

Alto Risco de Recidivas Após a Suspensão do Tratamento Antipsicótico em Pacientes com Demência.

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original

Relapse Risk After Discontinuation of Risperidone in Alzheimer's Disease.

Autores: Devanand D, Mintzer J, Levin B

Instituição: Fukushima Medical University, Fukushima, Japão;

Fonte: New York State Psychiatric Institute, Nueva York, EUA;

Os pacientes com doença de Alzheimer frequentemente apresentam sintomas psicóticos, agitação e agressividade. Nestes casos, o tratamento com antipsicóticos geralmente é eficaz, porém sua interrupção está associada com aumento no risco de recidiva.

Introdução e objetivos

Os pacientes com doença de Alzheimer (DA) frequentemente apresentam sintomas psicóticos e agitação. Estes sintomas causam mal estar significativo e representam uma sobrecarga ao cuidador, além de aumentar o déficit cognitivo, a chance de hospitalização e os custos associados à doença. O tratamento com antipsicóticos tem eficácia discreta a moderada no tratamento dos pacientes com demência que apresentam psicose e agitação/agressividade. Além disso, observou-se aumento da mortalidade nos pacientes tratados com antipsicóticos, em comparação com os pacientes que receberam placebo, embora os dados disponíveis a este respeito não sejam conclusivos. De todo modo, os efeitos adversos relacionados aos antipsicóticos são uma causa de suspensão do tratamento. Na maioria dos casos, esta suspensão não se associou com psicose ou agitação, embora os estudos publicados a este respeito tenham limitações que impedem conclusões definitivas.

Neste artigo, são descritos os achados obtidos no estudo multicêntrico *Antipsychotic Discontinuation in Alzheimer's Disease (ADAD; Suspensão do Antipsicótico na Doença de Alzheimer)* que incluiu pacientes com DA e sintomas de psicose ou agitação/agressividade tratados com risperidona. Este fármaco foi utilizado devido à sua eficácia e à ausência de efeitos adversos graves em doses baixas. Os pacientes foram randomizados para continuar ou suspender o tratamento. A suspensão do tratamento foi seguida pela administração de placebo. O desfecho principal avaliado foi a recidiva.

Pacientes e métodos

O estudo teve uma primeira etapa (fase A) com 16 semanas de duração, durante a qual foi administrado tratamento aberto com doses flexíveis de risperidona em pacientes com DA e sintomas psicóticos ou agitação/agressividade. Os pacientes que responderam ao tratamento foram incluídos na fase B do estudo ($n = 110$), na qual foram randomi-

zados para continuar o tratamento com risperidona durante 32 semanas (grupo 1), continuar o tratamento durante 16 semanas, seguido de uso de placebo por 16 semanas (grupo 2) ou receber placebo durante as 32 semanas (grupo 3). A hipótese principal foi que o risco de recidiva durante as primeiras 16 semanas da fase B do estudo era inferior nos pacientes que continuaram o tratamento com risperidona, em comparação com os pacientes que receberam placebo. A hipótese secundária, durante o segundo período de 16 semanas, foi que o risco de recidiva era inferior nos pacientes que continuaram o uso de risperidona, em comparação com aqueles que suspenderam o tratamento e receberam placebo nas últimas 16 semanas do estudo.

Foram incluídos pacientes ambulatoriais ou institucionalizados, com idade entre 50 e 90 anos e que reuniam os critérios para o diagnóstico de DA provável do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. Além disso, os pacientes deveriam apresentar pelo menos 4 pontos nas subescalas de psicose e agitação do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI; *Neuropsychiatric Inventory*) e pontuação entre 5 e 26 na escala Mini-Mental (MMSE; *Mini-Mental State Examination*).

Os pacientes receberam risperidona nas doses de 0,25, 0,5, 1, 2 e 3 mg ou placebo. A dose da risperidona foi aumentada gradativamente conforme a tolerância e a resposta dos pacientes. Na fase A do estudo, foi considerada resposta ao tratamento a redução $\geq 30\%$ na pontuação da escala NPI e 1 ou 2 pontos na escala Impressão Clínica Global – Mudança (CGI-C; *Clinical Global Impression of Change*), correspondente à agitação e psicose. Durante a fase B do estudo, foi considerada recidiva o aumento $\geq 30\%$ na escala NPI ou ≥ 5 pontos na escala CGI-C. Também foi considerada recidiva resultado de 6 ou 7 pontos nesta última escala.

Os autores também avaliaram o tempo até a ocorrência de recidiva durante as semanas 0 a 16 e 17 a 32 da fase B do estudo. Foi avaliado o surgimento de sintomas extrapiramidais pela escala Simpson-Angus e pela Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS; *Abnormal Involuntary Movement Scale*). Outros parâmetros utilizados

foram a Escala de Sintomas Emergentes (TESS; *Treatment Emergent Symptoms Scale*), a MMSE, a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – pontuação cognitiva (ADAS-cog; *Alzheimer's Disease Assessment Scale–cognitive score*) e a Escala de Auto-Manutenção Física (PSMS; *Physical Self-Maintenance Scale*).

