

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**SEGURANÇA DO CITALOPRAM FRENTE A OUTROS ANTIDEPRESSIVOS  
OU PLACEBO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO EM IDOSOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA.**

**FABÍOLA DALAROSA MISTURINI**

**PORTO ALEGRE, 2020**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

SEGURANÇA DO CITALOPRAM FRENTE A OUTROS ANTIDEPRESSIVOS  
OU PLACEBO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO EM IDOSOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA.

Dissertação apresentada por **Fabíola Dalarosa Misturini** ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Professora Dra. Tânia Alves Amador

PORTO ALEGRE, 2020

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em nível de mestrado acadêmico. Banca examinadora composta pela(o)s professora(s):

Prof. Dr. Genival Araújo dos Santos Júnior, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Espírito Santo.

Profa. Dra. Isabela Heineck, Programa de Pós-Graduação, em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Maria Cristina Werlang, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

#### CIP - Catalogação na Publicação

Misturini, Fabiola Dalarosa  
SEGURANÇA DO CITALOPRAM FRENTE A OUTROS  
ANTIDEPRESSIVOS OU PLACEBO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO  
EM IDOSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA / Fabiola Dalarosa  
Misturini. -- 2020.  
58 f.  
Orientadora: Tânia Alves Amador.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de  
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto  
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Depressão. 2. Citalopram. 3. Idosos. 4.  
Segurança. I. Amador, Tânia Alves, orient. II.  
Título.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, Dirceu e Loreni, pelo amor incondicional, pela base, pelo carinho e por sempre incentivarem meus estudos e pela força na busca pelo meu crescimento pessoal.

À prof. Dra. Tânia Alves Amador, pela oportunidade, pelos ensinamentos, que mesmo nos momentos difíceis de exaustivas atividades estive sempre pronta para atender meus questionamentos.

À prof. Dra. Tatiane Dal Pizzol, por todas as inúmeras contribuições enriquecedoras e essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus irmãos Douglas e Gustavo, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando, incentivando e tornando tudo mais leve.

Ao meu namorado, Filipe, pelo apoio nos momentos difíceis, sempre me fazendo ver o lado bom das coisas.

À colega de pós-graduação Caroline Olmedo, pelo auxílio durante o desenvolvimento deste trabalho como segunda revisora.

À Faculdade de Farmácia, ao PPGASFAR e à UFRGS que me possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho, proporcionando todo apoio técnico necessário.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.” Portaria n. 206, de 4/09/2018.

## RESUMO

**Objetivo:** revisar sistematicamente as evidências sobre segurança do uso do citalopram, comparado a outros antidepressivos ou placebo, no tratamento da depressão em idosos. **Método:** os desfechos tontura, queda, efeitos cardiovasculares e hiponatremia foram utilizados para caracterizar a segurança no uso do citalopram. Desta forma, foram realizadas buscas sistemáticas nas seguintes bases eletrônicas de dados: MEDLINE/PubMed, EMBASE, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL) e PsycINFO, seguindo um protocolo pré-definido. Não houve restrições quanto ao ano de publicação e idioma. A avaliação dos critérios de inclusão e extração dos dados foram realizadas em duplicata e de forma independente. A qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada utilizando a Escala de Pontos de Jadad (para ensaios clínicos) e escala Newcastle-Ottawa (para estudos observacionais). **Resultados e Discussão:** a pesquisa inicial identificou 4.075 artigos que, depois da retirada das duplicatas restaram 2.754. Em seguida, foram lidos títulos e resumos e feita a exclusão dos que não preenchiam os critérios de elegibilidade, restando 118 estudos. Destes, 13 não foram encontrados nas diferentes bases de dados de acesso, 5 não possuíam grupo controle, 7 não eram artigos para se enquadrarem nos critérios de inclusão e 1 não preenchia o critério de via de administração de interesse. Restaram, então, 92 estudos que foram lidos na íntegra, a fim de verificar sua elegibilidade. Ao final, 5 estudos foram incluídos na revisão. Relatos de tontura foram identificados em três estudos, queda em um e em um foi relatado angina. Não houve estudos relatando hiponatremia. Constatou-se que o citalopram causa um efeito protetor em relação ao desfecho tontura quando comparado a amitriptilina (20%). Também, os resultados demonstram que o grupo que ingeriu citalopram apresenta 50% (RR= 1,5 ; IC= 0,9; 2,47) mais chances de causar queda do que a fluoxetina e paroxetina. São escassos os estudos que indiquem claramente os efeitos adversos e a tolerabilidade deste antidepressivo, bem como que validem o monitoramento e análise cuidadosa das taxas de perda/abandono/retiradas de pacientes em ensaios clínicos. **Conclusão:** As evidências do estudo sugerem que o citalopram é um fármaco passível de escolha para tratar idosos, entretanto talvez já não seja o de primeira escolha para o tratamento de idosos com depressão devido a novas evidências de possíveis efeitos adversos e necessidade de desenvolvimento de estudos avaliando a segurança primariamente. Não é possível afirmar categoricamente qual a alternativa mais segura, e, portanto, recomenda-se a importância de prescritores avaliarem cada paciente individualmente, suas comorbidades, a provável polifarmácia e as possíveis interações com outros medicamentos, reduzindo o risco de eventos adversos graves que comprometam a integridade do idoso.

**Palavras-chave:** Depressão. Citalopram. Idosos. Segurança.

## ABSTRACT

**Objective:** systematically review the evidence on the safety of using citalopram, compared to other antidepressants or placebo, in the treatment of depression in the elderly. **Method:** the outcomes dizziness, fall, cardiovascular effects and hyponatremia were used to characterize safety in the use of citalopram. Thus, systematic searches were performed in the following electronic databases: MEDLINE / PubMed, EMBASE, Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL) and PsycINFO, following a pre-defined protocol. There were no restrictions on the year of publication and language. The evaluation of data inclusion and extraction criteria were done in duplicate and independently. The methodological quality of each study was assessed using the Jadad Point Scale (for clinical trials) and the Newcastle-Ottawa scale (for observational studies). **Results and Discussion:** the initial research identified 4075 articles that, after removing the duplicates, left 2754. Then, titles and abstracts were read and the exclusion of those that did not meet the eligibility criteria was made, leaving 118 studies. Of these, 13 were not found in the different access databases, 5 did not have a control group, 7 were not articles to fit the inclusion criteria and 1 did not meet the criterion of administration route of interest. Then, 92 studies remained that were read in full, in order to verify their eligibility. At the end, 5 studies were included in the review. Reports of dizziness were identified in three studies, fall in one, angina was also reported in one. There have been no studies addressing hyponatremia. It was found that citalopram causes a protective effect in relation to the dizziness outcome when compared to amitriptyline (23%). Also, the results demonstrate that the group that ingested citalopram is 49% (RR= 1,12 ; IC= 0,68; 1,82) more likely to cause a fall than fluoxetine and paroxetine. There are few studies that clearly indicate the adverse effects and tolerability of this antidepressant, as well as that validate the monitoring and careful analysis of the rates of loss / abandonment / withdrawals of patients in clinical trials. **Conclusion:** Those evidences from the study suggests that citalopram is an option to treat the elderly, however it may no longer be the first choice for the treatment of depressed elderly people due to new evidence of possible adverse effects and the need for further studies assessing safety primarily. It is not possible to state categorically which is the safest alternative, and therefore it is recommended the importance of prescribers to evaluate each patient individually, their comorbidities, the probable polypharmacy and the possible interactions with other medicines, reducing the risk of serious adverse effects that compromise integrity of the elderly.

**Keywords:** Depression; Citalopram; Aged. Safety.

## Lista de quadro, Figura e Tabelas

<b>Quadro 1.</b> Bases consultadas e estratégias de busca.....	27
<b>Figura 1.</b> Fluxograma de seleção dos estudos.....	33
<b>Tabela 1.</b> Características dos estudos selecionados para a revisão sistemática.....	35
<b>Tabela 2.</b> Dados dos medicamentos, seguimento, instrumentos de avaliação de eficácia e qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	36
<b>Tabela 3.</b> Probabilidade da ocorrência (RR) dos desfechos tontura, queda e angina com o uso de citalopram por idosos nos estudos incluídos na revisão sistemática.....	38
<b>Tabela 4.</b> Segurança e tolerabilidade de citalopram comparado com outros antidepressivos relatados nos estudos incluídos na revisão.....	40
<b>Tabela 5.</b> Dados sobre a incidência de quedas em idosos em uso de citalopram a partir de estudo de coorte incluído na RS.....	41
<b>Tabela 6.</b> Avaliação do estudo de Carriere e colaboradores (2016) de acordo com a Escala Newcastle Ottawa.....	42

## **Lista de Abreviaturas**

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

TDM= Transtorno depressivo maior

TD= transtorno depressivo

OMS= Organização Mundial da Saúde

IBGE= Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ADT= Antidepressivos Tricíclicos

ISRS= Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

IRSN= Inibidor da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina

FDA = *Food and Drug Administration*

MIPiIS= Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos

PPSUS = Programa Pesquisa para o SUS

RR = risco relativo

IC = intervalo de confiança

HAM-D= Escala de Depressão de Hamilton

## Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Justificativa</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>Objetivo Geral</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Revisão sobre o Tema</b>	<b>16</b>
<b>4.1</b>	<b>Prevalência, etiologia e diagnóstico</b>	<b>16</b>
4.1.1	Escala de Hamilton (HAM-D; 1960) - utilizada para diagnóstico de transtornos depressivos	17
<b>4.2</b>	<b>Idosos e transtornos depressivos</b>	<b>18</b>
<b>4.3</b>	<b>Manejo de transtornos depressivos em idosos</b>	<b>20</b>
4.3.1	Tratamento farmacológico	21
4.3.2	Segurança na terapia com antidepressivos	22
<b>5</b>	<b>Revisão sistemática</b>	<b>24</b>
<b>5.1</b>	<b>CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>Métodos</b>	<b>25</b>
<b>6.1</b>	<b>Protocolo e registro</b>	<b>25</b>
<b>6.2</b>	<b>Definição da estrutura PICO – elaboração da questão de pesquisa</b>	<b>25</b>
<b>6.3</b>	<b>Fontes de informação</b>	<b>26</b>
<b>6.4</b>	<b>Estratégia de busca</b>	<b>26</b>
<b>6.5</b>	<b>Crterios de Elegibilidade</b>	<b>28</b>
<b>6.6</b>	<b>Processo de seleção dos estudos</b>	<b>29</b>
<b>6.7</b>	<b>Extração de dados</b>	<b>29</b>
<b>6.8</b>	<b>Risco Relativo</b>	<b>30</b>
<b>6.9</b>	<b>Avaliação da qualidade dos estudos incluídos</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>Resultados</b>	<b>32</b>
<b>7.1</b>	<b>Características dos estudos</b>	<b>33</b>
<b>7.2</b>	<b>Desfechos relacionados aos efeitos adversos</b>	<b>37</b>

7.2.1	Tontura.....	37
7.2.2	Queda.....	37
7.2.3	Efeitos Cardiovasculares.....	38
<b>7.3</b>	<b>Taxas de retirada/abandono devido aos efeitos adversos .....</b>	<b>38</b>
<b>7.4</b>	<b>Avaliação da Qualidade Metodológica .....</b>	<b>39</b>
<b>8</b>	<b>Discussão.....</b>	<b>43</b>
<b>9</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>49</b>
<b>9.1</b>	<b>Limitações .....</b>	<b>50</b>
<b>10</b>	<b>Referências .....</b>	<b>51</b>

## 1 Introdução

De acordo como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais 5ª edição (DSM-5) os transtornos depressivos (TD) incluem:

*uma série de transtornos, mas apresenta como característica comum a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente o desempenho do indivíduo. A diferença entre estes transtornos são a duração, momento ou etiologia presumida. A condição considerada clássica deste grupo é o transtorno depressivo maior (TDM), que é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração (contudo, a maioria dos episódios dura tempo consideravelmente maior) envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas e nas remissões entre os episódios depressivos (DSM-5, 2014).*

O TDM também se caracteriza por ser uma condição crônica, tem grande potencial de desenvolvimento de comorbidades e mortalidade, sendo, desta forma, associado a um alto grau de prejuízos, dentre eles, provocar comprometimento nas habilidades físicas, sociais e ocupacionais (BLAZER, 1995). O TDM está implicado nos mecanismos que conduzem a incapacidade e maior utilização dos serviços de saúde (FUREGATO et al.,2005).

A OMS (2017) estimou que em 2015 a prevalência mundial de transtornos depressivos era da ordem de 4,4%, mas que havia diferença entre as regiões do planeta, sendo o índice no Brasil de 5,8% (OMS, 2017).O TDM se caracteriza por reduzida energia e falta de interesse, tristeza persistente e muitas vezes acompanhada de perda de apetite, insônia e fadiga. A etiologia exata é desconhecida, mas é considerada multifatorial pois envolve hereditariedade, alterações nos níveis de neurotransmissores, alteração da função neuroendócrina e fatores psicossociais (GHASEMI et al., 2017).

Nos idosos em particular, a depressão pode se manifestar e apresentar características diferentes daquelas encontradas em adultos jovens, tanto em questões de etiologia, desfechos e tratamentos. No Brasil, segundo dados do IBGE (Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística), de 2012 a 2018 a população idosa cresceu 26%. Em 2060, um quarto da população deverá ter mais de 65 anos. A mudança no perfil demográfico apresenta um cenário modificado de comorbidades que começam a surgir (IBGE, 2018). Desta forma, a depressão é um fator de grande relevância em todos os estágios da vida, mas ainda mais nos idosos, uma vez que estudos estabeleceram correlação entre estado depressivo e piora de quadros clínicos, tais como cardiopatias, diabetes, obesidade, problemas oncológicos e redução da capacidade funcional. Mundialmente, a prevalência de depressão entre pessoas de 55-77 é acima de 7,5% e 5,5% entre mulheres e homens, respectivamente. (OMS, 2017; LOPES et. al., 2016; BOING *et al.*, 2012).

