

QUETIAPINA COMO TERAPIA ADJUNTA EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO
MAIOR ASSOCIADO OU NÃO À INSÔNIA



Eurofarma
Ampliando horizontes.

QUETIAPINA COMO TERAPIA ADJUNTA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR ASSOCIADO OU NÃO À INSÔNIA

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença psiquiátrica frequente associada a elevado grau de incapacidade, com impactos negativos sobre os indivíduos, seus familiares e a sociedade¹.

Infelizmente, o tratamento do TDM ainda não é completamente satisfatório, já que aproximadamente metade dos pacientes não responde adequadamente aos antidepressivos. Tal dado inclui aqueles que fazem uso de inibidores da recaptação de serotonina [ISRS], inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina [IRNS], antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino oxidase. Uma porcentagem ainda menor dos pacientes atinge o objetivo da remissão sintomática (30-50%)¹. Aqueles que não atingem a remissão da doença têm pior prognóstico, porém essa resposta insuficiente é potencialmente modificável¹.

» QUETIAPINA NO TRATAMENTO ADJUNTO DO TDM

Pequenos estudos randomizados iniciais demonstraram os benefícios da quetiapina como terapia adjunta no tratamento do TDM¹. Com isso, foram realizados dois grandes estudos randomizados, duplos-cegos, controlados com placebo e com 6-8 semanas de duração para confirmar esses achados^{2,3}. Foram incluídos pacientes com TDM sem resposta adequada após pelo menos seis semanas de tratamento com antidepressivos. O desfecho primário foi a pontuação na escala de Depressão de Montgomery Asberg (MADRS), sendo consideradas como resposta a redução $\geq 50\%$ da pontuação e, como remissão, uma pontuação final ≤ 8 ^{2,3}.

No estudo de El-Khalili e col., foram incluídos 446 pacientes, sendo observada melhora significativa da pontuação total da escala MADRS ao final de seis semanas no grupo "quetiapina 300 mg/dia", em comparação ao grupo "placebo" (-14,7 vs. -11,7; $p < 0,01$), sendo a melhora observada desde a primeira semana de tratamento². Uma maior proporção dos pacientes atingiu resposta (58,9% vs. 46,2%; $p < 0,05$) e remissão (42,5% vs. 24,5%; $p < 0,01$) no grupo "quetiapina". A quetiapina ainda se associou com as melhoras da tensão, do sono, dos pensamentos pessimistas e dos pensamentos suicidas².

No estudo de Bauer e col., foram randomizados 493 pacientes. Houve melhora significativamente maior da pontuação MADRS nos grupos "quetiapina 150 mg/dia" (-15,26) e "300 mg/dia" (-14,94) do que no grupo "placebo" (-12,21; $p < 0,01$ para ambas as doses). A superioridade da quetiapina, em comparação ao placebo, foi observada desde a primeira semana de tratamento ($p < 0,001$)³.

Um estudo multicêntrico e randomizado avaliou o uso da quetiapina como terapia adjunta do TDM em 338 idosos. A quetiapina promove redução significativa da pontuação MADRS em comparação ao placebo desde a primeira semana de tratamento ($p < 0,01$), sendo o efeito mantido durante todo o período de seguimento ($p < 0,01$)⁴. Ainda, maior proporção de pacientes atingiu resposta e remissão no grupo "quetiapina", além do fármaco ter promovido melhora mais acentuada da qualidade do sono do que o placebo⁴.

» QUETIAPINA NAS MELHORAS DO TDM E DO SONO

Estima-se que 90% dos pacientes com TDM tenham queixas relacionadas à qualidade do sono, incluindo insônia inicial e dificuldade para a manutenção do sono. É sabido que a presença de tais distúrbios pode afetar a evolução clínica do TDM^{5,6}. Por outro lado, sabe-se que a insônia aumenta o risco de transtornos psiquiátricos, principalmente de TDM^{7,8}. Frequentemente, a insônia precede o TDM e o tratamento específico da insônia nos pacientes com TDM se associa à melhora dos sintomas depressivos⁹.

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que a associação entre a insônia e o TDM é bidirecional, ou seja, a insônia promove o surgimento de sintomas depressivos, enquanto que o TDM aumenta o risco de insônia⁷. Ainda, as eficácias clínicas dos antidepressivos e da terapia cognitivo-comportamental no TDM não se associa a efeitos diretos benéficos sobre a insônia, podendo esta se tornar crônica mesmo com a resolução dos sintomas depressivos. Dessa forma, a insônia e o TDM podem ser consideradas condições concomitantes, com evoluções clínicas diferentes e, muitas vezes, necessitando de tratamentos específicos⁷.