Resultados

Aproximadamente metade dos pacientes incluídos era institucionalizado. Psicose estava presente em 80% dos pacientes e agitação/agressividade em 81%. Durante a fase A do estudo, 62% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento. Além disso, observou-se redução significativa da pontuação da escala NPI, enquanto que a pontuação da Escala Simpson-Angus aumentou 0,7 ponto. Este último resultado indicou aumento dos sintomas extrapiramidais. Entretanto, não foi observada alteração significativa na escala AIMS correspondente à discinesia tardia.

Enquanto os sintomas físicos gerais, avaliados pela escala TESS, diminuíram, a pontuação da escala PSMS piorou. O resultado da MMSE diminuiu 0,5 ponto ao final da fase A, enquanto que o resultado da escala ADAS-cog não se alterou significativamente. A resposta ao tratamento durante a fase A do estudo se associou com pontuações significativamente maiores no MMSE e menores na escala TESS e Simpson-Angus. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao considerar a porcentagem de pacientes com psicose ou agitação/agressividade no início do estudo.

A resposta ao tratamento com risperidona, após 16 semanas da fase A do estudo, foi observada em 110 dos 112 pacientes, os quais foram randomizados para os grupos 1, 2 e 3. Durante as primeiras 16 semanas da fase B, o grupo que recebeu placebo apresentou maior número de recidivas em comparação aos grupos que continuaram o tratamento com risperidona. Recidiva ocorreu em 60% dos pacientes do grupo 3 e em 33% dos indivíduos dos grupos 1 e 2.

Durante a fase B do estudo, observou-se que a substituição da risperidona pelo placebo, na semana 16, se associou com aumento de recidivas, em comparação com a manutenção do antipsicótico. De fato, 48% dos pacientes que receberam placebo apresentaram recidiva. Por outro lado, a manutenção do tratamento se associou com apenas 15% de recidiva. Esse índice não teve influência da presença de psicose, se o indivíduo era institucionalizado da pontuação inicial da MMSE. A pontuação média da NPI no início do estudo e no momento da randomização foi 36 e 9, respectivamente. Esta pontuação não foi preditora de recidivas durante as primeiras 16 semanas da fase B do estudo.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos 1 e 2 e o grupo 3 ao considerar a ocorrência de efeitos adversos durante as primeiras 16 semanas da fase B do estudo. Também não foram encontradas diferenças entre os pacientes que continuaram o tratamento com risperidona e os pacientes que receberam placebo durante as últimas 16 semanas da fase B do estudo. Os grupos que receberam tratamento contínuo com risperidona não diferiram daqueles que receberam placebo quanto ao resultado das escalas Simpson-Angus, AIMS, TESS, ADAS-cog, PSMS e MMSE e quanto ao peso corporal, ocorrência de efeitos adversos graves e óbitos.

Discussão

O tempo até a ocorrência de recidiva entre os pacientes com DA e sintomas de agitação ou psicose entre os pacientes que responderam ao tratamento com risperidona e suspenderam este tratamento foi menor em comparação com o observado nos pacientes que continuaram o tratamento. De fato, a suspensão do tratamento com risperidona se associou com o dobro de recidivas, em comparação com a manutenção do tratamento. As recidivas ocorreram em 60% e 33%, respectivamente. Assim, os pacientes que apresentam resposta sustentada ao tratamento com risperidona durante 4 a 8 meses e suspendem esse tratamento apresentam maior risco de recidivas. Além disso, a risperidona apresenta alta eficácia para diminuir os sintomas psicóticos ou de agitação.

A proporção de pacientes com recidivas foi alta entre os pacientes que responderam ao tratamento durante a fase A e não mantiveram seu uso na fase B. O índice de suspensão do tratamento durante a fase A foi de 38%. Nos grupos 1 e 2, o índice de suspensão durante as 32 e 16 semanas de duração do tratamento com risperidona na fase B foi de 68% e 29%, respectivamente. Durante os primeiros meses de tratamento aberto com risperidona, observou-se redução dos efeitos adversos somáticos e aumento dos sinais extrapiramidais, enquanto que o peso corporal não teve alteração significativa.

Não foram observadas diferenças entre os pacientes que mantiveram o tratamento com risperidona e aqueles que receberam placebo durante a fase B quanto aos efeitos adversos somáticos. Isto pode ter ocorrido devido às doses baixas de risperidona utilizadas neste estudo. A diminuição na pontuação da MMSE durante o tratamento aberto se relacionou com a progressão da doença. Não foram observadas diferenças significativas entre o tratamento com risperidona e o placebo quanto à modificação na pontuação da MMSE durante o período de oito meses após a randomização.

Entre as limitações do estudo ADAD, estão a inclusão relativamente de poucos pacientes, o qual pode ter influenciado nos resultados.

Conclusões

Os achados obtidos sugerem que os pacientes com DA e sintomas psicóticos ou agitação/agressividade que apresentam resposta sustentada ao tratamento antipsicótico durante 4 a 8 meses e suspendem este tratamento apresentam aumento no risco de recidivas nos 4 meses subsequentes. Este fato deve ser considerado no momento de avaliar a continuidade do tratamento. São necessários estudos adicionais sobre a suspensão do tratamento antipsicótico em pacientes com demência, com o objetivo de serem feitas recomendações para a prática clínica.