

EFETIVIDADE DE ARIPIPRAZOL NA ESQUIZOFRENIA

Zy⁺us
Nikkho
Dedicada à *Vida*

MAIOR EFICÁCIA DO ARIPIPRAZOL EM COMPARAÇÃO A OUTROS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

Os antipsicóticos atípicos apresentam diversas vantagens em comparação aos neurolépticos tradicionais, como maior capacidade para melhorar os sintomas negativos da esquizofrenia e menor incidência de efeitos adversos. No entanto, seu uso clínico é limitado pelo risco de aumentar os fatores de risco cardiovascular, como obesidade, diabetes mellitus e dislipidemia. Resultados do estudo STAR demonstram que o aripiprazol apresenta melhor tolerabilidade, menor interferência no perfil lipídico e melhor qualidade de vida e função sexual em comparação ao tratamento padrão com olanzapina, quetiapina ou risperidona.

O desenvolvimento dos antipsicóticos atípicos foi um avanço importante no tratamento da esquizofrenia. Os neurolépticos convencionais são eficazes no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia, porém, eles podem causar diversos efeitos adversos, como a síndrome extrapiramidal, o que diminui sua utilidade clínica¹. Os antipsicóticos atípicos exercem efeito terapêutico pela interação com receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, e são caracterizados por produzirem menos efeitos adversos motores e serem eficazes nos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. No entanto, diversos fármacos deste grupo, especialmente a clozapina e a olanzapina, estão associados a ganho de peso corporal, risco de diabetes mellitus e aumento dos lípidos, fatores que aumentam o risco de morbimortalidade cardiovascular e que afetam negativamente a aderência terapêutica^{1,2}. O aripiprazol é um novo antipsicótico atípico com perfil farmacodinâmico diferente dos outros fármacos deste grupo. Sua eficácia na esquizofrenia é decorrente da combinação de agonismo parcial (agonismo/antagonismo) sobre os receptores dopaminérgico D₂ e serotoninérgico 5-HT_{1A} e bloqueio do receptor 5-HT_{2A}¹. Esses mecanismos de ação do aripiprazol resultam em um perfil de segurança e tolerabilidade favorável, caracterizado por baixa incidência de sintomas parkinsonianos, ausência de aumento da prolactina, ausência de efeitos adversos adrenérgicos e anticolinérgicos e ausência de ganho de peso corporal¹.

DIVERSOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS ESTÃO ASSOCIADOS A GANHO DE PESO CORPORAL, RISCO DE DIABETES MELLITUS E AUMENTO DOS LÍPIDES, FATORES QUE AUMENTAM A MORBIMORTALIDADE CARDIOVASCULAR E QUE AFETAM NEGATIVAMENTE A ADERÊNCIA TERAPÊUTICA.

Aripiprazol no tratamento da esquizofrenia: resultados do estudo STAR

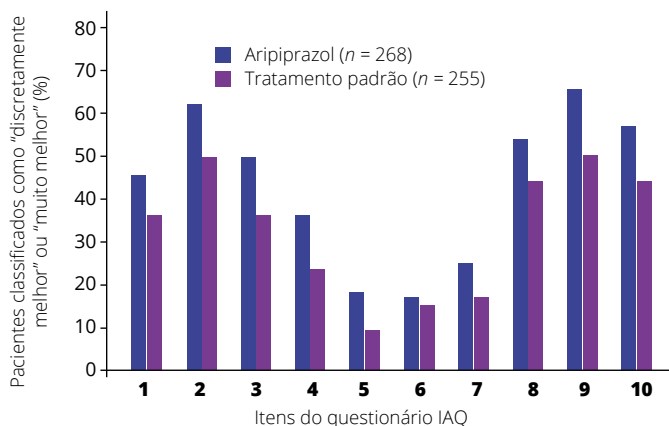
A eficácia e a segurança do aripiprazol no tratamento da esquizofrenia, em comparação aos outros antipsicóticos atípicos, foi avaliada no estudo multicêntrico, randomizado, aberto e observacional STAR (*Schizophrenia Trial of Aripiprazole*)³. Este estudo incluiu 593 pacientes com esquizofrenia com idade entre 18 e 65 anos e necessidade de alteração da medicação antipsicótica devido à falta de tolerabilidade ou eficácia. Os pacientes foram randomizados para tratamento durante 26 semanas com aripiprazol 10-30 mg/dia ou terapia padrão com olanzapina 5-20 mg/dia, quetiapina 100-800 mg/dia ou risperidona 2-16 mg/dia. O desfecho final de eficácia foi a melhora na pontuação total do Questionário de avaliação do Investigador (IAQ, *Investigator Assessment Questionnaire*), um marcador clínico que considera tanto o alívio como