O tratamento do TDM envolve psicoterapia e farmacoterapia com medicamentos antidepressivos (Ministério da Saúde, 2020). Os antidepressivos estão entre as classes de medicamentos mais prescritos no mundo ocidental (OLFSON, 2009). Seja para reduzir os sintomas ou para remissão completa do quadro, são uma ferramenta terapêutica útil na depressão da fase tardia. Estudos têm demonstrado aumento no uso deles pela população idosa (DESPLENTER *et al.*, 2011). Entretanto, equilibrar os riscos e benefícios nesses pacientes é um desafio.

Os antidepressivos disponíveis no mercado são classificados em tricíclicos (ADTs), atípicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), cada uma delas com suas características específicas. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) inibem de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica (MORENO et al., 1999). Devido a esta ação, apresentam perfil mais tolerável de efeitos adversos em relação aos tricíclicos, e em função disso, e também de sua eficácia, constituem uma das primeiras alternativas para tratar depressão em idosos (PRUCKNER et al., 2017).

Apesar disto, revisões sistemáticas mais recentes não encontraram diferenças significativas na eficácia entre antidepressivos mais novos e os mais antigos (WANNMACHER, 2016), sendo a questão da segurança o principal fator que deveria impactar na decisão da prescrição (CIPRIANI et al., 2012, GARTLEHNER et al., 2011). Entretanto, estudos que avaliem a segurança, comparativamente entre antidepressivos, ainda são escassos (SOBIERAJ *et al.*, 2019).

O citalopram, é um dos primeiros representantes dos ISRS inseridos no mercado farmacêutico. Este medicamento não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME, 2020), contudo vem sendo um dos medicamentos mais demandados junto à Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, por via judicial para o tratamento da depressão em pessoas acima de 60 anos (FRANCO, 2019).

Sobre o citalopram, a agência reguladora de produtos de saúde dos Estados Unidos da América (FDA - *Food and Drug Administration*), em 2012, lançou um comunicado de revisão das recomendações de citalopram, no qual foi associado a um prolongamento do intervalo QT<sup>1</sup> dependente da dose (que pode causar *torsades de pointes*<sup>2</sup>, taquicardia ventricular ou morte súbita) e também fez referência a dose máxima recomendada de 20 mg por dia para pessoas acima de 60 anos (FDA, 2012).

Complementarmente, em 2019, a Sociedade Americana de Geriatria publicou a atualização da Lista de Beers, a qual contém medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPIIs). Nesta versão foram incluídas recomendações em relação as classes de antidepressivos, dentre eles, os ISRS. Nelas, foi feito um alerta devido ao potencial risco de causar hiponatremia resultante da síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e avaliação de risco para aqueles que têm histórico de quedas (*AMERICAN GERIATRICS SOCIETY*, 2019).

Na literatura, na última década, muitos foram os estudos que tentaram elucidar os mais seguros antidepressivos para idosos, dentro das diferentes classes farmacológicas, comparando efeitos adversos entre as classes (THORLUND, *et al.*, 2015 e CIPRIANI, *et al.*, 2012), meta-análises e revisões sistemáticas (KOK, *et al.*, 2012 e PARADELA, 2011). Nestes estudos, sugere-se que a eficácia é comparável, ou seja, não foram encontradas diferenças significativas entre os diferentes fármacos, e que, em relação à segurança, não havia evidências consistentes (THORLUND *et al.*, 2015; MUKAI *et al.*, 2009; WARREN *et al.*, 2004). Ademais, a ausência de evidências em relação à segurança está relacionada aos escassos estudos que tratam

---

<sup>1</sup> Intervalo **QT** representa a repolarização dos potenciais de ação ventricular controlado por canais iônicos (sódio, cálcio e potássio), presentes no eletrocardiograma (ECG).

<sup>2</sup>Do francês "torções das pontas", constituem um fenômeno detectado por ECG, caracterizado como um tipo de arritmia ventricular polimórfica rara, que pode ser adquirida ou congênita, está associada a alterações na repolarização ventricular (repolarização retardada ou alongada, QT longo). Alteração de emergência, que pode levar a óbito.

dos efeitos adversos causados por antidepressivos em pessoas idosas, uma vez que esta população é muitas vezes sub-representada, em estudos de curto prazo e desta forma geram estimativas pouco confiáveis ou imprecisas.

Considerando que atualmente inexistem estudos com alta evidência científica (revisões sistemáticas e metanálises) que avaliem a segurança do uso de citalopram na população idosa, e que este fármaco constitui interesse ao sistema público de saúde brasileiro, ou ainda, no intuito de agregar evidências para tomada de decisão quanto ao tratamento mais efetivo e seguro, para esta população, a ser disponibilizado pelos gestores da saúde pública, o objetivo deste estudo foi identificar, analisar e sistematizar estudos que abordem a segurança do uso do citalopram frente a outros antidepressivos no tratamento da depressão em idosos.

## **2 Justificativa**

Este estudo está vinculado ao projeto aprovado no PPSUS (Programa Pesquisa para o SUS), intitulado “Avaliação da eficácia, segurança e custos associados a medicamentos fornecidos por via administrativa ou judicial pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS).” O citalopram, como já exposto, é um medicamento que pertence a uma classe altamente prescrita para a população idosa, mas não está disponível nas listas oficiais para disponibilização pela via administrativa. Em função da judicialização, a Secretaria Estadual da Saúde do RS adquire o citalopram para atendimento dos processos e sabe-se que o custo da judicialização é alto para o Estado brasileiro (FRANCO, 2019)

O Rio Grande do Sul é um dos estados com maior número, proporcionalmente a sua população, de judicializações do Brasil. Em fevereiro de 2020 existiam 67,5 mil pacientes no estado em tratamento por via judicial somente em relação a medicamentos (SECRETARIA DA SAÚDE RS, 2020). O custo unitário, uma caixa com 30 comprimidos, pode chegar a R\$ 173,62 (Preço Máximo ao Consumidor – consulta remédios, 2020).

Dados do Sistema Administração de Medicamentos da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (AME), indicam que, em julho de 2020, o estado do RS, disponibilizava o medicamento citalopram por processo judicial para 1.214 indivíduos

com depressão, sendo que grande parte das solicitações é composta por idosos (AME, 2020).

Ao mesmo tempo, o Sistema Único de Saúde (SUS), disponibiliza, na atenção básica, a fluoxetina, medicamento de mesma classe e que poderia ter eficácia equivalente. Por essa razão, a pesquisa pretendeu obter subsídios para elaborar normativas para aprimorar a etapa de seleção da Assistência Farmacêutica, que realizada sob a ótica da medicina baseada em evidências, pode propor a tomada de decisão mais assertiva para a população do estado do RS no que tange ao uso racional de medicamentos. Assim, o SUS poderá ofertar o melhor tratamento, na dose e posologia adequados, com segurança à condição clínica do paciente e sendo economicamente viável para o indivíduo e a sociedade.

### **3 Objetivo Geral**

Avaliar as evidências sobre segurança do uso do citalopram, comparado a outros antidepressivos ou placebo, no tratamento da depressão em idosos.

#### **3.1 Objetivos específicos**

- Reunir as evidências encontradas sobre uso de citalopram em idosos com depressão.

- Avaliar a segurança do uso de citalopram em idosos com depressão em relação aos desfechos: tontura, queda, efeitos cardiovasculares e hiponatremia.

## 4 Revisão sobre o Tema

### 4.1 Prevalência, etiologia e diagnóstico

A prevalência global da depressão em 2015 foi de 4,4%. Ela varia de região para região no mundo, atingindo 322 milhões de pessoas. Entre 2005 e 2015 o número estimado de pessoas que viviam com depressão cresceu 18,4%, refletindo o aumento da população mundial bem como o envelhecimento natural da mesma (GBD, 2015). A taxa de prevalência é maior entre mulheres (5,1%) do que entre os homens (3,6%). Como exemplo, uma taxa de 2,6% nos homens na região do Pacífico Ocidental e 5,9% nas mulheres da região da África. A idade também varia a taxa de prevalência, atingindo o pico em idosos (acima de 7,5% entre as mulheres com 55-74 anos e acima de 5,5% no sexo masculino). No Brasil, 5,8% da população sofre pela depressão, um total de 11.548.577 pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A depressão é considerada de etiologia multifatorial. Ela resulta de uma complexa interação de fatores sociais, psicológicos e biológicos. Os fatores hereditários respondem por metade da resposta depressiva em todos os casos, excluindo a depressão tardia nos idosos (GHASEMI *et al.*, 2017). Há evidências também que outros fatores biológicos como na desregulação da bioquímica cerebral dos neurotransmissores colinérgicos, catecolaminérgicos (noradrenérgicos e dopaminérgicos), glutamatérgicos e serotoninérgicos (5-hidroxitriptamina) e fatores psicossociais como estressores vitais (separações, perdas importantes), conflitos conjugais, ansiedade crônica, dependência de álcool e drogas, dentre outras, comumente precedem episódios de depressão (BERGFELD *et al.*, 2016).

Existem inúmeras escalas elaboradas para auxiliar o médico na determinação do diagnóstico. As escalas ou questionários auxiliam na detecção de sinais e sintomas, mas não devem ser usados isoladamente. Complementarmente, durante a anamnese, são identificados históricos familiares, características melancólicas, estresse crônico, disfunção hormonal, traumas, dentre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; CARREIRA, 2011; LAFER *et al.*, 1999).

O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) (APA, 2013) foi desenvolvido para ser um manual diagnóstico de depressão, criado pela

Associação Americana de Psiquiatria com a finalidade de auxiliar médicos, psicólogos e terapeutas no diagnóstico de transtornos mentais. Segundo o manual, são critérios para diagnóstico de depressão: estado deprimido (sentir-se deprimido a maior parte do tempo); anedonia (interesse diminuído ou perda de prazer para realizar as atividades de rotina); sensação de inutilidade ou culpa excessiva; dificuldade de concentração: habilidade frequentemente diminuída para pensar e concentrar-se; fadiga ou perda de energia; distúrbios do sono: insônia ou hipersonia praticamente diárias; problemas psicomotores: agitação ou retardo psicomotor; perda ou ganho significativo de peso, na ausência de regime alimentar; ideias recorrentes de morte ou suicídio (BOING *et al.*, 2012).

O estado depressivo pode ser classificado em três grupos a partir das respostas obtidas do questionário: a) depressão menor: dois a quatro sintomas por duas ou mais semanas, incluindo estado deprimido ou anedonia; b) distímia: três ou quatro sintomas, incluindo estado deprimido, durante dois anos, no mínimo; c) depressão maior: cinco ou mais sintomas por duas semanas ou mais, incluindo estado deprimido ou anedonia (APA, 2013).

#### 4.1.1 Escala de Hamilton (HAM-D; 1960) - utilizada para diagnóstico de transtornos depressivos

A escala de Hamilton é amplamente usada para o diagnóstico de transtornos depressivos. Outras escalas são também utilizadas para realizar o acompanhamento da evolução das intervenções terapêuticas realizadas (GORDILHO, 2002).

A escala de Hamilton é considerada o “padrão-ouro” de referência para outras escalas. Foi construída na década de 60. Era composta de 21 itens, mas o próprio autor sugeriu a retirada dos 4 últimos itens por serem menos frequentes e não auxiliarem na determinação da intensidade da depressão. A escala é muito utilizada em ensaios clínicos para testar a eficácia dos antidepressivos devido a ênfase nos sintomas somáticos que são a maioria (SHAFER, 2006). Desta forma, ela deve ser utilizada exclusivamente em pacientes previamente diagnosticados com transtorno afetivo do tipo depressivo. A versão mais utilizada contém 17 itens que são aplicados por meio de uma entrevista conduzida por dois clínicos bem treinados (GALLUCCI *et*

*al.*, 2001). Quando adequadamente aplicada, ela determina a gravidade dos sintomas depressivos.

A escala de Hamilton foi utilizada como referência na construção de vários outros instrumentos de classificação psiquiátrica, quais sejam: Escala de depressão de Montgomery-Åsberg (1979) (mais sensível que a de Hamilton, foi desenvolvida em 1979, a partir de uma seleção de 65 itens. Possui maior poder de discriminar pacientes que responderam ao tratamento com antidepressivos). *Clinical Global Impression Scale* (aplicável a todos os transtornos psiquiátricos), é uma ferramenta de 3 tópicos que medem: a gravidade da doença, melhoria global e resposta terapêutica (ZAIDER,2003).

## **4.2 Idosos e transtornos depressivos**

A susceptibilidade natural do idoso, resultante do processo fisiológico ligado ao envelhecimento, o tornam um paciente singular. Perda de massa óssea, diminuição da visão e audição, problemas de memória, aumento no percentual de gordura corporal, são algumas das inúmeras alterações que aliadas ao modo de vida e atividade profissional desenvolvidas ao longo dos anos, determinam uma maior ou menor fragilidade no idoso (BERIA,1996; BEAUVOIR, 1990).