Um estudo com quase 700 pacientes mostrou que os que tinham TDM e insônia apresentam maior número de episódios depressivos ao longo da vida, em comparação com aqueles sem insônia ($p < 0,05$). Eles também exibem quadros de maior gravidade do TDM ($p < 0,05$), mesmo quando retirados itens relacionados à insônia das escalas de avaliação, além de maiores taxas de tentativas de suicídio ($p < 0,05$)⁶.

Considerando essa associação entre TDM e insônia, a quetiapina torna-se um fármaco interessante para o tratamento desses pacientes, já que ela tem ação comprovada, como terapia adjunta aos antidepressivos, na melhora do TDM refratário¹⁻³, além apresentar propriedades sedativas por antagonismo dos receptores histaminérgicos^{10,11}, promovendo melhora da insônia em diversos estudos clínicos¹².

Um estudo que avaliou pacientes internados por TDM e em uso de antidepressivo (venlafaxina ou escitalopram) mostrou que, após quatro semanas de tratamento adjunto com quetiapina, houve melhoras do quadro depressivo (redução da pontuação da escala de Depressão de Hamilton [HAMD] de $20,2 \pm 6,9$ para $9,4 \pm 4,8$; $p < 0,001$), do sono (redução da pontuação do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh [PSQI] de $8,8 \pm 2,8$ para $5,2 \pm 1,8$; $p < 0,001$), e da sonolência diurna¹³.

Um estudo prospectivo avaliou o uso da quetiapina como terapia adjunta em pacientes com TDM refratário.

Após 20 semanas de tratamento, a quetiapina se associou à melhora significativa ($p < 0,001$) da depressão, avaliada pela escala HAMD, assim como à redução da pontuação dos itens relacionados à insônia dessa mesma escala ($p < 0,001$)¹⁴. Os efeitos benéficos significativos da terapia adjunta sobre os sintomas depressivos foram observados desde a quarta semana de tratamento, enquanto a melhora significativa do sono já foi observada desde a segunda semana¹⁴.

Uma análise conjunta de quatro estudos controlados com aproximadamente 1.800 pacientes avaliou o uso da quetiapina por 6-8 semanas como tratamento adjunto no TDM, utilizando a Escala de Depressão de MADRS como desfecho primário. Já os itens relacionados ao sono das escalas MADRS e HAMD, além da escala PSQI, foram utilizados como desfecho secundário¹⁵. No grupo “quetiapina” houve melhora da pontuação MADRS desde a primeira semana ($p < 0,001$) e em todas as semanas seguintes do estudo, em comparação ao placebo, nos pacientes que tinham comprometimento importante do sono¹⁵. Na análise dos desfechos secundários, observou-se que, em quadros de TDM, houve melhoras das insônias inicial, média e terminal, além de melhora da pontuação na PSQI. Os autores concluíram que a quetiapina conteve a insônia, um sintoma importante do TDM¹⁵.

CONCLUSÃO

A quetiapina é um fármaco com propriedades antidepressivas e sedativas que se mostrou eficaz na melhora do TDM, como terapia adjunta aos fármacos antidepressivos, e na melhora da insônia. Diversos estudos demonstraram que a quetiapina se associa à melhora concomitante dos sintomas depressivos e da qualidade do sono nos pacientes com TDM e insônia.

Referências:

1. Weisler R, McIntyre RS, Bauer M. Extended-release quetiapine fumarate in the treatment of patients with major depressive disorder: adjunct therapy. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(11):1183-200.
2. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(7):917-32.
3. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):540-9.
4. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, et al. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(8):769-84.
5. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1254-69.
6. Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Prevalence and clinical correlates of co-occurring insomnia and hypersomnia symptoms in depression. *J Affect Disord*. 2014;167:93-7.
7. Staner L. Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):35-46.
8. Cunningham D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust*. 2013;199(8):S36-40.
9. Ellis JG, Perlis ML, Bastien CH, Gardani M, Espie CA. The natural history of insomnia: acute insomnia and first-onset depression. *Sleep*. 2014;37(1):97-106.
10. Dando TM, Keating GM. Quetiapine: a review of its use in acute mania and depression associated with bipolar disorder. *Drugs*. 2005;65(17):2533-51.
11. Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr*. 2008;13:1027-38.
12. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(5):394-402.
13. Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2007;22:1-9.
14. Sagud M, Mihaljević-Peleš A, Mück-Šeler D, Jakovljević M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology*. 2006;187:511-4.
15. Trivedi MH, Bandelow B, Demyttenaere K, Papakostas GI, Szamosi J, Earley W, et al. Evaluation of the effects of extended release quetiapine fumarate monotherapy on sleep disturbance in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of four randomized acute studies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(8):1733-44.