a piora de 10 sintomas-chave associados à esquizofrenia e aos efeitos secundários do tratamento antipsicótico. Os desfechos secundários de eficácia se caracterizaram pela pontuação na Escala de Impressão Clínica Global – Melhora Global (CGI-I; *Clinical Global Impressions - Global Improvement*). O impacto do tratamento com aripiprazol ou da terapia padrão sobre a qualidade de vida foi avaliado pelo Questionário de Preferências de Medicação (POM; *Preference of Medicine*) e pela Escala de Qualidade de Vida (QLS; *Quality of Life Scale*). Os efeitos da terapia antipsicótica sobre a função sexual dos pacientes foi avaliada pela Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX; *Arizona Sexual Experience Scale*). Durante o estudo, foram registrados os eventos adversos emergentes com o tratamento, as alterações do peso corporal, a glicemia, o nível de prolactina e o perfil lipídico³.

Eficácia do aripiprazol no tratamento da esquizofrenia

O tratamento com aripiprazol foi mais eficaz do que a terapia padrão com os outros antipsicóticos atípicos, já que a pontuação total IAQ foi significativamente menor no grupo aripiprazol do que no grupo terapia padrão nas 26 semanas do estudo³. Os pacientes consideraram que o aripiprazol foi discretamente superior à terapia prévia em diferentes itens do questionário (**Figura 1**).

FIGURA 1. EFEITOS DO TRATAMENTO COM ARIPIPRAZOL OU TERAPIA PADRÃO SOBRE OS DIFERENTES ITENS DO QUESTIONÁRIO IAQ



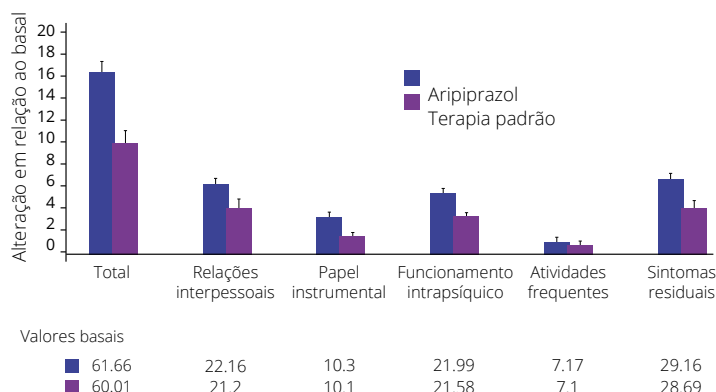
1 Sintomas positivos - **2** Sintomas negativos - **3** Sonolência - **4** Ganho de peso corporal - **5** Elevação de prolactina - **6** Acatísia - **7** Sintomas extrapiramidais (diferentes de acatísia) - **8** Função cognitiva - **9** Energia - **10** Estado do humor

Adaptado de Kerwin e cols, *Eur Psychiatry* 2007³

O PERFIL DE TOLERABILIDADE ADEQUADO DO ARIPIPRAZOL É CARACTERIZADO PELA BAIXA INCIDÊNCIA DE SINTOMAS PARKINSONIANOS, AUSÊNCIA DE ELEVÇÃO DA PROLACTINA, AUSÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS ADRENÉRGICOS OU ANTICOLINÉRGICOS E AUSÊNCIA DE GANHO DE PESO CORPORAL.