Evidências científicas consistentes apontam que a depressão afeta negativamente a vida dos idosos. Os achados não mostram claramente quais os efeitos negativos, que os transtornos depressivos geralmente ocorrem concomitantemente com outras doenças psiquiátricas, tais como transtornos de ansiedade; sintomas somáticos, como dor e outras doenças crônicas, como diabetes (Noël *et. al*, 2004). Os autores consideram que as doenças crônicas são particularmente preocupantes, por ser difícil saber se um sintoma específico, como letargia, é causado pelo transtorno depressivo, por uma doença crônica coexistente ou por ambos. E é sabido também que, pacientes com doenças crônicas têm alta prevalência de transtorno depressivo como comorbidade. Além disso, tanto o transtorno depressivo maior quanto a depressão subsindrômica – ou seja, o paciente possui alguns sintomas, mas não suficiente para diagnosticar como depressão - têm sido associados a aumento de sintomas somáticos, morbidade, mortalidade, utilização

de serviços de saúde e aumento de custos na presença de comorbidades (KOK EREYNOLDS III, 2017; NOËL *et. al*, 2004)

Problemas crônicos relacionados à idade, utilização de vários medicamentos, mudança de estilo de vida, incapacidade funcional e alterações fisiológicas, como depuração renal diminuída, alterações no metabolismo hepático e meia-vidas de eliminação aumentadas, que podem modificar a interação fármaco-receptor são alguns dos fatores confundidores, que tornam o tratamento da depressão um importante fator de comorbidade em idosos, pois geralmente ela já coexiste com outras enfermidades (WANNMACHER, 2016).

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da depressão na terceira idade. Um conjunto amplo de componentes como fatores genéticos, eventos vitais (luto, abandono, doenças incapacitantes) configuram possíveis causas. As limitações impostas pela idade, solidão, abandono, redução das atividades, acabam desencadeando ou agravando quadros depressivos que, em função da idade avançada, podem ser muito prejudiciais para a saúde dessa população.

A deficiência de vitamina B12 é outro fator freqüente em idosos e que pode acarretar transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares quando mantida por um longo período por ser assintomática (MORRIS *et al.*, 2002). Os sintomas são mais comuns em mulheres de idade mais avançada, ou ainda associado ao Alzheimer (ALEXPOULOS, 2005).

Segundo Aguiar e Santos (2014), o diagnóstico tardio da depressão torna o seu tratamento muito mais difícil, e quanto mais cedo for observado tem um índice alto de total restabelecimento. Nos idosos, segundo Ramos *et al.* (2015), a depressão não é caracterizada somente por humor deprimido ou tristeza. Muitas vezes essa faixa etária apresenta dificuldade em perceber a tristeza, e acabam demonstrando irritabilidade, apatia, perda de interesse e prazer em certas atividades. Desta forma, fatores preexistentes e confundidores podem tornar o diagnóstico mais difícil (CARREIRA *et al.*, 2011).

### 4.3 Manejo de transtornos depressivos em idosos

Os transtornos depressivos apresentam os mesmos sintomas em idosos e adultos mais jovens. A diferença é que os idosos apresentam comumente outras comorbidades e comprometimento cognitivo. Acredita-se que pacientes idosos com depressão podem não ser diagnosticados ou tratados de forma inadequada (KOK E REYNOLDS III, 2017).

Pacientes idosos com depressão leve a moderada podem ser beneficiados com psicoterapia específica para depressão. Pode-se usar a psicoterapia, como terapia de resolução de problemas, terapia cognitivo-comportamental e psicoterapia interpessoal, entre pacientes idosos. Há evidências de que a psicoterapia é comparável à eficácia dos antidepressivos, sendo a terapia cognitivo-comportamental a intervenção psicoterapêutica mais bem estudada. No entanto, não foi adequadamente relatado se os pacientes maiores de 75 anos ou mais idosos e frágeis participaram nos estudos que avaliaram esses achados. Conclui-se que a influência de doenças físicas, fragilidade e comprometimento cognitivo na eficácia ou viabilidade da psicoterapia não foi avaliada em estudos de alta qualidade. No entanto, em pacientes com intolerância aos antidepressivos, a psicoterapia pode ser uma alternativa eficaz (KOK E REYNOLDS III, 2017).

KOK e REYNOLDS III (2017) descrevem, em sua revisão, que a eletroconvulsoterapia é o tratamento mais eficaz para pacientes mais idosos com depressão maior, com eficácia variando de 60% a 80%. O exercício traz um benefício modesto, se comparado com o cuidado usual ativo ou intervenções de controle não ativo. Apesar da aridez de estudos clínicos de alta qualidade que investiguem o efeito do exercício no tratamento da depressão entre pacientes idosos há indícios de que o exercício possa beneficiar essa população de pacientes incluindo os muito idosos, se eles estiverem dispostos a participar ativamente em um programa de exercícios (KOK e REYNOLDS III (2017)).

A terapia eletroconvulsiva é considerada bastante controversa, pode ser utilizada em casos específicos e tem se mostrado eficiente nestes casos, como depressão psicótica, distúrbios cerebrovasculares, demência e doença de Parkinson. É indicada em diagnósticos de natureza e sintomatologia específicos, onde há

resistência ao tratamento convencional e quadro depressivo grave. Não há evidências de danos cerebrais, entretanto, pode haver perda de memória transitória (HERNANDEZ, 1996). A Resolução CFM n. 1.640/2002, no Brasil, dispõe e de outras providências sobre o tratamento, reconhecendo ser seguro, eficaz e internacionalmente aceito. O procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar e monitorado (CFM, 2002).

Por fim, terapia ocupacional, baseada em atividades artísticas e de lazer, de resolução de problemas, que são trabalhos que auxiliam na reorganização de projetos de vida e terapia interpessoal são as principais modalidades tratadas na população de idosos deprimidos (WAGNER, 2015).

#### 4.3.1 Tratamento farmacológico

Nos idosos, a depressão geralmente é tratada de forma inadequada, não recebendo muitas vezes, tratamento algum ou doses inferiores das recomendadas de antidepressivos (WANG *et al.*, 2005 e BARRY *et al.*, 2012). A depressão nesta população pode exacerbar condições clínicas preexistentes como diabetes e hipertensão e é um fator de risco para desfechos ruins destas condições (APA, 2010).

O tratamento farmacológico é bastante particular, devendo ser tratado caso a caso dependendo das características de cada paciente. Atenção especial deve ser dada aos idosos com indicação de tratamento farmacológico devido aos efeitos adversos possíveis de ocorrer bem como risco de interações com outros medicamentos já em uso. Da mesma forma, a tolerabilidade deve ser levada em consideração na tomada de decisão sobre a indicação do antidepressivo (FORLENZA, 2000).

O tratamento farmacológico com antidepressivos possui fortes evidências de ser eficaz no tratamento de depressão aguda de moderada a grave, melhorando os sintomas ou na sua remissão completa (ANDERSON *et al.*, 2000). Em pacientes idosos com depressão leve a moderada, podem ser melhor tratados com a psicoterapia. O índice de resposta em estudos com amostras contendo intenções de tratar varia de 50 a 65% contra 25 a 30% no placebo em estudos randomizados (SCHULBERG *et al.*, 1999 e SCHULBERG *et al.*, 1998).

Existem diversas classes de antidepressivos, eles são divididos de acordo com o mecanismo de ação ou estrutura química. Os mecanismos de ação baseiam-se no aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica por meio da inibição do metabolismo, do bloqueio da recaptação neuronal ou da atuação em auto-receptores pré-sinápticos (KUPFER, 1991)

Desde sua introdução no mercado, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) consolidaram-se como primeira escolha no tratamento da depressão nos idosos. Seu mecanismo de ação consiste em inibir de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Embora compartilhem o principal mecanismo, os ISRSs são estruturalmente distintos, com importantes diferenças nos perfis farmacodinâmico e farmacocinético (GOODNICK, 1998).

Atualmente, devido a possibilidade de variações entre as doses, duração de tratamento e pouca ocorrência de efeitos adversos, o cloridrato de fluoxetina é um dos ISRS mais utilizados no Brasil (LOYOLA, 2014). Cabe ressaltar que a fluoxetina faz parte da RENAME e desta forma é integrante da lista de medicamentos disponibilizados pela atenção básica.

#### 4.3.1.1 Recomendações de dosagem

A maioria dos idosos necessitam da mesma dose de antidepressivos que adultos mais jovens. Pacientes muito idosos ou com várias comorbidades geralmente necessitam de doses menores que a dose diária definida (KOK *et al.*, 2017).

#### 4.3.2 Segurança na terapia com antidepressivos

Para a população idosa, as fragilidades físicas, aliadas a polimedicação, e complicações decorrentes da idade podem levar a complicações potencialmente sérias. Desta forma, para limitar o estudo, foram reunidos quatro efeitos adversos graves para a população idosa, quais sejam: queda, tontura, efeitos cardiovasculares e hiponatremia.

A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico importante encontrado principalmente na população de pacientes geriátricos (BAVBEEK *et al.*, 2006; COUPLAND *et al.*, 2011). A hiponatremia pode estar associada a comprometimento cognitivo, déficit de atenção

e, em casos graves, convulsões, edema cerebral e possível dano neurológico irreversível (AGS, 2010). Um estudo de coorte de 2011, com 60.746 indivíduos de idade superior a 65 anos, mostrou que os ISRS estão associados a risco aumentado de hiponatremia e a risco superior em relação aos antidepressivos tricíclicos. O citalopram, o escitalopram e a fluoxetina foram associados a risco significativamente superior, ao contrário da sertralina e da paroxetina (COUPLAND *et al.*, 2011).

Outro efeito adverso importante são as quedas, que em idosos são um importante problema de saúde pública. Elas estão associadas ao aumento da necessidade de cuidados residenciais, hospitalização e até a mortalidade (COUPLAND *et al.*, 2011; STEL *et al.*, 2004). Dados publicados em estudos científicos, sugerem que 35% de todos os idosos caem todos os anos, com 68% dos que caíram tendo uma lesão e 24% necessitando de serviços de saúde (STEL *et al.*, 2004). As fraturas ocorrem por quedas em 4% dos casos (BECKER *et al.*, 2006), com fraturas de quadril sendo associadas com a maior morbidade e mortalidade (COUPLAND *et al.*, 2011). Para aqueles com depressão, a morbidade, associada com quedas, aumenta a incapacidade funcional (KERSE *et al.*, 2008). Dois estudos em pacientes mais velhos inferiram que os ISRS, em particular, estavam fortemente associados o risco de quedas (KERSE *et al.*, 2008; KALLIN *et al.*, 2004).

A Síndrome Serotoninérgica (SS) é uma condição clínica potencialmente fatal, consequência de uma superestimulação dos receptores serotoninérgicos. A idade avançada e o uso crônico de ISRS favorecem o aparecimento da síndrome serotoninérgica (STERNBACH, 1991). Os sintomas podem aparecer nos casos de intoxicação por ISRS ou mesmo com o emprego de doses terapêuticas de substâncias serotoninérgicas associadas, tais como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, ISRS e lítio (MORENO *et al.*, 1999). Em alguns estudos é mais comumente visto em pacientes em uso de antidepressivos da classe dos ISRS (MARTIN, 1996; NIERENBERG *et al.*, 1993). A síndrome serotoninérgica é descrita como uma tríade de sintomas envolvendo instabilidade autônoma, alterações neurológicas e mentais, tais como tremores, vertigem, hipertensão/hipotensão, taquicardia/bradicardia dentre outras (NIERENBERG *et al.*, 1993, LOCURTO, 1997; MILLS, 1997; SPITGSET, 1999).

#### 4.3.2.1 Escala usada para avaliar efeitos colaterais - Ugvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU)

Além das escalas para diagnosticar depressão também durante o acompanhamento da evolução das intervenções terapêuticas realizadas podem ser usadas para determinar eventos adversos ou efeitos colaterais (GORDILHO, 2002).

Um recurso importante para avaliação de critérios de segurança de medicamentos é a escala UKU. A UKU consiste de uma lista detalhada que compreende quatro grupos de efeitos adversos (psíquicos, neurológicos, autonômicos e outros). Cada item é avaliado em uma escala de zero (ausente) a três (grave) e para cada um é assinalado a relação causal com o medicamento que está sendo utilizado (provável, possível ou improvável). Também há um item de avaliação global de possível interferência dos efeitos colaterais no dia a dia do paciente (LINGJAERDE et al., 1987).

## 5 Revisão sistemática

As revisões sistemáticas são um modelo planejado de pesquisa desenvolvido para responder questões específicas por meio da sumarização de estudos primários (OXMAN, 1993; ANTMAN, 1992). A sistematização na revisão tem como objetivo evitar vieses que ocorreriam em uma revisão não sistemática. Desta forma, um protocolo é desenvolvido antes de iniciar a revisão, onde são detalhados os passos a serem seguidos, tornando a revisão totalmente reprodutível, transparente e imparcial (THOMPSON, 2011; CASTRO, 1998).

### 5.1 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

Para auxiliar o leitor na avaliação dos dados deste estudo, consideramos definir a ferramenta CONSORT, para uma análise crítica do presente estudo. A ferramenta foi desenvolvida em 1993 e foi aprimorada com o passar dos anos. Composta por 25 itens, distribuídos nas seções: título e resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e outras informações; este conjunto de critérios auxiliam no desenvolvimento e condução de ECR mais confiáveis e de maior validade metodológica. Os itens facilitam a interpretação dos resultados, permitindo encontrar detalhes sobre os desenhos dos estudos, modo de condução e evita a omissão de possíveis erros que possam comprometer o estudo (ALTMAN, 1993).

## 6 Métodos

### 6.1 Protocolo e registro

Trata-se de uma revisão sistemática (RS), elaborada com base em critérios Cochrane Library, como descrito por Galvão e Pereira (2014<sup>a</sup>; Pereira e Galvão, 2014<sup>b,c</sup>) e relatada de acordo com *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses- PRISMA Statement* (MOHER et. al., 2015).

Para garantir a reprodutibilidade e transparência na pesquisa e redução de vieses de análise da revisão, o protocolo foi registrado no Prospero (Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas) sob o ID: CRD42018108852 no dia 14 de dezembro de 2018 (PROSPERO®).

