

RESULTADOS DE 100 SEMANAS DE SEGUIMENTO
ELEVADA EFICÁCIA E SEGURANÇA
DO ARIPIPRAZOL NO
TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO
DO TRANSTORNO BIPOLAR

Zy⁺us
Nikkho
Dedicada à *Vida*

ELEVADA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO ARIPIPRAZOL NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR

A terapia com antipsicóticos atípicos é indicada no tratamento agudo e de manutenção do transtorno bipolar – mania ou misto. Resultados de estudo clínico com duração de 2 anos estabeleceram que a administração oral de 15-30 mg/dia de aripiprazol diminui a taxa de recidiva de episódios de mania em pacientes com transtorno bipolar, com perfil adequado de tolerabilidade, caracterizado por baixa predisposição a causar sintomas extrapiramidais, mínimo ganho de peso corporal e efeito neutro sobre parâmetros metabólicos.

O transtorno bipolar é uma das principais causas de incapacidade, com prevalência de 1-1,5%¹. Os pacientes com transtorno bipolar apresentam dificuldades em quase todos os aspectos da vida diária, incluindo aspectos profissionais, sociais e familiares. O risco de suicídio dos pacientes bipolares é várias vezes superior ao da população geral¹. O transtorno bipolar ainda implica em enorme gasto social; nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos associados ao transtorno bipolar é de aproximadamente 45 bilhões de dólares¹.

Antipsicóticos atípicos no transtorno bipolar

O TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR EVOLUIU COM A INTRODUÇÃO DOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO. EMBORA A MAIORIA DAS DIRETRIZES RECOMENDEM LÍTIO OU ÁCIDO VALPROICO COMO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA NO TRANSTORNO BIPOLAR, AS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS CORROBORAM O USO DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO¹.

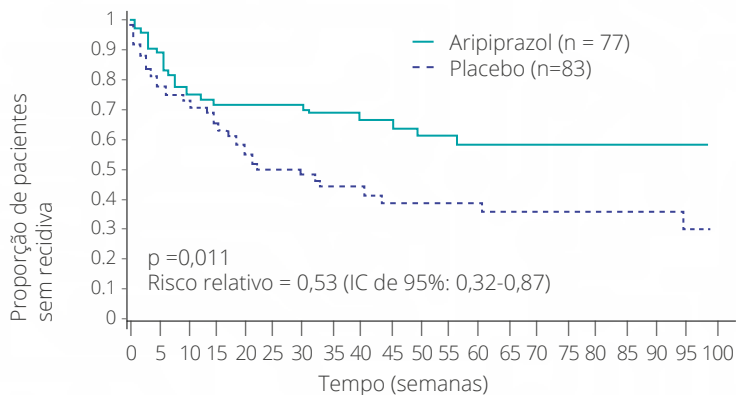
Entre os diferentes antipsicóticos atípicos aprovados para o tratamento agudo e de manutenção do transtorno bipolar, destaca-se aripiprazol¹. Diferente dos outros fármacos deste grupo, o aripiprazol é um agonista parcial dos receptores dopaminérgicos D2 e D3, e do receptor serotoninérgico 5-HT1A. Por esta ação, o aripiprazol é capaz de diminuir a transmissão dopaminérgica nos casos em que há excesso de liberação desse neurotransmissor (por exemplo, na mania bipolar) e de aumentar a atividade em situações de déficit de dopamina¹. O aripiprazol não se fixa a receptores muscarínicos e apresenta afinidade baixa a moderada pelos receptores alfa-1-adrenérgicos e pelos receptores histamínicos H1.

O aripiprazol tem baixa propensão a causar sedação, hipotensão ortostática, piora da função cognitiva e efeitos metabólicos adversos em comparação com outros antipsicóticos de segunda geração.

Este perfil farmacodinâmico explica a menor propensão a causar sedação, hipotensão ortostática, piora da função cognitiva ou efeitos adversos metabólicos em comparação a outros antipsicóticos de segunda geração¹.

Diversos estudos demonstraram a eficácia e a segurança do aripiprazol no tratamento agudo do transtorno bipolar, estabelecendo que esse antipsicótico atípico de última geração diminui os sintomas afetivos dos pacientes com episódio de mania ou mistos, com ou sem manifestações psicóticas¹.

FIGURA 1. TEMPO ATÉ A RECIDIVA DE UM EPISÓDIO AFETIVO EM PACIENTES BIPOLARES TRATADOS COM ARIPIPRAZOL OU PLACEBO.