O estudo STAR ainda demonstrou que os pacientes que substituíram a terapia antipsicótica pelo aripiprazol apresentaram melhora da qualidade de vida, em comparação aos pacientes que receberam outros antipsicóticos atípicos⁴. Os resultados do questionário POM revelaram que uma maior proporção de pacientes do grupo de aripiprazol considerou a medicação muito melhor do que o tratamento utilizado previamente ao estudo (aripiprazol 59%, terapia padrão 35%; $p < 0,001$). O uso do aripiprazol durante 26 semanas também esteve associado à maior redução na pontuação total do questionário QLS e na pontuação de suas diferentes categorias, entre elas, de relações interpessoais, papel instrumental, funcionamento intrapsíquico e uso de objetos comuns e atividades cotidianas (**Figura 2**)⁴.

FIGURA 2. EFEITOS DO TRATAMENTO COM ARIPIPRAZOL OU TERAPIA PADRÃO SOBRE AS DIFERENTES CATEGORIAS DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA QLS



Adaptado de Taylor D e cols. *Eur Psychiatry* 2008⁴

Efeitos do aripiprazol sobre os fatores de risco cardiovascular em pacientes com esquizofrenia

Outra vantagem do aripiprazol, em comparação aos outros antipsicóticos atípicos, demonstrada no estudo STAR, é seu efeito sobre o peso corporal⁵. Após 26 semanas de tratamento, o aripiprazol esteve associado à perda média de 1,66 kg de peso, enquanto que a terapia com os outros antipsicóticos esteve associada a um aumento de 2,08% do peso. Uma maior porcentagem de pacientes em tratamento com olanzapina, risperidona ou quetiapina apresentou ganho de peso significativo, em comparação ao grupo aripiprazol (**Tabela 1**)⁵. Inclusive, a substituição do tratamento por aripiprazol esteve associada à perda ponderal clinicamente relevante (redução do peso corporal $\geq 5\%$ em relação ao basal) em 26,5% dos pacientes (**Tabela 1**)⁵.

TABELA 1. ALTERAÇÕES CLINICAMENTE SIGNIFICATIVAS DO PESO CORPORAL EM PACIENTES ESQUIZOFRÊNICOS QUE RECEBERAM TRATAMENTO COM ARIPIPRAZOL OU TERAPIA PADRÃO

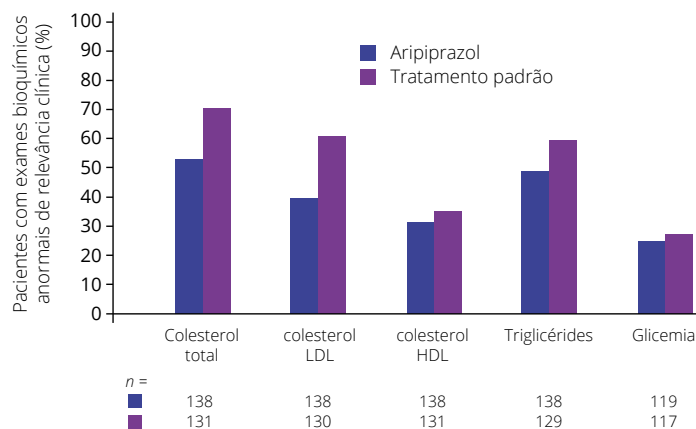
Grupo	Alteração do peso corporal em relação ao basal (%)		
	$\geq 5\%$ de perda	$< 5\%$ de mudança	$\geq 5\%$ de ganho
Aripiprazol	26.5	61.7	11.7
Terapia padrão	10.9	61.2	27.9

$P < 0,001$ - Adaptado de Kolotkin e cols., *Eur Psychiatry* 2008 5

A SUBSTITUIÇÃO DO TRATAMENTO POR ARIPIPRAZOL ESTEVE ASSOCIADA À PERDA PONDERAL CLINICAMENTE RELEVANTE (REDUÇÃO DO PESO CORPORAL 5% EM RELAÇÃO AO BASAL) EM 26,5% DOS PACIENTES.