### 6.2 Definição da estrutura PICO – elaboração da questão de pesquisa

A estratégia PICO permite a construção de questões de pesquisa por meio de quatro tópicos. Sendo bem construída, possibilita a definição correta de que informações (evidências) são necessárias para a resolução da questão clínica de pesquisa, maximiza a recuperação de evidências nas bases de dados, concentra o escopo da pesquisa e evita a realização de buscas desnecessárias (Santos et al. 2007). PICO representa um acrônimo para “paciente”, “intervenção”, “comparação” e “outcomes” (desfecho).

A fim de elaborar o tema desta pesquisa, foi definido a questão PICO da seguinte forma:

P: idosos com depressão;

I: citalopram;

C: antidepressivos ou placebo;

O: efeitos adversos graves em idosos (tonturas, queda, efeitos cardiovasculares e hiponatremia).

Desta forma, a questão de pesquisa foi: “O citalopram é mais seguro que os outros antidepressivos no tratamento da depressão em idosos?”.

### **6.3 Fontes de informação**

A fim de obter uma estratégia ampla de busca dos estudos pertinentes ao assunto, foram realizadas buscas sistemáticas nas seguintes bases eletrônicas de dados: MEDLINE/PubMed, EMBASE, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL) e PsycINFO.

### **6.4 Estratégia de busca**

Na estratégia de busca se utilizou termos gerais relacionados a cada intervenção de interesse, quais sejam: idosos, citalopram e transtorno depressivo. Os termos foram adaptados para cada uma das bases de dados pesquisadas: “aged”; “elderly”; “frail elderly”; “aged, 80 and over”; “citalopram”; “cytaloqram”; “Lu-10-171” “depression”; “selective serotonin reuptake inhibitors” e “tricyclic antidepressant drugs”.

A elaboração das chaves de busca e a aplicação das mesmas nas bases de dados foram realizadas no período de agosto de 2018 até janeiro de 2019 e incluiu estudos publicados até esta última data. Foi realizada nova busca em junho de 2020 a fim de atualizar possíveis novos estudos que surgissem. Além disso, foram revisadas as referências dos estudos considerados relevantes a fim de acrescentar novos artigos que por ventura não teriam sido filtrados na busca inicial.

No quadro 1 a seguir estão apresentadas as estratégias de busca para cada base de dados:

**Quadro 1. Bases consultadas e estratégias de busca.**

Bases	Estratégias de busca por base de dados
<p><b>PUBMED</b></p>	<p>Elderly [tw] OR Aged [mh] OR Aged [tw] OR Frail elderly [mh] OR Frail elderly [tw] OR Frail elder [tw] OR Frail elders [tw] OR Functionally-impaired elderly [tw] OR Frail older adults [tw] OR Frail older adult [tw] OR (Aged, 80 and over [mh]) OR (Aged, 80 and over [tw]) OR Oldest old [tw] OR Nonagenarians [tw] OR Nonagenarian [tw] OR Octogenarians [tw] OR Octogenarian [tw] OR Centenarians [tw] OR Centenarian [tw] AND Depressive Disorder [mh] OR Depressive Disorder [tw] OR depressive disorders [tw] OR depressive neuroses [tw] OR depressive neurosis [tw] OR endogenous depression [tw] OR endogenous depressions [tw] OR depressive syndrome [tw] OR depressive syndromes [tw] OR neurotic depression [tw] OR neurotic depressions [tw] OR Melancholia [tw] OR melancholias [tw] OR unipolar depression [tw] OR unipolar depressions [tw] OR depression [mh] OR depression [tw] OR depressions [tw] OR depressive symptoms [tw] OR depressive symptom [tw] OR emotional depression [tw] OR emotional depressions [tw] AND citalopram [mh] OR citalopram [tw] OR Citalopram [tw] OR Lu-10-171 [tw] OR Escitalopram [tw] OR Lexapro [tw]</p>
<p><b>EMBASE</b></p>	<p>'aged'/exp OR 'aged'/de OR 'very elderly'/de OR 'very elderly'/exp OR 'aged, 80 and over' OR 'centenarian' OR 'centenarians' OR 'nonagenarian' OR 'nonagenarians' OR 'octogenarian' OR 'octogenarians' OR 'very elderly' OR 'very old' OR 'frail elderly'/exp OR 'frail elderly'/de OR 'frail elderly' AND 'depression'/exp OR 'clinical depression' OR 'depression' OR 'depressive disease' OR 'depressive disorder' OR 'depressive illness' OR 'depressive personality disorder' OR 'depressive state' OR 'mental depression' OR 'depressive neurosis' OR 'endogenous depression'/exp OR 'depression, endogenous' OR 'endogenic depression' OR 'endogenous depression' OR 'endogenous depressions' OR 'depressive syndrome' OR 'depressive syndromes' OR 'melancholia'/exp OR 'melancholia' OR 'melancholic depression' OR 'melancholic syndrome' OR 'melancholy' OR 'relapsing melancholia' OR melancholias OR 'unipolar depression' OR 'unipolar depressions' OR 'depressive symptoms'/exp OR 'emotional depression' OR 'emotional depressions' OR 'depression'/de AND 'citalopram'/exp OR '1 (3 dimethylaminopropyl) 1 (4 fluorophenyl) 1, 3 dihydroisobenzofuran 5 carbonitrile' OR '1 (3 dimethylaminopropyl) 1 (4 fluorophenyl) 5 phthalanarbonitrile' OR '1 (3 dimethylaminopropyl) 1, 3 dihydro 1 (4 fluorophenyl) isobenzofuran 5 carbonitrile' OR '5 phthalanarbonitrile, 1 (3 dimethylaminopropyl) 1 (4 fluorophenyl)' OR 'acelopam' OR 'adeprenal' OR 'apo-cital' OR 'aurex' OR 'celexa' OR 'cilopress' OR 'cinavol' OR 'ciprager' OR 'cipram' OR 'cipramil' OR 'cipraned' OR 'ciprotan' OR 'ciral' OR 'citabax' OR 'citacip' OR 'citagen' OR 'cital' OR 'citalec' OR 'citalich' OR 'citalon' OR 'citalonte' OR 'citalopram' OR 'citalopram hydrobromide' OR 'citalopram hydrochloride' OR 'citalopram ratiopharm' OR 'citalostad' OR 'citalox' OR 'citalvir' OR 'citapram' OR 'citaxin' OR 'citesint' OR 'citopam' OR 'citrol' OR 'citronil' OR 'cytalopram' OR 'dalsan' OR 'elopram' OR 'exenadil' OR 'frimaind' OR 'futuril' OR 'galopran' OR 'humorap' OR 'kaidor' OR 'kitapram' OR 'linisan' OR 'lopracil' OR 'lopraxer' OR 'loxopram' OR 'lu 10 171' OR 'lu 10171' OR 'lu10 171' OR 'lu10171' OR 'lupram' OR 'malicon' OR 'nitalapram' OR 'oropram' OR 'percitale' OR 'pralotam' OR 'pram (drug)' OR 'pramital' OR 'prefucet' OR 'pricital' OR 'prisdal' OR 'psiconor' OR 'recital (drug)' OR 'renewil' OR 'return (citalopram)' OR 'ricap' OR 'ropramin' OR 'selon' OR 'sepram' OR 'seralgan' OR 'seregra' OR 'serital' OR 'seropram' OR 'seror' OR 'sintopram' OR 'sotovon' OR 'talam' OR 'talosin' OR 'unstress (drug)' OR 'varom' OR 'vesema' OR 'xadorek' OR 'zanipram' OR 'zd 211' OR 'zd211' OR 'zeclidic' OR 'zentiis' OR 'zitolex' OR 'zyloram' OR citalopram</p>
<p><b>PSYCINFO</b></p>	<p>(citalopram)) OR (MeSH: (citalopram)) OR (Any Field: (Citalopram)) OR (MeSH: (Citalopram)) OR (Any Field: (Lu-10-171)) OR (MeSH: (Lu-10-171)) OR (Any Field: (Lu10171)) OR (MeSH: (Lu10171))) AND ((Any Field: (depressive disorder)) OR (MeSH: (depressive disorder)) OR (Any Field: (unipolar depression)) OR (MeSH: (unipolar depression)) OR (Any Field: (depressive neuroses)) OR (MeSH:</p>

	(depressive neuroses)) OR (Any Field: (endogenous depression)) OR (MeSH: (endogenous depression)) OR (Any Field: (depressive syndrome)) OR (MeSH: (depressive syndrome)) OR (Any Field: (neurotic depression)) OR (MeSH: (neurotic depression)) OR (Any Field: (unipolar depression)) OR (MeSH: (unipolar depression)) OR (MeSH: (depressive symptoms)) OR (Any Field: (depressive symptoms)) OR (MeSH: (emotional depression)) OR (Any Field: (emotional depression)) OR (Any Field: (Melancholia)) OR (MeSH: (Melancholia))) AND ((MeSH: (aged)) OR (MeSH: (elderly)) OR (MeSH: (frail elderly)) OR (MeSH: (very elderly)) OR (MeSH: (frail elder)) OR (MeSH: (frail older adult)) OR (MeSH: (80) AND MeSH: (over aged)) OR (Any Field: (elderly)) OR (Any Field: (frail elderly)) OR (Any Field: (very elderly)) OR (Any Field: (frail elder)) OR (Any Field: (frail older adult)) OR (Any Field: (80) AND Any Field: (over aged)))
<b>CINAHL</b>	aged OR elderly OR frail elderly OR Frail elder OR Oldest old OR Frail older adults OR Oldest old OR Aged, 80 and over ) OR (very elderly) AND ( depressive disorder OR depressive neuroses OR endogenous depression OR depressive syndrome OR neurotic depression OR unipolar depression OR depression OR depressive symptoms OR emotional depression ) AND ( citalopram OR CYTALOPRAM OR Lu-10-171 OR Lu10171 )
<b>LILACS</b>	citalopram or Citalopram OR Lu-10-171 OR Lu10171

### 6.5 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade incluíam ensaios clínicos randomizados, estudos de coortes e casos-controle, nos quais a terapia farmacológica para depressão foi baseada no uso do citalopram oral em comparação a grupos que utilizaram qualquer outro antidepressivo oral (sozinho ou combinado, independente da classe farmacológica) ou placebo. No que se refere à posologia e dosagem, não houve restrição; todas as doses descritas pelos estudos foram aceitas e avaliadas na revisão. Qualquer tempo de duração de tratamento foi considerado relevante. Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos artigos, idioma, localização geográfica ou status da publicação.

Foram excluídos os estudos de revisão, que avaliaram efeitos adversos não contemplados para esta RS, ou ainda, que comparou citalopram com outro tipo de agente psicofarmacológico que não antidepressivos (isto é, ansiolíticos, anticonvulsivantes, antipsicóticos ou estabilizadores do humor); estudos experimentais que utilizaram métodos não sistemáticos de distribuição de tratamento; estudos que não diferenciavam os resultados em relação à idade, ou seja, quando não foi possível identificar os efeitos na população idosa.

## 6.6 Processo de seleção dos estudos

Foram selecionados ensaios clínicos e observacionais, que avaliassem o uso de antidepressivos, com grupo controle, que usaram a via oral para administração dos medicamentos e direcionados a idosos com idade igual ou superior a 60 anos.

Os artigos identificados nas bases de dados foram armazenados no software gerenciador de referências Zotero®, para identificar e excluir duplicatas, analisar resumos e artigos completos. Duplicatas restantes foram eliminadas manualmente após o processo eletrônico.

A seleção dos estudos foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. Após essa avaliação inicial, os estudos foram classificados como elegíveis (atendem aos critérios de elegibilidade) ou inelegíveis (estudos que não atendam aos critérios propostos), sendo então, os estudos selecionados e lidos na íntegra. A avaliação discordante entre os pesquisadores foi resolvida por um terceiro revisor.

Os autores de artigos não localizados na íntegra ou aqueles com dados não publicados foram contatados por *e-mail*. Nas tentativas de contato, dos 17 *e-mail's* enviados, 4 autores responderam, sendo que 3 não tinham mais os dados disponíveis e 1 retornou com os dados solicitados.

A lista de referências de artigos incluídos e de revisões sistemáticas encontradas sobre o tema foi analisada a fim de verificar a possibilidade de inserção de eventuais estudos que tenham ficado de fora da varredura.

## 6.7 Extração de dados

Um revisor (FM) extraiu independentemente todos os dados e armazenou em um banco de dados criado no Microsoft Excel®. Um segundo revisor (CO) verificou a extração dos dados duvidosos quanto à consistência. Foram elaboradas planilhas independentes para coletar dados dos estudos de ensaios clínicos e observacionais. Um terceiro (TAA) e/ou quarto revisor (TDP) eram consultados para resolver as divergências.

As variáveis extraídas dos ensaios clínicos foram número de centros participantes da pesquisa, região, população total, comorbidades, critérios de inclusão, dados do tratamento para intervenção e controle, dose e tempo de seguimento. As variáveis extraídas dos estudos observacionais foram os desfechos da intervenção e controle, sendo coletados o método de avaliação, medidas utilizadas, resultados e tempo de ocorrência por estudo.

Para avaliação da segurança foram considerados os aspectos de tolerabilidade/aceitabilidade. Desta forma, se extraiu, quando disponíveis, as variáveis de abandono do tratamento, por ineficácia ou devido aos efeitos adversos do paciente frente ao tratamento com citalopram em comparação com outros antidepressivos.

Desta forma, para limitar e poder aprofundar o estudo, foram selecionadas quatro efeitos adversos considerados graves para a população idosa relacionadas a tolerabilidade do citalopram e que podem evoluir para complicações mais graves neste grupo populacional (KOK *et al.*, 2012). Assim, os seguintes eventos adversos foram selecionados: queda, tontura, efeitos cardiovasculares e hiponatremia.

## **6.8 Risco Relativo**

Com a finalidade de estimar a magnitude da associação entre a exposição à intervenção de interesse (citalopram) e ao controle, foi realizado o cálculo do risco relativo (RR) e respectivo intervalo de confiança (IC). Para o cálculo utilizou-se o número final de participantes por protocolo.

