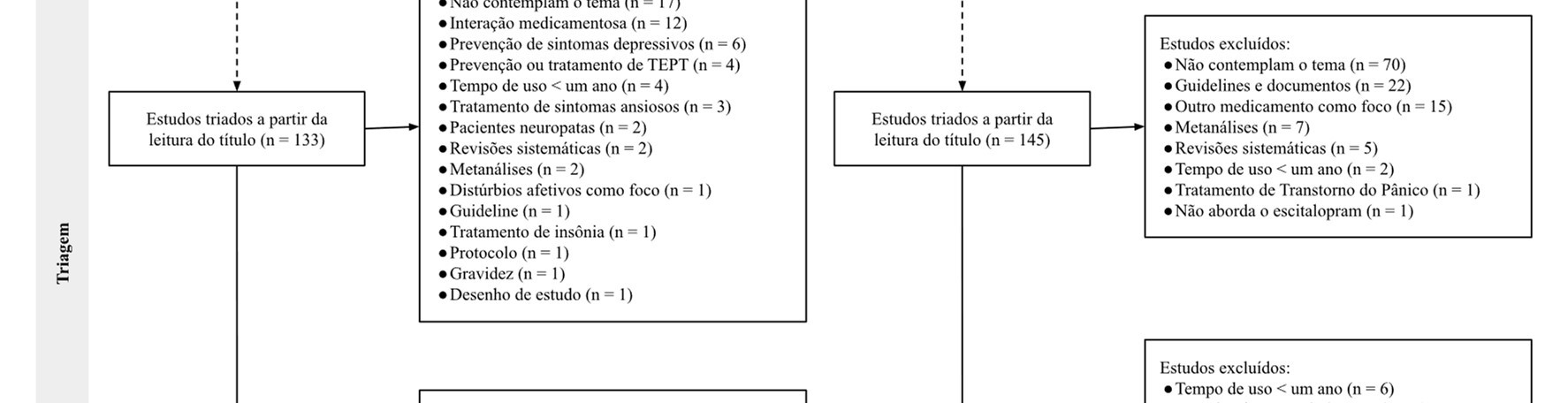
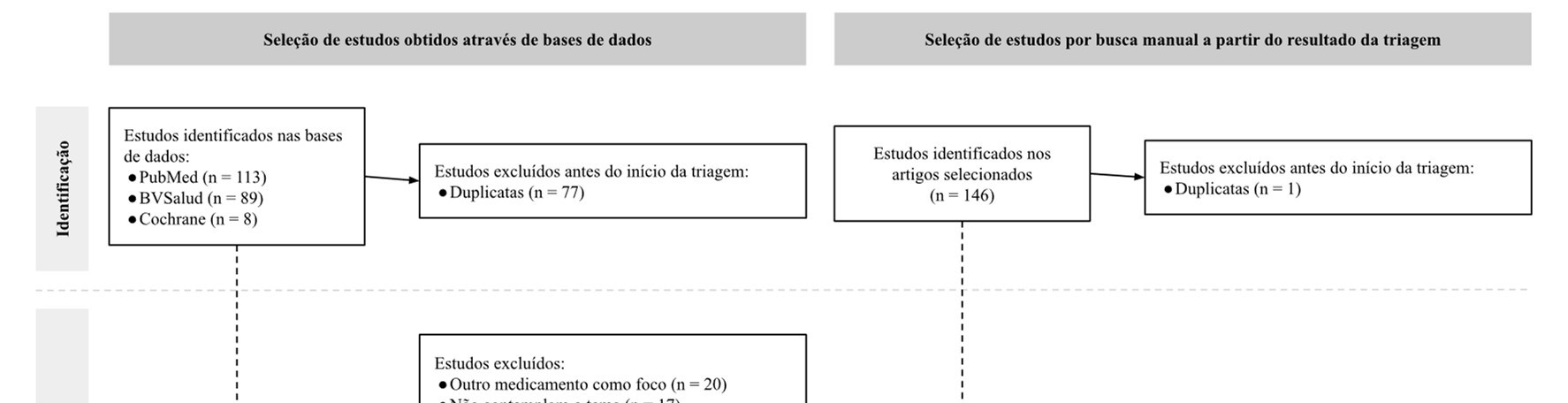
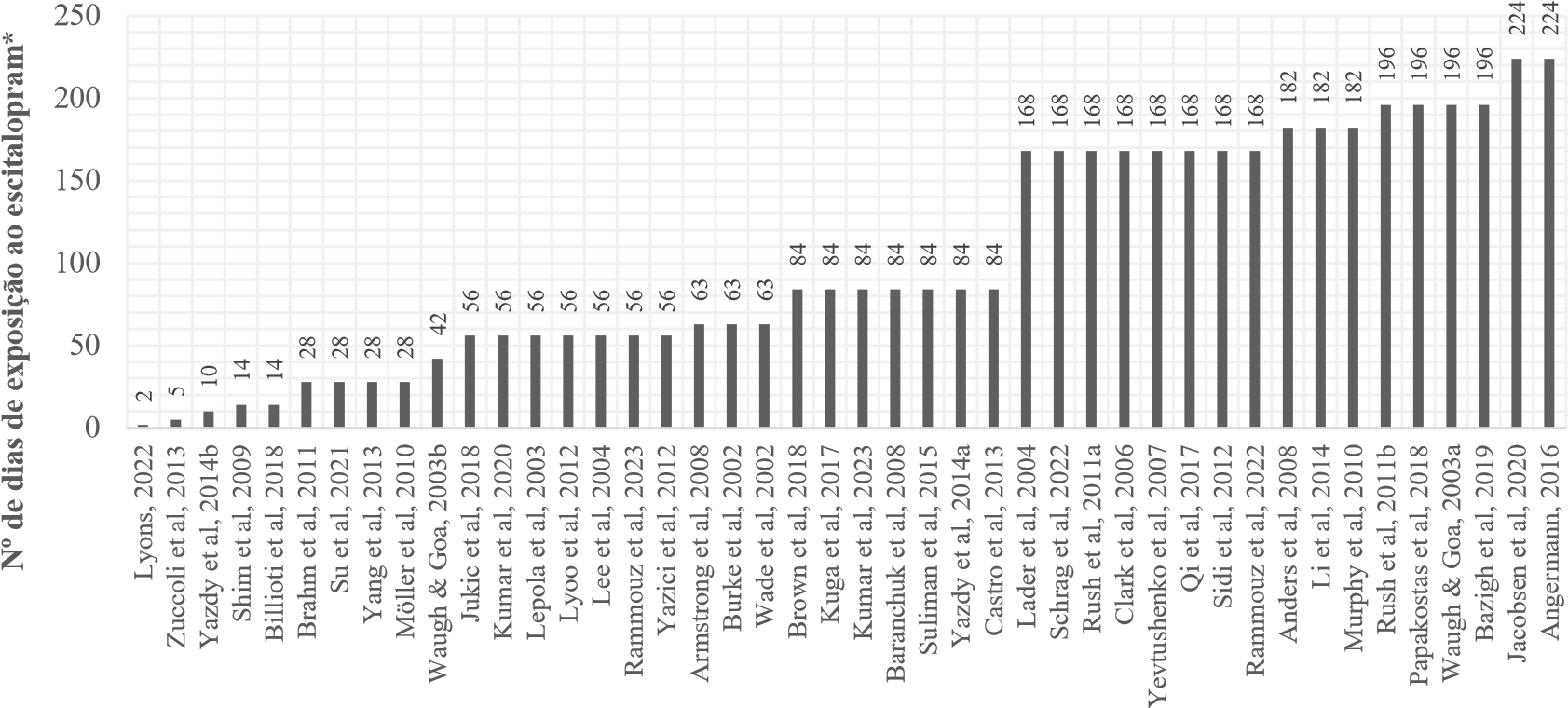


Gráfico 1 – Artigos excluídos na fase de triagem por analisarem uso do escitalopram por menos de 52 semanas



\*Considerou-se a seguinte equivalência: 1 semana = 7 dias.