O estudo STAR também confirmou o perfil metabólico favorável do aripiprazol em comparação aos outros antipsicóticos atípicos, já que o tratamento com aripiprazol 15-30 mg/dia esteve associado à menor porcentagem de pacientes com aumento do colesterol total, do colesterol LDL e dos triglicérides (**Figura 3**)³.

FIGURA 3. PORCENTAGEM DE PACIENTES TRATADOS COM ARIPIPRAZOL OU TERAPIA PADRÃO COM PARÂMETROS BIOQUÍMICOS POTENCIALMENTE ANORMAIS

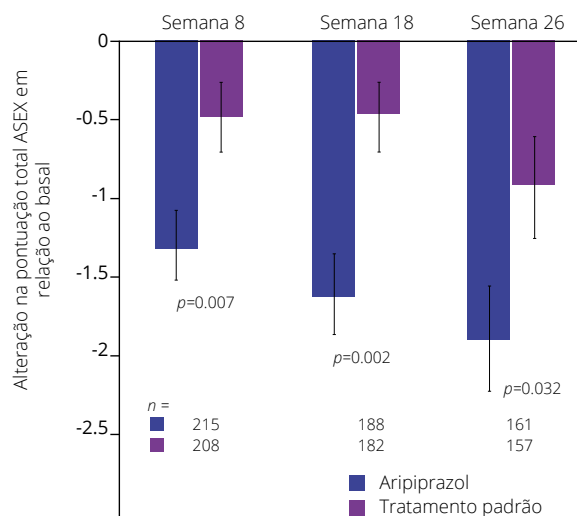


Adaptado de Kerwin e cols., *Eur Psychiatry* 2007³

Efeitos do aripiprazol sobre a prolactinemia e a função sexual dos pacientes com esquizofrenia

Considerando que um dos efeitos adversos clássicos dos antipsicóticos é a hiperprolactinemia, que causa distúrbios sexuais como disfunção erétil, dificuldade no orgasmo, amenorreia e ginecomastia, os autores do estudo STAR avaliaram os possíveis benefícios da substituição da terapia antipsicótica pelo aripiprazol ou outros antipsicóticos atípicos sobre a função sexual⁶. Em comparação aos outros antipsicóticos, o aripiprazol promoveu maior redução dos níveis séricos de prolactina desde a semana 4 até o final do estudo. Este efeito se refletiu em melhora mais acentuada da função sexual, em comparação ao basal, em avaliação pela escala ASEX (**Figura 4**)⁶.

FIGURA 4 ALTERAÇÕES NA PONTUAÇÃO ASEX EM PACIENTES TRATADOS COM ARIPIPRAZOL OU TERAPIA PADRÃO



Adaptado de Hanssens e cols., *BMC Psychiatry* 2008⁶

Conclusões

O aripiprazol é um antipsicótico efetivo, que apresenta diversos benefícios em relação aos outros antipsicóticos atípicos:

- Maior eficácia na redução dos sintomas da esquizofrenia
- Melhora da qualidade de vida
- Melhora da função sexual
- Redução do peso corporal em maior porcentagem de pacientes
- Menor interferência no perfil lipídico.

Referências:

1. Pae CU. A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8:373-386.
2. Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW y cols. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-1370.
3. Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki CM, Lublin H, Pans M y cols. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry* 2007;22:433-443.
4. Taylor D, Hanssens L, Loze JY, Pans M, L'Italien G, Marcus RN. Preference of medicine and patient-reported quality of life in community-treated schizophrenic patients receiving aripiprazole vs standard of care: results from the STAR study. *Eur Psychiatry* 2008;23:336-343.
5. Kolotkin RL, Corey-Lisle PK, Crosby RD, Kan HJ, McQuade RD. Changes in weight and weight-related quality of life in a multicentre, randomized trial of aripiprazole versus standard of care. *Eur Psychiatry* 2008;23:561-566.
6. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY, Marcus RN, Pans M, Kerselaers W. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC Psychiatry* 2008;8:95.