## **6.9 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos**

Várias são as ferramentas de avaliação da qualidade de ensaios clínicos randomizados (ECR), entretanto em virtude da necessidade de cumprimento de prazos, para fins desta dissertação, a qualidade individual dos artigos e avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos foram realizadas por meio da ferramenta padronizada denominada Escala de Pontos de Jadad (JADAD *et al.*, 1996). A escala consiste em cinco critérios com pontuação de zero a cinco. Estudos com pontuação abaixo de três pontos são considerados de baixa qualidade metodológica e com reduzidas possibilidades de extrapolação para a prática clínica. Os estudos foram avaliados quanto à randomização, cegamento dos grupos, perdas e exclusões de

amostras populacionais e avaliação do método de condução da randomização e cegamento dos ensaios.

Para estudo observacional, de coorte, foi utilizada a Escala Newcastle Ottawa (STANG, 2010). Neste caso, se analisou o estudo em oito itens, categorizados em três grupos: a seleção dos grupos de estudo; a comparabilidade dos grupos; e a determinação do resultado de interesse.

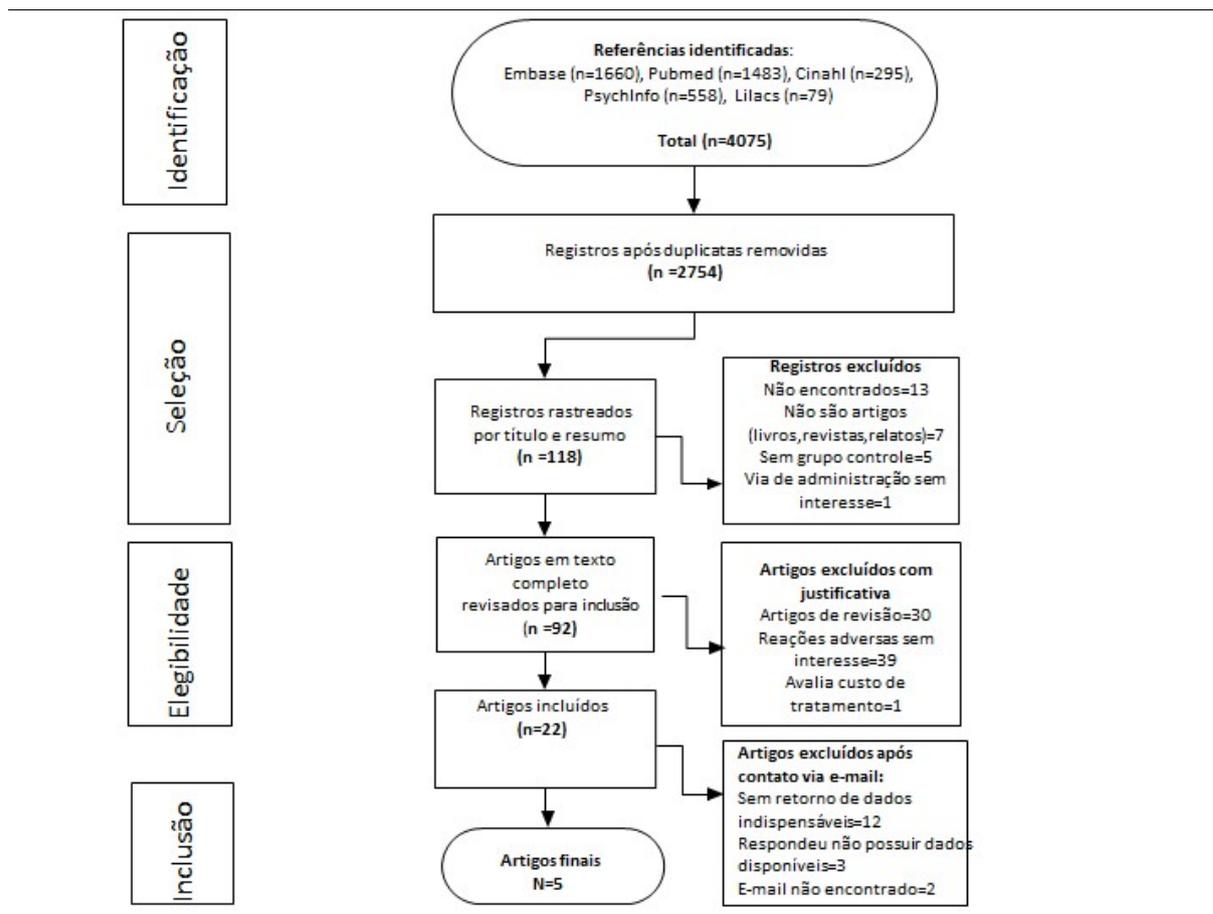
## 7 Resultados

No total foram localizados 4.075 estudos, após a retirada das duplicatas restaram 2.754 estudos. Posteriormente a análise dos títulos e resumos, 118 estudos foram selecionados como potencialmente elegíveis para inclusão. Destes, 13 não foram encontrados nas diferentes bases de dados de acesso, cinco não possuíam grupo controle, sete não eram artigos que se enquadravam nos critérios de inclusão e um não preenchia o critério de via de administração de interesse, que seria a via oral. Ficando, portanto, 92 estudos que foram lidos na íntegra, a fim de verificar sua elegibilidade.

Daqueles 92, foram encontrados 30 estudos de revisão, 39 artigos que traziam efeitos adversos que não eram desfechos de interesse e um relatava dados de custos de tratamento.

Restaram 22 artigos, dos quais 12, após contato com os autores, não retornaram com os dados indispensáveis (falta de estratificação de número de indivíduos com mais de 60 anos, efeitos adversos apresentados nessa faixa etária, falta de dosagem e posologia, apresentação somente por classes terapêuticas e não por medicamento individualmente, dentre outros). Três retornaram informando não possuir mais os dados (MACRI *et al.*, 2017 ; BARAK *et al.*, 2003; ARIAS *et al.*, 1998) e dois não foi possível encontrar endereço de *e-mail* (artigos antigos) (BOUCHARD *et al.*, 1987 ; HAFFMANS *et al.*, 1996).

Ao final, cinco estudos preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos. A figura 1 apresenta o fluxograma de seleção dos estudos e as justificativas de exclusão.



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos.

Dos cinco estudos incluídos, quatro foram ensaios clínicos randomizados e um observacional. Na tabela 1 é possível observar as características dos ECR e observacional, respectivamente.

### 7.1 Características dos estudos

Os ensaios clínicos (COLONNA *et al.*, 2005; ALLARD *et al.*, 2004; KYLE *et al.*, 1998, e NYTH *et al.*, 1992) foram publicados entre 1992 e 2005, respectivamente sendo que o estudo de 1998 apresentou o maior número de participantes (365) e o menor, do ano de 1992 com 149. A faixa etária foi de 62,6 a 90 anos.

O tempo médio de seguimento dos estudos clínicos foi de 15,5 semanas, a maior perda de pacientes foi de 44 e a menor zero, nos grupos tratados, enquanto nos grupos controle 56 e 3, respectivamente.

Dois estudos utilizaram como controle medicamentos da mesma classe do citalopram, ou seja, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram ). Um deles utilizou placebo e outro um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN).

A maioria (75%) dos estudos de ensaios clínicos são multicêntricos e foi realizada durante a fase de gravidade aguda do tratamento (< de 12 semanas). Os dados foram coletados por meio do autorrelato espontâneo dos eventos adversos, sendo que, alguns, utilizaram a escala UKU como parâmetro de medição.

O estudo de coorte (CARRIERE *et al.*,2016)foi publicado em 2016 e acompanhou 8.791 idosos na França durante 4 anos. Os ECRs foram realizados em7 países da Europa (COLLONA *et al.*,2005), Suécia e Dinamarca (ALLARD *et al.*,2004), Reino Unido (KYLE *et al.*,1998), Dinamarca, Noruega e Suécia (NYTH *et al.*,1992). Os dados sobre as características dos estudos podem ser observados na Tabela 1.

Não foi possível realizar meta-análise dos desfechos uma vez que os resultados encontrados não são agrupáveis e padronizados entre os estudos.

**Tabela 1:** Características dos estudos selecionados para a revisão sistemática.

Referência	Ano de publicação	Tipo de Estudo	Local da pesquisa (cidade/país)	Fonte de dados/seleção de participantes	Período de coleta	Nº pessoas	Faixa etária	Critérios de Inclusão/exclusão
Colonna et. al.	2005	ECR	Áustria, Bélgica, Dinamarca, França, Alemanha, Noruega, Suécia	66 Centros de Cuidados Primários	-	357	18-65 anos	Pacientes ambulatoriais de ambos os sexos; com critérios do DSM-IV para um episódio em curso DM, e um Escore total do EDMA $\geq 22$ e $<40$
Allard et. al.	2004	ECR	Suécia e Dinamarca	15 Centros de Saúde	-	151	72,5 $\pm$ 5,7 anos (VLX) 73,6 $\pm$ 5,9 anos (CTP)	Pacientes ambulatoriais, ambos os sexos, $\geq 65$ anos preenchendo os critérios do DSM-IV para depressão maior, pontuação de EDMA mínima de 20
Kyle et. al.	1998	ECR	Reino Unido	51 consultórios particulares de médicos clínicos geral	-	365 (ITT)	65-90 anos	Pacientes $\geq 65$ anos, diagnosticados com DM com critérios do DSM III-R, ambos os sexos
Nyth et. al.	1992	ECR	Dinamarca, Noruega e Suécia	7 centros: hospitais, clínicas geriátricas, clínica de enfermagem	-	149	65-90	Pacientes $\geq 65$ anos, ambos os sexos, diagnosticados depressão, com pontuação na escala HRSD total inicial mínima 14 pontos
Carriere et. al.	2016	Coorte	França	Cadernos eleitorais	1999-2001	8791	$\geq 65$ anos <i>sem queda:</i> 69-77 <i>com queda:</i> 70-79	Pessoas da comunidade com $\geq 65$ anos

ECR=ensaio clínico randomizado; EC=ensaio clínico; DM=depressão maior; ITT=intenção de tratar; EDMA=Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale); DSM=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; VLX=venlafaxina; CTP=citalopram; HRSD=Hamilton Rating Scale for Depression.

**Tabela 2:** Dados dos medicamentos, seguimento, instrumentos de avaliação de eficácia e qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Referência (tipo de estudo)	MED		Faixa de dose (mg)		Nº participantes		Tempo de seguimento (semanas)	Perdas abandono				Escala de avaliação de eficácia	Pontos na Escala Jaddad (avaliação qualidade)
	Controle	Intervenção	Controle	Intervenção	Controle	Intervenção		Control e	Intervenção	ITT	AE		
Collona et. al.; 2005 (ECR)	EST	CTP	10	20	175	182	24	10	8	339	-	MADRS; CGI-S	5
Allard et. al.; 2004 (ECR)	VLX	CTP	37,5-150	10-30	73	75	24	3	-	-	148	MADRS; MMSE; CGI; GDS-20	4
Kyle et. al.; 1998 (ECR)	AMT	CTP	50-100	20-40	186	179	8	56	44	365	265	MMSE; MADRS; HRSD; CGI	3
Nyth et. al.; 1992 (ECR)	PLB	CTP	-	10-30	51	98	6	38	17	101	94	HRSD; CGI; MADRS; GBS	3

ECR=ensaio clínico randomizado; Nº=número; MED=medicamento; AE=análise eficácia; PLB=placebo; CTP=citalopram; VLX=venlafaxina; MT=amitriptilina; EST=escitalopram; FLX=fluoxetina; PRX=paroxetina; SRT=sertralina; HRSD=Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS=Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; CGI= Clinical Global Impression Scale; GBS= Gottfries-Br Ane-Stein Geriatric Rating Scale; MMSE=Mini Mental State Examination; GDS-20: Geriatric Depression Scale; CGI-S=Clinical Global Impression-Severity (CGI-S).

## 7.2 Desfechos relacionados aos efeitos adversos

Os efeitos adversos pesquisados foram tontura, queda, efeitos cardiovasculares e hiponatremia. Deste, apenas hiponatremia não foi mencionado em nenhum dos estudos selecionados. Foram calculados o RR e os respectivos intervalos de confiança (IC) comparando citalopram aos antidepressivos encontrados. Os dados estão demonstrados na Tabela 3.

### 7.2.1 Tontura

Relatos de tontura foram encontrados em três estudos (ALLARD *et al.*, 2004; NYTH *et al.*, 1992 e KYLE *et al.*, 1998), sendo dois deles multicêntricos. No estudo de Allard e colaboradores (2004) a tontura ortostática foi relatada em 24 do total de 72 idosos do grupo citalopram e 20 de 67 no grupo da venlafaxina. Ao observarmos o RR (1,12), é possível verificar que o citalopram elevou em 12% o risco de tontura em relação ao grupo que recebeu venlafaxina. No estudo de Nyth e colaboradores (1992) a tontura foi citada por 7 de 98 indivíduos no grupo intervenção e nenhum no grupo controle (placebo), portanto com probabilidade de 7% de ocorrer este desfecho com uso de citalopram. Já no estudo de Kyle e colaboradores (1998), 12 de 179 idosos relataram tontura ao utilizar citalopram e 16 de 186 ao utilizar amitriptilina. O RR (0,8) apontou uma redução de 20% no risco de apresentar tontura quando em uso de citalopram comparado com uso de amitriptilina.

### 7.2.2 Queda

O estudo de coorte, com seguimento por quatro anos, com uma comunidade de idosos, relatou queda (CARRIERE *et al.*, 2016). Foi observado um significativo aumento, cerca de 60%, no risco de quedas e fraturas ao longo do período avaliado para os participantes que utilizaram ISRS. Este resultado foi ainda maior, 80%, em usuários crônicos desta classe de medicamentos. Ao avaliar os medicamentos individualmente, o citalopram aumentou em 50% o risco de queda quando comparado a fluoxetina e paroxetina. Em relação a comparação com sertralina, o citalopram elevou o risco de tontura em 20%. Os autores construíram três modelos para controlar os fatores de confusão (um ajustado para sexo, local e idade, um para incidência de queda ou fratura e outro para equilíbrio ruim e sonolência diurna).