## Características gerais dos estudos selecionados

Os artigos selecionados correspondem a dois ensaios clínicos (um randomizado e um não randomizado) e dois estudos longitudinais de coorte. A amostra total resultante dos quatro artigos é de 18.211 pacientes oriundos de doze países (Bélgica, Canadá, Finlândia, França, Holanda, Noruega, Suíça, Suécia, Reino Unido, Estados Unidos e Alemanha). As características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 – Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Autoria, ano | Desenho de estudo | Amostra exposta ao  escitalopram  (N) | Percentual de pacientes do  sexo feminino expostas ao escitalopram | Idade da amostra  (anos) | Ferramentas de avaliação da amostra | Exposição ao escitalopram  (semanas)\*\* |

Wade et al, Ensaio N = 437 75% 18 a 65 DSM-IV 60

2006 (46) clínico não MADRS

randomizado

Blumenthal et al, Estudo N = 758 66% 18 a 65 IA 52

2014 (47) longitudinal

de coorte

Angermann et al, Ensaio N = 372 24% IA NYHA 78

2016 (48) clínico (Média = 65)PHQ-9 randomizado SCID

DSM-IV

Assimon et al, Estudo N = 14.644 53,4%\* > 18 IA 52

2019 (49) longitudinal

de coorte

IA = Informação ausente. DSM-IV = 4ª edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale; NYHA = Classificação funcional da New York Heart Association; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire de 9 itens; SCID = Structured Clinical Interview baseada no DSM-IV.

\*Corresponde à porcentagem feminina da população exposta a escitalopram ou citalopram.

\*\*Consideraram-se as seguintes equivalências: 1 ano = 12 meses = 52 semanas; 1 ano e meio = 18 meses = 78 semanas.

Wade et al objetivaram avaliar a segurança e a tolerabilidade do escitalopram em uma dose de 10 a 20 mg por dia no tratamento a longo-prazo de pacientes sofrendo de Transtorno da Depressão Maior (TDM) na atenção primária. Para tal, foi realizado um estudo aberto em 97 centros de atenção primária de 10 países europeus e do Canadá. Foram incluídos pacientes não internados que cumpriram os critérios do DSM-IV para episódio de TDM e pontuaram entre 22 e 40 pontos na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery Åsberg. Identificaram-se pacientes submetidos antecipadamente a um de dois estudos introdutórios em que utilizaram escitalopram ou placebo em um deles e escitalopram, citalopram ou placebo no segundo estudo, ambos durando oito semanas. Após análise dos pesquisadores, os participantes elegíveis para continuação do tratamento por 12 meses foram incluídos no estudo aqui descrito. As avaliações foram feitas a cada 4 semanas, sendo avaliados: efeitos adversos emergentes do tratamento e reportados espontaneamente; hospitalizações, mortes e condições que ameaçam a vida; testes clínicos e laboratoriais; e, ainda, exame físico (incluindo dados vitais e peso). Dos 590 pacientes que iniciaram o tratamento, 437 completaram as 60 semanas de seguimento. Os participantes apresentaram a faixa de idade de 18 a 65 anos, sendo 75% deles do sexo feminino. Como limitação do estudo, Wade et al relataram a ausência de medida específica de função sexual, tendo este parâmetro sido observado a partir de perguntas abertas, tornando possível a exclusão ocasional de certos efeitos colaterais sexuais. Os autores ainda reconheceram o recebimento de bolsas de pesquisa e honorários de consultoria e palestras de empresas farmacêuticas, incluindo o patrocínio da empresa fabricante do escitalopram Lundbeck S/A.

Blumenthal et al buscaram aprimorar a busca pela resposta de duas perguntas: Qual magnitude de ganho ponderal é associada ao uso de antidepressivos nas populações clínicas em geral ao invés de populações presentes em ensaios clínicos? E será que existem diferenças clinicamente significantes entre essas intervenções em termos de ganho ponderal por conta da falta de comparações diretas feitas por esses estudos? Nesse ínterim, os autores avaliaram a associação entre antidepressivos específicos e mudanças de peso ao longo de 12 meses a partir do início do uso medicamentoso através da análise de registros médicos eletrônicos de um grande sistema de saúde na região da Nova Inglaterra, nos Estados Unidos. Foram incluídos no estudo pacientes de idade entre 18 e 65 anos, com ao menos uma prescrição de antidepressivos feita entre fevereiro de 1990 e

dezembro de 2011. Os antidepressivos levados em consideração para este parâmetro foram: amitriptilina, bupropiona, citalopram, hidrobromide, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, mirtazapina, nortriptilina, paroxetina, venlafaxina ou sertralina. Também foram incluídos pacientes em uso de medicação anti-obesidade ou sulfato de albuterol para tratamento de asma. Em seguida, considerou-se como peso inicial de cada paciente a medida mais próxima da primeira prescrição de antidepressivos em seu registro eletrônico, sendo calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) a partir da medida mais próxima de altura na linha temporal dos prontuários registrados. Então, foram extraídas medidas de peso próximas de 3, 6, 9 e 12 meses após a obtenção do peso inicial. A análise primária foi feita em cima da taxa de alteração do peso ao longo dos 12 meses. O citalopram foi usado como antidepressivo de referência, sendo a porcentagem encontrada comparada à vista em pacientes prescritos com esta mistura racêmica. Dos mais de 22,000 indivíduos analisados, 758 fizeram uso do escitalopram, dentre os quais 66% eram do sexo feminino. Blumenthal et al relataram as seguintes limitações no seu estudo: vieses relacionados ao teor naturalista da pesquisa; suposto maior número de checagens de peso por pacientes com sobrepeso em comparação aos demais; descontinuação do tratamento resultante do ganho de peso; ausência de confirmação da adesão medicamentosa, possibilitando inexatidão dos efeitos do tratamento; e, por fim, falta de exame direto da relação entre sintomas depressivos, dose medicamentosa e efeitos colaterais.

