

10

**PONTOS
CHAVE**
ARIPIPRAZOL

Zy⁺us
Nikkho
Dedicada à *Vida*

1 PERFIL FARMACOLÓGICO ÚNICO

O aripiprazol apresenta um perfil farmacológico único, com ação agonista parcial sobre os receptores dopaminérgicos D_2 e D_3 e serotoninérgico 5-HT $_{1A}$. Apresenta ainda ação antagonista modesta sobre o receptor serotoninérgico 5-HT $_{2A}$. O aripiprazol bloqueia os receptores D_2 , porém ao mesmo tempo estimula estes receptores em até 25-30% da atividade máxima^{1,2}.

2 EFEITO ESTABILIZADOR SOBRE AS VIAS DOPAMINÉRGICAS E SEROTONINÉRGICAS

Devido ao seu perfil farmacológico único, o aripiprazol tem efeito estabilizador sobre as vias dopaminérgicas e serotoninérgicas. Quando os níveis de dopamina estão reduzidos, o aripiprazol funciona como agonista do receptor D_2 , aumentando a atividade dopaminérgica. Por outro lado, quando os níveis de dopamina estão elevados, o aripiprazol diminui a atividade dopaminérgica. Efeito semelhante ocorre nas vias serotoninérgicas, com ação agonista e antagonista²⁻⁴.

3 EFICÁCIA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA E DO TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO

Estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo demonstraram melhora dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo. O uso de aripiprazol 10 e 15 mg se associou com melhora da pontuação total PANSS (Escala da Síndrome Positiva e Negativa), e das subescalas de sintomas positivos e de sintomas negativos, em comparação ao placebo ($p < 0,05$)^{5,6}. Um estudo de longo prazo que incluiu mais de mil pacientes demonstrou que 77% dos pacientes respondedores ao tratamento inicial mantiveram a resposta após um ano de seguimento com o aripiprazol. O aripiprazol ainda foi superior ao haloperidol na subescala de sintomas negativos da PANSS e na escala de depressão de Montgomery-Asberg⁷.

4 EFICÁCIA NA PREVENÇÃO DE RECIDIVA EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA ESTÁVEL

Estudo multicêntrico randomizado, com 26 semanas de duração e que incluiu 310 pacientes, mostrou que o aripiprazol 15 mg/dia se associa a maior porcentagem de pacientes sem recidiva do que o placebo (63% vs. 39%; $p < 0,001$). Ainda, foi demonstrado que o aripiprazol se associa a maior tempo até uma recidiva do que o placebo ($p < 0,001$). Neste estudo, o aripiprazol ainda foi superior ao placebo na mudança de pontuação das escalas PANSS, subescala de sintomas positivos PANSS, BPRS (Escala breve de avaliação psiquiátrica) e CGI-S (Impressão Clínica Global – Gravidade)⁸.

5 EFICÁCIA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

Uma análise conjunta de dois estudos randomizados e controlados com placebo de curta duração, e que incluíram um total de 516 pacientes, mostrou melhora dos sintomas de mania com o aripiprazol, em comparação ao placebo, na avaliação pela escala YMRS (Escala de mania de Young), independente se o episódio era de mania ou misto, da presença de sintomas psicóticos ou da ciclagem (rápida ou não-rápida). Ainda, o aripiprazol se associou a maiores taxas de resposta e remissão do que o placebo⁹. Em estudo de longo prazo o aripiprazol se associou com redução de 48% da probabilidade de recidiva de qualquer episódio de humor (mania, depressão ou misto) até a semana 100, em comparação ao placebo^{10,11}.

6 EFICÁCIA DEMONSTRADA EM METANÁLISES

Metanálise de 55 estudos e mais de 4 mil pacientes demonstrou que o aripiprazol tem eficácia superior a outras intervenções (placebo ou outros fármacos) como tratamento adjunto da esquizofrenia¹². No tratamento da mania aguda, uma metanálise Cochrane de 10 estudos ($n = 3340$) mostrou que a eficácia do aripiprazol é superior ao placebo e semelhante ao lítio¹³. Em outra metanálise, com mais de 3 mil pacientes de estudos randomizados e controlados, foi demonstrada a eficácia do aripiprazol no tratamento da mania na fase aguda e de manutenção¹⁴.