### 7.2.3 Efeitos Cardiovasculares

Não foram relatadas alterações nos estágios do círculo cardíaco nem nas linhas de base dos parâmetros de ECG nos estudos selecionados. Somente Collona e colaboradores (2005) relataram um caso de angina no grupo citalopram e um evento para angina e infarto do miocárdio nos idosos do grupo do escitalopram. Na comparação entre os dois fármacos, citalopram elevou em 30% o risco de angina.

**Tabela 3.** Probabilidade da ocorrência (RR) dos desfechos tontura, queda e angina com o uso de citalopram por idosos nos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor (ano)	Efeito adverso	Fármaco	N (EA/NT)	R (%)	RR (IC 95%)
Allard et. al.; 2004	Tontura	Citalopram	24/72	33,3	1,12 (0,68;1,82)
		Venlafaxina	20/67	29,85	
Kyle et. al.; 1998	Tontura	Citalopram	12/79	15	0,8 (0,38;1,60)
		Amitriptilina	16/186	8,6	
Carriere et. al.; 2016	Queda	Citalopram	14/29	48,3	- 1,5 (0,90;2,47)
		Fluoxetina	23/71	32,4	
		Paroxetina	23/71	32,4	
		Sertralina	8/20	40	
Collona et. al.; 2005	Angina	Citalopram	1/18	5,5	1,3 (0,08;19,1)
		Escitalopram	1/23	4,3	

N=número; EA=efeito adverso; NT=número total; R=risco; RR=risco relativo; IC=intervalo de confiança; RRR=redução do risco relativo.

### 7.3 Taxas de retirada/abandono devido aos efeitos adversos

Em todos os estudos houve retirada/abandono devido a eventos adversos. No estudo de Kyle e colaboradores (1998) a taxa de retirada foi de 17% para o citalopram e 25% para a amitriptilina antes de completar oito semanas de tratamento, ou seja, ainda na fase aguda. Nos estudos de Collona e colaboradores (2005) e Allard e colaboradores (2004) não foram significativos os números de desistências

encontradas para a população idosa. No estudo de Nyth e colaboradores (1992) a taxa de desistência foi de 10% no grupo citalopram e 11% no grupo placebo.

#### **7.4 Avaliação da Qualidade Metodológica**

A avaliação da qualidade dos ensaios clínicos, por meio da Escala de Jadad está apresentada na Tabela 2. Conforme verifica-se, somente o estudo de Collona e colaboradores (2005) obteve pontuação máxima nas cinco categorias, um obteve quatro pontos e os dois restantes obtiveram três pontos, resultado considerado de limitada qualidade metodológica, o que restringe a possibilidade de extrapolação dos resultados para a prática clínica.

Os dados relacionados aos desfechos analisados nos ECR incluídos nesta RS e a avaliação da qualidade dos mesmos estão apresentados na Tabela 4. E os resultados sumarizados do estudo de coorte na Tabela 5.

**Tabela 4:** Segurança e tolerabilidade de citalopram comparado com outros antidepressivos relatados nos estudos incluídos na revisão.

Referência (tipo de estudo)	Controle	Nº participantes analisados	Avaliação de segurança e tolerabilidade	Nº participantes com EAs durante o estudo	Nº de participantes retirados dos estudos por EA	Desfechos de segurança frequentemente relatados nos estudos selecionados	Ocorrência de desfecho de interesse <sup>1</sup> para RS (n)
	Intervenção						
Collona et. al.; 2005 (ECR)	EST	175	relatos espontâneos de EAs; testes clínicos laboratoriais; ECGs; exames físicos <sup>2</sup>	110 <sup>3</sup>	10	náusea; rinite; dor de cabeça; dor nas costas; lesões acidentais; bronquite; aumento de peso	Angina/infarto (n=1)(n=1) Angina (n=1)
	CTP	182		131 <sup>3</sup>	18		
Allard et. al.; 2004 (ECR)	VLX	73	sinais vitais, notificação de EAs; escala UKU de efeitos adversos	NR	6	boca seca; constipação; ansiedade, tontura, dor de estômago, vertigem e infecção do trato urinário, cansaço, inquietação, resfriado comum, sudorese e Herpes Zoster	tontura ortostática (n=20)
	CTP	75		NR	3	boca seca; tontura; flatulência; bocejo; resfriado comum; olhos secos, sensação de fome, constipação, apetite reduzido, virose, sudorese e gripe	tontura ortostática (n=24)
Kyle et. al.; 1998 (ECR)	AMT	186	relatos de EAs e sinais vitais	146	≈48	boca seca; náusea; tontura; dor de cabeça ; fadiga; constipação ; sonolência	tontura (n=16)
	CTP	179		112	≈31		tontura (n=12)
Nyth et. al.; 1992 (ECR)	PLB	51	escala UKU de efeitos adversos e avaliação global da interferência dos eventos adversos na vida diária do paciente.	13	6	astenia, cansaço, lassidão; dificuldade de concentração; constipação; indiferença emocional; aumento da duração do sono; náusea/vômito; tontura ortostática; redução da duração do sono; redução salivação; sonolência/sedação; tensão/inquietação interna; perda de peso	-
	CTP	98		37	10		tontura ortostática n=7

ECR=ensaio clínico randomizado; Nº=número; MED=medicamento; AE=análise eficácia; PLB=placebo; CTP=citalopram; VLX=venlafaxina; MT=amitriptilina; EST=escitalopram; HRSD=Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS=Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; CGI= Clinical Global Impression Scale; GBS= Gottfries-Br Ane-Steen Geriatric Rating Scale; MMSE=Mini Mental State Examination; GDS-20: Geriatric Depression Scale; CGI-S=Clinical Global Impression-Severity (CGI-S). EA=eventos adversos; ECG=eletrocardiograma; RS=revisão sistemática; NR=não relatado; ≈=aproximadamente.

<sup>1</sup>tontura, queda, cardiovasculares e hiponatremia; <sup>2</sup>sinais vitais e peso; <sup>3</sup>com incidência ≥5% em 24 semanas.  
dificuldades de concentração, astenia, tensão / inquietação interna e redução da duração do sono.

**Tabela 5:** Dados sobre a incidência de quedas em idosos em uso de citalopram a partir de estudo de coorte incluído na RS.

Referência (tipo de estudo)	Tratamento	Nº total de idosos incidência de quedas	Dose (mg)	TS em anos (IIQ)	Nº total de indivíduos		Risco de queda de idosos que usaram ISRS			
					queda	sem queda	queda	sem queda	Modelo 0 Valor de p <sup>1</sup>	Modelo 1 Valor de p <sup>2</sup>
Carriere et. al., 2016 (Coorte)	CTP	6599	20	3,6 (3,4-3,8)	364	2282	14	15	<0,0001	0,002
	FLX		20				23	48	0,03	0,14
	PRX		20				23	48	0,008	0,06
	SRT		50				8	12	0,16	0,16
	Basal*		-				1202	5196	-	-

CONT=controle; INT=intervenção; FLX=fluoxetina. PRX=paroxetina; SRT=sertralina; TS=tempo de seguimento; IIQ=intervalo interquartil; HO=hipotensão ortostática. \*=antes do início do tratamento.

<sup>1</sup>Modelo 0: ajustado por sexo, idade e centro; <sup>2</sup>Modelo 1: ajustado para idade, centro, sexo, tabagismo, IMC, comprometimento cognitivo, incapacidade, benzodiazepínicos e outros medicamentos para o SNC, dificuldade em levantar da cadeira, dores osteoarticulares, medo de cair, tempo desde o primeiro episódio de depressão maior, número de outros medicamentos, pressão arterial sistólica, número de doenças cardiovasculares e escore CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression scale).

Fonte: O autor, 2020.

Quanto a qualidade do estudo de coorte, avaliado pela ferramenta Newcastle Ottawa, observou-se que o estudo de Carriere e colaboradores (2016) foi considerado de razoável qualidade metodológica a partir dos critérios definidos de alocação de estrelas. A avaliação pode ser vista na Tabela 6.

**Tabela 6.** Avaliação do estudo de Carriere e colaboradores (2016) de acordo com a Escala Newcastle Ottawa.

<b>Newcastle Ottawa</b>	
<b>Estudo</b>	<b>Carriere, et.al, 2016</b>
<b>Seleção</b>	Representatividade *
	Seleção da coorte não exposta *
	Averiguação
	Ponto final não presente no início *
<b>Comparabilidade</b>	Avaliação do resultado
	Comparabilidade (confundindo) **
<b>Resultado</b>	Duração de seguimento *
	Acompanhamento da adequação
	Total Razoável

## 8 Discussão

A qualidade e validade de uma revisão sistemática dependem diretamente do nível de evidência dos estudos incluídos nela, assim, dependendo do desenho, da qualidade metodológica e da relevância clínica dos resultados avaliados, pode-se gerar diferentes níveis de evidências, o que vai refletir na tomada de decisões com diferentes graus de confiabilidade (NEDEL *et al.*, 2016).

A força das evidências pode ser classificada em pelo menos sete níveis, do maior para o menor: no nível 1 são considerados as revisões sistemáticas de estudos randomizados com ou sem meta-análise; nível 2 são estudos experimentais randomizados; nível 3 são estudos de coorte; nível 4 são estudos caso-controle; nível 5 são séries de casos; nível 6 são relatos de casos e nível 7 são opiniões de especialistas (MELNYK *et al.*, 2005).

No desenvolvimento desta RS utilizou-se estudos com dois delineamentos de estudo de maior força de evidência, quais sejam: ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, para se obter os desfechos de interesse do estudo. Os critérios de elegibilidade foram planejados a fim de aumentar a homogeneidade entre os pacientes, fortalecendo a validade interna do estudo dando ênfase aos desfechos de interesse

Apesar do grande número de artigos encontrados na primeira rodada de pesquisa desta revisão sistemática, a maioria dos estudos não se enquadrava nos critérios de seleção, que buscava evidências sobre a segurança de citalopram, comparado a outros antidepressivos, no tratamento da depressão em idosos. Ao final, cinco estudos compuseram a RS, sendo quatro ECR (COLONNA *et al.*, 2005; ALLARD *et al.*, 2004; KYLE *et al.*, 1998; NYTH *et al.*, 1992) e um estudo de coorte (CARRIERE *et al.*, 2016).

Dos artigos referentes aos ECR, dois foram conduzidos na década de 90 (KYLE *et al.*, 1998; NYTH *et al.*, 1992) e dois de 2004 e 2005, respectivamente (COLONNA *et al.*, 2005; ALLARD *et al.*, 2004). Esse baixo número de estudos revelou, neste caso específico, uma escassez de estudos que trouxessem dados mais direcionados para a segurança e tolerância de citalopram para a população idosa e mais

especificamente com os desfechos selecionados para avaliar a segurança, que foram tontura, queda, efeitos cardiovasculares e hiponatremia, que são considerados efeitos adversos graves para a população idosa. Os efeitos adversos relativos aos antidepressivos estão relacionados à tolerabilidade ao tratamento, mas também podem evoluir para complicações mais graves neste grupo populacional (KOK *et al.*, 2012).

O número total de participantes variou de 149 (NYTH *et al.*, 1992) a 365 (KYLE *et al.*, 1998). A faixa etária foi de 65 a 90 anos, sendo que um dos estudos incluiu pessoas a partir de dezoito anos (COLLONA *et al.*, 2005), mas a estratificação por faixa etária foi obtida após contato com os autores. Em relação à qualidade dos ECR, observou-se que os estudos publicados na década de 90 apresentam mais baixa qualidade que aqueles de 2004 e 2005 (COLONNA *et al.*, 2005; ALLARD *et al.*, 2004).

Esta revisão buscou avaliar o perfil de segurança do citalopram, quando usado por idosos, considerando que sua classe é frequentemente indicada para tratar a depressão nesta população. Alguns estudos citam seu perfil de efeitos adversos mais favoráveis do que dos antidepressivos tricíclicos (TCAs), por exemplo, não causando efeitos anticolinérgicos e cardiovasculares, devido ao seu perfil mais seletivo de interação com os receptores (HELENA *et al.*, 2000). Estudos mais antigos citam o citalopram como um ISRS mais seletivo, pois, ao contrário de outros ISRSs, parecia estar relativamente livre de interação mediada pelo sistema do citocromo P450 e inibir de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica (MORENO *et al.*, 1999). Devido as características do grupo, os ISRS apresentam perfil mais tolerável de efeitos adversos e em função disso, e também de sua eficácia (BALDWIN *et al.*, 1995; FDA, 2010), constituíam a classe de antidepressivos de primeira escolha para tratar depressão em idosos.

Entretanto, existe uma série de divergências na linha temporal dos estudos relacionados ao citalopram na população idosa. Enquanto, de um lado, várias diretrizes recomendam o citalopram como tratamento de primeira linha para depressão em idosos (ALEXOPOULOS *et al.*, 2001; MULSANT *et al.*, 2001; COALIZÃO CANADENSE PARA SAÚDE MENTAL DE IDOSOS, 2006), meta-análises e novos estudos sobre o tema, sugerem que outras classes de antidepressivos são potencialmente mais adequados para tratar a depressão por serem melhor tolerados

do que citalopram para esta população (CIPRIANI *et al.*, 2009 ; PORSTEINSSON *et al.*, 2014).