Adaptado de Keck e cols, *J Clin Psychiatry* 2007²

Aripiprazol na terapia de manutenção do transtorno bipolar I

O aripiprazol é altamente eficaz na prevenção da recidiva de episódios de mania durante o tratamento de manutenção do transtorno bipolar I². Sua eficácia e segurança em longo prazo foram comparadas com o placebo em um estudo randomizado e duplo-cego, que incluiu 161 pacientes com transtorno bipolar I (pelos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais; DSM-IV). Após um período de estabilização com tratamento aberto com aripiprazol 15 mg/dia ou 30 mg/dia, os pacientes foram randomizados para tratamento de manutenção com aripiprazol ou placebo durante um período de 26 semanas. Os indivíduos que concluíram a fase de manutenção inicial sem recidivas foram incluídos em um período de extensão de 74 semanas com o mesmo tratamento para o qual foram randomizados, até completar um total de 100 semanas de seguimento.

O desfecho final primário do estudo foi o tempo até a recidiva de um episódio afetivo, seja mania, depressão ou misto. Os autores também avaliaram o impacto do tratamento de manutenção com aripiprazol sobre diferentes marcadores de eficácia, como a pontuação na Escala de Young para Avaliação da Mania (YMRS; Young Mania Rating Scale), na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) e na escala de Impressão Clínica Global para o Transtorno Bipolar (CGI-BP; Clinical Global Impressions – Bipolar Version). A segurança em longo prazo do aripiprazol foi avaliada pelo registro de eventos adversos emergentes com o tratamento e alterações do peso corporal, da glicemia e do perfil lipídico.

Eficácia em longo prazo do aripiprazol em pacientes bipolares

A administração em longo prazo de aripiprazol se mostrou altamente eficaz no tratamento de manutenção dos pacientes bipolares, já que o grupo tratado com esse antipsicótico apresentou tempo significativamente maior até a recidiva do que o grupo de placebo (Figura 1).

Assim, o tratamento ativo com aripiprazol diminuiu a taxa de recidiva de episódios de mania, sem afetar o número de recidivas de depressão ou mistas (Figura 2).

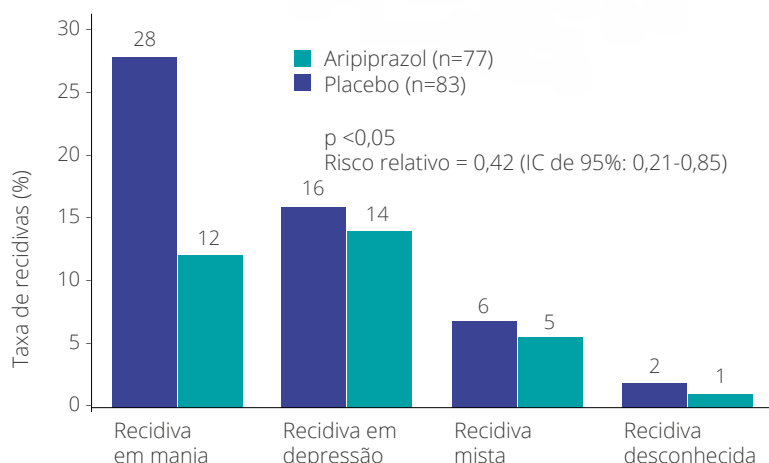
A eficácia do aripiprazol também foi comprovada na análise dos desfechos finais secundários: o aripiprazol diminuiu, de forma mais acentuada do que o placebo, a pontuação nas escalas YMRS e CGI-BP. A porcentagem de pacientes que abandonaram o tratamento com aripiprazol por falta de eficácia foi significativamente menor do que no grupo de placebo (Figura 3).

O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO COM ARIPIPRAZOL DIMINUIU A TAXA DE RECIDIVA DE EPISÓDIOS DE MANIA, SEM AFETAR O NÚMERO DE RECIDIVAS DE DEPRESSÃO OU MISTAS

Adicionalmente, este estudo demonstrou que o aripiprazol tem perfil adequado de tolerabilidade em longo prazo, com poucos efeitos adversos metabólicos. Embora tenha se registrado eventos adversos em uma proporção semelhante de pacientes tratados com aripiprazol (78%) ou placebo (72%), o grupo de aripiprazol apresentou menor incidência de eventos adversos graves do que o grupo de placebo (12% vs. 23%). Inclusive, uma maior porcentagem de pacientes randomizados para placebo abandonou o tratamento por eventos adversos (Figura 3).

A incidência de sintomas extrapiramidais foi discretamente maior no grupo de aripiprazol (22%) do que no grupo de placebo (15%). Porém, a maioria dos pacientes apresentou resolução dos sintomas antes de finalizar o estudo.