7 PERFIL FARMACODINÂMICO ASSOCIADO A BAIXA INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS

O aripiprazol não causa inibição excessiva da neurotransmissão dopaminérgica e, assim, se associa a baixo de risco de efeitos adversos motores e sintomas extrapiramidais^{2,15}. Ainda, a ação agonista parcial sobre os receptores D_2 causa ausência de efeitos significativos sobre os níveis de prolactina¹⁶. Por outro lado, a baixa afinidade pelos receptores histamínicos H_1 , explica a baixa incidência de alterações metabólicas, ganho de peso e sedação, em comparação a outros antipsicóticos^{2,4,17}.

8 REDUÇÃO DE SINTOMAS EXTRAPIRAMIDAIIS

Estudo de longo prazo (100 semanas) mostrou que a maioria dos eventos extrapiramidais com o aripiprazol é de intensidade leve ou moderada e ocorrem principalmente nas três primeiras semanas de uso^{18,19}. Porém, foi observado que, em longo prazo, a intensidade dos sintomas é semelhante entre o aripiprazol e o placebo^{11,20}. Ainda, uma metanálise de 5 estudos mostrou que o uso do aripiprazol se associa a incidência de sintomas extrapiramidais e discinesia tardia semelhante ao placebo e inferior ao haloperidol²¹.

9 SEGURANÇA METABÓLICA

Estudos de longo prazo não demonstrou diferenças significativas entre o aripiprazol e placebo, em termos de mudança dos níveis de glicemia e de lípidos, entre o basal e após 52 e 100 semanas^{11,20,22,23}. Outro estudo, com 26 semanas de duração, não encontrou diferenças entre o aripiprazol e o placebo em relação aos cinco componentes da síndrome metabólica (glicemia, níveis de HDL-colesterol e triglicérides, pressão arterial e circunferência abdominal)²⁴. Em termos de ganho de peso, estudo comparativo mostrou que o aripiprazol se associa a menor ganho de peso do que a olanzapina²⁵. Outros estudos demonstraram ganho de peso $< 1,5$ kg em longo prazo com o aripiprazol 15-30 mg^{7,8,25}.

10 SEGURANÇA CARDIOVASCULAR

Estudos controlados demonstraram que o aripiprazol não se associa ao prolongamento do intervalo QT, em comparação ao placebo^{5-7,21}, diferente do haloperidol e da risperidona que se associaram a um aumento deste⁶. O aripiprazol também não foi diferente do placebo na alteração de sinais vitais^{5,6,8}. Finalmente, hipotensão ortostática é incomum com o aripiprazol (1%), sendo a incidência desta significativamente semelhante com o aripiprazol e o placebo²⁶.



PONTOS CHAVE ARIPIPRAZOL

ARIPIPRAZOL

É um antipsicótico de terceira geração com perfil farmacológico único, combinando ações agonistas e antagonistas sobre os diferentes receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos^{1,2}. Com isso, o aripiprazol tem efeito estabilizador, tanto sobre as vias dopaminérgicas, como sobre as serotoninérgicas, aumentando ou diminuindo a atividade destas vias conforme a necessidade²⁻⁴. Ainda, devido ao seu perfil farmacológico, o aripiprazol apresenta bom perfil de tolerabilidade e segurança, com incidência de sintomas extrapiramidais, alterações de sinais vitais, prolongamento do intervalo QT, alterações de lípidos ou glicemia, semelhantes ao placebo^{2,5,6,8,18-20}.

Diversos estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo ou com comparação ativa e metanálises demonstraram a eficácia do aripiprazol no tratamento agudo e no tratamento de manutenção da esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e transtorno bipolar⁵⁻¹⁴.