São escassos os estudos que indiquem claramente os efeitos adversos e a tolerabilidade deste antidepressivo, bem como que validem o monitoramento e análise cuidadosa das taxas de perda/abandono/retiradas de pacientes em ensaios clínicos. Estes dados se tornam um ótimo instrumento preditivo para análise de segurança dos medicamentos. Visto que há variadas causas de perda/abandono, tais como eventos adversos intoleráveis, falta de eficácia, falta de adesão, dentre outros.

A escala de Jadad foi utilizada como instrumento de avaliação de qualidade dos ensaios clínicos neste trabalho visando a diminuição das tendenciosidades por meio de perguntas diretas. Apesar de haver ressalvas quanto a sua utilização, é mais prática e simples para aplicar e ainda é utilizada.

Nos estudos incluídos nesta RS verificou-se que a maioria não estratificou detalhadamente o tempo de ocorrência dos efeitos adversos por semana de tratamento. A ausência destas informações limita uma análise mais criteriosa. O estudo conduzido por Kyle e colaboradores (1998) fez essa análise estratificada, relatando o tempo para a primeira ocorrência de “efeitos adversos” considerados como “possivelmente” ou “provavelmente” relacionados ao medicamento do estudo, sendo que o dia sete do tratamento apresentou 116 e 94 pacientes em risco de 55 e 88 eventos adversos cumulativos, para citalopram e amitriptilina respectivamente. Os efeitos adversos foram significativamente menores no grupo de citalopram (45% contra 65% de amitriptilina;  $P < 0,001$ , teste do qui-quadrado/teste exato de Fisher). O estudo de Nyth e colaboradores (1992) fez um resumo dos motivos das retiradas durante o acompanhamento, através da estratificação por conjuntos de semanas (antes da semana 2, entre as semanas 2 e 4 e entre as semanas 4 e 6).

Allard *et al.* (2004) e Nyth *et al.* (1992) usaram a escala de classificação de efeitos colaterais UKU. No ECR conduzido por Allard e colaboradores (2004), semana um, os sintomas astenia, lassidão, aumento de fadiga foram frequentes nos dois grupos (62% e 55% no grupo venlafaxina e citalopram, respectivamente), tremor (30% em ambos os grupos), cefaléia tensional (26% e 31%), desejo sexual diminuído (30% e 28%) e náusea/vômito (30% e 16%). O desfecho de interesse da presente RS encontrado foi tontura ortostática (30% no grupo venlafaxina e 34% de citalopram).

Os sintomas eram mais frequentes no início do tratamento e diminuíam com a continuidade do tratamento.

O estudo de Nyth e colaboradores (1992) analisou a segurança com todos os pacientes incluídos no estudo. O citalopram foi bem tolerado pela maioria dos pacientes ao longo do estudo. A classificação usando a escala UKU indicou uma diferença entre os grupos citalopram e placebo na semana 2 ( $P < 0,05$ ). Em 63% dos pacientes com citalopram contra 75% dos pacientes com placebo, nenhum efeito adverso foi registrado durante todo o período do estudo. Ao longo do tratamento, a maior frequência dos efeitos adversos individuais foi observada no grupo citalopram. Dos efeitos adversos selecionados para estudo na RS, somente tontura ortostática foi relatada em sete pacientes tratados com citalopram.

Colonna e colaboradores (2005) relataram eventos adversos com incidência  $\geq 5\%$  e compararam citalopram com escitalopram e segundo os autores os dois medicamentos são seguros e bem tolerados no tratamento agudo e em longo prazo. Os pacientes com eventos adversos do grupo escitalopram foram 83/175 nas semanas de 1-8 e de 74/153 nas semanas de 9-24. E nos pacientes tratados com citalopram 105/182; 81/155, nas semanas 1-8 e 9-24, respectivamente. Observou-se que em geral os perfis de segurança para os dois medicamentos foram semelhantes.

O estudo de coorte de idosos de comunidade, conduzido por Carriere e colaboradores (2016), teve por objetivo avaliar as associações longitudinais entre o uso crônico de diferentes tipos de antidepressivos ISRSs e quedas e fraturas. Os pesquisadores concluíram que pacientes em uso de ISRS têm alto risco de quedas e fraturas. E que este risco não parece estar associado a sintomas depressivos residuais, necessitando de mais investigação. Também inferiram que entre os medicamentos ISRS parece haver diferença em relação ao risco de quedas e fraturas e que as prescrições dos ISRSs devem ser monitoradas tanto quanto aos antidepressivos tricíclicos. Examinando medicamentos ISRS individuais, foi encontrado um risco duas vezes maior para quedas entre os usuários de citalopram e fraturas nos de fluoxetina.

Um dos estudos presentes na RS incluiu pacientes com demência leve a moderadas (NYTH *et al.*, 1992) e de acordo com estudos mais recentes existem evidências de alta qualidade que desaprovam o uso de antidepressivos em pacientes

com demência (KOK E REYNOLDS , 2017), sendo esse um fator limitante na comparação entre os estudos.

O principal efeito adverso relatado em praticamente todos os estudos foi tontura ou tontura ortostática, e algumas vezes hipotensão (ALLARD *et al.*, 2004 ; COLLONA *et al.*, 2005; KYLE *et al.*, 1998 e NYTH *et al.*, 1992). É conveniente ressaltar que esses efeitos podem resultar em outro desfecho de interesse para nosso estudo, que são as quedas em idosos. Há estudos, em diferentes países, apontando frequências anuais de queda entre idosos na faixa de 6,5 a 42% (RODRIGUES *et al.*, 2014). Os medicamentos que potencializam o risco de queda causam efeitos como hipotensão ortostática, disfunção cognitiva, distúrbios de equilíbrio, tontura, sonolência, disfunção motora, alterações visuais e parkinsonismo. Sendo que os antidepressivos em geral apresentam risco médio de causar quedas em idosos (ISMP, 2017). Portanto, mesmo que esse desfecho não tenha sido demonstrado nos ECR selecionados há que se ter cautela no uso do citalopram em idosos, bem como a necessidade de avaliação em estudos futuros, considerando o risco de quedas.

Na análise de RR observou-se que o citalopram apresentou um risco maior para tontura que o placebo e que outros medicamentos de outras classes, como a venlafaxina (ISRSN)(12%). Também, com relação as quedas, o citalopram demonstrou maior RR do que a fluoxetina e paroxetina (componentes da mesma classe) (49%).

Eliminando a possibilidade de as doses usadas no ECR estarem em superdosagem e causar os eventos adversos relatados, cabe destacar que nos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade, as doses diárias estavam geralmente dentro das práticas clínicas aceitas. Segundo o Up To Date a dose recomendada para idosos é de no máximo 20mg, doses maiores podem ter contribuído para o desenvolvimento de efeitos adversos e conseqüente abandono e doses menores para a falta de resposta ao tratamento (UP TO DATE, 2020).

Desta maneira, percebe-se a relevância desta temática para a formulação de novos guidelines estratégicos no tratamento da depressão em idosos. O manejo dos efeitos adversos nesse grupo populacional é um ponto crítico na escolha do melhor antidepressivo, e por esse motivo, deve ser avaliado individualmente. Neste estudo, o citalopram demonstrou um efeito protetivo para a tontura quando comparado a

amitriptilina. Ao mesmo tempo, os estudos selecionados apontam um risco 50% maior de causar queda do que a fluoxetina e paroxetina.

Além de saber escolher e introduzir um determinado medicamento, é de fundamental importância que se definam critérios de reavaliação e também para a interrupção do tratamento bem ou malsucedido. Assim, a avaliação da farmacoterapia em idosos é um importante instrumento de promoção da qualidade da atenção prestada a este grupo.

Em suma, constata-se que os estudos disponíveis ainda falham em informações relacionadas aos efeitos adversos na população idosa. Observou-se por meio desta revisão, sob perspectiva temporal, que a maioria dos artigos mais antigos tratam da questão de eficácia dos antidepressivos, sem ater-se a elucidar os prováveis efeitos adversos dos fármacos.

Falhas grosseiras, que comprometem a qualidade de um ECR para avaliar segurança, eram mais frequentes nos estudos mais antigos, anteriores a 1993 (ano de publicação da ferramenta CONSORT), e talvez por isso a maioria dos estudos incluídos foram publicados após esta data. Ainda assim, poucos foram aqueles que se adequaram aos critérios de seleção para este estudo.

É de extrema necessidade a realização de ensaios clínicos mais detalhados no quesito segurança, com exames clínicos e laboratoriais frequentes e não somente avaliando relatos dos pacientes, que são sujeitos a vieses, especialmente de memória bem como acompanhamento da linha temporal de surgimento das mesmas, visto que a população idosa é extremamente vulnerável e complexa (CARVALHO et al., 2006).

## 9 Conclusões

O rigor metodológico utilizado nesta revisão sistemática por meio das chaves de busca foi exaustivamente pensado afim de que a varredura fosse completa e todos os artigos possivelmente elegíveis estivessem disponíveis para inclusão, garantindo que as conclusões fossem as mais verídicas e correspondessem a realidade.

Apesar de, inicialmente existir um grande número de estudos filtrados, a grande maioria deles foi excluído logo de início por não contemplarem amostras com indivíduos maiores de 60 anos, ou ainda utilizarem faixas etárias muito amplas, diversificando demasiadamente a amostra. Além disso, a diversidade dos desenhos dos estudos tornou a interpretação dos resultados bastante difícil.

Muitos estudos, especialmente os mais antigos, tinham amostras pequenas, eram sujeitos a vieses, com dados importantes ausentes, como dose e posologia, tempo de ocorrência dos efeitos adversos, perdas e abandonos sem citar as causas, tornando sua utilização inviável para o estudo.

Outros mais novos eram relativamente mais completos, porém ainda assim não preenchiam os critérios de elegibilidade para o desfecho segurança, com ausência de dados importantes, demonstrando a escassez de dados que avaliem a segurança de forma mais completa.

Considerando as limitações citadas, os resultados obtidos devem ser observados com cautela. O pequeno número de estudos finais não tornou possível uma análise estatística para a questão. Entretanto, observou-se que o citalopram demonstrou um risco maior de causar tontura que o placebo e que a venlafaxina (ISRSN) e em contrapartida, causa um efeito protetor para esse desfecho quando comparado a amitriptilina (tricíclico). Também, com relação as quedas, o citalopram demonstrou maior RR do que a fluoxetina e paroxetina (componentes da mesma classe).

As evidências do estudo sugerem que o citalopram, devido ao seu perfil já exaustivamente documentado de ser seletivo às ligações aos receptores, é um fármaco passível de escolha para tratar idosos, entretanto talvez já não seja o de primeira escolha para o tratamento de idosos com depressão. Entretanto, a partir da presente RS não é possível afirmar categoricamente qual a alternativa mais segura,

e, portanto, recomenda-se a importância de prescritores avaliarem cada paciente individualmente, suas comorbidades, a provável polifarmácia e as possíveis interações com outros medicamentos, reduzindo o risco de eventos adversos graves que comprometam a integridade do idoso.

Para nortear os clínicos e tomadores de decisão quanto a possível incorporação ou não de determinado medicamento na lista dos medicamentos essenciais e garantir a segurança do paciente é primordial que haja união do embasamento científico bem sedimentado, com a saúde baseada em evidências, considerando a experiência clínica bem conduzida a fim de buscar o melhor resultado possível.

### **9.1 Limitações**

O pequeno número de estudos encontrados e o fato de que nenhum deles foi projetado para tratar de eventos adversos como objetivo primário, tornam este trabalho um desafio analítico. O grande interesse estar mais voltado para a efetividade dos medicamentos frente a outros, ocasiona, também, escassez e dificuldades de obtenção de informações relevantes para este estudo.

Com relação aos resultados, a maioria dos estudos baseou-se em autorrelatos de eventos adversos espontâneos ao invés de seguir um protocolo de vigilância mais ativa e ser medida de forma sistemática.

Além disso, a falta de retorno dos autores após contato reduziu consideravelmente a possibilidade de inclusão de estudos. Também, alguns artigos foram deixados de fora da revisão por não terem sido, após extensivamente procurados, encontrados nas bases de dados disponíveis.

## 10 Referências

- AGUIAR, L. S.; SANTOS, W. L. **Conhecimento Dos enfermeiros Quanto ao tratamento da depressão na terceira idade.** Revista de Divulgação Científica Sena Aires. [s. l.] v. 2. P. 177- 184. 2014
- ALEXOPOULOS G. S. **Depression in elderly.** Lancet. [s. l.] v. 365(9475) p. 1961-70. 2005
- ALLARD P. *et al.* **Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram.** Int J Geriatr Psychiatry. V. 19(12). P. 1123–30. 2004.
- ALTMAN D. G. **Better reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement** [Editorial]. BMJ 1996; 313: 570-1.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS). **The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults.** J Am Geriatr Soc. [s. l.] v. 67(4), p. 674-694,2019.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, **British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel of Fall Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons.** J Am Geriatr Soc.V. 49. P. 664–72. 2010.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – DSM-5.** 5th ed. Washington: APA; 2013.
- ANDERSON I. M. ; Nutt D. J. ; Deakin J.F. **Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines.** British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol.[s. l.] . v. 14(1). P. 3-20. 2000.
- ANTMAN, E.M. *et al.* **A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: Treatments for myocardial infarction.** Journal of the American Medical Association, Chicago, v. 268, n. 2, p. 240-248, 1992
- ARIAS, F., Padin, J. J., Gilaberte, I., *et al.* **Comparative efficacy and tolerability among different selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in a naturalistic setting.** *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2, 255–260.1998.
- BALDWIN D., Johnson FN. **Tolerability and safety of citalopram.** Rev ContempPharmacother.V. 6 p. 315-25. 1995.
- BARAK Y, Swartz M, Levy D, Weizman R: Age-related differences in the side effect profile of citalopram. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** ; 27:545–548. 2003.