FIGURA 2. TAXA DE RECIDIVA DE EPISÓDIOS AFETIVOS EM PACIENTES BIPOLARES TRATADOS COM ARIPIPRAZOL OU PLACEBO

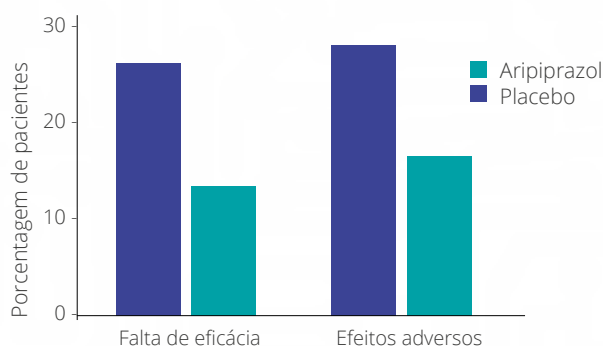


Adaptado de Keck e cols, *J Clin Psychiatry* 2007²

Outro aspecto destacável da segurança em longo prazo do aripiprazol é seu baixo impacto sobre o

peso corporal e seu efeito neutro sobre os marcadores bioquímicos. O aripiprazol não causou alteração do peso corporal ($+0,4 \pm 0,8$ kg) em comparação ao placebo ($-1,9 \pm 0,8$ kg) ou dos níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicérides ou glicemia. A porcentagem de pacientes com perfil lipídico ou glicemia anormais foi semelhante nos grupos de aripiprazol e placebo (Tabela 1).

FIGURA 3. TAXA DE ABANDONO DO TRATAMENTO POR FALTA DE EFICÁCIA OU EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES BIPOLARES EM TRATAMENTO COM ARIPIPRAZOL OU PLACEBO.



Adaptado de Keck e cols, *J Clin Psychiatry* 2007²

O TRATAMENTO EM LONGO PRAZO COM ARIPIPRAZOL NÃO CAUSOU ALTERAÇÃO DO PESO OU DOS NÍVEIS DE COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL LDL, COLESTEROL HDL, TRIGLICÉRIDES OU GLICEMIA, EM COMPARAÇÃO AO PLACEBO

TABELA 1. INCIDÊNCIA DE NÍVEIS ANORMAIS DE LÍPIDES E GLICEMIA EM PACIENTES TRATADOS COM ARIPIPRAZOL OU PLACEBO.

Parâmetro laboratorial	Placebo (n = 71)	Aripiprazol (n = 73)	Valor p
Colesterol total	8.2	10.8	No significativo
Colesterol LDL	8.4	9.6	No significativo
Colesterol HDL	23.9	27.4	No significativo
Triglicérides	14.1	17.8	No significativo
Glicemia	16.4	20.3	No significativo

Adaptado de Keck e cols, *J Clin Psychiatry* 2007²

CONCLUSÕES

O estudo de Keck e cols., que foi o estudo clínico com maior tempo de seguimento que avaliou a eficácia e segurança de antipsicóticos no transtorno bipolar tipo I, estabeleceu que o aripiprazol é uma opção terapêutica de primeira linha no tratamento de manutenção do transtorno bipolar, pois previne a recidiva da doença em pacientes estabilizados inicialmente com este antipsicótico de última geração. Além disso, o aripiprazol tem perfil de tolerabilidade adequado, caracterizado por baixa predisposição a causar sintomas extrapiramidais, pouco ganho de peso corporal e efeito neutro sobre os parâmetros metabólicos. Assim, o aripiprazol é um fármaco especialmente útil em pacientes com transtorno bipolar associado a distúrbios metabólicos, como sobrepeso, obesidade, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia¹.

Referências:

1. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. *Diabetes Care* 2004; 27(2):596-601.
2. Swainston T, Perry C. Aripiprazol: A review of its use in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Drugs* 2004;64(15):1715-1736.
3. Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki C, Lublin H, Pans M, Hanssens L, L'Italien G, McQuade R, Beuzen JN. 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; Jun 5.
4. Hanssens L, L'Italien G, Marcus R, McQuade R, Carson W, Beuzen J-N. Sexual dysfunction in a naturalistic, open-label study of aripiprazole and standard of care of community-treated patients with schizophrenia (The STAR Trial). Presented at: American Psychiatric Association 159th Annual Meeting; May 20-25, 2006; Toronto, Canada. Poster NR361.
5. Spurling R, Lamberti S, Olsen D, Tu X, Tang W. Changes in metabolic parameters with switching to Aripiprazol from another second-generation antipsychotic: A retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 2007;68:406-409.