TRANSTORNOS PSICÓTICOS

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica relativamente comum que afeta aproximadamente 1% da população geral. Apesar dos recursos terapêuticos atuais, ela ainda se associa com importante sobrecarga para pacientes e familiares, com comprometimento do funcionamento profissional e/ou escolar e social. Deve-se formular um plano de tratamento com a participação dos pacientes e familiares, adequando as metas e estratégias terapêuticas conforme a fase e a gravidade da doença²¹.

O transtorno bipolar é uma doença neuropsiquiátrica comum, afetando aproximadamente 4% da população geral, que geralmente se inicia na adolescência ou no adulto jovem, e tem caráter crônico. Os episódios agudos frequentemente não remitem completamente, criando assim, uma necessidade não atendida por fármacos que atuem de forma eficaz nas diferentes fases da doença, como o aripiprazol^{22,23}.

Referências Bibliográficas:

1. Keck Jr PE, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(4):655-62.
2. Grunder G, Kungel M, Ebrecht M, et al. Aripiprazole: pharmacodynamics of a dopamine partial agonist for the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006;39(Suppl. 1):S21-S5.
3. Bandelow B, Meier A. Aripiprazole, a "dopamine-serotonin system stabilizer" in the treatment of psychosis. *German J Psychiatry*. 2003;6(1):9-16.
4. Shirley M, Perry CM. Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA): A Review of Its Use as Maintenance Treatment for Adult Patients with Schizophrenia. *Drugs* 2014;74(10):1097-110.
5. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(7):681-90.
6. Kane JM, Carson WH, Saha AR, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(9):763-71.
7. Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:325-37.
8. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003;64(9):1048-56.
9. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, et al. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2008;107(1-3):145-54.
10. Keck Jr PE, Galabrese JR, McIntyre RS, et al., on behalf of the Aripiprazole Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67(4):626-37.
11. Keck Jr PE, Galabrese JR, McIntyre RS, et al., on behalf of the Aripiprazole Study Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1480-91.
12. Zheng W, Zheng YJ, Li XB, Tang YJ, Wang CY, Xiang YQ, de Leon J. Efficacy and Safety of Adjunctive Aripiprazole in Schizophrenia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(6):628-636.
13. Brown R, Taylor MJ, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12(12):CD005000.
14. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2011;133(3):361-70.
15. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part 2: illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(12):923-4.
16. Aihara K, Shimada J, Miwa T, et al. The novel antipsychotic aripiprazole is a partial agonist at short and long isoforms of D2 receptors linked to the regulation of adenylyl cyclase activity and prolactin release. *Brain Res*. 2004;1003(1-2):9-17.
17. Leucht S, Gnanapavan A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
18. Keck Jr PE, Marcus R, Saha AR, et al., on behalf of the Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006;20(4):536-46.
19. Marcus R, Khan A, Rollin L, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011;13(2):133-44.
20. Marder SR, McQuade RD, Stock E, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61(2-3):123-36.
21. Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008;165(10):1316-25.
22. Vieta E, Owen R, Baudalet C, et al. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2010;26(6):1485-96.
23. Kemp DE, Galabrese JR, Tran OV, et al. Metabolic syndrome in patients enrolled in a clinical trial of aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar I disorder: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71(9):1138-44.
24. Kujawa M, McQuade R, Jody D, et al. Long-term weight effects of aripiprazole vs olanzapine in a 26-week, double-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7 Suppl. 1:S234.
25. Bristol-Myers Squibb. Abilify (aripiprazole): US prescribing information [online]. Available from URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021436s032,021866s019,021713s024,021729s0171bl.pdf.
26. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, Möller H-J. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia. *Rev Psiq Clin*. 2006;33(supl 1):7-64.
27. Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. *Cureus* 8(4):e562.
28. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord*. 2003;73:123-31.

NOVO

KAVIUM

aripiprazol

A inovação
que não foge
à realidade.



Indicações:

Tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar do tipo I como monoterapia ou terapia adjuntiva ao lítio ou valproato.