Angermann et al trouxeram a hipótese de que a farmacoterapia com escitalopram reduziria a alta mortalidade e a morbidade associada à depressão em pacientes com insuficiência cardíaca. Dessa forma, os autores objetivaram investigar a eficácia e a segurança a longo-prazo deste fármaco em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica crônica e depressão. Para isto, foi posto em prática um ensaio clínico randomizado, duplocego, controlado por placebo, conduzido em 16 centros médicos terciários no território alemão. O processo de seleção populacional foi composto de múltiplas etapas. Primeiramente, identificaram-se pacientes adultos, não internados, frequentadores de clínicas voltadas a pacientes com insuficiência cardíaca, com diagnóstico de insuficiência cardíaca (classes II a IV da escala padronizada pela New York Heart Association - NYHA) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 45% documentada nos 3 meses anteriores. Destes pacientes, os que possuíram pontuação maior ou igual a 12 pontos no Patient Health Questionnaire (PHQ-9) foram submetidos à Entrevista Clínica Estruturada (prevista na versão alemã do DSM-IV) feita por um psiquiatra ou especialista em psicossomatização, de modo a excluir a possibilidade de existência de mudanças transitórias de humor. Por fim, os pacientes diagnosticados com Transtorno da Depressão Maior (TDM) com base no DSM-IV foram convidados a participar do estudo, sendo orientados a assinarem um formulário de consenso esclarecido. Houve término precoce do período de inscrição no estudo às custas de futilidade após recomendação do comitê monitorador. Após este processo, 376 pacientes foram considerados elegíveis para participar do estudo, tendo 4 se retirado do estudo antes do seu início. Dos pacientes que seguiram o estudo, 24% eram do sexo feminino, sendo 62 a idade média dos que fizeram uso de escitalopram. Estes pacientes foram randomizados de modo a receber escitalopram (10 a 20 mg diariamente; N = 185) ou placebo (N = 187) por 18 meses em associação a um tratamento otimizado para a insuficiência cardíaca. A otimização da dose do escitalopram foi feita de modo que, na 12ª semana, foi estabelecida a dose de manutenção, sendo que, nos pacientes acima de 65 anos, a dose máxima era de 10 mg por dia. A avaliação clínica dos pacientes foi feita a cada 6 meses. Ainda que a tolerabilidade e segurança do escitalopram tenham sido reforçadas com este trabalho, Angermann et al relataram as seguintes limitações em seu trabalho: incapacidade de randomização de alguns pacientes por conta de contraindicações, etnia predominantemente branca e prevalência de origem alemã dos centros de estudo; alto risco da população estudada (ainda que recebam, em tese, o melhor tratamento possível para insuficiência cardíaca); incapacidade de aplicar os resultados a populações identificadas como resistentes à farmacoterapia antidepressiva (mulheres, adultos negros e idosos); e, por fim, ausência de análise isolada do escitalopram, uma vez que outros métodos antidepressivos foram adotados pelos pacientes ao longo do estudo. Os autores ainda reconheceram o recebimento de patrocínio financeiro por parte do Ministério da Educação da Alemanha e da empresa fabricante do escitalopram Lundbeck S/A.

Assimon et al surgiram com a hipótese de que, dentre pacientes em hemodiálise, indivíduos em uso de citalopram ou escitalopram (considerados pelos autores drogas de alto potencial de prolongamento do intervalo QT) apresentariam maior risco de morte cardíaca súbita no período de 1 ano a partir do início da farmacoterapia em comparação com indivíduos em uso de fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina (considerados pelos autores drogas de baixo potencial de prolongamento do intervalo QT). Nesse sentido, foram analisados dados do US Renal Data System (USRDS), um sistema estadunidense de vigilância de pacientes com doença renal em estágio terminal. Foram incluídos os dados de pacientes cadastrados no USRDS que iniciaram recentemente o uso de uma das drogas de interesse e que, nos 180 dias anteriores a este início, não fizeram uso de nenhum ISRS. O desfecho primário de interesse consistiu na morte cardíaca súbita no período de 1 ano após o início da farmacoterapia, sendo este evento decorrido de arritmia cardíaca ou parada cardíaca como causa primária. Foram incluídos pacientes que atingiram remissão inicial dos sintomas depressivos em 6 a 12 semanas, tendo continuado o tratamento para prevenir relapsos por 4 a 9 meses, totalizando, aproximadamente, 12 meses de tratamento. Além do desfecho primário, foram buscados na linha do tempo de cada paciente, a partir do início do tratamento: mudança na modalidade da hemodiálise; transplante renal; recuperação da função renal; perda de cobertura do plano de saúde Medicare; descontinuação da terapia farmacológica; mudança para medicação não analisada; finalização do período de 1 ano de acompanhamento; e, por fim, a finalização do estudo como um todo. Diversas análises de sensibilidade foram realizadas juntamente com a análise dos desfechos clínicos. Dos 65.654 pacientes incluídos no estudo, 14.644 (22,3%) estavam em uso do escitalopram. Apesar de relatarem estratégias de amenização, Assimon et al relataram as seguintes limitações de seu trabalho: vieses associados ao teor observacional do estudo; falta de informações advindas de acompanhamento clínico para relacionar os achados eletrocardiográficos às decisões de prescrição dos ISRSs; possível classificação desatualizada de resultados; ausência de dados do USRDS acerca de sessões ausentes ou limitadas de hemodiálise; ausência de parâmetros laboratoriais e de ineficácia ou efeitos adversos relatados por pacientes; análise de poder limitada, apesar da alta plausibilidade biológica; e, por fim, prevalência de pacientes nefropatas em recebimento de hemodiálise na população estudada, impossibilitando a generalização dos achados. Os autores ainda reconheceram o recebimento de financiamentos e honorários de palestras e consultorias de diversas fundações e empresas.

A análise de viés dos artigos incluídos encontra-se sintetizada nas Tabelas 3, 4 e 5. Dos 22 itens requeridos pela ferramenta STROBE (43), Blumenthal et al e Assimon et al apresentaram quase a totalidade, evidenciando um bom grau de confiabilidade e, portanto, aptidão para ser incluído nesta revisão (Tabela 3). Através da ferramenta ROBBINS-I (44) (Tabela 5) e do checklist oferecido pelo Instituto Joanna Briggs (45) (Tabela 4), Wade et al e Angermann et al, respectivamente, também mostraram-se aptos a serem incluídos.

Tabela 3 – Análise de viés dos estudos longitudinais de coorte incluídos (STROBE)

|  |  |
| --- | --- |
| Autoria, ano | Nº de itens do STROBE presentes - % |
| Blumenthal et al, 2014 | 21 – 95,45% |
| Assimon et al, 2019 | 20 – 90,91% |

IA = Informação ausente. DSM-IV = 4ª edição do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale. NYHA = Classificação funcional da New York Heart Association. PHQ-9 = Patient Health Questionnaire de 9 itens. SCID = Structured Clinical Interview baseada no DSM-IV.

\*Consideraram-se as seguintes equivalências: 1 ano = 12 meses = 52 semanas; 1 ano e meio = 18 meses = 78 semanas.

Tabela 4 – Análise de viés do ensaio clínico randomizado incluído

(Checklist forRandomized Controlled Trials from the Joanna Briggs Institute – JBI)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Autoria, ano | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Q9 | Q10 | Q11 | Q12 | Q13 | R |
| Angermann et al, 2016 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | I |

As perguntas do checklist estão numeradas de acordo com sua ordem no documento original (Q1 a Q13). A resposta a cada pergunta pode ser SIM (verde), NÃO (vermelho – ausente na análise deste artigo), INCERTO (laranja) ou NÃO SE APLICA (preto – ausente na análise deste artigo). A definição de inclusão (I) ou exclusão (E) do artigo com base nas respostas encontra-se representada na coluna de resultado (R).