- BARRY L.C, Abou JJ, Simen AA, Gill TM. **Under-treatment of depression in older persons.** J Affect Disord. 2012;136(3):789-796.
- BAVBEEK N, Kargili A, Akcay A, Kaya A. **Recurrent hyponatremia associated with citalopram and mirtazapine.** Am J Kidney Dis. V. 48(4):e61-2.2006.
- BLAZER, D. G. **Mood disorders: epidemiology.** In: Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive of 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995. p. 1079-88.
- BEAUVOIR, Simone de. A Velhice. Rio de Janeiro, Nova Fronteira, 1990.
- BECKER C, Crow S, Toman J, Lipton C, McMahon DJ, et al. **Characteristics of elderly patients admitted to an urban tertiary care hospital with osteoporotic fractures: correlations with risk factors, fracture type, gender and ethnicity.** Osteoporosis Int. V. 17(3): 410–6. 2006.
- BÉRIA, J. U. Prescrição de Medicamentos. In: DUNCAN, B. B. et al. Medicina Ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária. 2.ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996. Cap. 10
- BERGFELD, I. O. *et al.* **Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: A randomized clinical trial.** JAMA Psychiatry[s.l.] V. 73 (5) p. 456–64, 2016.
- BOING, A. F. *et al.* **Associação entre depressão e doenças crônicas: um estudo populacional.** Rev. Saúde Pública.[s. l.] ;v. 46(4) p. 617-23, 2012.
- BOUCHARD J.M., Delaunay J. , Delisle J-P. , Grassel N. , Mermberg P.F. , Molczadzki, Pagot R , Richou H. , Robert G. , Ropert R. , Schuller E. , Verdeau-Pailles J. , Zarifan E. , Hopfner Petersen H.E. **Citalopram versus maprotiline: a controlled, clinical multicentre trial in depressed patients.** Acta Psychiatr Scand 76: 583-592.1987.
- Canadian Coalition for Senior's Mental Health National Guidelines for Seniors' Mental Health. **The Assessment and Treatment of Depression.** Disponível em: <http://www.ccsmh.ca/en/projects/depression.cfm>. Acesso em: 22 maio 2019.
- CARREIRA, L. **Prevalência de depressão em idosos institucionalizados.** Revista Enfermagem UERJ, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 268-273, 2011.
- CARRIÈRE I, Farré A, NORTON J, WYART M, TZOURIO C, NOIZE P, Pérès K, Fourrier-Réglat A, Ancelin ML. **Patterns of selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of falls and fractures in community-dwelling elderly people: the Three-City cohort.** Osteoporosis Int V. 27. P. 3187–3195.2016
- CARVALHO F. E. T., Papaléo N. M. **Geriatrics: fundamentos, clínica e terapêutica.** 2ª ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2006

CIPRIANI A, Purgato M, Furukawa TA, Trespido C, Imperadore G, Signoretti A, et al. **Citalopram versus other anti-depressive agents for depression**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012.

COLONNA L.; ANDERSEN H. F.; REINES E. H. **A randomised, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients**

CFM. **CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA**. Disponível em: [http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2002/1640\\_2002.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2002/1640_2002.htm). Acesso em: 11 abr.2020.

COUPLAND C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. **Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study**. BMJ. V. 343:2011.

DESPLENTER, F. *et al.* **Change in psychotropic drug use among community-dwelling people aged 75 years and older in Finland: repeated cross-sectional population studies**. Int Psychogeriatr.[s. l.] v. 23(8), p. 1278-84,2011

FDA. **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>. Acesso em: 10 jul 2020.

FORLENZA, O. V. **Transtornos Depressivos em Idosos**. Neuropsiquiatria Geriátrica, São Paulo. 2000. Atheneu, p. 299-308.

FRANCO, G. S. M. **Acesso a medicamentos: um estudo sobre a judicialização e o fornecimento de medicamentos**. Dissertação (Mestrado Profissional) – Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, 123 p. 2019.

FUREGATO, A. R. F. **Pontos de vista e conhecimentos dos sinais indicativos de depressão entre acadêmicos de enfermagem**, Revista da Escola de Enfermagem da USP,2005.

GALLUCCI Neto J, Campos Júnior MS, Hübner CK. **Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização**. RevFacCiêncMéd. V. 3(1):10-4.2001

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 183-184, 2014. Acesso: 26/09/2020. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ress/2014.v23n1/183-184/pt/>

GARTLEHNER, G.; Hansen, R. A.; Morgan, L. C. **Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder an updated meta-analysis**. Ann Intern Med [s. l.] v.155, p. 772–785, 2011

GBD 2015. **Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, and others. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.** *The Lancet*. [s. l.] v. 388. P.1545-1602. 2016

GHASEMI, M. *et al.* **Mechanisms of action and clinical efficacy of NMDA receptor modulators in mood disorders.** *NeurosciBiobehav Rev*. [s. l.] 2017 ; 80:555-572.

GORDILHO, A. *et al.* **Depressão, ansiedade, outros distúrbios afetivos e suicídio. Tratado de geriatria e gerontologia.** Rio de Janeiro: geriatria e gerontologia. Guanabara Koogan, . p. 204-215. 2002.

GOODNICK P. J., GOLDSTEIN B. J. **Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I: Basic pharmacology.** *J Psychopharmacol*. [s. l.] V.12 (3 suppl B). 1998.

GUY W. **Clinical global impression (CGI).** In: **ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.** Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976. p.218-22-1

HAFFMANS PMJ, Timmerman L, Hoogduin CAL, et al. **Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind, multicentre study.** *IntClinPsychopharmacol*. 11: 157–64;1996.

HELENA Eloisa A; BELISARIO FILHO, José F. **Psicofarmacoterapia.** *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 22, supl. 2, p. 42-47, Brasil, Dec. 2000 .

IBGE. **INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Projeção da População do Brasil e das Unidades da Federação.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>&gt;. Acesso em: 20 maio 2019.

ISMP. **INSTITUTO PARA PRATICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS.** Belo Horizonte. V.6 N.1. 2017.

JADAD A. R. *et al.* **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?** *Control Clin Trials*. [s. l. ] V. 17(1). P. 1-12.1996.

KALLIN K, Gustafson Y, Sandman P-O, Karlsson S. **Drugs and falls in older people in geriatric care settings.***Aging Clin Exp Res* V.;16:270-6.2004.

KERSE N. , Flicker L, Pfaff JJ, Draper B, Lautenschlager NT, Sim M, et al. **Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal.** *PLoS One* 2008.

KOK, R. M.; NOLEN, W. A.; HEEREN, T. J. **Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants.** *J Affect Disord*. [s. l.] V. 141:103–15, 2012.

KOK R.M. ; REYNOLDS C.F. **Management of Depression in Older Adults A Review.** JAMA. V. 317(20):2114-2122. 2017

KUPFER D. J. **Long-term treatment of depression.** J ClinPsychiatry. [s. l.] V. 52 p. 28-34.1991.

KYLE C., PETERSEN H.; Overo K. **Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice.** DepressAnxiety. V. 8. P. 147-153.1998.

LAFER, Beny; VALLADA FILHO, Homero Pinto. **Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos.** Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo, v. 21, supl. 1, p. 12-17, May 1999 .

LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J, MULROW C, GOTZSCHE P, IOANNIDIS JPA, et al. **The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.** PLoS Med. Jul;6(7). 2009.

LOCURTO MJ. **The serotonin syndrome.** Emerg Med Clin North Am. 15:665-675.1997.

LOPES, C. S. *et al.* **Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey – PNS.** Int J Equity Health. [s. l.] v. 15:154, 2016.

LOYOLA F. A. ; Castro C. E. ; Firmo J. O. A. ; Peixoto S. V. **Tendências no uso de antidepressivos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí.** Rev Saude Publica. V. 48(6):857-65. 2014.

MACRI J.C., Iaboni A., Kirkham JG, Maxwell C, Gill SS, Vasudev A, Whitehead M, Seitz D P. **Association between antidepressants and fall-related injuries among long-term care residents.** Am J GeriatrPsychiatry ; 25(12): 1326–36. 2017.

Melnyk BM, Fineout-Overholt E. **Making the case for evidence-based practice.**In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. **Evidencebased practice in nursing & healthcare.** A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins;2005.p.3-24.

MILLS KC. **Serotonin syndrome:** a clinical update. CritCareClin. 13:763-783. 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção.** Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/depressao> . Acesso em: 21 maio 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Pesquisa para o SUS.** Disponível em <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/ppsus>. Acesso em : 17 jul 2018.

MOHER D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev. 2015;4(1):1 Acesso: 26/09/2020. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/Extensions/Protocols.aspx>

MONTGOMERY, A.S.; ÅSBERG, M. **New depression scale designed to be sensitive to change.** Br J Psychiatry. v. 134, p. 382-289, 1979.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. **Psicofarmacologia dos antidepressivos.** Rev. Bras. Psiquiatr. [s. l.] v. 21, p. 24-40, 1999.

MORRIS, M. S. et al. Elevated serum methylmalonic acid concentrations are common among elderly Americans. J Nutr, v. 132, n. 9, p. 2799-803, 2002

MUKAI Y.; Tampi R. R. **Treatment of depression in the elderly:** a review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. Clin Ther, [s. l.] May; 31(5): 945–61, 2009.

MULSANT BH, Alexopoulos GS, Reynolds CF 3rd, et al. **Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm.** Int J Geriatr Psychiatry v. 16(6):585–92. 2001

NEDEL, W. L.; SILVEIRA, F. **Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 28, p. 256-260, 2016.

NIERENBERG DW, Semprebon M. **The central nervous system serotonin syndrome.** Clin Pharmacol Ther. 53:84-88. 1993.

NOEL PH, Williams JW Jr, Unutzer J, Worchel J, Lee S, Cornell J, et al. **Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being.** Ann Fam Med 2004; 2: 555– 62.

NYTH A. et al. **A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia.** Acta Psychiatr Scand. v. 86:138-145. 1992.

OLFSON, M. Marcus S.C. **Padrões nacionais em antidepressivos tratamento medicamentoso.** Arch Gen Psychiatry [s. l.] v. 66: 848–856, 2009.

OXMAN, A.D.; GUYATT, G.H. The science of reviewing research. Annals of the New York Academy of Sciences, New York, v. 703, p. 125-133, 1993

PARADELA, E. M. P. **Depressão em idosos.** Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 31-40, 2011.

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 369-371, 2014. Acesso: 26/09/2020. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ress/2014.v23n2/369-371/>

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 3, p. 577-578, 2014. Acesso: 26/09/2020. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s2237-96222014000300577&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s2237-96222014000300577&script=sci_arttext)

PORSTEINSSON AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Pelton G, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG. **CitAD Research Group. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial.** JAMA. 2014;311(7):682–91

PRUCKNER, N., H.D.V. **Farmacoterapia antidepressiva na depressão na terceira idade - uma revisão e abordagem clínica.** Eur J Clin Pharmacol 73, 661–667(2017). Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-017-2219-1#citeas>

RAMOS, G. C. F. *et al.* **Prevalência de Sintomas Depressivos e Fatores Associados em Idosos no Norte de Minas Gerais: Um Estudo de Base Populacional.** Jornal Brasileiro de Psiquiatria. [s. l.] v. 64(2). P. 122-131. 2015

RODRIGUES I.G, Fraga G.P., Barros M.B.A. **Quedas em idosos: fatores associados em estudo de base populacional.** Rev Bras Epidemiol ;V.17 N.3 . P.705-18.2014

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. **The PICO strategy for the research question construction and evidence search.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL. Disponível em : <https://saude.rs.gov.br/governo-estabelece-parceria-e-lanca-projeto-ser-saude-para-reduzir-judicializacao> . 2020. Acesso em 15 jul. 2020.

SHAFER AB. **Meta-analysis of the Factor Structures of Four Depression Questionnaires:** Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. J Clin Psychol. V. 62(1):123-46. 2006.

SCHULBERG H. C. ; KATON W. J. ; SIMON G. E. ; RUSH A. J. **Best clinical practice:** guidelines for managing major depression in primary medical care. J Clin Psychiatry. [s. l.] v. 60(7) p.19-28. 1999.

SCHULBERG H. C. ; Katon W, SIMON GE, RUSH AJ. **Treating major depression in primary care practice:** an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. Arch Gen Psychiatry. [s. l. ] v. 55(12) p. 1121-7. 1998.

Stang A. **Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.** Eur J Epidemiol. 25(9):603-5.2010.

STEL VS, Smit JH, Pluijm SMF, Lips P. **Consequences of falling in older men and women and risk factors for health service use and functional decline.** Age Ageing. 33(1): 58–65.2004.

STERNBACH H. **The serotonin syndrome.** Am J Psychiatry. 148:705-713. 1991  
MARTIN TG. . Serotonin syndrome. Ann Emerg Med. 28:520-526. 1996.

THORLUND, K. E. *et al.* **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*, [s. l.] v. 63 p. 1002- 1009, 2015.

UP TO DATE. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/citalopram-drug-information/>. Acesso em: 02 mar. 2020.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry and Investigators. Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies**. Draft Guidance. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2010.

WAGNER G. A. **Treatment of depression in older adults beyond fluoxetine**. *Rev Saude Publica*. São Paulo. V. 49:20. 2015

WANG P. S, Schneeweiss S, Brookhart MA, et al. **Suboptimal antidepressant use in the older**. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):118-126.

WANNMACHER L. **Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica**. ISBN: 978-85-7967-108-1 [s. l.] V. 1, Nº 1, 2016.

WARREN T.D., DORAISWAMY, P.M. **A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression**: limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology* V. 29, 2285–2299, 2004.

WELLS G.A., SHEA B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Research programs*. Ottawa Health Research Institute.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depression and Other Common Mental Disorders – Global Health Estimates**. 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 22 ago. 2018.

ZAIDER TI, Heimberg RG, Fresco DM, Schneier FR, Liebowitz MR. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med* 2003; 33(4):611–22.