Apresentações:

10 mg com 30 comprimidos.
15 mg com 30 comprimidos.

KAVIUM é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Contraindicação - Pacientes que são hipersensíveis ao aripiprazol ou qualquer um dos seus excipientes. **Interações Medicamentosas** - Deve-se ter cautela quando for administrado em combinação com álcool ou outras drogas com ação central. O aripiprazol possui o potencial de intensificar os efeitos de certos agentes anti-hipertensivos. Também possui interação com agentes indutores e inibidores de CYP3A4 e inibidores de CYP2D6.

KAVIUM (aripiprazol) **Indicações:** Este produto está indicado para o tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar do tipo I como monoterapia ou terapia adjuntiva ao lítio ou valproato. **Contraindicações:** Pacientes que são hipersensíveis ao aripiprazol ou a qualquer um dos seus excipientes. As reações variaram de prurido/urticária a anafilaxia. **Advertências e precauções:** Pacientes idosos com psicose associada à demência tratados com drogas antipsicóticas correm maior risco de morte. Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM) pode ocorrer com a administração de drogas antipsicóticas, incluindo aripiprazol. Discinesia tardia foi observada em pacientes tratados com drogas antipsicóticas. Foi relatada hiperglicemia, em alguns casos extrema e associada à cetoacidose ou coma hiperosmolar ou morte. Pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus devem ser monitorados regularmente. Eventos relacionados à hipotensão ortostática, como tontura postural e síncope. Casos de leucopenia/neutropenia relacionados temporariamente a agentes antipsicóticos foram relatados. Também foi relatada agranulocitose. Deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de convulsões. Pode comprometer potencialmente as habilidades de julgamento, pensamento ou motoras, havendo relatos de sonolência. Suicídio, uma supervisão cuidadosa de pacientes de alto risco deve ser realizada durante a terapia. A falta de motilidade do esôfago e aspiração têm sido associadas ao uso de drogas antipsicóticas. O aripiprazol não foi estudado sistematicamente em humanos com relação ao seu potencial de abuso, tolerância ou dependência física. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Não há indicação aprovada para o uso de KAVIUM em pacientes pediátricos e, também, não há recomendação de ajuste de dose para pacientes idosos. **Interações Medicamentosas:** Em virtude dos efeitos principais de aripiprazol sobre o sistema nervoso central, deve-se ter cautela quando for administrado em combinação com álcool ou outras drogas com ação central. O aripiprazol possui o potencial de intensificar os efeitos de certos agentes anti-hipertensivos. Também possui interação com agentes indutores e inibidores de CYP3A4 e inibidores de CYP2D6. Não foram observados efeitos de aripiprazol sobre a farmacocinética de lítio ou valproato. Os pacientes devem ser alertados para evitar ingerir álcool durante o tratamento. **Reações adversas:** Mais comuns em pacientes adultos em estudos clínicos ($\geq 10\%$) foram náusea, vômito, constipação, cefaleia, vertigem, acatisia, ansiedade, insônia e inquietação. **Posologia:** Nos casos de esquizofrenia, a dose de início recomendada é de 10 mg/dia ou 15 mg/dia uma vez ao dia. Em geral, os aumentos na dosagem não devem ser feitos antes de duas semanas. No Transtorno Bipolar - a dose de início e a dose-alvo recomendada é de 15 mg uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia adjuntiva com lítio ou valproato. A dose pode ser elevada para 30 mg/dia com base na resposta clínica. Os pacientes devem ser reavaliados periodicamente para determinar a necessidade de continuar com o tratamento de manutenção. Ajustes da dosagem em adultos não são habitualmente indicados de acordo com a idade, sexo, raça ou estado da insuficiência renal ou hepática. **USO ADULTO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** Registro M.S.: 1.5651.0059. Farmacêutica Responsável: Ana Luísa Coimbra de Almeida CRF-RJ nº 13227. **Para mais informações, favor consultar a bula completa do produto.**