Tabela 5 – Análise de viés do ensaio clínico não randomizado incluído (ROBINS-I)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Autoria, ano | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | R |
| Wade et al, 2006 | B | M | B | B | M | B | B | I |

A partir da análise de cada domínio numerado nas colunas (D1 a D7), concluiu-se BAIXO RISCO DE VIÉS (B), MODERADO RISCO DE VIÉS (M), GRAVE RISCO DE VIÉS (G), CRÍTICO RISCO DE VIÉS (C) ou SEM INFORMAÇÃO (SI). Domínios: D1 = Viés por confundimento; D2 = Viés na seleção de participantes; D3 = Viés na classificação das intervenções; D4 = Viés por desvio das intervenções pretendidas; D5 = Viés por dados faltantes; D6 = Viés na medida dos desfechos; D7 = Viés na seleção dos resultados reportados.

## Efeitos colaterais encontrados

As consequências do uso prolongado de escitalopram documentadas nos estudos encontram-se sintetizadas no Quadro 2.

Wade et al identificaram dezenas de efeitos adversos relatados pelos pacientes ao longo do período do estudo. Dentre os efeitos adversos, os autores ilustraram a porcentagem de pacientes que relataram cada um dos seguintes efeitos a cada período de 90 dias (em ordem decrescente de prevalência a partir da 47ª semana do estudo): cefaleia; fadiga; náusea; diarreia; insônia; e sonolência (sendo este último ausente a partir da 47ª semana). Nas últimas 14 semanas do estudo, estes efeitos foram relatados por menos de 2% dos pacientes. Juntamente com estas queixas, os achados de sintomas gripais, infecções do trato respiratório superior, rinite, sudorese e sensação de boca seca foram relatados por mais de 5% dos pacientes. Ademais, foram relatados por pacientes do sexo masculino impotência sexual (4,1%), transtornos ejaculatórios (2,8%) e falha ejaculatória (2,8%). Pacientes de ambos os sexos relataram diminuição da libido (3,4%), anorgasmia (1,7%) e função sexual anormal (1%). Além disso, 105 pacientes apresentaram aumento de peso potencialmente significativos (a partir de 7% de aumento em relação ao próprio peso) e 19 pacientes apresentaram diminuição relevante de peso (a partir de 7% de diminuição em relação ao próprio peso). Outrossim, 38 efeitos adversos considerados sérios pelos autores foram evidenciados, dos quais somente gastrite severa (resultante de associação com ibuprofeno) foi considerada associada ao uso de escitalopram. Os autores relataram que, a partir da oitava semana de tratamento, não houve surgimento de novos efeitos. Dos pacientes que deixaram o estudo, 52 o fizeram por conta de efeitos adversos emergentes da farmacoterapia, sendo os principais deles (relatados por mais de 10% dos pacientes totais) cefaleia, lombalgia, infecções do trato respiratório, rinite e náuseas. Apesar disso, a taxa de descontinuação do estudo foi menor que a vista em outros antidepressivos, e o remédio apresentou boa tolerabilidade e aceitação por parte dos pacientes de forma geral.

Blumenthal et al evidenciaram que, além das comparações feitas entre os antidepressivos incluídos no estudo, o escitalopram não divergiu significativamente do citalopram, tendo ambas medicações promovido aumento de 25% a 50% do peso dos pacientes no marco temporal de 12 meses. Percebeu-se que pacientes do sexo masculino e em menor idade foram associados às maiores taxas de ganho de peso, bem como pacientes com baixo IMC, perda de peso anterior ao tratamento, diagnósticos de ansiedade ou depressão e associação com tratamento antipsicótico. Vale destacar que foram usadas estratégias de adaptação à possibilidade de ausência de dados ou de descontinuação de tratamento, a exemplo do modelo estatístico de modelos mistos e das análises extensivas de sensibilidade. Além disso, após a obtenção dos resultados, foi feita a retirada dos dados dos pacientes em tratamento antipsicótico em busca de alterações nas tendências percentuais encontradas, o que não foi evidenciado.

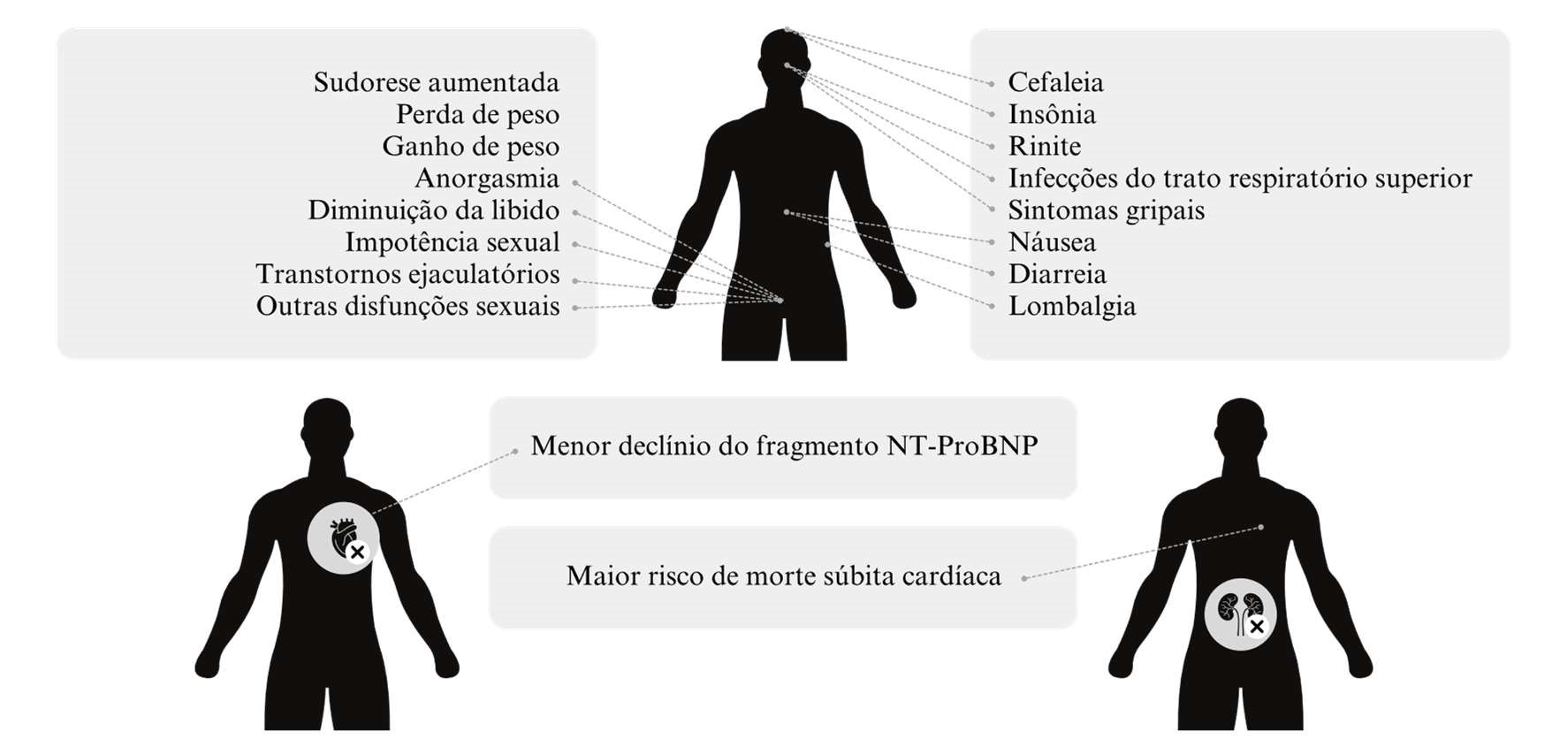
Angermann et al apresentaram como análise primária o tempo até um evento de morte ou hospitalização (à exceção da hospitalização planejada por causas não cardíacas) em pacientes depressivos com insuficiência cardíaca crônica e redução de fração de ejeção.

As análises secundárias principais incluíram sintomas depressivos, sintomas ansiosos e qualidade de vida associada à saúde. Como resultados, não houve diferenças significativas nos desfechos primários em foco entre os grupos em uso do escitalopram e

em uso do placebo. Em relação à análise secundária, o uso do escitalopram associou-se a menor declínio do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP) e melhora de sintomas depressivos.

Assimon et al evidenciaram que o uso de escitalopram (assim como de citalopram) promove maior risco de morte súbita cardíaca no âmbito dos pacientes depressivos com doença renal crônica em recebimento de hemodiálise, sendo esta associação mais frequente em pacientes acima de 65 anos de idade, pacientes do sexo feminino, pacientes com transtorno de condução cardíaca e, ainda, pacientes em uso de mais de um ISRS.

Quadro 2 – Efeitos colaterais associados ao uso prolongado de escitalopram encontrados pelos trabalhos incluídos



Os efeitos colaterais na porção superior do quadro correspondem a efeitos associados à população em geral, tendo sido evidenciados por Wade et al e Blumenthal et al. Já os efeitos colaterais na porção inferior do quadro correspondem a efeitos associados a pacientes depressivos com insuficiência cardíaca (linkados à imagem da esquerda) e a pacientes depressivos com insuficiência renal crônica em recebimento de hemodiálise (linkados à imagem da direita).

Os efeitos relatados encontram-se de acordo com as reações adversas previstas nas bulas do oxalato de escitalopram direcionadas a profissionais. Nesse sentido, a Tabela 6 representa o conjunto dessas reações adversas com base em todas as bulas disponíveis para consulta em outubro de 2023 na plataforma virtual da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (50), estando sublinhados os achados evidenciados pelos autores incluídos nesta revisão sistemática.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | ∅ | ∅ | ∅ | Reação anafilática | Trombocitopenia |
| DEMN | ∅ | ↑ Apetite  ↓ Apetite  ↑ Peso | ↓ Peso | Hiponatremia Anorexia | Alteração na secreção de vasopressina |
| DP | ∅ | Ansiedade  Inquietude  Sonhos anormais  Diminuição da libido  Anorgasmia feminina | Bruxismo  Agitação  Irritabilidade  Ataque de pânico  Estado confusional | Agressividade  Despersonalização  Alucinações | Mania  Ideação suicida  Comportamento suicida |
| DSN | Cefaleia | Insônia  Sonolência  Tontura  Parestesia  Tremor | Alteração no paladar  Alteração no sono Síncope | Síndrome serotoninérgica | Discinesia  Desordens do movimento  Convulsões  Agitação psicomotora Acatisia |
| DVA | ∅ | ∅ | Midríase  Distúrbios visuais Tinitus | ∅ | ∅ |
| DCV | ∅ | ∅ | Taquicardia | ∅ | Bradicardia  Intervalo QT prolongado  Arritmia ventricular  Hipotensão ortostática |
| DRTM | ∅ | Sinusite Bocejo | Epistaxe | ∅ | ∅ |
| DGIHB | Náusea | Diarreia  Constipação  Vômitos  Boca seca | Hemorragia gastrointestinal | ∅ | Hepatite  Alteração nos marcadores laboratoriais de função  hepática |
| DPTSME | ∅ | ↑ Sudorese Artralgia Mialgia | Urticária  Alopécia  Eritema (rash)  Prurido | ∅ | Equimose Angioedema |
| DRU | ∅ | ∅ | ∅ | ∅ | Retenção urinária |
| DMSR | ∅ | Distúrbios ejaculatórios ♂ Impotência sexual ♂ | Metrorragia ♀ Menorragia ♀ | ∅ | Galactorreia Priapismo ♂ |
| DG + PLA | ∅ | Fadiga Pirexia | Edema | ∅ | ∅ |

Tabela 6 – Reações adversas do oxalato de escitalopram disponíveis nas bulas destinadas aos profissionais e disponibilizadas pela ANVISA

DSLSI

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Muito comum  (> 10%) | Comum  (> 1% e ≤10%) | Incomum  (> 0,1% e ≤ 1%) | Raro (≤ 0,1%) | Incidência incerta |

∅ = Ausência de achados; ♀ = Achados atribuídos ao sexo feminino; ♂ = Achados atribuídos ao sexo masculino; ↑ = Indicador de aumento; ↓ = Indicador de diminuição; DSLSI = Distúrbios sanguíneos linfáticos e do sistema imunológico; DEMN = Distúrbios endócrinos, metabólicos e nutricionais; DP = Distúrbios psiquiátricos; DSN = Distúrbios do sistema nervoso; DVA = Distúrbios da visão e da audição; DCV = Distúrbios cardíacos e/ou vasculares; DRTM = Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino; DGIHB = Distúrbios gastrointestinais incluindo os hepatobiliares; DPTSME = Distúrbios da pele, do tecido subcutâneo e musculoesqueléticos; DRU = Distúrbios renais e/ou urinários; DMSR = Distúrbios mamários e do sistema reprodutor; DG + PLA = Distúrbios gerais e problemas no local de administração.

# DISCUSSÃO

Através da presente revisão sistemática, foi possível observar que os efeitos colaterais advindos do uso prolongado do escitalopram encontram-se, em sua maioria, abarcados no que já se conhece acerca das reações adversas atreladas ao uso agudo (menor que um ano). Nesse ínterim, os principais efeitos corresponderam a cefaleia, fadiga, náusea e flutuações de peso.

Os achados de cefaleia, fadiga e náusea foram observados somente no estudo de Wade et al, no qual a prevalência destes três efeitos colaterais, ainda que tendo diminuído com o passar do tempo, esteve presente nas 60 semanas de duração do estudo. Este achado originou-se de entrevistas mensais realizadas ao longo do tempo de seguimento. Estes efeitos encontram-se abarcados pela atual gama de teorias que compõem a ação dos ISRSs, as quais associam os efeitos colaterais destes fármacos à interação indesejada da serotonina com receptores diversos em todo o corpo. Sabe-se, ainda, que não há dois ISRSs que tenham características secundárias idênticas, o que pode justificar a diferença adaptativa de cada paciente ao medicamento. (20) Dessa forma, o padrão de eventos adversos do uso de escitalopram a longo prazo é similar ao observado no uso a curto prazo.

A flutuação de peso – ou seja, ganho ou perda de peso ao longo do tempo de seguimento – foi observada tanto por Wade et al quanto por Blumenthal et al. Wade et al observaram este efeito a partir de entrevistas mensais, evidenciando tanto o ganho ponderal quanto a perda ponderal, sem diferenciar a temporalidade de surgimento e desaparecimento desses efeitos colaterais. Já Blumenthal et al evidenciaram apenas o ganho de peso, tendo comparado, no âmbito de cada paciente, medidas no terceiro, sexto, nono e décimo-segundo meses de tratamento à medida mais próxima da primeira prescrição de antidepressivos no registro eletrônico analisado. Estes autores observaram ganho de peso ao longo de todo o seguimento do estudo nos pacientes em uso de escitalopram, tendo, por volta do sétimo mês de uso, alcançado a marca de 25% de ganho de peso em comparação ao peso inicial. Tanto o ganho quanto a perda de peso evidenciadas encontram-se abarcadas pelas teorias acerca de efeitos farmacológicos secundários dos ISRS associados à interação da serotonina com diversos receptores do organismo. Porém, é possível que esta flutuação tenha tido uma origem comportamental, a partir da eficácia do escitalopram na melhora da depressão. Sendo os transtornos depressivos associados a comportamentos tanto excessivos quanto privativos em relação à alimentação, a melhora do quadro tende a propiciar alterações de apetite e mudanças no estilo de vida que implicam na alteração do peso. (51) Dessa maneira, o escitalopram apresenta a perda e – mais proeminentemente – o ganho de peso como um dos seus efeitos a longo prazo.

Nihalani et al pontuaram, em 2011, que, ao passo em que o ganho de peso encontra-se comumente associado a antipsicóticos, estabilizadores de humor e antidepressivos diversos, são poucos os psicofármacos associados à perda de peso. A relevância desta observação se confirma diante do fato de que a indução de ganho de peso contribui para a má aderência ao tratamento psicofarmacológico, de modo a facilitar relapsos e aumentar a ocorrência de hospitalizações. (52) Vale destacar que os achados de Wade et al e Blumenthal et al acerca do ganho de peso associado ao escitalopram encontra-se de acordo com o resultado de trabalhos prévios de menor duração, a exemplo das contribuições de Uher et al. (53) Destaca-se, nesse ínterim, que a boa tolerabilidade do escitalopram, independentemente do tempo de uso, não deve impedir que uma maior cautela seja tomada pelos profissionais de saúde ao oferecer esta farmacoterapia aos pacientes. A importância desse cuidado, inclusive, foi pontuada por Ramsey et al, ao evidenciarem as disparidades de ganho de peso associado ao escitalopram nas diferentes etnias em populações de crianças e adolescentes. (54)

Por saber-se que os transtornos depressivos exercem papel importante na piora das demais condições de saúde, é plausível a análise do papel do escitalopram (considerado o mais seletivo dos ISRSs) em doenças crônicas. (55) Nesse sentido, Assimon et al reiteraram o risco de prolongamento do intervalo QT resultante do uso desse fármaco ao evidenciar o maior risco de morte súbita cardíaca em pacientes com doença renal crônica em recebimento de hemodiálise. No entanto, é curioso o resultado obtido por Angermann et al, ao mostrarem que não houve mudanças relevantes na morbidade de sintomas depressivos, evolução para óbito ou para hospitalização no caso de pacientes com insuficiência cardíaca sistólica. É possível associar as numerosas limitações trazidas pelos autores como determinantes deste desfecho, além do caráter multifatorial da morbimortalidade de doenças cardíacas estruturais. Porém, permanece instigante a necessidade de aprofundar o que se sabe acerca da relação entre eficácia do escitalopram na melhora da depressão e atenuação da morbimortalidade de doenças concomitantes.

Para além das limitações relatadas pelos quatro artigos primários, o objetivo desta revisão sistemática foi condicionado por entraves metodológicos ignorados por alguns dos autores contemplados. Tendo sido o artigo de Wade et al o único trabalho incluído que apresentou como objetivo primário a busca dos efeitos colaterais diversos associados à exposição prolongada ao escitalopram, alguns fatores de confusão ficaram evidentes. Em primeiro lugar, a flutuação de peso encontrada pelos autores pode ter sido determinada pela confluência de fatores que não passaram pelo crivo dos examinadores, como características do estilo de vida dos pacientes (alimentação, atividades físicas, abuso de drogas lícitas e ilícitas etc) e, ainda, predisposições genéticas ou comorbidades pré-estabelecidas. Em segundo lugar, o fato de onze países terem sido abrangidos pelos autores pode ter proporcionado uma confusão acerca dos achados, tendo em vista que cada país apresenta hábitos socioculturais, perfis genéticos e classificações distintas acerca de condições que podem ter enviesado a adaptação de cada paciente ao uso do escitalopram. Em terceiro lugar, outra limitação potencial deste ensaio clínico não randomizado encontra-se na descontinuação de 153 pacientes (25,9%). Afinal, ainda que essa taxa de evasão tenha sido insuficiente para caracterizar o escitalopram como intolerável, ela pode ter implicado na ausência de relatos de demais efeitos colaterais ao longo do tempo de duração da pesquisa. Por fim, Wade et al apresentaram uma divisão temporal pouco detalhada em relação ao surgimento e ao desaparecimento dos efeitos colaterais. Ainda que a prevalência de cada achado tenha sido descrita, somente a náusea teve seu mapeamento mensal ilustrado no trabalho, tendo os demais sido agrupados trimestralmente ou apenas citados como presentes entre a nona e a sexagésima semana.

Disfunções sexuais associadas ao escitalopram não são consideradas muito comuns, aparentando ser mais prevalentes os distúrbios ejaculatórios e a impotência sexual relatados pela população masculina (Tabela 6). Vale destacar, porém, que o crescente uso de ISRSs – classe sabidamente associada a reações adversas sexuais – corresponde a um maior número de relatos de disfunções sexuais por ambas as populações masculina e feminina. Assim, os relatos de pacientes trazidos por Wade et al acerca dessa sintomatologia são relevantes, estando de acordo com a teoria de que a redução dopaminérgica no sistema mesolímbico origina tais queixas. (56,57) Vale destacar que, ainda que Jacobsen et al tenham demonstrado a eficácia da substituição de escitalopram por vortioxetina no manejo de disfunções sexuais colaterais à farmacoterapia antidepressiva, Ashton et al já haviam demonstrado que o escitalopram configura uma alternativa terapêutica eficaz para o alívio de disfunções sexuais proporcionadas por outros ISRSs. (57,58)

A urgência da realização de novos estudos primários apresentando como foco a análise dos efeitos colaterais do uso prolongado de escitalopram é notória. A presente revisão sistemática evidenciou o uso agudo (durante menos de um ano) deste ISRS como majoritário em comparação ao uso prolongado. Porém, o crescente uso desta farmacoterapia sugere um maior tempo de exposição ao fármaco, associação fortalecida pelo fato de que, desde a virada do século XXI, o escitalopram permanece sendo considerado o mais seletivo e bem tolerado representante da classe de psicofármacos mais prescrita para o tratamento da depressão. (20,59) Atualmente, há diversas lacunas a serem preenchidas no que tange às consequências do uso contínuo de escitalopram, as quais não foram supridas pelos resultados desta revisão sistemática. Sabe-se, por exemplo, que a regulação do padrão do sono é fundamental para a remissão da depressão e para evitar a recorrência de episódios depressivos. Nesse sentido, Kostyalik et al, ao analisarem os efeitos do escitalopram no sono REM de roedores, possibilitaram a inferência do papel da exposição prolongada a este fármaco no manejo deste parâmetro em pacientes humanos. (60,61) Outro fator que não alcançou o escopo desta revisão é o embotamento afetivo, representado pela ausência de afetos positivos e negativos. Ainda que a ausência do afeto negativo seja associada à eficácia terapêutica dos ISRSs, há numerosos relatos da ausência do afeto positivo a partir do uso crônico desta classe, sendo necessária a busca desse efeito na exposição a longo prazo ao escitalopram. (62)

Ainda que o uso prolongado de antidepressivos tenha relativa associação a uma menor prevalência de efeitos colaterais reportados, profissionais devem estar atentos ao fato de que reações adversas induzidas por antidepressivos são persistentes. (63) O impacto social desses sintomas pode variar em um amplo espectro, influenciando a vivência individual ou a convivência entre os indivíduos. (64)

A presente revisão sistemática apresentou, como limitação, a não abrangência aos demais transtornos psiquiátricos incluídos nas indicações da farmacoterapia antidepressiva, especificamente os transtornos de ansiedade. A busca pelos efeitos colaterais advindos da fisiopatologia dos transtornos depressivos baseou-se na hipótese monoaminérgica, segundo a qual todo o sistema de neutrotransmissão monoaminérgica associado às três monoaminas – noradrenalina, serotonina e dopamina – originam o perfil sintomatológico do paciente depressivo. (20) Assim, a intenção foi a mitigação de vieses no que tange à origem dos efeitos em relação ao organismo dos pacientes incluídos nos estudos. No entanto, sabe-se que, em indivíduos patologicamente ansiosos, a liberação de serotonina também é afetada. (65) Portanto, entende-se que o diagnóstico de transtornos de ansiedade não impede a observação dos efeitos do escitalopram a longo prazo e, consequentemente, a análise deste impacto na vida dos usuários.

# CONCLUSÃO

A partir dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, os efeitos colaterais do uso prolongado (a partir de um ano) de escitalopram, em comparação aos observados a curto prazo, já foram adequadamente descritos. Assim, associados à população em geral, foram observados náusea, cefaleia, fadiga, disfunções sexuais, flutuações de peso. Ademais, em populações nefropatas, observou-se maior risco de morte súbita cardíaca, enquanto que em populações cardiopatas a morbimortalidade manteve-se inalterada.

As noções de tolerabilidade e segurança do uso do escitalopram não foram impactadas pelos resultados obtidos. No entanto, evidencia-se uma clara falta de estudos primários que abordem, além dos efeitos colaterais sabidamente associados ao uso agudo de ISRSs, outros sintomas previamente associados à própria classe e, especificamente, ao escitalopram no longo prazo.

### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Depression [Internet]. [cited 2022 Sep 16]. Available from: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\_1
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). New Global Burden of Disease analyses show depression and anxiety among the top causes of health loss worldwide, and a significant increase due to the COVID-19 pandemic. [cited 2022 Sep 16]; Available from:

https://www.healthdata.org/acting-data/new-ihme-analyses-show-depression-and-anxietyamong-top-causes-health-burden-worldwide

1. Brito VC de A, Bello-Corassa R, Stopa S, Vasconcelossardinha L, Dahl C, Viana M.

Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013.

Epidemiologia e Servicos de Saude. 2022;31(Special issue 1).

1. Barros MB de A, Lima MG, Malta DC, Szwarcwald CL, Azevedo RCS de, Romero D, et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. Epidemiol Serv Saude. 2020;29(4):e2020427.
2. Silva SN, Lima MG, Ruas CM. Drug use in psychosocial care centers: Analysis of prescriptions and the profile of users in different modalities of the service. Ciencia e Saude Coletiva. 2020 Jul 1;25(7):2871–82.
3. Cordioli AV. Psicofármacos. 5th ed. Gallois CB, Isolan L, editors. Artmed; 2015.
4. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009.
5. Táki Athanássios Cordás MSE. História da Melancolia. Porto Alegre: Artmed; 2017.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders:

DSM-5-TR. Washington, DC; 2022.

1. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. Vol. 27, Asian Journal of Psychiatry. Elsevier B.V.; 2017. p. 101–11.
2. Gonçalves AMC, Teixeira MTB, Gama JR de A, Lopes CS, e Silva GA, Gamarra CJ, et al. Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. J Bras Psiquiatr. 2018 Jan 1;67(2):101–9.
3. Corcoran J, Marinescu I, Vogelsang C, Kim JC, Morgan S. Prevalence of depression in women with low income living in developed countries. Depress Anxiety. 2021 Oct 1;38(10):1046–53.
4. Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile. BMC Med. 2013 May 15;11(1).
5. Quemel GKC, Da Silva EP, Conceição WR, Gomes MF, Rivera JGB, Quemel GKC. Revisão integrativa da literatura sobre o aumento no consumo de psicotrópicos em transtornos mentais como a depressão / Integrative review of the literature on the increase in consumption of psychotropics in mental disorders like depression. Brazilian Applied Science Review. 2021 May 21;5(3):1384–403.
6. Moncrieff J. The creation of the concept of an antidepressant: An historical analysis. Soc Sci Med. 2008 Jun;66(11):2346–55.
7. Schatzberg A, DeBattista C. Manual de Psicofarmacologia Clínica. 8th ed. Porto Alegre:

Artmed Editora Ltda; 2017.

1. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. Vol. 13, Neurology International.

MDPI AG; 2021. p. 387–401.

1. MedlinePlus; National Institute of Mental Health. Commonly prescribed antidepressants and how they work. Volume 18, Issue 3 [Internet]. [cited 2023 Oct 8]; Available from:

https://magazine.medlineplus.gov/article/commonly-prescribed-antidepressants-and-how-theywork#:~:text=Selective%20serotonin%20reuptake%20inhibitors%20

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Consultar dados de vendas de medicamentos controlados, antimicrobianos e outros [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 4]. Available from: https://www.gov.br/pt-br/servicos/consultar-dados-de-vendas-demedicamentos-controlados-antimicrobianos-e-outros
2. Stahl SM. Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 4th ed. Oliveira IR de, Voeux PL, editors. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda.; 2014.
3. Stahl SM. Prescriber’s guide: Stahl’s essential psychopharmacology. 7th ed. Cambridge:

Cambridge University Press; 2021.

1. Das P, Yadav R. Drug Safety Assessment of escitalopram Usage in its Different Indications with itsRisk-Benefit Profile Management: A Global Review [Internet]. Vol. 25. 2021.

Available from: http://annalsofrscb.ro

1. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with

major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2018 Apr 7;391(10128):1357–66.

1. EMS Phrama. Oxalato de Escitalopram [Internet]. [cited 2022 Nov 14]. Available from:

https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula\_oxalato\_de\_escitalopram\_10986\_1469.

pdf

1. Eichentopf L, Hiemke C, Conca A, Engelmann J, Gerlach M, Havemann-Reinecke U, et al.

Systematic review and meta-analysis on the therapeutic reference range for escitalopram: Blood concentrations, clinical effects and serotonin transporter occupancy. Vol. 13, Frontiers in Psychiatry. Frontiers Media S.A.; 2022.

1. Baldwin DS. The importance of long-term tolerability in achieving recovery. Int J Psychiatry Clin Pract. 2006 Jan 12;10(sup1):31–7.
2. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Hatano M, Matsuda Y, et al. Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. Mol Psychiatry. 2022 Oct 17;
3. Kearns B, Cooper K, Orr M, Essat M, Hamilton J, Cantrell A. The Incidence and Costs of Adverse Events Associated with Antidepressants: Results from a Systematic Review, Network

Meta-Analysis and Multi-Country Economic Model. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022 Jun;Volume 18:1133–43.

1. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021 May 24;2021(5).

1. Ahmadimanesh M, Abbaszadegan MR, Hedayati N, Yazdian-Robati R, Jamialahmadi T, Sahebkar A. A Systematic Review on the Genotoxic Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In 2021. p. 115–24.
2. Kampling H, Baumeister H, Bengel J, Mittag O. Prevention of depression in adults with longterm physical conditions. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021 Mar 5;2021(3).
3. Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 Jul;109:110266.
4. Uguz F. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital anomalies: a systematic review of current meta-analyses. Expert Opin Drug Saf. 2020 Dec 1;19(12):1595– 604.
5. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. J Affect Disord. 2020 May;269:154–84.
6. Guo S, Yang Y, Pei X jun, Liu F yue. Comparative risk of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)-induced nausea among Chinese senile depression patients. Medicine. 2020 Feb;99(7):e19133.
7. Luo Y, Chaimani A, Kataoka Y, Ostinelli EG, Ogawa Y, Cipriani A, et al. Evidence synthesis, practice guidelines and real-world prescriptions of new generation antidepressants in the treatment of depression: a protocol for cumulative network meta-analyses and metaepidemiological study. BMJ Open. 2018 Dec;8(12):e023222.
8. Agabio R, Trogu E, Pani PP. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Apr 24;2018(4).
9. Steinert T, Fröscher W. Epileptic Seizures Under Antidepressive Drug Treatment: Systematic Review. Pharmacopsychiatry. 2018 Jul 29;51(04):121–35.
10. Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative Efficacy and

Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake

Inhibitors in Older Adults: A Network Meta-Analysis. J Am Geriatr Soc. 2015 May;63(5):1002–9.

1. Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2015 Jan;30(1):4–20.
2. Zhang Y, Becker T, Ma Y, Koesters M. A systematic review of Chinese randomized clinical trials of SSRI treatment of depression. BMC Psychiatry. 2014 Dec 27;14(1):245.
3. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, et al. Sexual Dysfunction associated with Second-Generation Antidepressants in Patients with Major

Depressive Disorder: Results from a Systematic Review with Network Meta-Analysis. Drug Saf. 2014 Jan 13;37(1):19–31.

1. STROBE - Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology [Internet].

2023 [cited 2023 May 31]. Available from: https://www.strobe-statement.org/

1. Risk of bias tools - Current version of ROBINS-I [Internet]. 2022 [cited 2023 May 31]. Available from: https://www.riskofbias.info/welcome/home/current-version-of-robins-i
2. CRITICAL APPRAISAL TOOLS [Internet]. [cited 2023 May 31]. Available from:

https://jbi.global/critical-appraisal-tools

1. Wade A, Despiegel N, Reines EH. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder. Annals of Clinical Psychiatry. 2006 Apr;18(2):83–9.
2. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. An electronic health records study of long-term weight gain following antidepressant use. JAMA Psychiatry. 2014;71(8):889–96.
3. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Gunold H, Edelmann F, Wachter R, et al. Effect of escitalopramonall-Cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression the mood-hf randomized clinical trial. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016 Jun 28;315(24):2683–93.
4. Assimon MM, Brookhart MA, Flythe JE. Comparative cardiac safety of selective serotonin reuptake inhibitors among individuals receiving maintenance hemodialysis. Journal of the American Society of Nephrology. 2019 Apr 1;30(4):611–23.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas - Bulário [Internet]. [cited 2023 Oct 7].

Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/

1. Giordana H, Peixoto E, Lira IA, Cláudia A, Sampaio M, Ito MK. Effects of antidepressant medications on body weight.
2. Nihalani N, Schwartz TL, Siddiqui UA, Megna JL. Weight gain, obesity, and psychotropic prescribing. Vol. 2011, Journal of Obesity. Hindawi Publishing Corporation; 2011.
3. Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M, Maier W, Kozel D, et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2011 Apr;14(3):367–75.
4. Ramsey LB, Aldrich SL, Poweleit E, Prows CA, Martin LJ, Strawn JR. Racial differences in escitalopram/citalopram-related weight gain in children and adolescents: A natural language processing-based electronic medical record study. Vol. 29, Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. Mary Ann Liebert Inc.; 2019. p. 162–3.
5. Teng CT, De Castro Humes E, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas Depression and medical comorbidity. Vol. 32, Rev. Psiq. Clín. 2005.
6. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: A meta-analysis. Vol. 29, Journal of Clinical Psychopharmacology. 2009. p. 259–66.
7. Ashton AK, Mahmood A, Iqbal F. Improvements in SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction by switching to escitalopram. J Sex Marital Ther. 2005 May;31(3):257–62.
8. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. Journal of Sexual Medicine. 2015 Oct 1;12(10):2036–48.
9. Jornal USP. Antidepressivos de inibidores seletivos são os mais usados.
10. Liliana Lisandra Loreto Perpétuo MS. Influência dos antidepressivos na melhoria da qualidade e quantidade do sono NREM [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 10]. Available from: http://hdl.handle.net/10451/43235
11. Kostyalik D, Kátai Z, Vas S, Pap D, Petschner P, Molnár E, et al. Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity. Exp Brain Res. 2014;232(3):935–46.
12. Langley C, Armand S, Luo Q, Savulich G, Segerberg T, Søndergaard A, et al. Chronic escitalopram in healthy volunteers has specific effects on reinforcement sensitivity: a doubleblind, placebo-controlled semi-randomised study. Neuropsychopharmacology. 2023 Mar 1;48(4):664–70.
13. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BWJH, Hoogendijk WJG. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. European Neuropsychopharmacology. 2013 Nov;23(11):1443–51.
14. BBC. “Não nos alertaram sobre efeitos colaterais de antidepressivos”: as famílias que sofreram impactos profundos [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 9]. Available from: https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/08/22/nao-nos-alertaram-sobre-efeitos-colaterais-deantidepressivos-as-familias-que-sofreram-impactos-profundos.ghtml
15. Da I, Santos Alves S, Ferro L, Laurindo De Cerqueira B, Gusmão L, Alicia M, et al.

FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE.