

Eficacia antidepressiva de la quetiapina



Ian Francisco Soriano, «Icaro. Dédalos», óleo sobre tela, 2010.

“La utilidad de la quetiapina en pacientes con trastornos afectivos fue demostrada en muchos estudios clínicos, aleatorizados y a doble ciego. Por ese motivo, la quetiapina es, en la actualidad, una de las drogas utilizadas con mayor frecuencia en pacientes con trastornos bipolar y unipolar.”

Expertos invitados

Eficacia antidepressiva de la quetiapina

Chiara Rovera, Chiara Di Pace y col. Milán, Italia. Pág. 4

Distúrbios metabólicos no tratamento dos transtornos psiquiátricos

Leonardo Lessa Telles y Adriano Azevedo Maury y col. Río de Janeiro, Brasil. Pág. 11

Novedades seleccionadas

Ensaio clínico de grande escala da prática clínica em pacientes com depressão: estudo STAR*D

Psychiatric Services. Pág. 17

O outro lado da depressão. Afeto positivo reduzido. Papel das catecolaminas na causa e cura

Journal of Psychopharmacology. Pág. 19

Tratamento do transtorno depressivo maior

Journal of Affective Disorders. Pág. 21

A eficácia do tratamento breve com levofloxacino

Drugs. Pág. 23

A risperidona melhora a qualidade sono e a evolução dos pacientes com doença de Alzheimer

Pharmacology. Pág. 25

Comparação da eficácia entre pregabalina e benzodiazepínicos no tratamento de sintomas psiquiátricos e somáticos em transtorno de ansiedade generalizada

International Journal of Neuropsychopharmacology. Pág. 27

Eventos recomendados. Pág. 29

Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 5, Número 4 - Julio 2017

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Farmacología Clínica
Suplemento de Salud(i)Ciencia

indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch),
Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,
Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC Art Data Bases:

Pág. 11 - Dante Horoiwa, «Vacuidad», detalle, acrílico sobre tela, 2015; pág. 13 - Joan Parramon Fornos, «Juego de círculos de colores», acrílico sobre tela, 2015;
pág. 15 - Ulises Breña Hevia, «La mejor carrera», óleo sobre tela, 2010; pág. 18 - Adolfo Vásquez Rocca, «El lento regreso del sujeto escindido», óleo sobre
tela, 2011; pág. 20 - Sheroky Guzmán Peláez, «Bacteria mutante...», detalle, óleo sobre tela, 2013; pág. 23 - Reinaldo Bares Valdés, «Durmiendo», acrílico
sobre tela, 2007; pág. 24 - Juan Moreno Chamizo, «Cuatro estudios para una Virgen ocre», acrílico sobre tela, 2014.

Eficacia antidepressiva de la quetiapina

Antidepressant efficacy of quetiapine

Chiara Rovera

Médica, Fondazione IRCCS, Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Chiara Di Pace, Médica, Fondazione IRCCS, Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Silvia Paletta, Médica, Fondazione IRCCS, Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Alessandra Reggiori, Médica, Fondazione IRCCS, Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Valentina Ciappolino, Médica, Fondazione IRCCS, Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Massimo Carlo Mauri, Médico, Fondazione IRCCS, Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Alfredo Carlo Altamura, Médico, Fondazione IRCCS, Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán, Italia

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Introducción

La quetiapina (QTP) es un antipsicótico atípico aprobado en 1997 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con trastorno bipolar (TBP) y episodios maníacos. Desde 2003, esta droga fue aprobada para el tratamiento de los episodios maníacos en adultos y adolescentes con TBP; en 2006, la FDA extendió el uso de QTP a los pacientes con episodios de depresión bipolar y, en 2008, a la terapia de mantenimiento de los individuos con TBP.^{1,2} En 2009, la QTP también comenzó a utilizarse como complemento del tratamiento de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), en combinación con los antidepressivos, sin autorización de la FDA.³ En la actualidad, el fármaco es empleado sin autorización oficial en pacientes con otras enfermedades mentales como el trastorno de ansiedad generalizada, la depresión unipolar, el síndrome confusional y los síntomas psicóticos relacionados con la demencia y el trastorno obsesivo compulsivo.⁴ En consecuencia, desde la comercialización de la QTP podemos observar su empleo progresivo en presencia de una cantidad elevada de trastornos psiquiátricos, no solamente en pacientes con aquellos cuadros para los cuales se obtuvo el consentimiento de la FDA. Por dichos motivos, en Europa, el *Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), luego del trabajo de la *European Medicines Agency* (EMA), completó la revisión sobre el uso de QTP y QTP de liberación prolongada (XR, *extended release*) y concluyó que el conocimiento sobre la prescripción de esta droga en la Unión Europea (UE) es muy diferente

de lo que implica la necesidad de contar con recomendaciones más específicas y unívocas. En particular, el CHMP confirma que la QTP y la QTP XR deberían usarse en pacientes con esquizofrenia y TBP, pero especifica que el empleo de este fármaco está permitido únicamente para el tratamiento de los episodios agudos y para la terapia de mantenimiento de los sujetos con esquizofrenia o con episodios maníacos y depresivos asociados con el TBP y para la prevención de recurrencias maníacas y depresivas frente al antecedente de respuesta a la QTP. El CHMP también recomendó que la QTP XR se utilice para el tratamiento de los pacientes con TDM sólo cuando la respuesta a los antidepressivos clásicos no fuera eficaz.

La QTP se encuentra disponible en dos formulaciones: liberación inmediata (LI) y XR, que difieren en términos de pico plasmático y efectos clínicos.⁵ Además, la formulación XR sería más cómoda para los pacientes gracias a su administración en una toma diaria, lo cual puede mejorar el cumplimiento. En particular, la QTP XR frecuentemente es utilizada para el tratamiento de los pacientes con episodios depresivos asociados con los trastornos bipolar y unipolar, aun en ausencia de aprobación por parte de la FDA para el tratamiento de los sujetos con TDM. La utilidad de la QTP en pacientes con trastornos afectivos fue demostrada en muchos estudios clínicos, aleatorizados y a doble ciego. Por ese motivo, la QTP es, en la actualidad, una de las drogas utilizadas con mayor frecuencia en pacientes con trastornos bipolar y unipolar.⁶

En la presente revisión, en primer lugar se analizaron las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la QTP; luego se tomó en consideración los fundamentos farmacológicos para el uso de QTP en pacientes con depresión unipolar y bipolar, y finalmente, se describieron los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) que mostraron los efectos de la QTP, tanto IR como XR, en individuos con episodios depresivos unipolares y bipolares.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en Pubmed de todos los ECA sobre el uso de QTP IR y XR en pacientes con episodios depresivos unipolares y bipolares, publicados hasta diciembre de 2015. Los artículos de interés potencial fueron identificados mediante el uso de los siguientes términos de búsqueda: "quetiapina", "que-

tiapina XR" y "estudio", combinados con los siguientes términos: "depresión", "trastorno afectivo" o "síntoma afectivo" o "trastorno del estado de ánimo", "unipolar" y "bipolar". Entre los artículos hallados fueron identificados y evaluados los ECA mediante la lectura del resumen y, de ser necesario, el texto completo, con el fin de seleccionar los trabajos relevantes para el presente análisis.

Farmacología de la QTP

Perfil farmacodinámico

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en la vía mesolímbica podría ser el mecanismo principal de acción antipsicótica de la QTP. Tanto este fármaco como la norquetiapina se unen con afinidad moderada a los receptores D1 y D2. Además, la QTP se disocia rápidamente de los receptores D2, lo cual explica la necesidad de administrar dosis elevadas para lograr su efecto antipsicótico.¹² Por otro lado, la droga presenta una capacidad baja de aumentar la concentración de dichos receptores, lo cual explica la incidencia baja de discinesias tardías asociada con el tratamiento prolongado. En las vías dopaminérgicas nigroestriatal y tuberoinfundibular, la serotonina actúa como modulador negativo mediante su acción sobre el receptor 5HT_{2A}. Tanto la QTP como la norquetiapina antagonizan fuertemente este receptor, lo cual facilita la liberación de dopamina en dichas vías y produce una incidencia baja de efectos adversos extrapiramidales e hiperprolactinemia.¹³ Muchos síntomas depresivos, como la anhedonia, el retraso psicomotor, el aislamiento social y la pérdida de motivación son consecuencia de la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF). Se cree que la norquetiapina, mediante el antagonismo 5HT_{2A} y 5HT_{2C}, facilita la liberación de dopamina en la CPF observada en pacientes con trastornos del estado de ánimo y síntomas depresivos.¹⁴ La recaptación de dopamina en la CPF es mediada por el transportador de noradrenalina, en tanto que la norquetiapina es un inhibidor potente de dicho transportador, lo cual agrega otro mecanismo a la eficacia antidepressiva de la droga madre.¹⁵ Tanto la QTP como la norquetiapina facilitan la transmisión serotoninérgica mediante el agonismo parcial de los receptores 5HT_{1A}, los cuales se asocian con efectos antidepressivos y ansiolíticos en los seres humanos. En particular, la norquetiapina tiene una afinidad elevada por los receptores 5HT_{1A}, similar a la bupiriona y a la gepirona. Mediante este mecanismo aumenta la neurotransmisión serotoninérgica a nivel de las neuronas del rafe en el tallo cerebral y modula la función de la serotonina en las regiones límbicas y corticales.¹⁶ La norquetiapina también activa los receptores 5HT_{1A} en el hipocampo, lo cual resulta en regeneración neuronal por el aumento de la liberación de factores tróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro.¹⁷ Asimismo, la norquetiapina tiene una afinidad elevada por los receptores 5HT₇, cuya asociación con la depresión y los trastornos del ritmo circadiano relacionados con el sueño fue documentada en forma experimental. En consecuencia, el antagonismo de los receptores 5HT₇ provocado por la norquetiapina contribuye a la acción antidepressiva de la quetiapina.¹⁸ La norquetiapina también presentó un perfil farmacológico diferente *in vitro* que coincide con un rango terapéutico amplio, lo cual puede contribuir al perfil clínico de la quetiapina. La QTP y la norquetiapina fueron evaluadas mediante estudios de fijación *in vitro* y ensayos funcionales de los blancos asociados con la acción antidepressiva y ansiolítica de las drogas en los cuales,

también, se compararon dichas actividades frente a una serie representativa de antipsicóticos y antidepressivos. La norquetiapina tuvo una actividad equivalente a la de los antidepressivos sobre el transportador de noradrenalina (NET), en tanto que la QTP fue inactiva. La norquetiapina fue activa en las pruebas de nado forzado y desesperanza aprendida realizadas en ratones y ratas, respectivamente. En estudios de ocupación de receptores *in vivo*, la norquetiapina presentó un nivel significativo de ocupación a nivel del NET al administrar dosis significativas desde el punto de vista conductual. Tanto la QTP como la norquetiapina fueron agonistas de los receptores 5HT_{1A}, en tanto que la actividad de tipo ansiolítica de la norquetiapina en ratas ante la aplicación de una prueba de respuesta al castigo fue bloqueada mediante el antagonismo 5HT_{1A}. La QTP y la norquetiapina presentan acciones farmacológicas múltiples *in vitro*. Además, los resultados obtenidos en estudios preclínicos permiten sugerir que la actividad a nivel del NET y los receptores 5HT_{1A} contribuye con los efectos antidepressivos y ansiolíticos en pacientes tratados con QTP.¹⁹ La norquetiapina tiene una actividad farmacológica diferente a la de la QTP y juega un papel fundamental en términos de eficacia antidepressiva.²⁰ En consecuencia, es importante destacar que la actividad antidepressiva de la QTP se encuentra mediada, al menos parcialmente, por el metabolito activo norquetiapina, el cual inhibe la recaptación de noradrenalina, es un agonista parcial de los receptores 5HT_{1A} y actúa como antagonista de los receptores alfa₂, 5HT_{2C} y 5HT₇ a nivel presináptico.²¹

Perfil farmacocinético

La QTP es un derivado de las dibenzodiazepinas, disponible en las formulaciones de LI y XR. Al ser administrada en una dosis única dentro de su rango terapéutico, la droga presenta una cinética lineal, con una vida media de eliminación de aproximadamente siete horas. Las formulaciones LI y XR se asocian con una biodisponibilidad similar, aunque el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima es de cinco horas para la formulación XR y de dos horas para la formulación LI. Además, la QTP XR se vincula con niveles plasmáticos más elevados y sostenidos durante periodos mayores, aunque es necesario administrar una dosis diaria para mantener la concentración terapéutica de la droga, a diferencia de la formulación IR, que debe ser administrada al menos dos veces por día.^{4,5} La QTP es metabolizada en el hígado, lo cual genera diferentes metabolitos, en tanto que sólo el 1% es excretado sin cambios en la orina. El metabolito más importante es la N-desalquilquetiapina, o norquetiapina. Esta última es producida por la acción de las isoenzimas CYP3A4 del sistema enzimático citocromo P450.⁶ Es improbable que existan variaciones del metabolismo de la QTP según el origen étnico o el genotipo, ya que no hay polimorfismos que afecten al CYP3A4. No obstante, podemos observar una interacción con algunos inductores (carbamazepina, fenitoína) a nivel de esta isoenzima, que aumenta la proporción de norquetiapina, o con inhibidores enzimáticos potentes (ketoconazol, itraconazol, eritromicina y fluvoxamina), que disminuyen su producción.^{7,8} En ancianos y pacientes que reciben drogas en forma concomitante, la variabilidad farmacocinética es mayor en el caso de la QTP que de la norquetiapina, cuyos niveles son más estables.⁹ El metabolismo es menor a nivel de la vía del CYP2D6 y resulta en la producción de 7-hidroxiquetiapina, la cual, se cree, no tiene actividad,¹⁰ y 7-hidroxisalquilquetiapina, la cual es farmacológica-

mente activa.¹¹ La QTP puede ser eficaz para el tratamiento de los pacientes con trastornos psicóticos, de ansiedad y del estado de ánimo. Según Mauri y colaboradores,⁴ las concentraciones plasmáticas de QTP no son suficientemente elevadas para explicar su acción a nivel de los receptores o sus efectos clínicos, lo cual sugiere que los metabolitos activos están implicados en sus propiedades farmacodinámicas. No obstante, las concentraciones plasmáticas de una droga a nivel del sistema nervioso central (SNC) no son predictivas de la actividad central debido a que muchos otros factores pueden influir sobre la acción en el blanco terapéutico, como la penetración de la barrera hematoencefálica, la acumulación en el SNC y la cinética de asociación/disociación de los receptores. Esta información permite indicar que la QTP es una droga psicoactiva multifuncional debido a su capacidad para modificar los sistemas de neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y noradrenérgica y que sus efectos estarían mediados tanto por las acciones de la QTP como de la norquetiapina.⁶

Depresión unipolar y bipolar

La QTP tiene una actividad clínica diferente en comparación con otros antipsicóticos atípicos, lo cual se asocia con su eficacia como monoterapia en pacientes con depresión bipolar, trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada.²² De hecho, los antipsicóticos típicos son efectivos para el tratamiento de los pacientes con manía, pero pueden generar síntomas depresivos. En consecuencia, su uso a largo plazo en individuos con TBP generalmente es desaconsejado. No obstante, en muchos estudios se sugirió que los antipsicóticos atípicos son eficaces para el tratamiento de todas las fases del TBP.²³ Diferentes estudios arrojaron datos que indicaron la eficacia de la QTP, el aripiprazol y la lurasidona durante las fases depresiva y de mantenimiento del TBP.²⁴ Dichos fármacos son eficaces para el tratamiento de todas las fases del TBP debido a su perfil de unión a receptores. Específicamente, la afinidad por los diferentes receptores serotoninérgicos tiene un papel fundamental en las características estabilizadoras del estado de ánimo de estas drogas. Al igual que el litio, la unión de los fármacos a los receptores serotoninérgicos induce cambios secundarios en las vías de transducción de señales intracelulares y en la actividad de los factores de crecimiento nervioso.^{25,26} Los estudios sobre el curso longitudinal del TBP mostraron que la duración de la depresión es mayor que la duración de la manía.⁹ La forma depresiva podría presentarse como un episodio depresivo mayor, tal vez con necesidad de internación, o como síntomas subclínicos crónicos combinados con diferentes cuadros como ansiedad, abuso de sustancias y trastornos de la alimentación. En consecuencia, es muy importante contar con tratamientos eficaces para la fase depresiva del TBP. En diferentes estudios se demostró que la monoterapia con QTP fue un tratamiento eficaz para los pacientes con depresión bipolar aguda.

La dosis recomendada para los sujetos con TBP con episodios depresivos es de 50 mg el día 1, 100 mg el día 2, 200 mg el día 3 y 300 mg el día 4. La dosis máxima recomendada es de 300 mg/día. En pacientes con un episodio depresivo mayor, la QTP es considerada un complemento del tratamiento antidepresivo. La dosis inicial es de 50 mg los días 1 y 2, y puede aumentarse hasta 150 mg los días 3 y 4, ya que la dosis diaria recomendada para el tratamiento complementario de los pacientes con TDM es de 150 a 300 mg/día.²¹

Información clínica

En la presente revisión evaluamos estudios clínicos aleatorizados y estudios abiertos publicados durante los últimos 13 años, con el fin de actualizar la información sobre el efecto antidepresivo de la QTP y de su metabolito teóricamente responsable de los efectos ansiolíticos y antidepresivos en pacientes con trastornos bipolar y unipolar. En nuestra revisión consideramos tanto la monoterapia como la terapia combinada con QTP únicamente en presencia de sintomatología depresiva (depresión unipolar y bipolar). Sajatovic y col.²⁷ realizaron un estudio con el objetivo de comparar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con QTP y risperidona en pacientes ambulatorios con psicosis y síntomas depresivos. En dicha investigación, de cuatro meses de duración, multicéntrica y abierta, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria, en una proporción 3:1, para recibir QTP o risperidona. Ambas drogas fueron administradas en dosis flexibles. En total, 554 pacientes fueron asignados al tratamiento con QTP, en tanto que 175 recibieron risperidona. Las dosis medias a las 16 semanas fueron de 318 mg para la QTP y de 4.4 mg para la risperidona. Si bien ambos fármacos produjeron mejorías del puntaje medio de la HAM-D, la QTP generó una mejoría superior que la risperidona en todos los pacientes ($p = 0.0015$). Dichos resultados permitirían sugerir que la QTP es útil para el enfoque de los síntomas depresivos en pacientes con psicosis.

Calabrese y col.²⁸ realizaron un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre el uso de QTP para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. La muestra estuvo integrada por 542 individuos ambulatorios con TBP tipo I ($n = 360$) o tipo II ($n = 182$) que presentaban un episodio depresivo mayor (DSM-IV), y fueron asignados en forma aleatoria para recibir ocho semanas de tratamiento con QTP (600 o 300 mg/día) o placebo. La QTP en dosis altas generó una mejoría estadísticamente significativa del puntaje total en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), en comparación con el placebo, desde la semana 1 en adelante. Las proporciones de pacientes que reunieron los criterios de respuesta en la evaluación final ante la administración de 600 y 300 mg/día de QTP fueron 58.2% y 57.6%, respectivamente, frente a 36.1% ante la administración de placebo. Las proporciones de pacientes que reunieron los criterios de remisión (puntaje en la MADRS menor o igual a 12) fueron 52.9% en los grupos tratados con 600 y 300 mg/día de QTP frente a 28.4% en el grupo placebo. La monoterapia con QTP resultó eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los individuos con depresión bipolar.

En 2006, Hirschfeld y col.²⁹ realizaron un estudio multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado, con dosis fijas y controlado con placebo para evaluar los efectos de la monoterapia con QTP sobre los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión bipolar. Un total de 542 sujetos ambulatorios fueron asignados en forma aleatoria para recibir tratamiento; 539 enfermos con TBP tipo I ($n = 358$) o tipo II ($n = 181$) que presentaban un episodio depresivo mayor (DSM-IV) recibieron ocho semanas de monoterapia con QTP (600 o 300 mg/día) o placebo. En la semana 8, el tratamiento con QTP 600 y 300 mg/día se asoció con mejorías significativas del puntaje total en la *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A), en comparación con el placebo ($p < 0.001$). La QTP mejoró significativamente el puntaje total en la HAM-A desde la semana 1. En sujetos con depresión bipolar tipo I, la QTP mejoró en forma significativa el puntaje total en la HAM-A, en comparación con el placebo ($p < 0.001$). Además, la QTP

mejoró significativamente los ítems correspondientes a la ansiedad y la tensión y las subescalas psíquica y somática de la HAM-A, el ítem de tensión interna de la MADRS y el ítem de ansiedad psíquica de la *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D) ($p < 0.001$). No se observó lo mismo al evaluar el ítem de ansiedad somática de la HAM-D. En pacientes con depresión bipolar tipo II, la QTP se asoció con una mejoría significativa, en comparación con el placebo, al analizar el ánimo ansioso mediante la HAM-A, la tensión interna mediante la MADRS y los ítems de ansiedad psíquica de la HAM-D ($p < 0.01$). La conclusión obtenida fue que la monoterapia con QTP es eficaz para el tratamiento de los síntomas de ansiedad en pacientes con depresión bipolar tipo I; no obstante, los efectos ansiolíticos en sujetos con TBP tipo II deben ser investigados con mayor profundidad.

Milev y col.,³⁰ en un estudio abierto de 12 meses de duración, se propusieron evaluar la respuesta a largo plazo de los pacientes con depresión bipolar ante el agregado de QTP al tratamiento habitual. Nuestro estudio también tuvo el objetivo de evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la QTP en pacientes con TBP. La QTP fue combinada con el esquema terapéutico que recibían los pacientes, en dosis de al menos 400 mg diarios. Los datos obtenidos indicaron una disminución de los puntajes de la HAM-D desde 27.2 hasta 12.1 y de la *Clinical Global Impression Scale* (CGI) desde 4.7 hasta 2. Los autores concluyeron que la QTP podría ser útil y relativamente bien tolerada por los pacientes con depresión bipolar al ser agregada al esquema terapéutico habitual. En un ECA, Endicott y col.³¹ analizaron la mejoría de la calidad de vida asociada con la monoterapia con 300 o 600 mg/día de QTP en una muestra de 542 pacientes con depresión bipolar tipo I o tipo II. Ambas dosis de QTP mejoraron significativamente la calidad de vida, en comparación con la administración de placebo, al considerar los datos obtenidos al inicio del tratamiento. Este beneficio fue notorio en la primera evaluación (semana 4) y continuó en ascenso hasta la semana 8. La QTP también mejoró significativamente la calidad del sueño, en comparación con el placebo. La mejoría de la calidad de vida puede incrementar el cumplimiento del paciente y su evaluación debería incorporarse a la hora de efectuar estudios clínicos adicionales en personas con depresión bipolar.

Baune y col.³² investigaron los efectos de la terapia antidepressiva combinada con QTP sobre la depresión mayor, la actividad motora, la somnolencia diurna y la calidad del sueño. Los pacientes ($n = 27$) con TDM recibieron un tratamiento antidepressivo estándar (venlafaxina, escitalopram) combinado con dosis flexibles de QTP. Mientras que la depresión, la calidad de vida y la somnolencia diurna mejoraron en forma significativa durante cuatro semanas, la modificación de la actividad motora diurna fue significativa únicamente entre el período de reposo farmacológico y los últimos dos días de estudio. La evaluación reiterada de la varianza indicó una influencia independiente de la QTP sobre la mejoría de la depresión, la actividad motora y el sueño. El tratamiento antidepressivo combinado con QTP es una estrategia posiblemente adecuada para mejorar la depresión clínica, la calidad del sueño y la actividad motora. Del Bello y col.³³ investigaron la efectividad y la tolerabilidad de la QTP para el tratamiento de los adolescentes con riesgo elevado de padecer TBP tipo I. Los trastornos del estado de ánimo diagnosticados a los adolescentes incluyeron el TBP no especificado ($n = 11$), la distimia ($n = 3$), el TBP tipo II ($n = 3$), la ciclotimia ($n = 2$) y el TDM ($n = 1$). La mayoría de los pacientes

($n = 12$; 60%) no habían respondido a los tratamientos previos con antipsicóticos. El 87% de los sujetos respondió (CGI-I = 2) a la QTP en la semana 12 (dosis media final = 460 ± 88 mg/día). Los puntajes de la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) disminuyeron desde 18.1 ± 5.5 al inicio del estudio hasta 8.7 ± 7.9 al finalizar ($p < 0.0001$), en tanto que los puntajes de la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R) disminuyeron desde 38.2 ± 9.8 hasta 27.7 ± 9.3 ($p = 0.0003$). En consecuencia, los resultados permiten sugerir que la QTP podría ser un fármaco eficaz para los adolescentes con trastornos del estado de ánimo y riesgo familiar de TBP tipo I.

Vieta y col.³⁴ investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP en pacientes con TBP tipo I o tipo II con ciclado rápido. La QTP (600 y 300 mg/día) generó disminuciones significativamente superiores del puntaje total de la MADRS, en comparación con el placebo, desde el inicio hasta la semana 8 de estudio ($p < 0.001$) en la población evaluada. También se observaron mejorías significativas del resultado en las escalas CGI, HRSD, HRSA, *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) y *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*. En general, la QTP fue bien tolerada, aunque generó un aumento moderado de peso y de efectos adversos extrapiramidales en comparación con el placebo. La monoterapia con QTP (600 o 300 mg/día) es clínicamente eficaz y bien tolerada para el tratamiento a corto plazo de los episodios depresivos en pacientes con TBP tipo I o II que presentan ciclado rápido. Suppes y col.²² investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP para los episodios depresivos en pacientes con TBP tipo II. Los autores analizaron la información obtenida en dos ECA. La evaluación *post hoc* fue efectuada en 351 pacientes con depresión bipolar tipo II incluidos en dos ECA de ocho semanas de duración sobre el uso de QTP (300 o 600 mg/día) realizados en pacientes con TBP tipo I o II que presentaban depresión moderada a grave. El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje total de la MADRS desde el inicio hasta la semana ocho de estudio. En individuos con TBP tipo II, la mejoría en el puntaje medio total de la escala fue significativamente superior ante la administración de QTP 300 ($n = 107$) y 600 mg/día ($n = 106$) desde la primera evaluación (semana 1) hasta la semana 8, en comparación con el placebo ($n = 108$). La modificación del puntaje en las escalas HAM-D, HAM-A y CGI también fue significativamente superior para los grupos tratados con QTP, en comparación con la administración de placebo. La QTP presentó una eficacia significativa como monoterapia, con respecto al placebo, para el tratamiento de los episodios depresivos agudos en pacientes con TBP tipo II. En coincidencia, Weisler y col.³⁵ investigaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP para el tratamiento de los episodios de depresión mayor en sujetos con TBP tipo I mediante un análisis *post hoc* de la información obtenida en los estudios *Bipolar Depression* (BOLDER) I y II, en los cuales se investigó la eficacia general de la QTP en individuos con TBP tipo I o II. El análisis se realizó en una cohorte combinada de pacientes con episodios depresivos asociados con TBP tipo I ($n = 694$) incluidos en dos ECA en los cuales se asignó un tratamiento con QTP 300 o 600 mg/día o placebo durante 8 semanas. En la cohorte combinada de pacientes con TBP tipo I y episodios depresivos se observó una mejoría clínica significativamente superior del puntaje medio total de la MADRS al administrar QTP, en comparación con la administración de placebo, desde el inicio hasta las semanas 1 y 8 de seguimiento. La monoterapia con QTP (300 y

600 mg/día) es más eficaz que el placebo y, generalmente, bien tolerada para el tratamiento de los enfermos con TBP tipo I que presentan episodios de depresión.

Duffy y col.³⁶ evaluaron la efectividad y la tolerabilidad de la QTP como terapia de mantenimiento para la prevención de las recaídas o recurrencias de los episodios agudos de alteración del estado de ánimo en adolescentes con TBP. Luego de ser estabilizados en forma aguda (CGI-S = 3 durante cuatro semanas consecutivas), los pacientes iniciaron o continuaron el tratamiento con QTP y otros fármacos. De los 21 pacientes incluidos, 18 completaron el estudio de 48 semanas de duración. En total, 13 individuos se mantuvieron en remisión durante la monoterapia con QTP, sin recaídas ni recurrencias. En cambio, cinco sujetos requirieron medicación adicional para el tratamiento de los síntomas residuales depresivos y de ansiedad. De acuerdo con los puntajes correspondientes a la sintomatología y el desempeño global, la calidad de la remisión fue muy buena para todos los pacientes. El desempeño evaluado mediante pruebas neurocognitivas realizadas durante el tratamiento fue equivalente a lo observado en el grupo control de adolescentes sin antecedente de enfermedad. La QTP fue, en general, bien tolerada y no provocó efectos adversos graves. Este estudio sugiere que una proporción de adolescentes con diagnóstico de TBP puede recibir monoterapia de mantenimiento exitosa con QTP.

En 2010, Suppes y col.³⁷ realizaron otro ECA para evaluar la efectividad de la QTP XR, administrada en una toma diaria a pacientes con depresión bipolar. Los participantes eran adultos con TBP tipo I o tipo II y depresión aguda, en presencia o ausencia de ciclado rápido. Fueron distribuidos en forma aleatorizada para recibir 8 semanas de monoterapia con QTP XR 300 mg por día o placebo. El criterio principal de valoración fue el cambio del puntaje total en la MADRS, desde el inicio hasta la semana 8 de estudio. Los resultados indicaron que la administración de una toma diaria de QTP XR 300 mg ($n = 133$) se asoció con una mejoría significativamente mayor de los síntomas depresivos, en comparación con el placebo ($n = 137$), desde la semana 1 hasta la semana 8. El cambio promedio del puntaje total en la MADRS en la semana 8 fue -17.4, en el grupo tratado con QTP XR, y -11.9 en el grupo placebo ($p < 0.001$). Los índices de respuesta (disminución del puntaje total de la MADRS = 50%) y remisión (puntaje total de la MADRS = 12) en la semana 8 fueron significativamente mayores ante la administración de QTP XR que con el uso de placebo. La QTP XR mejoró los síntomas principales de la depresión. Los autores concluyeron que la monoterapia con una toma diaria de QTP XR (300 mg) fue significativamente más eficaz que el placebo para el tratamiento de los episodios de depresión aguda en pacientes con TBP durante las ocho semanas de estudio.

Young y col.³⁸ compararon la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP o litio frente al placebo, en presencia de un episodio depresivo mayor en sujetos con TBP. En total, 802 pacientes con TBP, definido mediante el DSM-IV (499 con TBP tipo I, 303 con TBP tipo II), fueron distribuidos aleatoriamente para recibir QTP 300 mg/día ($n = 265$); QTP 600 mg/día ($n = 268$); litio, 600 a 1800 mg/día ($n = 136$) o placebo ($n = 133$) durante ocho semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio del puntaje total en la MADRS. Los resultados mostraron que el cambio medio en el puntaje total de la MADRS desde el inicio hasta la semana 8 de estudio fue -15.4 ante la administración de QTP 300 mg/día, -16.1 al emplear QTP 600 mg/día, -13 con el tratamiento con litio y

-11.8 para el grupo placebo. El uso de QTP 600 mg/día fue significativamente más eficaz, en comparación con el litio, en cuanto a la mejoría del puntaje total de la MADRS en la semana 8. Los pacientes tratados con QTP (ambas dosis), a diferencia de los tratados con litio, presentaron una mejoría significativa ($p < 0.05$) de los índices de respuesta y remisión, estimados mediante la MADRS, y de los resultados de las escalas HAM-D, CGI-S y HAM-A en la semana 8, en comparación con el placebo. Ambas dosis de QTP fueron más eficaces que el litio al evaluar el puntaje de las escalas HAM-D y HAM-A en la semana 8. En este estudio se concluyó que la QTP (300 o 600 mg/día) fue más eficaz que el placebo para el tratamiento de los pacientes bipolares con episodios de depresión aguda. El litio no difirió significativamente frente al placebo al evaluar los criterios principales de eficacia.

En el mismo período, Mc Elroy y col.³⁹ evaluaron la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia con QTP y paroxetina en pacientes con TBP y depresión mayor. Un total de 740 pacientes (478 con TBP tipo I y 262 con TBP tipo II) con depresión mayor fueron asignados en forma aleatoria para recibir QTP 300 mg/día ($n = 245$), QTP 600 mg/día ($n = 247$), paroxetina 20 mg/día ($n = 122$) y placebo ($n = 126$) durante ocho semanas. El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje total en la MADRS. Los resultados indicaron que el cambio del puntaje medio de la MADRS, desde el inicio hasta las ocho semanas de estudio, fue -16.19 ante la administración de QTP 300 mg/día, -16.31 con QTP 600 mg/día, -13.76 frente al uso de paroxetina y -12.6 ante el empleo de placebo. Los pacientes tratados con QTP (ambas dosis) presentaron una mejoría significativamente mayor ($p = 0.05$) en la mayoría de los criterios secundarios evaluados en la semana 8, en comparación con el grupo placebo. Ambas dosis de QTP se asociaron con una mejoría superior del puntaje de la MADRS y de la HAM-D, en comparación con la paroxetina. La incidencia de aparición de manía/hipomanía durante el tratamiento fue menor entre los pacientes tratados con QTP que en aquellos que recibieron paroxetina o placebo. Las conclusiones obtenidas fueron que la QTP (300 o 600 mg/día), a diferencia de la paroxetina, fue más eficaz que el placebo para el tratamiento de los pacientes con TBP tipo I o tipo II que presentan episodios agudos de depresión. El tratamiento con QTP fue generalmente bien tolerado.

Ketter y col.⁴⁰ administraron QTP en forma naturalista y abierta a pacientes ambulatorios evaluados mediante la *Systematic Treatment Enhancement Program for BD (STEP-BD) Affective Disorders Evaluation*. También realizaron una evaluación longitudinal mediante la *STEP-BD Clinical Monitoring Form*. Los autores se propusieron evaluar la efectividad de la QTP en pacientes con TBP, en un contexto clínico. Una muestra de 96 sujetos (36 con TBP tipo I, 50 con TBP tipo II, 9 con TBP no especificado, uno con TBP de tipo esquizoafectivo) recibieron QTP combinada con un promedio de 2.5 psicofármacos adicionales (el 66.7% de los pacientes recibía, al menos, dos drogas adicionales) y de 0.9 fármacos no psicotrópicos, iniciados, en general, durante los síntomas depresivos (53.1%) o la eutimia (37.5%). La duración media del tratamiento con QTP y la dosis final administrada fueron 385 días y 196 mg/día (50% de los pacientes recibieron una dosis de 75 mg/día), respectivamente. En el 38.5% de los casos, la QTP fue administrada durante un promedio de 328 días, sin adición posterior de psicotrópicos. En el 22.9% de los casos, la QTP fue administrada durante un promedio de 613 días, pero se combinó con psicofármacos

luego de un promedio de 113 días, en general debido a la presencia de síntomas depresivos. Más allá de la sedación, la QTP fue bien tolerada. Los autores concluyeron que en los pacientes ambulatorios con TBP, la administración de QTP se asocia con un índice de abandono moderado (38.5%, con una duración media de 385 días) y generalmente no requiere el agregado de farmacoterapia adicional, lo cual sugiere su efectividad en el ámbito clínico.

Weisler y col.³⁵ investigaron la eficacia y la seguridad de la monoterapia con QTP durante la fase de mantenimiento en pacientes con TBP tipo I, en comparación con el reemplazo por placebo o litio. Los sujetos tenían 18 años o más y diagnóstico de TBP tipo I de acuerdo con los criterios del DSM-IV. Además, presentaban un episodio maniaco, depresivo o mixto actual o reciente. Todos recibieron tratamiento abierto con QTP (300 a 800 mg/día) durante 4 a 24 semanas. Los pacientes que alcanzaron la estabilización fueron distribuidos en forma aleatorizada para continuar el tratamiento con QTP o cambiar la droga por placebo o litio (0.6 a 1.2 mEq/l) durante un período de estudio a doble ciego de hasta 104 semanas. De los 2438 individuos que iniciaron el tratamiento abierto con QTP, 1226 (50.3%) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento a doble ciego, de los cuales 1172 (95.6%) fueron incluidos en la población con intención de tratar. El tiempo transcurrido hasta la recurrencia de cualquier evento de alteración del estado de ánimo fue significativamente más prolongado para los pacientes tratados con QTP que para los que recibieron placebo ($p < 0.0001$) y para los tratados con litio, en comparación con los que recibieron placebo ($p < 0.001$). La QTP y el litio incrementaron el tiempo transcurrido hasta las recurrencias de los eventos maniacos y depresivos ($p < 0.004$), en comparación con el placebo. En pacientes estabilizados durante el tratamiento agudo con QTP, la continuación de la terapia incrementó significativamente el tiempo transcurrido hasta la recurrencia de cualquier episodio de alteración del estado de ánimo, maniaco o depresivo, en comparación con el reemplazo de la QTP por placebo. El cambio de la QTP por litio también fue más eficaz que la administración de placebo para la prevención de los eventos maniacos y depresivos.

Kim y col.⁴¹ compararon el efecto de la QTP XR con el efecto del litio sobre los síntomas depresivos y el sueño en pacientes con depresión bipolar evaluados durante ocho

semanas de estudio. Se llevó a cabo una comparación abierta y aleatorizada del sueño y de los síntomas depresivos entre la monoterapia con QTP XR o con litio. Cada evaluación incluyó la aplicación de las escalas HAM-D-17 y CGI-S, así como del cuestionario autoadministrado PSQI. En total, fueron evaluados 42 pacientes con depresión bipolar. En ambos grupos, los puntajes de la HAM-D disminuyeron en forma significativa, y el índice de remisión fue significativamente mayor ante la administración de QTP XR, en comparación con la administración de litio. En el grupo tratado con QTP XR, los puntajes en el PSQI en las semanas 1, 2, 4, 6 y 8 disminuyeron significativamente, en comparación con lo observado al inicio del estudio. La eficiencia del sueño aumentó significativamente en las semanas 6 y 8. El tiempo de vigilia una vez iniciado el sueño (*wake after sleep onset* [WASO]) disminuyó significativamente en la semana 8. La monoterapia con QTP XR fue más eficaz para el tratamiento de la depresión bipolar, en comparación con el litio. En particular, el tratamiento con QTP XR mejoró la calidad del sueño subjetiva y objetiva en pacientes con depresión bipolar.

En un metanálisis publicado recientemente⁴² se realizó una revisión sistemática de la eficacia y tolerabilidad de la QTP como monoterapia o administrada en forma complementaria a los estabilizadores del estado de ánimo para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda. La cantidad de sujetos incluidos en los 11 ECA evaluados fue 3488, en tanto que dos de los ensayos fueron realizados con niños y adolescentes (10 a 18 años). El cambio de los puntajes correspondientes a la depresión fue significativamente mayor en el grupo tratado con QTP que en el grupo placebo. La diferencia fue significativa desde la semana 1. El tratamiento con QTP se asoció con una mejoría significativa de la impresión clínica global, la calidad de vida, la calidad del sueño, la ansiedad y el desempeño.⁴³⁻⁴⁵ La conclusión de los autores fue que la monoterapia con QTP fue eficaz para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda y para la prevención del viraje maniaco o hipomaniaco. Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones extrapiramidales, la sedación, la somnolencia, los mareos, la fatiga, la constipación, la xerostomía, el aumento del apetito y el aumento ponderal. Los datos sobre el uso de QTP combinada con estabilizadores del estado de ánimo en niños y adolescentes fueron muy escasos para indicar su uso en la práctica clínica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Cómo citar este artículo

Rovera C, Di Pace C, Paletta S, Reggiori A, Ciappolino V, Mauri MC, Altamura AC. Eficacia antidepressiva de la quetiapina. Claves Farmacología Clínica 5(4):4-10, Jul 2017.

How to cite this article

Rovera C, Di Pace C, Paletta S, Reggiori A, Ciappolino V, Mauri MC, Altamura AC. Antidepressant efficacy of quetiapine. Claves Farmacología Clínica 5(4):4-10, Jul 2017.

Autoevaluación del artículo

La autorización del uso de quetiapina (QTP) en pacientes con trastornos bipolares, como monoterapia o como complemento de otras drogas, se debió en primer lugar a la eficacia observada en estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados. Además, muchos síntomas de depresión son causados por la disminución de la neurotransmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal (CPF).

Señale la opción correcta sobre la norquetiapina:

- A, Es inactiva; B, Facilita la liberación de dopamina en la CPF; C, Es agonista de los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C}; D, No tiene efecto sobre los síntomas depresivos.

Verifique su respuesta en www.sicisalud.com/dato/evaluaciones.php/147187

Referencias bibliográficas

- Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 8:215-220, 2013.
- Sanford M. Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs* 25:803-813, 2011.
- Plosker GL. Quetiapine: a pharmacoeconomic review of its use in bipolar disorder. *Pharmacoeconomics* 30:611-631, 2012.
- Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, DeGaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 46(5):359-388, 2007.
- Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Curr Med Res Opin* 29:813-825, 2013.
- López-Muñoz F, Alamo C. Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front Psychiatry* 12(4):102, 2013.
- Winter HR, Earley WR, Hamer- Maanson JE, Davis PC, Smith MA. Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adol Psychopharmacol* 18:81-98, 2008.
- Prieto E, Micó JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 38(1):22-32, 2010.
- Bakken GV, Rudberg I, Molden E, Refsum H, Hermann M. Pharmacokinetic variability of quetiapine and the active metabolite N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 33(2):222-226, 2011.
- Fisher DS, Handley SA, Taylor D, Flanagan RJ. Measurement of quetiapine and four quetiapine metabolites in human plasma by LC- MS/MS. *Biom Chromatogr* 26(9):1125-1132, 2012.
- Bakken GV, Molden E, Knutsen K, Lunder N, Hermann M. Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-desalkylquetiapine in vitro. *Drug Metab Dispos* 40(9):1778-1784, 2012.
- Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, Buoli M, Dell'Osso B, Mauri MC, et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: a prospective observational study. *Clin Drug Investig* 32:213-219, 2012.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 57:553-559, 2000.
- Mundo E, Cattaneo E, Zanoni S, Altamura AC. The use of atypical antipsychotics beyond psychoses: efficacy of quetiapine in bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2:139-148, 2006.
- Rasmussen H, Ebdrup BH, Aggeraas B, Lublin H, Oranje B, Pinborg LH, et al. Norquetiapine and depressive symptoms in initially antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 33:266-269, 2013.
- Björkholm C, Järnemark K, Marcus MM, Merfeldt A, Nyberg S, Schilström B, et al. Role of concomitant inhibition of the norepinephrine transporter for the antipsychotic effect of quetiapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 23:709-720, 2013.
- Silverstone PH, Lallies MD, Hudson AL. Quetiapine and bupropion both elevate cortical levels of noradrenaline and dopamine in vivo, but do not have synergistic effects. *Front Psychiatry* 3:82, 2012.
- Sümegi A. Quetiapine in bipolar disorders. *Neuropsychopharmacol Hung* 10:281-291, 2008.
- Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, Morrisette DA. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets* 14:578-585, 2013.
- Cross A J, Widzowski D, Maciag C, Zacco A, Hudzik T, Liu J, Nyberg S, Wood MW. Quetiapine and its metabolite norquetiapine: translation from in vitro pharmacology to in vivo efficacy in rodent models. *Br J Pharmacol* 173(1):155-166, 2016.
- Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord* 128(1-2):83-94, 2011.
- Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B. Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: Analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World J Biol Psychiatry* 9(3):198-211, 2008.
- Riedel M, Musil R, Spellmann I, Seemüller F, Möller HJ. Quetiapine XR - a retard formulation in the treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatr Rev* 1:70-75, 2008.
- Peuskens J. The management of schizophrenia: focus on extended release quetiapine fumarate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7:549-564, 2011.
- Rush AJ. Combining antidepressant medications: a good idea? *Am J Psychiatry* 167:241-243, 2010.
- Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs* 71:43-64, 2011.
- Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis. *J Clin Psychiatry* 63(12):1156-63, 2002.
- Calabrese JR, Elhaj O, Gajwani P, Gao K. Clinical highlights in bipolar depression: focus on atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 66(Suppl 5):26-33, 2005.
- Hirschfeld RM, Weisler RH, Raines SR, Macfadden W, BOLDER Study Group. Quetiapine in the treatment of anxiety in patients with bipolar I or II depression: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 67(3):355-362, 2006.
- Milev R, Abraham G, Zaheer. Ad-on quetiapine for bipolar depression: a 12-month open-label trial. *J Can J Psychiatry* 51(8):523-530, 2006.
- Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, Macfadden W, BOLDER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol* 22(1):29-37, 2007.
- 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* 22(1):1-9, 2007.
- Del Bello MP, Chang K, Welge JA, Adler CM, Rana M, Howe M, Bryan H, Vogel D, Sampang S, Delgado SV, Sorter M, Strakowski SM. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 11(5):483-493, 2009.
- Vieta E, Valentí M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance, and prophylaxis. *CNS Drugs* 27(7):515-529, 2007.
- Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, Suppes T. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 69(5):769-782, 2008.
- Duffy A, Millin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar depression: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry* 9:4, 2009.
- Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordemham A, Walker C, Dato D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy of the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 121(1-2):106-15, 2010.
- Young AH, Calabrese JR, Gustafsson U, Berk M, McElroy SL, Thase ME, Suppes T, Earley W. Quetiapine monotherapy in bipolar II depression: combined data from four large, randomized studies. *Int J Bipol Disord* 1:10, 2013.
- McElroy S, Hevey D. Relationship between adverse early experiences, stressors, psychosocial resources and wellbeing. *Child Abuse Negl* 38(1):65-75, 2014.
- Ketter TA, Brooks JO 3rd, Hoblyn JC, Holland AA, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC. Long-term effectiveness of quetiapine in bipolar disorder in a clinical setting. *J Psychiatr Res* 44(14):921-929, 2010.
- Kim SJ, Lee YJ, Lee YJ, Cho SJ. Effect of quetiapine XR on depressive symptoms and sleep quality compared with lithium in patients with bipolar depression. *J Affect Dis* 157:33-40, 2014.
- Spielmanns GJ, Berman I, Linardatos E, Rosenlicht RZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for Major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life and safety outcomes. *PLoS Med* 10(3):e1001403, 2013.
- Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomized, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Dis* 127(1-3):19-30, 2010.
- Bandelow B, Bauer M, Vieta E, El-Khalili N, Gustafsson U, Earley WR, Eriksson H. Extended release quetiapine fumarate as adjunct to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: pooled analyses of data in patients with anxious depression versus low levels of anxiety at baseline. *World J Biol Psychiatry* 15(2):155-66, 2014.
- Weisler RH, Montgomery SA, Earley WR, Szamosi J, Lazarus A. Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 27(1):27-39, 2012.

Distúrbios metabólicos no tratamento dos transtornos psiquiátricos

Metabolic disorders in the management of mental disorders

Leonardo Lessa Telles

Médico psiquiatra e psicogeriatra, mestrando em Saúde Pública pela Fiocruz, médico da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Adriano Azevedo Maury, Médico psiquiatra e especialista em

Dependência Química e em Psiquiatria pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Allan Gonçalves Dias, Médico psiquiatra e psiquiatra forense, mestre

em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ); Diretor Clínico, IPUB/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

Abstract

Around the world, including Brazil, the number of overweight and obese individuals is increasing. In view of this high prevalence of the obesity and the severity of its complications, the use of drugs that are related to weight gain should be considered as an aggravating factor and a cause of obesity, and may be responsible for public health worsening.

Although most cases of hyperglycemia and metabolic disorders caused by atypical antipsychotics are associated with weight gain, a significant number of cases occur in non-obese patients. The low affinity of aripiprazole with the H1 receptors, compared to the other antipsychotics, is associated with lower risk of weight gain.

Atypical or second generation antipsychotics are different from typical or conventional antipsychotics especially because of their effects on positive and negative symptoms in mental disorders and cognition, and also because of their safety profile. Aripiprazole can be regarded as the prototype of a third generation of antipsychotics –if dopaminergic hypoactivity is present, it acts as an agonist, improving negative symptoms and cognitive functioning, and, if hyperactivity is present, it has antagonist activity, improving the positive symptoms of schizophrenia. Its use in all phases of schizophrenia has comparable efficacy to that of other classical antipsychotics (such as haloperidol– considered the most classic and most conventional of antipsychotics), but with a better safety profile.

Its clinical use has pointed to the possibility of treatment of other psychiatric disorders, yet its cost is still an impediment to frequent utilization.

Resumen

No Brasil e no mundo, o número de indivíduos com sobrepeso e obesidade é cada vez maior. Tendo em vista essa alta na prevalência e as complicações que o sobrepeso e a obesidade podem ocasionar, as medicações relacionadas ao ganho de peso devem ser consideradas um fator agravante e uma das causas da obesidade, e, por conseguinte, responsáveis por implicações graves à saúde da população.

Embora a maior parte dos casos de hiperglicemia e distúrbios metabólicos provocados por antipsicóticos atípicos esteja associada a um ganho importante de peso, um número significativo de casos ocorre em pacientes não obesos. A baixa afinidade do aripiprazol aos receptores H1, quando comparado com os demais antipsicóticos, confere-lhe menor impacto quanto ao risco de ganho de peso.

Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração são diferentes dos típicos ou convencionais especialmente devido aos efeitos sobre os sintomas positivos e negativos dos transtornos mentais e na cognição, e também devido ao seu perfil de efeitos adversos. O aripiprazol pode ser considerado o protótipo de uma terceira geração de antipsicóticos –em locais de hipoatividade dopaminérgica, age como agonista, melhorando os sintomas negativos e o funcionamento cognitivo e, em locais de hiperatividade, tem ação antagonista, melhorando os sintomas positivos da esquizofrenia. O seu uso em todas as fases da esquizofrenia tem eficácia comparável à de outros antipsicóticos clássicos (como o haloperidol– considerado o mais clássico e o mais convencional dos antipsicóticos), porém com melhor perfil de efeitos adversos.

Seu uso clínico tem apontado para a possibilidade de tratamento de outros transtornos psiquiátricos, porém seu custo ainda é um impeditivo para o emprego frequente.

Introdução

O tema da obesidade é considerado relativamente novo.

Durante um longo período, a humanidade esteve mais preocupada com a fome do que com o excesso de ingestão calórica; contudo, a obesidade talvez seja o mais antigo distúrbio metabólico –há relatos de ocorrência deste distúrbio em múmias egípcias e em esculturas gregas.

No Brasil e no mundo, o número de indivíduos com sobrepeso e obesidade é cada vez maior. Diante dos estudos que mostram que a obesidade se tornou uma epidemia, é possível afirmar que metade dos pacientes que procuram médicos especialistas apresenta excesso de peso, e a redução desse peso, em geral, contribui para a melhora do quadro clínico do paciente.

De acordo com um recente relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo; hoje ela é tão comum (aproximadamente 250 milhões de obesos e 500 milhões de pessoas com sobrepeso) que está ultrapassando a desnutrição e as doenças infecciosas como doença que mais

provoca danos à saúde e que pode causar consequências graves.

A obesidade é uma doença crônica que pode provocar ou acelerar o desenvolvimento de outras doenças, como hipertensão, doença arterial coronariana, diabetes tipo 2 e dislipidemias, além de desencadear intolerância à glicose, hiperinsulinemia, apneia do sono, litíase biliar, osteoartrite, diminuição da fertilidade e alguns tipos de câncer (mama, útero, próstata e cólon), aumentando as taxas de morbidade e mortalidade.

Além disso, a obesidade e suas complicações têm impacto social e econômico na área da saúde e da produtividade individual. Recentemente, a obesidade vem sendo considerada o mais importante distúrbio nutricional nos países desenvolvidos, tendo em vista o aumento de sua incidência: acredita-se que ela atinja 10% da população desses países e que mais de um terço da população norte-americana (exposta a alimentos ricos em energia, abundantes e baratos, e com estilo de vida cada vez mais sedentário) esteja acima do peso desejável. Esse aumento

da incidência está distribuído em quase todas as raças e em ambos os sexos, e atinge principalmente a população de 25 a 44 anos.

Em razão dessa alta na prevalência da obesidade e de suas complicações, as medicações relacionadas ao ganho de peso devem ser consideradas um fator agravante e uma das causas da obesidade e, por conseguinte, responsáveis por implicações graves à saúde dos indivíduos.

São numerosos os estudos que avaliaram o ganho de peso em pacientes sob uso de psicofármacos. A obesidade é um efeito adverso frequente em pacientes tratados com antipsicóticos convencionais de baixa potência, com alguns antipsicóticos atípicos e com os principais estabilizadores de humor. Além disso, diversos estudos demonstraram que pode ocorrer elevação dos níveis glicêmicos ou surgimento de diabetes *mellitus* (DM) secundários ao uso de psicofármacos.

Embora a maior parte dos casos de hiperglicemia e distúrbios metabólicos provocados por antipsicóticos atípicos esteja associada a ganho importante de peso, um número significativo ocorre em pacientes não obesos. A clozapina e a olanzapina são os principais fármacos associados a esses efeitos adversos. Os distúrbios no metabolismo da glicose causados pelos principais estabilizadores de humor (lítio e ácido valproico) provavelmente são secundários ao ganho de peso. Obesidade pré-tratamento, hipertensão arterial, história prévia de distúrbio na regulação da glicose e história familiar de DM são fatores de risco para o surgimento de DM tipo 2 induzido por antipsicóticos.

A baixa afinidade do aripiprazol aos receptores H_1 , quando comparado com os demais antipsicóticos, lhe confere menor impacto quanto ao risco de ganho de peso. De fato, nos casos de substituição de antipsicóticos atípicos, como a risperidona ou a olanzapina, pelo aripiprazol, pôde-se observar perda de peso nos pacientes avaliados.

Além disso, alterações nos níveis séricos de prolactina são um potencial efeito adverso de praticamente todos os antipsicóticos e ocorrem devido ao bloqueio de receptores D_2 localizados na via túbero-infundibular. Os sintomas clínicos dessa alteração, que incluem galactorreia, ginecomastia e impotência, podem levar à necessidade de interrupção terapêutica, mesmo nos pacientes compensados do transtorno psiquiátrico.

Mais recentemente, têm aumentado as preocupações quanto aos efeitos cardíacos dos antipsicóticos, especialmente quanto ao prolongamento do intervalo QT_c. Dados sobre os efeitos do aripiprazol sobre o intervalo QT_c mostram segurança no seu uso, com alterações comparáveis às do placebo. Os resultados mostram que essas alterações não são dependentes da dose, sendo o medicamento igualmente seguro com doses de 2 a 30 mg/dia.

Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração são diferentes dos típicos ou convencionais especialmente devido aos efeitos sobre os sintomas positivos e negativos dos transtornos psiquiátricos e na cognição, e também devido ao seu perfil de efeitos adversos. O aripiprazol pode ser considerado o protótipo de uma terceira geração de antipsicóticos, pois, enquanto os demais antipsicóticos atuam como antagonistas nos receptores D_2 , o aripiprazol representa a primeira geração de atípicos com ação agonista parcial dopaminérgica.

Devido à sua singularidade, o aripiprazol é, na prática clínica, uma substância que vai muito além de sua denominação "antipsicótico". Nos locais de hipoatividade

dopaminérgica, ele age como agonista, melhorando os sintomas negativos e o funcionamento cognitivo e, em locais de hiperatividade, tem ação antagonista, melhorando os sintomas positivos da esquizofrenia. O seu uso em todas as fases da esquizofrenia tem eficácia comparável à de outros antipsicóticos clássicos (como o haloperidol –considerado o mais clássico e o mais convencional dos antipsicóticos), porém com melhor perfil de efeitos adversos.

Ao longo deste artigo, procuraremos estabelecer as bases farmacodinâmicas e farmacocinéticas do aripiprazol, seu mecanismo de ação, as principais indicações clínicas de uso, o manejo simples que a posologia da medicação permite, seus diferenciais, que repercutem na saúde e na qualidade de vida quando o medicamento é comparado a outras substâncias, e os efeitos adversos mais comuns.

Bases farmacodinâmicas e farmacocinéticas e mecanismo de ação

Nos transtornos psiquiátricos de natureza psicótica, os pacientes podem manifestar alterações de percepção, pensamento, fala, emoção e/ou atividade física. Os sintomas psicóticos são divididos em duas amplas categorias: sintomas positivos e sintomas negativos. Os sintomas positivos envolvem o desenvolvimento de funções anormais; esses sintomas incluem delírios (crenças distorcidas ou falsas e interpretação incorreta das percepções), alucinações (percepções anormais, particularmente auditivas), fala desorganizada e comportamento catatônico. Os sintomas negativos envolvem a redução ou a perda das funções normais; esses sintomas incluem afeto embotado (diminuição na variabilidade ou na intensidade de expressão emocional), alolia (diminuição da fluência da fala) e avolição (diminuição do comportamento orientado para metas).

O aripiprazol apresenta grande afinidade aos receptores D_2 e D_3 de dopamina e 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A} de serotonina; afinidade moderada aos receptores D_4 de dopamina, 5-HT_{2C} e 5-HT₇ de serotonina, alfa-1-adrenérgico e H_1 de histamina; e afinidade moderada aos sítios de recaptção da serotonina. Sua afinidade com receptores muscarínicos colinérgicos é reduzida, quando comparada com a de outros medicamentos antipsicóticos, o que se traduz em melhor perfil de efeitos adversos.

Clinicamente, seus principais efeitos terapêuticos decorrem de sua atividade como agonista parcial dos receptores D_2 de dopamina e 5-HT_{1A} de serotonina e como antagonista do receptor 5-HT_{2A} de serotonina.

Sua atividade é principalmente devida ao fármaco não metabolizado, o próprio aripiprazol, e em menor medida ao seu metabólito principal, o dehidroaripiprazol, que demonstrou afinidade com os receptores D_2 similar ao do fármaco não metabolizado, e que representa 40% da exposição plasmática. As meias-vidas médias de eliminação são de aproximadamente 75 horas e 94 horas para o aripiprazol e o dehidroaripiprazol, respectivamente. As concentrações no estado de equilíbrio são atingidas em até catorze dias após a administração de duas doses. O acúmulo de aripiprazol é previsível a partir da farmacocinética de dose única. No estado de equilíbrio, a farmacocinética do aripiprazol é proporcional à dose. A eliminação do aripiprazol é feita predominantemente por meio do metabolismo hepático, que envolve duas isoenzimas do sistema do citocromo P450: CYP2D6 e CYP3A4.

O mecanismo de ação do aripiprazol, como ocorre com outras drogas eficazes no tratamento de esquizofrenia e

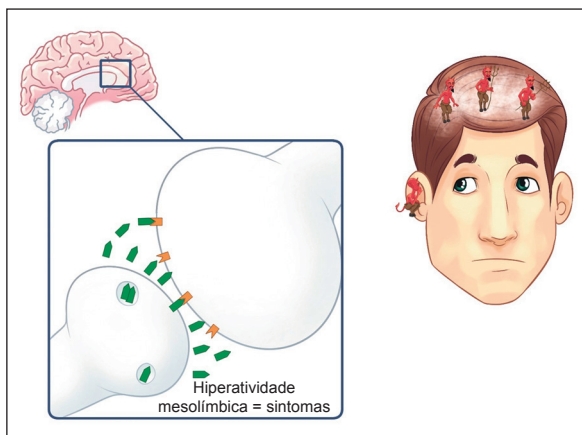


Figura 1. Teoria dopaminérgica: hiperatividade mesolímbica e sintomas positivos. Adaptada de Stahl, 2000.

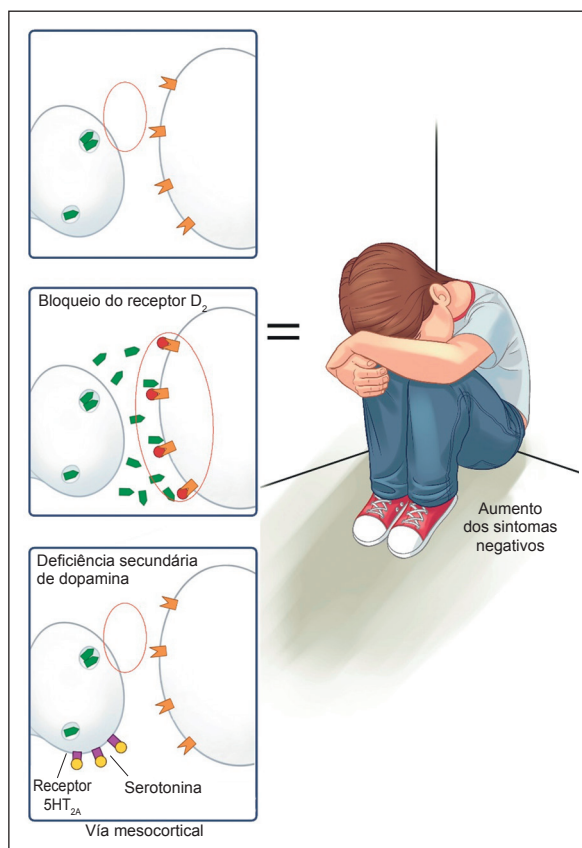


Figura 2. Teoria dopaminérgica: hipoatividade mesolímbica e sintomas negativos. Adaptada de Stahl, 2000.

transtorno bipolar, é mediado por uma combinação da atividade agonista parcial nos receptores D_2 e $5-HT_1A$ com a atividade antagonista nos receptores $5-HT_2A$. As suas interações com outros receptores, como o $5-HT_1A$ e o $5-HT_2A$ podem explicar alguns dos outros efeitos clínicos do aripiprazol; por exemplo, a hipotensão ortostática observada com o aripiprazol pode ser explicada por sua atividade antagonista nos receptores α -1-adrenérgicos.

Indicações clínicas

O uso clínico de aripiprazol na esquizofrenia e nos demais transtornos psicóticos já está estabelecido na literatura médica. A extensão de seu uso para manifestações do espectro bipolar, alterações comportamentais relacionadas aos diagnósticos do espectro autista, manifestações dos transtornos obsessivo-compulsivos e dos trans-

tornos depressivos refratários ao uso dos medicamentos antidepressivos convencionais, será discutida adiante.

A eficácia do aripiprazol no tratamento de esquizofrenia foi avaliada em estudos de curta duração (quatro e seis semanas), controlados por placebo, que incluíram pacientes hospitalizados com recidiva aguda, que preenchiam os critérios do DSM-5 para esquizofrenia. Três desses estudos também incluíram um grupo de controle ativo: risperidona (um estudo) e haloperidol (dois estudos). No entanto, estes estudos não foram desenhados para permitir uma comparação entre o aripiprazol e os comparadores ativos.

Os desfechos primários dos estudos foi a resposta na Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), que consiste em um inventário com múltiplos itens de psicopatologia geral utilizados para avaliar os efeitos do tratamento sobre a esquizofrenia. A subescala positiva da PANSS é um subconjunto de itens que classifica sete sintomas positivos de esquizofrenia (delírios, desorganização conceitual, comportamento alucinatório, excitação, grandiosidade, desconfiança/perseguição e hostilidade). A subescala negativa classifica sete sintomas negativos de esquizofrenia (embotamento afetivo, apatia, relacionamento insatisfatório, afastamento social passivo, dificuldade de pensamento abstrato, falta de espontaneidade/fluência no discurso, pensamento estereotipado). Também foi utilizada a Escala Impressão Clínica Global (CGI), que reflete a impressão de um observador qualificado e totalmente familiar com manifestações de esquizofrenia acerca do estado clínico geral do paciente.

Diversos estudos que utilizaram aripiprazol em pacientes com esquizofrenia, em comparação com outros antipsicóticos típicos e atípicos, demonstraram a eficácia terapêutica do aripiprazol em doses ≥ 15 mg/dia, conforme resposta na escala da PANSS, tanto para sintomas positivos quanto para negativos. A eficácia das doses diárias de 10 mg a 30 mg foi estabelecida em estudos para cada dose e não houve evidência de que os grupos de doses mais altas ofereceram vantagens sobre o grupo de doses mais baixas desses estudos.

Um estudo de longo prazo (26 semanas) incluiu 310 pacientes hospitalizados ou ambulatoriais que preenchiam os critérios diagnósticos para esquizofrenia, estavam estáveis sintomaticamente e com o uso de outro medicamento antipsicótico pelo período de três meses ou mais. Os pacientes tiveram seus antipsicóticos descontinuados e foram randomizados para receber 15 mg/dia de aripiprazol ou placebo. Neste estudo, o grupo aripiprazol apresentou tempo significativamente maior até a recidiva dos sintomas, em comparação àqueles que receberam placebo.

Komossa et al. realizaram metanálise com o *Cochrane Schizophrenia Group*, e que incluiu quatro estudos clínicos, com um total de 1404 pacientes, que compararam o aripiprazol oral com apresentações orais de amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona ou zotepina em indivíduos com esquizofrenia. Em duas comparações, de aripiprazol com olanzapina e com risperidona, o aripiprazol se associou a menos efeitos adversos, como aumento dos níveis de colesterol, ganho de peso, sedação e aumento da prolactina. Em comparação à risperidona, não houve diferença de eficácia (pontuação total da PANSS: $n = 372$, 2 EACs, MD 1.50 CI -2.96 para 5.96). Ainda, distonia, anormalidades do intervalo QTc e aumento da prolactina foram menos frequentes no grupo aripiprazol.

Quando comparado à quetiapina, foi observado que a quantidade necessária desta última para atingir a mesma eficácia antipsicótica do aripiprazol, representou maior risco cardiovascular, com aumento do intervalo QTc.

A eficácia do aripiprazol em monoterapia ou em associação a estabilizadores de humor no tratamento agudo de episódios maníacos foi estabelecida em estudos controlados com placebo em pacientes com transtorno bipolar do tipo 1 com episódios de mania ou mistos, conforme os critérios do DSM-5. Esses estudos incluíram pacientes com ou sem traços psicóticos e também pacientes cicladores rápidos ou não.

A avaliação primária da resposta dos sintomas de mania foi realizada pela Escala *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS), uma escala com onze itens utilizada tradicionalmente na classificação dos sintomas e mania (irritabilidade, comportamento agressivo/disruptivo, sono, euforia, fala, atividade aumentada, interesse sexual, transtorno da fala/pensamento, conteúdo de pensamento, aparência e discernimento). A pontuação da escala Y-MRS varia de 0 (sem traços de mania) a 60 (pontuação máxima). Também foi utilizada a Escala de Impressão Clínica Global-Bipolar (CGI-BP).

O aripiprazol é o único antipsicótico atípico aprovado até o momento pelo *Food and Drug Administration* (FDA) como agente de potencialização de antidepressivos no tratamento da depressão resistente. Papakostas et al. realizaram um estudo prospectivo aberto com duração de oito semanas, no qual avaliaram doze pacientes que apresentaram resposta parcial aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Os pacientes que estavam em uso de citalopram, escitalopram ou sertralina receberam aripiprazol 15 mg/dia, enquanto aqueles que estavam em uso de fluoxetina ou paroxetina receberam aripiprazol 10 mg/dia. As doses de aripiprazol foram aumentadas até 30 mg/dia a critério clínico. A associação do aripiprazol se associou a taxas de 53% de resposta e 33% de remissão.

O aripiprazol tem sido usado de forma crescente nos transtornos do espectro obsessivos, o que pode ser explicado pela sua atividade agonista parcial nos receptores 5HT_{1A}, o aripiprazol teria ação inibitória nesses receptores do neocórtex localizados em neurônios piramidais glutamatérgicos, o que reduziria o efeito glutamatérgico excitatório. Acredita-se que parte do controle dos tiques poderia ser devida a essa ação nas vias de projeção glutamatérgicas.

Ensaio clínico aberto que utilizaram aripiprazol em pacientes com diagnóstico de autismo e outros transtornos intrusivos do desenvolvimento evidenciaram resposta clínica, determinada, no geral, por escalas de avaliação, como a CGI.

Praticidade clínica e efeitos adversos

É notório na prática médica que qualquer tratamento bem-sucedido depende do uso regular da medicação prescrita e que uma prescrição médica com menor número de comprimidos proporciona maior aderência terapêutica.

Tabela 1. Avaliação comparativa do aripiprazol com os demais antipsicóticos comumente utilizados.

Efeito adverso	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina	Ziprasidona	Aripiprazol
Elevação da prolactina	±	+++	0	±	0
Sintomas extrapiramidais relacionados à dose	+	++	0	+	+
Discinesia tardia	±	±	±	±	±
Ganho de peso	+++	++	++	+	+
Prolongamento de QTc	±	±	±	++	±

A ingestão de menor quantidade de comprimidos também tem efeito benéfico na *psiqué* do paciente. Em geral, as pessoas se sentem menos “doentes” ao usar menos comprimidos. Neste sentido, o aripiprazol apresenta uma grande vantagem no manejo clínico em relação à maioria das substâncias de mesma finalidade disponíveis no mercado.

Atualmente, temos no Brasil o aripiprazol em comprimidos de 10 mg e de 15 mg. Sabendo que a dosagem terapêutica habitual varia de 10 mg a 30 mg ao dia, o aripiprazol permite que o tratamento seja realizado com o uso de um ou dois comprimidos por dia. Outra vantagem no manejo clínico, e que é característica exclusiva do aripiprazol, é a ausência do efeito adverso de sedação, efeito que, quando presente, faz com que muitos pacientes abandonem o tratamento.

Entre as vantagens do aripiprazol, a ausência de ganho de peso é sem dúvida a característica pela qual podemos classificar o fármaco como uma substância revolucionária. E, por isso, dedicamos alguns esclarecimentos sobre o efeito colateral mais prejudicial à saúde dos pacientes que fazem uso de antipsicóticos: a obesidade.

A **Tabela 1** (acima) faz uma avaliação comparativa do aripiprazol com os demais antipsicóticos comumente utilizados, tendo em vista alguns dos efeitos colaterais acima descritos.

Os efeitos adversos mais comumente associados ao uso do aripiprazol incluem sonolência, náuseas, vômitos e dispepsia, os quais tendem a remitir após uma ou duas semanas de uso do medicamento. Em cerca de 10% a 15% dos casos são relatados sintomas como tremores e acatisia, porém essa ocorrência é muito inferior quando comparada com a de outros antipsicóticos, como haloperidol e risperidona. Além disso, a acatisia provocada pelo aripiprazol é algo que se restringe aos primeiros dias de uso e que responde a benzodiazepínicos em doses baixas, os quais podem ser utilizados como estratégia adjuvante no início do tratamento.

Conclusões

O aripiprazol é o antipsicótico atípico mais recente, e que pode ser considerado como um antipsicótico de “nova geração” ou de “terceira geração” –com mecanismo de ação único e menor risco de efeitos adversos, mantendo a mesma eficácia clínica dos antipsicóticos classicamente consagrados.

A tolerabilidade ao uso e a segurança clínica são variáveis fundamentais, ainda mais quando se considera que grande parte dos pacientes fará uso crônico dos antipsicóticos. De forma importante, o aripiprazol foi associado ao menor ganho de peso em comparação com outros antipsicóticos.

Lista de abreviaturas y siglas

OMS, Organização Mundial de Saúde; DM, diabetes mellitus; PANSS, Escala das Síndromes Positiva e Negativa; CGI, Escala Impressão Clínica Global; Y-MRS, *Young Mania Rating Scale*; CGI-BP, Escala de Impressão Clínica Global-Bipolar; FDA, *Food and Drug Administration*; ISRS, inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Cómo citar este artículo

Lessa Telles L, Azevedo Maury A, Gonçalves Dias A. Distúrbios metabólicos no tratamento dos transtornos psiquiátricos. *Claves Farmacología Clínica* 5(4):11-16, Jul 2017.

How to cite this article

Lessa Telles L, Azevedo Maury A, Gonçalves Dias A. Metabolic disorders in the management of mental disorders. *Claves Farmacología Clínica* 5(4):11-16, Jul 2017.

Bibliografía recomendada

American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry* 65(2):267-272, 2004.

Astrup A. Dietary composition, Substrate balances and body fat in subjects with a predisposition to obesity. *Int J Obes* 17:325-365, 1993. Supplement 3 (Discussion 415-425).

Barros MVG. Atividades físicas no lazer e outros comportamentos relacionados à saúde dos trabalhadores de indústria no estado de Santa Catarina. 1999. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis; 1999.

Bjorntorp P. Physiological and clinical aspects of exercise in obese persons. *Exerc Sport Sci Rev* 11:159-180, 1983.

Blundell JE, Green SM. Effects of sucrose and sweeteners on appetite and energy intake. *Int J Obes* 20(2):125-175, 1996. Supplement.

Blundell JE, Stubbs RJ. Diet composition and control of food intake in humans. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker; 1998. Pp. 243-272.

Bouchard C, Despres JP. Variation in fat distribution with age and health implications. In: American Academy of Physical Education. *Physical Activity and Aging*. Champaign, Illinois: Human Publishers; 1989. Pp. 78-105.

Bray GA. Obesity. In: International Life Science Institute. *Present Knowledge in Nutrition*. 6th edition. North America: Nutrition Foundation; 1990.

Bray GA. The obese patient: major problems in internal medicine. Philadelphia: W. B. Saunders; 1976.

Cândido LMB, Campos AM. Alimentos para fins especiais dietéticos. São Paulo: Varela; 1996. Pp. 423.

Casey DE, et al. Switching to aripiprazole monotherapy. In: Annual Meeting Posters and Abstracts, 2002, Philadelphia. Resumos. Philadelphia: APA; 2002. NR310.

Charney E, et al. Childhood antecedents of adult obesity: do chubby infants become obese adults? *N Engl J Med* 295:6-9, 1976.

Cloninger CR, Rice J, Reich T. Multifactorial inheritance with cultural transmission and assortative mating. III – Family structure and the analysis of separation experiments. *Ame J Hum Genet* 31:366-388, 1979.

Cooling J, Blundell J. Differences in energy expenditure and substrate oxidation between high fat and fat consumers (phenotypes). *Int J Obes* 22(7):612-618, 1998.

Dâmaso A. Obesidade. 1^a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.

Dyer RG. Traditional treatment of obesity: does it work? *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 8(3):661-668, 1994.

Ernst ND, Obarzanek E. Child health and nutrition: obesity and high blood cholesterol. *Prev Med* 23:427-436, 1994.

Flatt JP. Glycogen levels and obesity. *Int J Obes* 20(2):1s-11s, 1996. Supplement 2.

Flatt JP, Tremblay A. Energy expenditure and substrate oxidation. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT. *Handbook of Obesity*. New York: Marcel Dekker; 1998. Pp. 513-537.

Flegal KM, Harlan WR, Landis JR. Secular trends in body mass index and skinfold thickness with socioeconomic factors in young women. *Am J Clin Nutr* 48(3):544-551, 1988.

Francischi RPP de, et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr Campinas* 13(1):17-28, 2000. Disponível em: www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732000000100003&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 01 de junho de 2017.

Freitas P. Obesidade. [online]. *ALERT Life Sciences Computing* 2001. Disponível em: www.alert-online.com/br/medical-guide/obesidade. Acesso em: 01 de junho de 2017.

Gelder M, Lopez-Ibor Junior JJ, Andreasen NC. Antipsychotic and anticholinergic drugs. In: Gelder M, et al. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press; 2000. v. 2.

Gigante DP, et al. Prevalência de obesidade em adultos e seus fatores de risco. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo 31(3), 1997.

Globalardes B, Marabá A, Bernstein MS. The differential effect of education and occupation on body mass and overweight in a sample of working people of the general population. *Ann Epidemiol* 10:532-537, 2000.

Green SM, Blundell JE. Effect of fat and sucrose containing foods on the size of eating episodes and energy intake in lean dietary restrained and unrestrained females: potential for causing over consumption. *Eur J Clin Nutr* 50(9):625-635, 1996.

Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Ame J Clin Nutr* 67(3):563S-572S, 1998. Supplement.

Guedes DP, Guedes JERP. Controle do peso corporal. 2^a ed. Rio de Janeiro: Shape; 2003.

Guedes DP, Guedes JERP. Exercício físico na promoção da saúde. Londrina: Midiograf; 1995.

Guo SS, et al. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr* 59:810-819, 1994.

Halpern A, Mancini MC. Obesidade: como diagnosticar e tratar. *Rev Bras Med* 63:132-144, 2006.

Halpern A. Referências importantes sobre comorbidades em obesidade (Atualização Médica, RISCO). Curso de reciclagem médica em obesidade. São Paulo: Ed. Americana de Publicações; 1999. Fascículo 1.

Heber D. The endocrinology of obesity. In: Blackburn GL, Kanders BS. *Obesity pathophysiology and treatment*. New York: Chapman & Hall; 1994.

Hill JO, Douglas H, Peters JC. Obesity treatment: can diet composition play a role? *Ann Intern Med* 119(7):694-697, 1993.

Himes J, Dietz W. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. *Am J Clin Nutr* 59:307-316, 1994.

1994.

Hirsch J. Adipose cellularity in relation to human obesity. *Adv Intern Med* 17:289-300, 1971.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico: características da população e dos domicílios/resultados do universo - Rio Grande do Sul. Rio de Janeiro: IBGE; 1989. t.1, n. 20, Pp. 1-668.

Jebb SA. A etiology of obesity. *Br Med Bull* 53(2):264-285, 1997.

Kaplowitz HJ, et al. Serial and parent-child changes in components of body fat distribution and fatness in children from the London Longitudinal Growth Study, ages two to eighteen years. *Human Biology* 60:739-758, 1988.

Kujawa M, et al. Aripiprazole for long-term maintenance treatment of schizophrenia. In: Annual Meeting Posters and Abstracts, 2002, Philadelphia. Resumos. Philadelphia: APA, 2002. NR376.

Kuskowska-Wolk A, Bergstrom R. Trends in body mass index and prevalence of obesity in Swedish women 1980-90. *J Epidemiol Community Health* 47:195-199, 1993.

Laitinen J, Power C, Jarvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr* 74:287-294, 2001.

Lieberman JA, et al. Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia. In: Annual Meeting Posters and Abstracts, 2002, Philadelphia. Resumos. Philadelphia: APA, 2002. NR353.

Mancini MC, Halpern A. Manual de obesidade para o clínico. São Paulo: Roca; 2002. v. 1.

McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Essentials of exercise physiology*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994.

Monteiro CA, et al. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 54:342-346, 2000.

Morris KL, Zemel MB. Glycemic index, cardiovascular disease and obesity. *Nutr Rev* 57(9):273-276, 1999.

Negrão CE, et al. O papel do sedentarismo na obesidade. *Rev Bras Hipertens* 7(2):149-155, 2000.

Papakostas GI, et al. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 66:1326-1330, 2005.

Pereira LO, et al. Different intensities of physical activities with or without hypocaloric diet: effects on body composition, food consumption and plasma profile in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 30(5):2385, 1998. Supplement.

Perusse L, et al. Genetic and environmental influences on level of habitual physical activity and exercise participation. *Am J Epidemiol* 129:1012-1022, 1989.

Perusse L, et al. The human obesity gene map: the 2000 update. *Obes Res Clin Pract* 9(2):135-169, 2001.

Pigott TA, et al. Aripiprazole versus placebo in the treatment chronic schizophrenia. In: Annual Meeting Posters and Abstracts, 2002, Philadelphia. Resumos. Philadelphia: APA, 2002. NR351.

Prentice AM, Poppi SD. Importance of energy den-

- sity and macronutrients in the regulation of energy intake. *Int J Obes* 20(2):185-235, 1996.
- Proserpi C, et al. Ad libitum intake of a high-carbohydrates or high-fat diet in young men: effects on nutrient balances. *Am J Clin Nutr* 66(3):539-545, 1997.
- Reddy BN. Body mass index and its association with socioeconomic and behavioral variables among socio-economically heterogeneous populations of Andhra Pradesh, India. *Human Biology* 70:901-917, 1998.
- Rissanen A, et al. Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin Nutr* 45:419-430, 1991.
- Rivas-Vasquez RA. Aripiprazole: a novel antipsychotic with dopamine-stabilizing properties. *Prof Psychol Res Pr* 34(1):108-111, 2003.
- Rolls BJ, Shide DJ. The influence of dietary fat on food intake and body weight. *Nutr Rev* 50(10):283-290, 1992.
- Santos JFS, Coelho CW. Atividade física e obesidade em trabalhadores da indústria. *Revista Digital* 67, 2003.
- Saris WHM. Long-term results of the treatment of obesity. *J Drug Res* 8:2075-2080, 1983.
- Shan M, Garg A. High-fat and high-carbohydrate diets and energy balance. *Diabetes Care* 19(10):1142-1152, 1996.
- Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull* 105(2):206-275, 1989.
- Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 14(3):455-463, 2004.
- Stock E, et al. Meta-analysis of cardiac safety with aripiprazole. In: Annual Meeting Posters and Abstracts, 2002, Philadelphia. Resumos. Philadelphia: APA, 2002. NR364.
- Stunkard AJ, et al. The body mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322:1483-1487, 1990.
- Stunkard AJ, Wadden TA. Psychological aspects of human obesity. In: Bjorntorp P, Brodoff BN. Obesity. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1992. Pp. 352-360.
- Sundquist J, Johansson SE. The influence of socioeconomic status, ethnicity and lifestyle on body mass index in a longitudinal study. *Int J Epidemiol* 27(1):57-63, 1998.
- Wardle J, Waller J, Jarvis MJ. Sex differences in the association of socioeconomic status with obesity. *Am J Pub Health* 92:1299-1304, 2002.
- Weinsier RL, et al. The etiology of obesity: contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med* 105:145-50, 1998.
- Westerterp-Plantega MS, et al. Energy intake and body weight effects of six months reduced or full fat diets, as a function of dietary restraint. *Int J Obes* 22(1):14-22, 1998.
- Wilmore JH, et al. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the heritage family study. *Am J Clin Nutr* 70:346-352, 1999.
- Wirshing D. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 65:13-26, 2004. Supplement 18.
- World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO; 1990. Pp. 69-73. (Technical Report Series, v. 797).
- Yeung P, et al. Aripiprazole and risperidone versus placebo versus placebo in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 17:102-103, 2002. Supplement 1.

Resúmenes amplios de trabajos recientemente seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

Ensaio clínico de grande escala da prática clínica em pacientes com depressão: estudo STAR*D

Psychiatric Services 60(11):1439-1445, 2009



Chapel Hill, Estados Unidos

A depressão acomete um em cada oito indivíduos nos Estados Unidos e estima-se que no ano de 2020 ela será a segunda causa de incapacidade no mundo. Como os participantes de ensaios clínicos podem não ser representativos da prática clínica habitual, já que são excluídos indivíduos com doenças somáticas ou psiquiátricas coexistentes que utilizam outros fármacos e indivíduos com depressão crônica ou ideação suicida, os dados disponíveis sobre a seleção e a sequência do tratamento não podem ser generalizados. Ainda, nos estudos clínicos que avaliam a eficácia dos antidepressivos, os pesquisadores indicam o tratamento; o seguimento é frequente e intensivo; os médicos e os pacientes não sabem a que grupo corresponde cada indivíduo e as doses utilizadas são fixas. A maioria dos dados disponíveis são referentes a pacientes em que o tratamento teve sucesso, apesar do fato de que em apenas um terço dos indivíduos com depressão se observa remissão com um único tratamento.

O estudo STAR*D foi desenhado para tentar resolver estas limitações, já que foi avaliada a viabilidade de diferentes estratégias para melhorar os resultados do tratamento em pacientes ambulatoriais com insucesso em pelo menos um tratamento, o que é mais representativo da prática clínica habitual. Foram identificados indivíduos com episódios de depressão maior, refratários ao tratamento inicial. Nestes pacientes foram utilizados até cinco tratamentos (níveis) diferentes, prospectivamente, para tentar estabelecer quais deles, e em que ordem, são mais eficazes para estes pacientes. O presente artigo revisa o desenho, os métodos e os resultados do estudo STAR*D.

O estudo STAR*D foi o maior estudo clínico prospectivo realizado em pacientes com depressão maior, incluindo 4041 indivíduos. Foi um estudo multicêntrico realizado em 14 instituições dos Estados Unidos, contando com a ajuda de 23 psiquiatras e 18 médicos de atenção primária. Durante quatro anos, foram avaliados os pacientes que receberam, inicialmente, citalopram –um inibidor seletivo da recaptação de serotonina– após o qual se seguiu um algoritmo de tratamento durante 12 semanas. Foram utilizadas doses altas do citalopram, embora bem toleradas, e, nos casos em que não houve remissão (recuperação completa do episódio depressivo), nas semanas 4, 6 ou 9, os pacientes recebiam doses maiores; nos casos em que ainda não fosse obtida resposta, os pacientes eram

incluídos em uma sequência de três estudos clínicos randomizados. Foi oferecida aos pacientes, a possibilidade de substituir o tratamento ou associar fármacos adicionais, desde que houvesse pelo menos duas alternativas para que o paciente pudesse ser randomizado.

Os critérios de inclusão foram amplos e inclusivos: os pacientes deveriam apresentar depressão maior não psicótica, segundo os critérios da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV-TR), idade entre 18 e 75 anos e pontuação ≥ 14 na escala de Hamilton, sem diagnóstico primário de transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno alimentar ou quadros convulsivos. Foram incluídas instituições de atenção primária e centros especializados, assim como pacientes dos setores público e privado, e tentou-se fazer com que a distribuição étnica fosse representativa da população norte-americana.

Além da escala de Hamilton, foram avaliados os resultados da escala QIDS-SR, sendo considerada remissão quando a pontuação era de 5, ou melhora sem remissão quando a pontuação era reduzida em 50% da basal. Foi utilizado um enfoque sistemático de tratamento baseado na medição de sintomas e efeitos adversos, que serviram de guia para a modificação do tratamento.

No total, 2876 pacientes completaram o primeiro nível de tratamento e os autores concluíram que a estratégia de tratamento baseado nas medições era viável e foi possível a administração de mais de 40 mg/dia de citalopram, o que indica que a qualidade do tratamento foi alta neste contexto da prática clínica habitual. A taxa de remissão foi de 27% segundo a escala de Hamilton e de 33% segundo a QIDS-SR, sendo a taxa de resposta de 47%, de acordo com esta última. Nos pacientes em que os sintomas desapareceram, a média de tempo até a remissão foi de 47 dias. Alguns fatores aumentaram a probabilidade de remissão: origem caucasiana, sexo feminino, ter emprego e ter mais anos de estudo e maior renda. Por outro lado, a maior cronicidade do episódio em questão, o maior número de doenças psiquiátricas concomitantes (especialmente transtorno de ansiedade e adição a drogas), maior gravidade das comorbidades físicas e menores níveis de desempenho e qualidade de vida no início do tratamento se associaram a uma menor probabilidade de remissão. Em aproximadamente metade dos pacientes que apresentaram remissão, esta ocorreu após seis semanas de tratamento, e em 40%, após oito semanas. Em média, passaram-se sete semanas de tratamento até atingir a remissão da depressão.

Considerando as preferências dos pacientes, foram randomizados 727 pacientes para o nível 2 de tratamento. Em um quarto dos casos foi observada remissão quando o citalopram foi substituído por sertralina, venlafaxina ou bupropiona, sem diferenças significativas entre eles, segundo a escala utilizada. A média da dose de bupropiona que os pacientes receberam ao finalizar este nível foi de 282.7 mg, enquanto que a dose de sertralina foi de 135.5 mg e a de venlafaxina foi de 193.6 mg. No caso da venlafaxina, a dose utilizada não foi próxima da dose máxima recomendada, como ocorreu com os outros fármacos. Não foram observadas diferenças significativas entre os fármacos quanto aos efeitos adversos, nem quanto aos sintomas clínicos ou aos dados demográficos que serviram para recomendar algum fármaco em particular.

No nível 2, 565 pacientes foram selecionados para receber terapia adicional de forma randomizada. A taxa de administração de bupropiona foi semelhante à de bupiriona, ambas em associação ao citalopram, quanto

as taxas de remissão (30% segundo a escala de Hamilton), porem a bupropiona associou-se a maior redução na pontuação da escala QIDS-SR (25% vs. 17%; $p < 0.04$), sendo também discretamente mais bem tolerada. A média da dose de bupropiona que os pacientes receberam ao finalizar esta etapa, quando realizou-se a terapia adicional foi de 267.5 mg e a de bupirona, 40.9 mg. Os resultados não permitiram comparação direta entre a estratégia de substituição do fármaco e a de associação. Ainda, 182 pacientes do nível 2 foram randomizados para realizar terapia cognitiva em vez de receber o fármaco, ou, ainda, terapia cognitiva em associação ao citalopram. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto as taxas de remissão (31%, aproximadamente), porem a substituição do fármaco por terapia cognitiva foi mais bem tolerada. A eficácia da associação de um fármaco ao tratamento com citalopram foi semelhante a associação de terapia cognitiva, porem a primeira foi mais rápida quanto a remissão (40 dias vs. 55 dias; $p < 0.022$).

No nível 3 do esquema, foram modificados os fármacos de 235 pacientes, sem diferenças significativas na probabilidade de remissão com mirtazapina (12% segundo a escala de Hamilton) ou nortriptilina (20%), nem na taxa de resposta conforme a escala QIDS-SR. Não foram observadas diferenças significativas quanto a tolerância a estes dois fármacos; a média da dose diária de mirtazapina ou nortriptilina que os pacientes receberam ao finalizar esta etapa foi de 42.1 mg e 96.8 mg, respectivamente.

Por outro lado, em 142 pacientes que foram associados a outros fármacos; as taxas de remissão ao associar lítio (media de doses de 859,9 mg diários ao finalizar a etapa) ou triiodotironina (T3, as doses finais medias e de 45.2 µg diários) foram de 16% e 25%, respectivamente, conforme a escala de Hamilton. As taxas de resposta pela escala QIDS-SR foram de 16% e 23%, respectivamente; porém, a administração de T3 associou-se a menos efeitos adversos e menor taxa de abandono do tratamento pela ocorrência de efeitos adversos ($p = 0.027$).

No total, 109 pacientes foram selecionados para passar ao nível 4 do tratamento, com substituição do fármaco administrado. A taxa de remissão associada a administração combinada de mirtazapina (dose final de 35.7 mg/dia em média) e venlafaxina (media da dose final de 210.3 mg/dia) foi de 14%, conforme a escala de Hamilton, e, com tranilcipromina (dose média de 36.9 mg/dia) foi de 7%, enquanto que a taxa de melhora pela escala QIDS-SR foi de 24% e 12%, respectivamente, sem diferença significativa entre estas alternativas. A combinação de fármacos associou-se à melhora sintomática e menor abandono por efeitos adversos.

A taxa de remissão teórica acumulada nos quatro níveis foi de 67%, porem a probabilidade de remissão foi maior nos dois primeiros níveis (20% a 30%), em comparação com os últimos dois (10% a 20%). Foram observadas maiores taxas de recidiva durante o seguimento nos indivíduos que necessitaram mais níveis de tratamento, e o prognostico foi melhor nos pacientes em que se observou remissão, em comparação com aqueles que apresentaram apenas resposta.

Os autores consideram que o estudo STAR*D avaliou adequadamente a eficácia destes tratamentos, com critérios de inclusão amplos, aplicados em serviços de atenção primaria e especializados, e inclusão de pacientes com diferentes doenças concomitantes, o que deu grande validade externa ao estudo. A composição étnica dos participantes e a heterogeneidade da gravidade dos quadros permite a generalização dos resultados nos Estados Unidos.

No estudo STAR*D, as taxas de remissão foram menores do que as observadas em ensaios clínicos tradicionais, de 35% a 40%, o que sugere que o tratamento deveria ser intensificado. Também foi demonstrado que nenhum fármaco foi superior aos demais nos pacientes que não apresentaram remissão após um ou mais tratamentos. Nestes casos, tanto a associação de outros fármacos como a substituição de um por outro, foram alternativas aceitáveis. A terapia cognitiva foi bem tolerada e seus resultados foram semelhantes aos da modificação do esquema farmacológico, embora a eficácia da associação de outro fármaco ao tratamento com citalopram tenha atingido a remissão mais rapidamente do que a associação de terapia cognitiva. As diferenças farmacológicas dos diferentes fármacos avaliados não implicaram em diferenças clínicas significativas e os padrões de sintomas não foram uteis para prever diferenças na eficácia dos diferentes tratamentos. Também não foram observadas diferenças quando o tratamento foi feito por médicos generalistas ou por especialistas. Os autores concluem que o estudo STAR*D forneceu grande quantidade de dados para os clínicos, pesquisadores e autoridades dos sistemas de saúde.

+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141026

Comentario crítico

Dr. Mario Francisco Juruena

Professor de Psiquiatria no Departamento de Neurociencias e Comportamento da USP. Coordenador do Programa de Assistencia, Ensino e Pesquisa em Estresse, Trauma e Doencas Afetivas (EsTraDA) do HC (FMRP-USP). Professor convidado no King's College London. Mestre pelo Departamento de Psicobiologia da UNIFESP-EPM e em affective Neuroscience pela Universitei Maastricht, Holanda. Doutor (Ph.D.) em Psiquiatria pela Universidade de Londres, Reino Unido.

A depressão maior é o mais prevalente e incapacitante dos transtornos psiquiátricos.¹ Dados científicos mostram que cerca de um terço dos pacientes que sofrem com algum transtorno mental apresenta sintomas depressivos leves ou de longa duracao.² Estudos estimam que os tratamentos antidepressivos disponíveis atualmente são capazes de gerar apenas 50% de melhora associada a uma resposta ao medicamento.³ A depressão, portanto, caracteriza-se como um transtorno em que episódios de recorrência são comuns e seguem uma tendência na pratica clínica de 62% a 90%, que aumenta com episódios sucessivos.⁴ Sendo assim, o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo são vitais para diminuir os prejuizos da depressão na vida do individuo, da familia e da comunidade.

Embora a característica mais típica dos estados depressivos seja a proeminência dos sentimentos de tristeza ou vazio, nem todos os pacientes relatam a sensação subjetiva de tristeza. Muitos se referem, sobretudo, a perda da capacidade de experimentar prazer nas atividades em geral e a redução do interesse pelo ambiente.⁴ Frequentemente a depressão se associa a sensação de fadiga ou perda de energia, caracterizada pela queixa de cansaço exagerado.³ O paciente pode relatar fadiga persistente, mesmo sem esforço físico, e que as tarefas mais leves parecem exigir esforço substancial, com aumento do tempo necessário para a sua execução. Na pratica clínica, os pacientes em geral apresentam fadiga e outros sintomas relacionados, o que demonstra hipofunção dos sistemas neuronais centrais.⁵ Além disso, a presença de fadiga residual e o funcionamento psicossocial prejudicado são altamente preditivos da incapacidade para atingir a remissão com o tratamento.^{3,5}

Apesar dos avanços significativos na terapia farmacológica da depressão, uma grande proporção de pacientes não responde ou apresenta resposta parcial aos antidepressivos ISRS.⁶ Isso resulta em comprometimento funcional e tendência a resistência ao tratamento, apresentando um padrão de sintomas como perda de prazer, perda de interesse, fadiga e perda de energia.³ Esses sintomas são a chave para a escolha da conduta e motivação do paciente.

Embora sejam definidos de várias formas, eles são consistentes com o conceito de “diminuição do afeto positivo”.⁷ O afeto positivo compreende uma ampla gama de estados de humor positivos, incluindo sentimentos de felicidade (alegria), interesse, energia, entusiasmo, estado de alerta e autoconfiança.⁷ Ainda que preliminares, existem evidências de que os antidepressivos que aumentam a atividade noradrenérgica e dopaminérgica podem apresentar vantagem terapêutica sobre os antidepressivos serotoninérgicos no tratamento de sintomas associados a redução do afeto positivo.⁷ A bupropiona age como um bom antidepressivo que atua inibindo a reabsorção de dopamina e noradrenalina; agindo, portanto, na recuperação dos afetos positivos.⁷ Efeito terapêutico efetivo, especialmente em depressão com fadiga, faz da bupropiona uma boa opção no tratamento da depressão.⁷ Nas doses terapêuticas utilizadas, a bupropiona demonstrou ter uma melhor performance, comparada a outros antidepressivos, quando combinada coadjuvavelmente aos ISRS.⁸

O número de tentativas prévias com medicação antidepressiva é um fator preditor importante para o insucesso do tratamento. Os estudos de “próximo passo” (next step studies) são, em geral, problemáticos por apresentar “n” pequeno, não replicados e exibir populações muito heterogêneas, o que torna difícil a generalização.

Uma exceção recente é o projeto STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives for the Relief of Depression), que envolveu em torno de 3000 pacientes, seguidos ao longo de quatro etapas, para a avaliação do desempenho de sucessivas tentativas com esquemas antidepressivos diversos.⁸

Os maiores estudos acerca da combinação de antidepressivos em respondedores incompletos foram conduzidos como parte do STAR*D. O STAR*D e o maior e mais longo estudo já realizado para avaliar o tratamento da depressão; ele envolveu aproximadamente 55 centros de estudo clínico e especializados nos Estados Unidos dentro de um período de quatro anos.⁸ Os critérios de inclusão foram amplos, tornando esses pacientes mais próximos da realidade clínica. Assim, obteve-se uma amostra de pacientes com depressão crônica ou recorrente, com comorbidade clínica e/ou psiquiátrica. Foi utilizada uma sequência de ensaios clínicos para determinar a efetividade e a tolerabilidade de várias abordagens. Esses ensaios podem ser divididos em quatro etapas, em que diversas estratégias foram estudadas: substituição, combinação de antidepressivos, potencialização e terapia cognitivo-comportamental.⁸

Na primeira etapa, todos os pacientes receberam citalopram. Aproximadamente um terço dos pacientes melhorou.⁸ A associação de antidepressivos foi estudada nas etapas dois e quatro. Um dos principais achados do projeto STAR*D foi justamente o fato da resposta ao tratamento ter aumentado significativamente e a remissão dos sintomas ter evoluído de 33% para 67% ao longo dos quatro estágios do estudo.⁸ Na etapa dois, a associação citalopram e bupropiona ou citalopram e buspirona aumentou a eficácia em mais de um terço em relação a monoterapia com ISRS.⁸ Embora na quarta etapa a combinação de antidepressivos tenha sido introduzida simultaneamente em pacientes refratários, cabe

mencionar que não houve diferença entre o grupo que utilizou venlafaxina mais mirtazapina e o grupo que usou tranilcipromina.⁸

A ausência de grupo placebo no STAR*D e outros problemas metodológicos impedem conclusões definitivas sobre os seus resultados, mas os dados acerca da tolerabilidade da combinação de antidepressivos, realizada pelo acréscimo de um segundo antidepressivo na vigência de resistência ao primeiro, são ainda mais esparsos que os dados de eficácia.⁸ No STAR*D, a introdução de bupropiona acarretou menos efeitos colaterais e eventos adversos que a introdução da buspirona.⁸ Na quarta etapa, a associação venlafaxina mais mirtazapina foi mais bem tolerada que a tranilcipromina.⁸

A combinação de antidepressivos, ao invés de uma simples troca de medicamento, encontra apoio nos resultados do STAR*D.⁸ A recomendação preferencial foi pela combinação de dois antidepressivos com ações sinérgicas e complementares (como a junção de um inibidor de recaptura a um bloqueador de receptores) e não por uma associação de medicamentos com mecanismos de ação semelhantes (como dois inibidores de recaptura).⁸ Nesse sentido, a combinação de citalopram ou escitalopram e bupropiona demonstra resultados positivos nessas situações.⁸ Assim como em outras combinações, entre as quais utilizando a sertralina e bupropiona ou venlafaxina e bupropiona.⁸

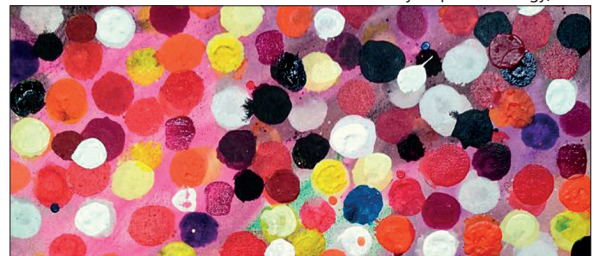
Finalmente, qualquer plano de tratamento deve levar em conta a visão do paciente quanto a etiologia de sua depressão. Entretanto, quando este não aceita que o humor desempenha papel importante em seus sintomas, como a fadiga, a prescrição isolada de antidepressivos provavelmente não terá boa resposta clínica.

Referências bibliográficas

- Gonçalves DM, et al. Prevalência de transtornos mentais em indivíduos de uma unidade de referência para Programa Saúde da Família em Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. Cad. Saúde Pública 24(9):2043-2053, 2008.
- Camargo APP, et al. Distímia- Uma forma da depressão. ABRAPA, 2015. Disponível em: www.abrpa.org.br/new/artigo/distimia.aspx. Acesso em: 27 Set 2015.
- Fava M, et al. Clinical relevance of fatigue as a residual symptom in major depressive disorder. Depression and Anxiety 31:250-257, 2014.
- Piccoloto N, et al. Curso e prognóstico da depressão. Revisão comparativa entre os transtornos do humor. Rev Psiquiatr Clin 27(2):93-103, 2000.
- Juruena MF, et al. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. Rev Bras Psiquiatr 29(suppl.1):19-27, 2007.
- John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Treatment for depression after unsatisfactory response to SSRIs in adults and adolescents, 2013. Disponível em: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/156/1592/depression-treatment-ssriclinician-130723.pdf. Acesso em: 14 Out 2015.
- Nutt DJ, et al. The other face of depression, reduced positive affect: role of catecholamines in causation and cure. J Psychopharmacol 21(5):461-471, 2007.
- Gaynes BN, et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. Psychiatric Services 60(11):1439-1445, 2009.

O outro lado da depressão. Afeto positivo reduzido. Papel das catecolaminas na causa e cura

Journal of Psychopharmacology, 2006



Bristol, Reino Unido


Houve grandes avanços no tratamento farmacológico da depressão nas últimas décadas. Um número significativo de pacientes não responde ou apresenta resposta apenas

parcial aos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina. Alguns sintomas parecem não ser tratados adequadamente pelos antidepressivos serotoninérgicos, como a perda do interesse, perda do prazer, fadiga e perda de energia. Estes sintomas são compatíveis com a “diminuição do afeto positivo”.

Existem evidências iniciais sugerindo que os antidepressivos que aumentam a atividade noradrenérgica e dopaminérgica possa ter vantagens sobre os antidepressivos serotoninérgicos no tratamento dos sintomas associados à diminuição do afeto positivo. Os inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina demonstraram atividade antidepressiva na ausência da função serotoninérgica, com eficácia semelhante à dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores da recaptação de serotonina.

A bupropiona (inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina) demonstrou melhorar significativamente a energia, o prazer e o interesse dos pacientes com depressão com predomínio dos sintomas de diminuição do prazer, interesse e energia.

O tratamento individualizado e direcionado aos sintomas principais dos pacientes com transtornos depressivo maior potencialmente pode melhorar as taxas de resposta e remissão.

 Informação adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/148934

Comentario crítico

Dra. Alexandrina María Augusto da Silva Meleiro.

Doutora em Medicina, Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria - ABP. Membro da Comissão de Atenção à Saúde do Médico da ABP. Membro da Comissão de Estudo e Prevenção de Suicídio da ABP. Conselho Científico da ABRATA - www.abrata.org.br

Referir-se à depressão como um mal dos novos tempos é muito frequente, inclusive pela alusão que se faz à doença nos meios de comunicação. Entretanto, o sofrimento do homem pela dor que dilacera a alma tem origem remota, mas foi no século XIX que se passou a usar o termo depressão para designá-la.

Entre as patologias psiquiátricas, a depressão é a mais comum, tem caráter crônico e maior prejuízo pessoal, funcional e social da atualidade;¹ a doença faz aumentar a morbimortalidade e pode ter como desfecho o fim da vida. A OMS destaca a depressão como a segunda causa de incapacitação entre todas as doenças, além de seu elevado custo econômico.²*

Desde 1988, Watson e Clark apontaram a existência de dois grandes aspectos do humor: o afeto positivo, como a gama de estados de humor positivo –que inclui sentimentos de felicidade ou alegria, interesse, energia, entusiasmo, estado de alerta e autoconfiança e que estariam diminuídos na depressão–, e o afeto negativo, com estados como medo, ansiedade, irritabilidade, solidão, culpa, desgosto e hostilidade, que são frequentes tanto na depressão como no transtorno de ansiedade.³

Há muito tempo, considerou-se que a depressão é uma doença neurobiológica resultante de disfunção dos sistemas de monoamina (serotonina, noradrenalina e dopamina) no cérebro e que os antidepressivos atuam sobre esses sistemas como “pílulas mágicas” para corrigir a depressão.¹ Entretanto, 47% dos pacientes não respondem ao primeiro antidepressivo (AD), e 33% não alcançam a remissão do episódio depressivo por completo, apesar de adequadas doses, tempo e adesão ao tratamento.⁴ Os ADs serotoninérgicos parecem ser mais eficazes para tratar os sintomas associados à afetividade

de negativa, como medo, ansiedade e irritabilidade, que são presentes na depressão comórbida com ansiedade.⁵

Entre os sintomas residuais estão incluídos tipicamente aspectos como distúrbios do sono, diminuição do prazer, perda de interesse, fadiga ou perda de energia e diminuição da motivação, na sua maioria ligados ao afeto positivo diminuído.⁵

Nesse contexto, o sistema de recompensa (SR) seria uma alternativa interessante quando se procuram inovações no estudo dessa patologia, pelo fato dele estar diretamente implicado nos fenômenos da depressão.⁶ O sistema de recompensa é formado por extensa rede neural envolvida na mediação de comportamentos que causam prazer e geram motivação para a repetição desses comportamentos. As vias de recompensa progridem da área tegmentar ventral (ATV) do mesencéfalo e do hipotálamo para o núcleo accumbens, o tubérculo olfatório, o estriado ventral, a amígdala e o córtex frontal.^{7,8} Entre essas estruturas, o núcleo accumbens parece ter um papel central nas vias de recompensa pela conexão com o sistema mesolímbico dopaminérgico.⁷ Os pacientes com depressão apresentam perda de interesse, perda de sintomas centrais de energia e perda de motivação, ou seja, a depressão está associada à diminuição dos afetos positivos.³

Do ponto de vista neuroquímico, a dopamina é um dos principais neurotransmissores envolvidos na mediação dos processos de recompensa.⁸ Diversas funções reguladas pelos circuitos dopaminérgicos, como velocidade motora, concentração, motivação e capacidade de experimentar prazer, estão prejudicadas de maneira proeminente na depressão.⁹

*David Nutt e colaboradores (2007), no artigo “The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure”, reforçam o conceito e a importância de considerar como escolha a bupropiona, um antidepressivo de segunda geração que inibe a recaptação dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina e não tem efeitos serotoninérgicos diretos, uma propriedade única entre os demais antidepressivos.⁵ Assim, os pacientes não apresentarão sintomas como apatia, indiferença, embotamento, incapacidade de chorar, diminuição da criatividade e diminuição da expressão de seus sentimentos, queixas bastante frequentes associadas aos antidepressivos que atuam na serotonina.**

A bupropiona tem como vantagem, além da sua eficácia, apresentar menor propensão a: ter efeito sedativo; prejudicar a atividade sexual e promover ganho de peso.¹⁰⁻¹² Trata-se de uma terapêutica com benefício no tratamento da depressão com sintomas associados à diminuição do afeto positivo.

Referências bibliográficas

1. Healy D, et al. The enhancement of social functioning as a therapeutic principle in the management of depression. *J Psychopharmacol* 11(4 Suppl):S25-31, 1997.
2. Organização Mundial Da Saúde. O peso das perturbações mentais e comportamentais. In: Relatório Mundial da Saúde, Saúde Mental: nova concepção, nova esperança. Capítulo 2, p. 53-92, 2002. Disponível em: www.who.int/whr/. Acesso em: 01 Dez 2015.
3. Watson D, et al. Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *J Abnormal Psychol* 97:346-353, 1988.
4. Gaynes BN, et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 60(11):1439-1445, 2009.
5. Nutt D, et al. The other face of depression reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 21(5):461-471, 2007.
6. Nestler EJ, et al. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 59:1151-1159, 2006.
7. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews* 56(1):27-78, 2007.
8. Jang M, et al. Coexistence of glutamatergic spine synapses and shaft synapses in substantia nigra dopamine neurons. *Sci Rep* 5:14773, 2015.

9. Dunlop BW, et al. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of General Psychiatry* 64(3):327-337, 2007.
10. Moreira R. The efficacy and tolerability of bupropion in the treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig* 31 Suppl 1:5-17, 2011.
11. Sennfelt D, et al. Bupropion in the treatment of major depressive disorder in real-life practice. *Clin Drug Investig* 31(Suppl 1):19-24, 2011.
12. Stahl SM, et al. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion, J Clin Psychiatry* 6:159-166, 2004.
13. Wellbutrin® XL (cloridrato de bupropiona). Bula do produto.* Experiência da Prática Clínica Médica.

Tratamento do transtorno depressivo maior

Journal of Affective Disorders 51:267-285, 1998



Chicago, Estados Unidos

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença com alta prevalência¹ que envolve o desequilíbrio dos sistemas de neurotransmissão serotoninérgico, noradrenergico e dopaminérgico.^{2,3}

Os objetivos do tratamento antidepressivo são atingir a remissão dos sintomas na fase aguda e prevenir a recidiva a curto e a longo prazo.⁴ As recidivas causam morbidade importante, reduzem a capacidade funcional dos pacientes e aumentam o risco de suicídio.⁵

A mirtazapina é um antidepressivo com dupla ação, agindo no sistema serotoninérgico e no noradrenergico; ela também tem ação antagonista nos receptores alfa-2 pré-sinápticos, o que intensifica a atividade de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central.⁶⁻⁸

Ao mesmo tempo que possui alta afinidade pelos receptores histamínicos H₁ e pelos receptores 5-HT_{2A/C} e 5-HT₃,⁶ a mirtazapina apresenta baixa afinidade relativa pelos receptores pós-sinápticos, pelos receptores alfa-2 periféricos e pelos receptores muscarínicos. Essas características podem explicar seu perfil favorável quanto aos eventos adversos, se comparado aos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina.⁹

Foi administrada mirtazapina em 4500 pacientes em um programa mundial de desenvolvimento clínico e se mostrou eficaz no tratamento do TDM moderado e grave a curto e a longo prazo (até 72 semanas).⁹

Foram publicados seis estudos importantes, que mostraram que a mirtazapina é significativamente mais eficaz que o placebo¹⁰⁻¹⁵ em pacientes com TDM e pontuação ≥ 18 na escala de depressão de Hamilton (HAMD). Em três desses estudos, a mirtazapina se mostrou superior ao placebo ($p < 0,05$) já na primeira semana de tratamento,^{10,13,15} com resposta sustentada até o final do estudo. A mirtazapina ainda foi associada a melhora de outros sintomas, como ansiedade, somatização e distúrbios do sono.¹⁰⁻¹³ Além da superioridade em relação ao placebo apontada pela HAMD, a mirtazapina também apresentou melhores resultados pela escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS).¹¹

Em metanálise de estudos controlados com placebo que incluiu 495 pacientes, a mirtazapina se associou a melhora superior ao placebo ($p < 0,05$) no tratamento dos sintomas depressivos em todas as avaliações.¹⁶

A mirtazapina foi comparada com a amitriptilina em estudos de seis semanas de seguimento. Ambos os tratamentos apresentaram taxas de resposta significativas (redução $\geq 50\%$ na pontuação HAMD). No final do estudo, 70% dos pacientes que haviam recebido a mirtazapina (dose média de 22 mg) foram considerados respondedores; no grupo amitriptilina, a taxa foi de 58%; e 33% no grupo placebo.¹³ Outra avaliação, com 150 pacientes, revelou que houve eficácia comparável entre os dois fármacos.¹⁵

Também foi realizada a comparação da mirtazapina com a trazodona em pacientes ambulatoriais com TDM moderado ou importante. Os grupos de tratamento ativo apresentaram maior redução da pontuação HAMD e melhora significativa dos distúrbios cognitivos e do sono, em comparação com o grupo em que se administrou placebo. Não houve diferenças significativas entre a mirtazapina e a trazodona.¹⁴

Um estudo randomizado e duplo-cego que incluiu 200 pacientes hospitalizados por TDM mostrou uma eficácia superior da mirtazapina em relação a trazodona segundo a HAMD, a escala psiquiátrica breve (BPRS), a escala de depressão de Beck e a escala de impressão global psiquiátrica (GAS). A taxa de resposta assinalada pela mirtazapina foi de 78% no dia 42, enquanto a da trazodona foi de 61%.¹⁷ Em outro estudo com pacientes hospitalizados por TDM, a mirtazapina teve eficácia semelhante a observada com o uso da clomipramina.¹⁸ A mirtazapina foi igualmente comparada com a fluoxetina em um estudo randomizado e duplo-cego com seis semanas de seguimento. Desse estudo participaram 133 pacientes (ambulatoriais e internados) com TDM (HAMD ≥ 21 , sendo que a maioria dos integrantes apresentava pontuação maior ou igual a 25). A redução da pontuação HAMD foi mais acentuada no grupo mirtazapina do que no grupo fluoxetina ($p \leq 0,05$) nas semanas 3 e 4. Na semana 6, a pontuação HAMD foi de 11,8 e 15,8 nos grupos mirtazapina e fluoxetina, respectivamente.¹⁹

A mirtazapina apresenta excelente perfil de tolerabilidade e segurança.⁹ A maioria dos eventos adversos observados com a mirtazapina é leve e transitório, e sua intensidade e frequência diminuem com o uso, mesmo se eventualmente a dose for aumentada.⁹

Os eventos adversos mais frequentes foram sedação/sonolência e ganho de peso. A sedação/sonolência foi observada com doses baixas, o que pode ser desejável em alguns tratamentos, e diminuiu em intensidade e frequência ou desapareceu com o aumento da dose.^{13,20} Acreditase que isso tenha ocorrido pela ativação noradrenérgica com doses maiores, que suplanta a atividade anti-histaminica.^{7,21,22} O aumento do apetite e o ganho de peso também diminuem com o tempo de uso.²⁰

Não foi associada a alterações laboratoriais clinicamente significativas nem a mudanças de sinais vitais; da mesma forma, não se vinculou a disfunção sexual.⁹ Apenas 0,6% dos pacientes se queixou de disfunção sexual com a mirtazapina, enquanto 1,7% sob uso de placebo apresentou essa queixa.^{7,20} O tratamento com mirtazapina fez diminuir a ideação suicida, portanto, esse fármaco não teve nenhuma associação com o aumento desse sintoma.⁹


A superdosagem de mirtazapina parece ser mais segura que a dos antidepressivos tricíclicos.²³ Esse fármaco apresenta índice terapêutico amplo; com base em seis casos de superdosagem, em que a quantidade ingerida foi de dez a trinta vezes superior a dose máxima prescrita, observou-se que não houve eventos fatais nem cardiovasculares nesses pacientes.⁹

É baixa a propensão da mirtazapina de produzir interação farmacológica, especialmente a relacionada as isoenzimas do citocromo P450. Análises de pós-comercialização mostraram que o uso concomitante com opioides, anticonvulsivantes ou anti-hipertensivos não se associou a reações adversas clinicamente relevantes.⁷

Foram avaliadas a eficácia e a segurança da mirtazapina em pacientes com idade entre 55 e 80 anos. A resposta do fármaco foi superior quando comparado ao placebo. Além disso, constatou-se que o medicamento foi bem tolerado por essa população, e a maioria dos eventos adversos relatados situou-se entre os leves e moderados.¹⁴

Também foi evidenciada a eficácia da mirtazapina em pacientes com transtorno de ansiedade generalizado (melhora na escala de ansiedade de Hamilton e na escala de ansiedade de Zung).²⁴ Em uma metanálise que envolveu oito estudos randomizados, duplos-cegos e controlados ficou demonstrado que a mirtazapina contribuiu para a melhora da ansiedade/agitação e ansiedade/somatização desde a primeira semana de tratamento em pacientes com TDM e pontuações elevadas nos referidos itens da escala HAMD.²⁵

A mirtazapina é um antidepressivo com dupla ação – age nos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico –, o que a torna eficaz no tratamento do TDM. A mirtazapina também pode ser administrada em pacientes com ansiedade, agitação e distúrbios do sono em comorbidade com psicose, devido a alguns efeitos ansiolíticos aparentes.^{9,26}

 Informação adicional en
www.sicisalud.com/pdf/ac_hi14567_41217.pdf

Referências bibliográficas

- Angst J. Epidemiology of depression. *Psychopharmacology* 106:71-74, 1992.
- Van Praag HM, Asni GM, Kahn RS, et al. Monoamines and abnormal behavior: a multimineric perspective. *Br J Psychiatry* 157:723-734, 1990.
- Delgado P, Miller HL, Salomone RM, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 29:389-396, 1993.
- Prien RF. Long term treatment of affective disorders. En: Meltzer HY (Ed.), *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press. Pp. 1051-1058; 1987.
- Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 52(Suppl 5):28-34, 1991.
- De Boer Th, Ruigt GSF, Berendsen HHG. The IS-selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum Psychopharmacol* 10:107-118, 1995.
- Barkin RL, Schwer W, Barkin SJ. Recognition and management of depression in primary care – a focus upon the elderly: a pharmacotherapeutic overview of the selection process among the traditional and new antidepressants. *Am J Therapeutics* 7(3):205-226, 2000.
- Mullin J, Lodge A, Bennie E, McCreadie R, Bhatt GS, Fenton G. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. *J Psychopharmacol* 10:235-240, 1996.
- Fawcett J, Barkin BL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* 51:267-285, 1998.
- Claghorn JL, Lessem MD. A double-blind placebo controlled study of Org 3770 in depressed outpatients. *J Affect Disord* 34:165-171, 1995.
- Khan MC. A randomized, double-blind, placebo-controlled 5-weeks' study of Org 3770 (mirtazapine) in major depression. *Hum Psychopharmacol* 10:119-124, 1995.
- Vartiainen H, Leinonen E. Double-blind study of mirtazapine and placebo in hospitalized patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 4:145-150, 1994.
- Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 56:519-525, 1995.
- Halikas JA. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Hum Psychopharmacol* 10:125-133, 1995.
- Smith NIT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 26:191-196, 1990.
- Kasper S. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: The place of mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol* 17:19-28, 1997.
- van Moffaert M, deWilde J, Vereecken A, Dierick M, Evrard JL, Wilmette J, Mendlewicz J. Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression. *Int J Clin Psychopharmacol* 10:3-9, 1995.
- Richou H, et al. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. *Hum Psychopharmacol* 10:263-271, 1995.
- Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CHE, and the Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry* 59:306-312, 1998.
- Sitsen JMA, Zivkov M. Mirtazapine: clinical profile. *CNS Drugs* 4(Suppl. 1):39-48, 1995.

- Nelson JC. Safety and tolerability of the new antidepressants. *J Clin Psychiat* 58:26-31, 1997.
- Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: Na antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 17:10-21, 1997.
- Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, Rumack B. Tricyclic antidepressant overdose, a review. *J Am Med Assoc* 257:521-526, 1987.
- Sitsen JMA, Moors J. Mirtazapine, a novel antidepressant, in the treatment of anxiety symptoms. *Drug Invest* 8:339-344, 1994.
- Fawcett J. Response to symptoms of anxiety / agitation or anxiety / somatization on the Hamilton depression (HAM-D) scale during treatment with mirtazapine. 150th Annual Meeting of the Am Psychiat Assoc. En: Abstracts on New Research, NR219; 1997.
- Rasmussen K, Aghajanian GK. Potency of antipsychotics in reversing the effects of a hallucinogenic drug on locus coeruleus correlates with 5-HT binding affinity. *Neuropsychopharmacology* 1:101-107, 1988.

Comentario crítico

A mirtazapina é um antidepressivo com propriedades únicas, pois figura como um antagonista alfa-2 de ação pré-sináptica central, o que resulta em aumento da neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica no sistema nervoso central. A mirtazapina ainda apresenta ação antagonista histamínica H1, que está associada a ação sedativa.¹⁻⁴ Apresenta também uma mínima ação nos receptores alfa-2 periféricos e nos receptores muscarínicos, o que resulta em perfil de segurança e tolerabilidade favoráveis, sem efeitos anticolinérgicos ou sobre o sistema cardiovascular.^{4,5}

Pelo fato de estar disponível em comprimidos orodispersíveis de 15, 30 e 45 mg, são conferidas algumas vantagens adicionais ao fármaco. A tecnologia dos comprimidos orodispersíveis utilizada – a SolTab® – permite que cada comprimido seja absorvida em até trinta segundos após sua colocação na boca, sem que haja necessidade de engoli-la.⁶

Essa tecnologia dispensa a necessidade de água, elimina a possibilidade de engasgos e facilita o uso em pacientes idosos, naqueles com sequela de acidente vascular cerebral, em pacientes com distúrbios gastrointestinais, acamados ou em pacientes que se recusam a engolir comprimidos (psiquiátricos), entre outros casos.⁷ Isso é possível porque o comprimido se dissipa na saliva por efervescência, que é praticamente imperceptível.⁸

Dessa forma, a mirtazapina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo níveis plasmáticos de pico em aproximadamente duas horas.⁴ A meia-vida de eliminação é de vinte a quarenta horas, e essa propriedade permite o uso do medicamento em dose única diária.⁴

A possibilidade de se optar por uma das três dosagens – 15, 30 e 45 mg – facilita a titulação do fármaco para o melhor tratamento dos pacientes. A mirtazapina apresenta ótimo perfil de segurança e tolerabilidade.^{4,5}

Alguns dos efeitos adversos observados com a mirtazapina diminuem com a constância de uso, como o aumento do apetite. A sonolência, quando não for um efeito desejado, pode melhorar com o aumento da dose, por maior ativação noradrenérgica perante o estímulo anti-histamínico.² Diferentemente de outros antidepressivos, a mirtazapina não está associada à disfunção sexual.⁵ A segurança também foi demonstrada por um estudo que avaliou o seu uso em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos.⁹

De forma importante, a mirtazapina foi amplamente investigada em estudos clínicos randomizados e se mostrou eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior.⁵ Além disso, foi mais eficaz que o placebo e apresentou eficácia antidepressiva semelhante à dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores seletivos da recaptacao de serotonina.⁵ A eficácia também foi demonstrada em pacientes idosos.⁹

Além de ter efeito antidepressivo, a mirtazapina possui propriedades que atuam na melhora do sono e da an-

siedade dos pacientes com transtorno depressivo maior. Devido à sua ação anti-histamínica, a mirtazapina tem efeito sedativo, e seu uso no período noturno já foi associado à melhora do sono.⁵ Um benefício importante é que a esse medicamento provou-se eficaz na redução da ansiedade dos pacientes depressivos. Estudos randomizados e metanálises demonstraram que a mirtazapina melhora os itens de ansiedade, agitação e somatização da escala de depressão de Hamilton.⁵

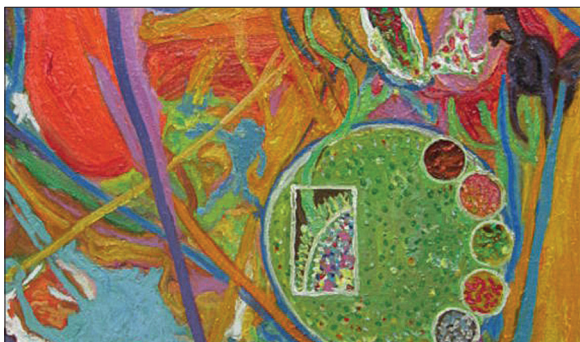
Concluindo, ao promover aumento da neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica, a mirtazapina tornana-se eficaz no tratamento do transtorno depressivo maior e, adicionalmente, mostra melhora da ansiedade e do sono. Sua apresentação em comprimidos orodispersíveis -Soltab®- facilita a administração pelos pacientes e garante rápida absorção.

Referências bibliográficas

1. De Boer Th, Ruigt GSF, Berendsen HHG. The IS-selective adrenoceptor antagonist Org 3770 (mirtazapine Remeron) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum Psychopharmacol* 10:107-118, 1995.
2. Barkin RL, Schwer W, Barkin SJ. Recognition and management of depression in primary care – a focus upon the elderly: a pharmacotherapeutic overview of the selection process among the traditional and new antidepressants. *Am J Therapeutics* 7(3):205-226, 2000.
3. Mullin J, Lodge A, Bennie E, McCreadie R, Bhatt GS, Fenton G. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. *J Psychopharmacol* 10:235-240, 1996.
4. Bula do produto Remeron Soltab®.
5. Fawcett J, Barkinb RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* 51:267-285, 1998.
6. Klancke. Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablets. *Dissolution Technologies*, May 2003.
7. Kumar S, Garg SK. Fast Dissolving tablets (FDTs): current status, new Market opportunities, recent advances in manufacturing Technologies and future prospects. *Int J Pharm Pharm Sci* 6(7):22-35, 2014.
8. Ghosh T, Ghosh A, Prasad D. A review on the new generation orodispersible tablets and its future prospective. *Int J Pharm Pharm Sci* 3(1):17, 2011.
9. Halikas JA. Org 3770 (mirtazapine) versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Hum Psychopharmacol* 10:125-133, 1995.

A eficácia do tratamento breve com levofloxacin

Drugs 68(4):535-565, 2008



Auckland, Nueva Zelanda

A levofloxacin é uma quinolona com propriedades bactericidas dependentes da concentração e com eficácia comprovada no tratamento de infecções respiratórias e urinárias.¹ Recentemente, foi desenvolvido um esquema de tratamento com dose mais alta –750 mg– para uso por menor tempo, cujo objetivo é aumentar a atividade bactericida e diminuir a possibilidade de resistência.^{1,2}

A levofloxacin 750 mg é rapidamente absorvida após a ingestão oral.

O tempo decorrente até atingir a concentração máxima, de 7.1 mg/l, é de 1.9 hora, e a meia-vida plasmática de eliminação é de 7.7 horas após uma dose.³ A levofloxacin é eliminada principalmente por via renal, por isso é

necessário um ajuste de dose se houver insuficiência renal (750 mg a cada 48 horas, se clearance de creatinina estiver entre 20 e 49 ml/min, e 750 mg de dose inicial, seguidos de 500 mg a cada 48 horas, se clearance for < 20 ml/min ou para paciente em diálise).³⁻⁶

A levofloxacin é amplamente distribuída nos tecidos e fluidos após sua administração, e a concentração em locais como pulmão, epitélio pulmonar, macrófagos alveolares, leucócitos polimorfonucleares, mucosa dos seios paranasais e na urina frequentemente excede a concentração plasmática.⁷⁻¹⁵

A levofloxacin apresenta ampla atividade contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e bactérias atípicas envolvidas nas infecções respiratórias e urinárias. Tem boa atividade contra *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Proteus mirabilis*. A porcentagem de *E. coli* suscetíveis à levofloxacin é de 80% a 95%.^{1,4,16-21} Embora a resistência antibiótica do *S. pneumoniae* tenha se tornado um problema de saúde, as taxas de resistência à levofloxacin são ≤ 1%.^{1,4,16,17,23,24}

A levofloxacin apresenta ainda atividade variável contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*.⁵ Estima-se que entre 88% e 96% dos *S. aureus* sensíveis a oxacilina sejam suscetíveis à ação da levofloxacin, enquanto uma parcela de 18% a 23% daqueles resistentes a metilicina assim se classificam.^{18,25-27}

Dunbar e cols. realizaram um estudo de não inferioridade para comparar o tratamento com a levofloxacin 750 mg/dia por cinco dias com a dose de 500 mg/dia por dez dias em 390 pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade (PAC).²

Ambos os tratamentos apresentaram taxa de sucesso acima de 90%, sem diferenças significativas entre eles, o que confirmou a não inferioridade do tratamento por cinco dias com 750 mg/dia. Os resultados foram semelhantes quando considerada apenas a PAC por bactérias atípicas. De forma importante, dos 158 patógenos isolados no estudo, 99.4% eram suscetíveis à levofloxacin.²

Uma análise *post hoc* demonstrou que a dose de 750 mg/dia atinge resolução mais rápida da febre (85% vs. 70%; $p = 0.001$) e do escarro purulento (59% vs. 45%; $p = 0.01$) no dia 3 do que o tratamento convencional com 500 mg/dia.²⁸

A levofloxacin 750 mg/dia apresenta taxa de sucesso de 95% no tratamento da PAC causada por bactérias atípicas (semelhante à da dose de 500 mg/dia, de 96%).²⁹ A taxa de sucesso avaliada após 31-38 dias foi de 98% para ambas as doses.²⁹ Nestes pacientes, a taxa de resolução da febre no terceiro dia foi significativamente maior com o uso de 750 mg/dia do que com 500 mg/dia (72% vs. 53%; $p = 0.03$).²⁹ Altas taxas de sucesso clínico (86%-94%) também foram observadas em pacientes idosos com PAC que fizeram uso de levofloxacin 750 mg/dia.³⁰

A levofloxacin 750 mg/dia também se mostrou eficaz e não inferior à dose de 500 mg/dia em pacientes com PAC grave, com taxas de sucesso clínico > 85%. Nos pacientes com patógenos identificados, as taxas de erradicação microbiológica foram de 88% para bactérias típicas e 90% para as atípicas.³¹ Nesses pacientes também foram observadas maiores taxas de resolução da febre ($p = 0.008$) e do escarro purulento ($p = 0.007$) com a dose de 750 mg/dia.³¹

Um estudo randomizado e prospectivo recente demonstrou que a levofloxacin 750 mg/dia por cinco dias foi associada a altas taxas de sucesso clínico (94.5%) no tratamento da PAC, resultado semelhante ao alcançado

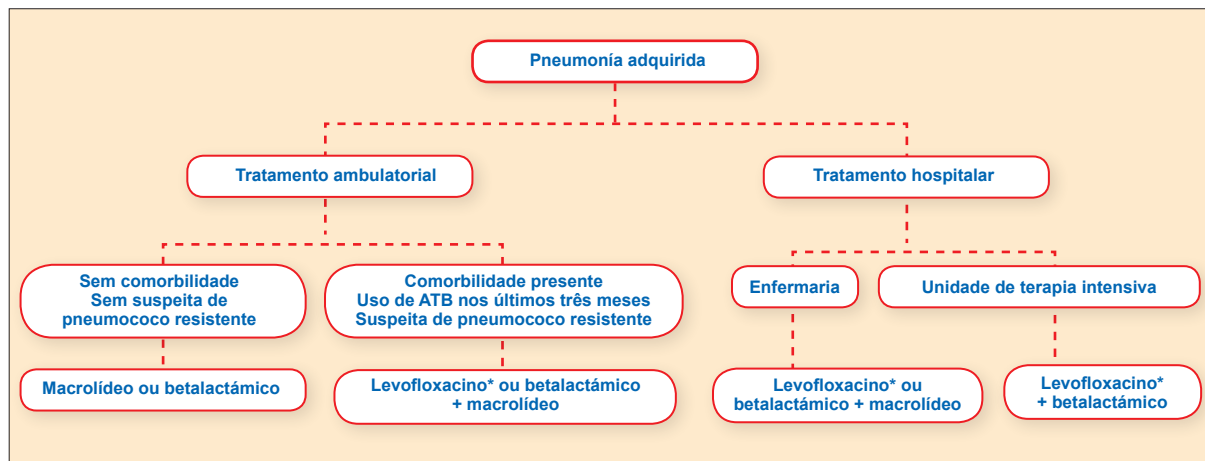


Figura 1. Algoritmo de tratamento da pneumonia adquirida na comunidade.

ATB, antibiótico.

*Levofloxacino 750 mg/dia

Tabela 1. Pneumonia, índice de severidade (*pneumonia severity index*)

Fatores demográficos		Achados laboratoriais e radiológicos	
Idade		Ph<7.35	+30
Homens	1 ponto/ano de idade	Ureia> 65 mg/dl	+20
Mulheres	Idade+10	Sódio< 130 mEq/L	+20
Procedentes de asilos	Idade+10	Glicose > 205 mg/dl	+10
		Hematócrito < 3096	+10
		PD ² < 60 mmHg	+10
		Derrame pleural	+10
Comorbilidades		Exame físico	
Neoplasia	+30	Alteração do estado mental	+20
Doença hepática	+10	Frequência respiratória > 30 ciclos/min	+20
ICC	+10	PA sistólica < 90 mm Hg	+20
Doença cerebrovascular	+10	Temperatura < 35°C ou > 40°C	+15
Doença renal	+10	Pulso ≥ 125 bpm	+10
Pontuação ≤ 70: tratamento ambulatorial. Pontuação entre 71 e 90: tratamento ambulatorial ou hospitalar. Pontuação > 90: tratamento hospitalar.			

CURB65				
Um ponto para cada item				
Confusão mental	Ureia > 50 mg/dl	Frequência Respiratória ≥ 30 rpm	B Pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou diastólica ≤ 60 mmHg	Idade ≥ 65 anos
Pontuação 0-1: tratamento ambulatorial. Pontuação 2: considerar tratamento hospitalar. Pontuação ≥ 3: tratamento hospitalar				

com a ceftriaxona + azitromicina, seguidas de cefpodoxima (84%). Também não houve diferença quanto às taxas de erradicação microbiológica.³²

O tratamento com levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias também se mostrou eficaz contra a sinusite bacteriana aguda. Um estudo randomizado comparou esse esquema de tratamento com a dose de 500 mg/dia por dez dias em 780 pacientes com sinusite bacteriana aguda.³³ As taxas de sucesso clínico na sinusite bacteriana causada pelos patógenos habituais (*E. aerogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *M. catarrhalis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*) foram semelhantes nos dois grupos, de 71% a 100% com o esquema 750 mg/dia e de 50% a 100% com o esquema 500 mg/dia.³³ Em visitas feitas de 35 a 45 dias após o início do tratamento, observou-se que a taxa de sucesso clínico foi de 94% no grupo 750 mg e de 93% no grupo 500 mg.³³

Devido ao seu amplo espectro antibacteriano, a levofloxacino também é utilizada no tratamento de infecções do trato urinário (ITUs). Um estudo randomizado incluiu mais de 1000 pacientes com ITU complicada ou pielonefrite em tratamento hospitalar ou ambulatorial para receber levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias ou ciprofloxacino 400 ou 500 mg em duas doses diárias por dez dias.^{34,35} As taxas de erradicação microbiológica globais

foram semelhantes nos dois grupos (88% vs. 87% com levofloxacino e ciprofloxacino, respectivamente).³⁴


O esquema de tratamento com levofloxacino 750 mg/dia apresenta taxa de eventos adversos semelhante à do tratamento com 500 mg/dia (8% vs. 7.6%, respectivamente). Apenas cefaleia foi mais frequente no grupo 750 mg/dia (0.5% vs. 0.1%; $p < 0.05$), enquanto sintomas como náusea e diarreia foram relatados por mais de 1% dos pacientes (82). O perfil de segurança da levofloxacino 750 mg/dia não foi diferente entre pacientes jovens e idosos.^{1,5}

Eventos adversos graves relacionados ao fármaco ocorreram em 0.2% a 0.4% dos pacientes em uso de levofloxacino 750 mg/dia (e em 0.2% dos pacientes em uso de 500 mg/dia).^{34,36}

Em geral, as diretrizes recomendam o uso de uma quinolona respiratória (como a levofloxacino 750 mg/dia por cinco dias) no tratamento da PAC acompanhada ambulatorialmente e associada a comorbidades.³⁷ As diretrizes norte-americanas ainda recomendam utilizar quinolona respiratória também em pacientes sem comorbidades em locais com altas taxas de *S. pneumoniae* resistente a macrolídeos³⁸ (Figura 1).

A escolha do tratamento ambulatorial ou hospitalar foi feita pelo *Pneumonia Severity Index*³⁹ ou pelo CURB65.⁴⁰

A levofloxacina na dose de 750 mg/dia durante cinco dias é uma terapia eficaz e bem tolerada em pacientes com infecções pulmonares, sinusites e infecções do trato urinário. O tratamento por cinco dias em doses mais elevadas (750 mg por 5 dias) apresentam eficácia semelhante ao tratamento por 10 dias com a dose de 500 mg/dia, porém, o tratamento em cinco dias tem como principal vantagem a maior aderência terapêutica pelos pacientes.¹

 Información adicional en
www.sicilad.com

Referências bibliográficas

- Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin A Review of its Use as a High-Dose, Short-Course Treatment for Bacterial Infection. *Drugs* 68(4):535-565, 2008.
- Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm [published erratum appears in *Clin Infect Dis* 37(8):1147, 2003]. *Clin Infect Dis* 37(6):752-760, 2003.
- Chien SC, Wong FA, Fowler CL, et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 42(4):885-888, 1998.
- Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, et al. Activity of garenoxacin, an investigational des-F(6)-quinolone, tested against pathogens from community-acquired respiratory tract infections, including those with elevated or resistant-level fluoroquinolone MIC values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58(1):9-17, 2007.
- Levaquin® (levofloxacin tablets, oral solution, injection): US prescribing information. Raritan (NJ): Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., 2008.
- Chow AT, Fowler C, Williams RR, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 45(7):2122-2125, 2001.
- Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 63(24):2769-2802, 2003.
- Stein G, Schooley S, Nicolau D. Urinary bactericidal activity of levofloxacin (750 mg) against fluoroquinolone-resistant [abstract no. P1533]. *Clin Microbiol Infect* 12(Suppl. 4), 2006.
- Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest* 119(4):1114-1122, 2001.
- Rodvold KA, Danziger LH, Gotfried MH. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 47(8):2450-2457, 2003.
- Capitano B, Mattoes HM, Shore E, et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin and azithromycin in older adults. *Chest* 125(3):965-973, 2004.
- Conte Jr JE, Golden JA, McIver M, et al. Intrapulmonary pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in subjects with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Antimicrob Agents* 30(5):422-427, 2007.
- Drusano GL, Preston SL, Gotfried MH, et al. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother* 46(2):586-589, 2002.
- Pea F, Marioni G, Pavan F, et al. Penetration of levofloxacin into paranasal sinuses mucosa of patients with chronic rhinosinusitis after a single 500 mg oral dose. *Pharmacol Res* 55(1):38-41, 2007.
- Garraffo R, Lavrut T, Durant J, et al. In vivo comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin in human neutrophils. *Clin Drug Invest* 25(10):643-650, 2005.
- Brown SD, Rybak MJ. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae* collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study. *J Antimicrob Chemother* 54(Suppl. 1):i7-15, 2004.
- Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-01. *J Infect* 48(1):56-65, 2004.
- Huband MD, Cohen MA, Zurack M, et al. In vitro and in vivo activities of PD 0305970 and PD 0326448, new bacterial gyrase/topoisomerase inhibitors with potent antibacterial activities versus multidrug-resistant gram-positive and fastidious organism groups. *Antimicrob Agents Chemother* 51(4):1191-1201, 2007.
- Bouchillon S, Hackel M, Johnson J, et al. The carbapenem PZ-601 (SNP-601) has potent in vitro Gram-positive, Gram-negative and anaerobic bacterial activity (poster F1-343). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sep 17-20; Chicago (IL).
- Jones RN, Sader HS, Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18 569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). *Int J Antimicrob Agents* 22(6):551-556, 2003.
- Critchley IA, Jones ME, Heinze PD, et al. In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 8(4):214-221, 2002.
- Hoban D, Waites K, Felmingham D. Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens in North America in 1999-2000: findings of the PROTEKT surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 45(4):251-259, 2003.
- Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, et al. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST surveillance program (1998-2002). *Clin Infect Dis* 36(8):963-970, 2003.
- Sahm DF, Weaver MK, Flamm RK, et al. Rates of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST 7 (2002-2003) surveillance study [abstract no. 201 plus poster]. 41st Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2003 Oct 9-12; San Diego (CA).
- Gordon KA, Sader HS, Jones RN. Contemporary re-evaluation of the activity and spectrum of grepafloxacin tested against isolates in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 47(1):377-383, 2003.
- Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 58(1):19-26, 2007.
- Goff DA, Dowzicky MJ. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycylcycline antimicrobial. *J Med Microbiol* 56(9):1189-1195, 2007.
- File Jr TM, Milkovich G, Tennenberg AM, et al. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 20(9):1473-1481, 2004.
- unbar LM, Khashab MM, Kahn JB, et al. Efficacy of 750 mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 20(4):555-563, 2004.
- Shorr AF, Zadeikis N, Xiang JX, et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged-65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 27(8):1251-1259, 2005.
- Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, et al. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 100(12):2129-2136, 2006.
- Lee JH, Kim SW, Kim JH, Ryu YJ, Chang JH. High-dose levofloxacin in community-acquired pneumonia: a randomized, open-label study. *Clin Drug Invest* 32(9):569-576, 2012.
- Poole LM, Anon J, Paglia M, et al. A trial of high-dose, short course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134(1):10-17, 2006.
- Peterson J, Kaul S, Khashab M, et al. A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for 5 days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. *Urology* 71:17-22, 2008.
- Klausner HA, Brown P, Peterson J, et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis. *Curr Med Res Opin* 22(11):2637-2645, 2007.
- Khashab MM, Xiang J, Kahn JB. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trials for the treatment of respiratory infections. *Curr Med Res Opin* 22(10):1997-2006, 2006.
- Correa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes-2009. *J Bras Pneumol* 35(6):574-601, 2009.
- ISDA/ATS Guidelines for CAP in Adults. *Clin Infect Dis* 44:27-72, 2007.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 336(4):243-250, 1997.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58(5):377-382, 2003.

A risperidona melhora a qualidade sono e a evolução dos pacientes com doença de Alzheimer

Pharmacology 96:155-162, 2015



Shanghai, China

Distúrbios do sono (DS), incluindo menor tempo de sono noturno, fragmentação do sono, deambulação noturna e sonolência diurna, são frequentes na doença de Alzheimer (DA) e estão associados aos declínios funcional e cognitivo.^{1,2} Os DS também são incômodos para os cuidadores,³ associando-se à depressão e ao aumento da sobrecarga.⁴

Até o momento, poucos estudos avaliaram a influência dos DS e de seu tratamento sobre os pacientes com DA, sobre a evolução da doença e sobre as consequências para os cuidadores, incluindo padrão de sono, humor e atitude deles em relação ao paciente. Com isso, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da risperidona (antipsicótico atípico), do zolpidem (hipnótico), da melatonina e do placebo sobre os desfechos em cinco anos de pacientes com DA e DS, assim como avaliar os desfechos para o sono e o humor dos cônjuges cuidadores.⁵

Foram incluídos 156 pacientes com diagnóstico recente de DA leve-moderada, sem tratamento prévio. Foram selecionados apenas pacientes cujo cuidador principal era o cônjuge. Se este relatasse duas ou mais despertares noturnos por noite, os pacientes eram alocados no grupo DA + DS (n = 93); se registrassem menos de dois despertares, eles entravam no grupo DA sem DS (n = 63). Foram excluídos pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono.⁵

Os pacientes do grupo DA + DS foram tratados com donepezila 5-10 mg e designados para um dos quatro subgrupos terapêuticos, conforme o desejo do cuidador, após explicação sobre as diferenças entre eles: risperidona 0.5-1.0 mg (n = 22), zolpidem 10 mg (n = 33), melatonina 2.55 mg (n = 9) ou nenhum fármaco (n = 29). O grupo DA sem DS foi tratado apenas com donepezila.⁵ Todos os pacientes e cônjuges foram avaliados no início do estudo e após cinco anos. Polissonografia (PSG) foi realizada no início do estudo. Os pacientes realizaram avaliação clínica, eletroencefalograma, ressonância magnética do cérebro e exames laboratoriais. Eles também foram submetidos a testes neuropsicológicos, como o miniteste do estado mental (MMSE), escala de atividades da vida diária (ADCS-ADL), inventário neuropsiquiátrico (NPI), índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI), e escala de sonolência de Epworth (ESS).⁵

Os cônjuges cuidadores foram avaliados, no início do estudo e após cinco anos, quanto ao sono, pela ESS e pelo PSQI, além de passarem por avaliação psiquiátrica pela escala de depressão de Hamilton (HAMD), escala de ansiedade de Hamilton (HAMA) e um questionário *Self-made Scale* (expectativa do cônjuge quanto ao tempo de vida do paciente e de institucionalização, resgate positivo em extremos), o qual descreve a atitude emocional dos cônjuges.⁵

Não houve diferenças entre os grupos com e sem DS quanto às características demográficas ou ao grau de demência no início do estudo. Diversos parâmetros relacionados ao sono foram piores no grupo com DS, como pontuação ESS e parâmetros da PSG, incluindo tempo de sono, eficiência do sono, latência do sono REM, taxa de estágio três, taxa de sono REM.⁵

Não houve diferença na mortalidade entre os grupos com e sem DS (11.8% vs. 4.8%; p = 0.13). Observou-se tendência de maior mortalidade no grupo DS nas unidades especializadas em demência (4.3% no grupo com DS vs. 0% no grupo sem DS p = 0.06) e mortalidade significativamente maior no grupo DS, em comparação ao grupo sem DS, entre os pacientes institucionalizados (15.8% vs. 3.3%; p = 0.02).⁵

As pontuações do MMSE e do ADCS-ADL foram significativamente menores nos sobreviventes do grupo DS do que no grupo sem DS (p = 0.001). Problemas alimentares (p = 0.04), sintomas psicóticos (p = 0.001) e síndrome do pôr do sol foram mais frequentes no grupo DS do que no grupo sem DS, indicando que os DS parecem acelerar a taxa de piora dos pacientes com DA. Não houve diferenças significativas na incidência de febre, pneumonia, dor ou escaras.

Entre os subgrupos com DS, não houve diferenças entre os tratamentos quanto à mortalidade. Entretanto, a porcentagem de institucionalização e de sintomas psicóticos foi menor nos pacientes que utilizaram risperidona, em comparação ao sub-grupo nenhum fármaco (p < 0.05).

Foi observada tendência de menor mortalidade com a risperidona, em comparação ao zolpidem, melatonina e nenhum fármaco (8.7% vs. 12.12% vs. 11.1% vs. 13.7%), e menos problemas alimentares (10% vs. 13.79% vs. 25% vs. 20%). Síndrome do pôr do sol ocorreu em 5%, 10.34%, 0% e 16% dos subgrupos risperidona, zolpidem, melatonina e nenhum fármaco.⁵

Esses resultados indicam que o tratamento com risperidona em dose baixa melhora os sintomas psicóticos e diminui a porcentagem de pacientes institucionalizados, sem causar efeitos adversos significativos ou aumento da mortalidade.⁵

Não houve diferenças entre os subgrupos dos pacientes com DS na pontuação do MMSE e ADCS-ADL. Por outro lado, a pontuação Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) foi significativamente menor no subgrupo risperidona em comparação ao subgrupo sem fármaco (p < 0.05). A pontuação ESS foi menor no subgrupo risperidona, em comparação aos outros três subgrupos (p < 0.01). O PSQI também foi menor no subgrupo risperidona em comparação aos demais subgrupos (p < 0.01)⁵ (Figura 1).

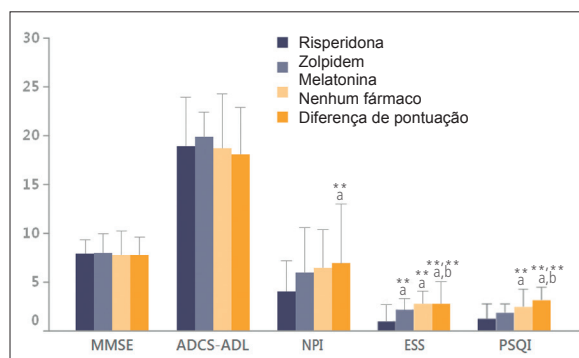


Figura 1. (Adaptada) Pontuação nas escalas MMSE, ADCS-ADL, NPI, ESS e PSQI após 5 anos nos pacientes com DA e DS em uso de risperidona, zolpidem, melatonina e nenhum fármaco.

* p < 0.05; ** p < 0.01, a: comparado com risperidona; b: comparado com zolpidem.

Esses resultados demonstraram que o tratamento em longo prazo com risperidona não causa progressão da DA e melhora os sintomas neuropsiquiátricos diurnos e os DS noturnos.

Na análise dos cuidadores, o subgrupo risperidona foi superior aos outros subgrupos na análise das escalas ESS e PSQI (p < 0.01). A piora da escala HAMA foi menor no subgrupo risperidona do que nos outros subgrupos (p < 0.05), assim como a escala HAMD (p < 0.05 em comparação ao subgrupo zolpidem e p < 0.01 em comparação aos subgrupos melatonina e nenhum fármaco). Esses resultados indicam que os cuidadores de pacientes em uso de risperidona apresentam melhor qualidade de sono, menor sonolência diurna e humor mais positivo (Figura 2).

A expectativa de vida restante de pacientes pelos cuidadores foi maior no subgrupo risperidona (-1.4 ano) do que nos grupos zolpidem (-1.79 ano), melatonina (-2.38 anos) e sem fármaco (-2.64 anos), porém sem diferenças estatística entre eles. A expectativa de institucionalização do paciente foi menor no subgrupo risperidona do que nos subgrupos melatonina (p < 0.05) e nenhum fármaco (p < 0.01), sem diferenças com o zolpidem. Esses resultados indicam que os cônjuges cuidadores de pacientes tratados com risperidona

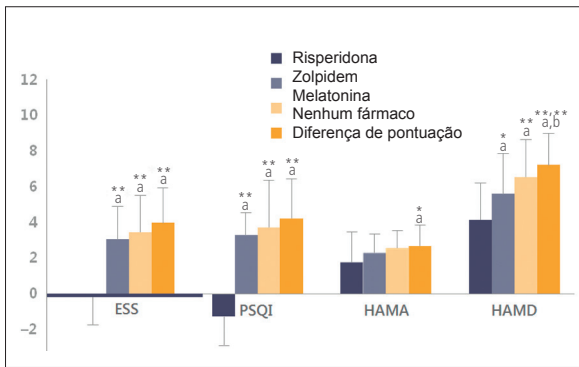


Figura 2. (Adaptada) Pontuação ESS, PSQI, HAMA e HAMD entre os cônjuges cuidadores.

apresentam atitude significativamente mais positiva em relação ao sucesso do tratamento.

O tratamento em longo prazo com risperidona em dose baixa pode se associar a um melhor sono e à evolução dos pacientes, com institucionalização mais tardia, além de redução da ansiedade e depressão, melhora do sono e atitude mais positiva entre os cônjuges cuidadores.

+ Informação adicional en
www.sicilud.com/pdf/supfc_atci_sg12_30717.pdf

Referências bibliográficas

- Chen R, Yin Y, Zhao Z, Huang L, Huang S, Zhuang J, Wu H, Peng H, Li P. Elevation of serum TNF- α levels in mild and moderate Alzheimer patients with daytime sleepiness. *J Neuroimmunol* 244:97-102, 2012.
- Lee JH, Bliwise DL, Ansari FP, Goldstein FC, Cellar JS, Lah JJ, Levey AI. Daytime sleepiness and functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 15:620-626, 2007.
- Ownby RL, Peruyera G, Acevedo A, Loewenstein D, Sevush S. Subtypes of sleep problems in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 22:148-156, 2014.
- Shub D, Darvishi R, Kunik ME. Non-pharmacologic treatment of insomnia in persons with dementia. *Geriatrics* 64:22-26, 2009.
- Yin Y, Liu Y, Zhuang J, Pan X, Li P, Yang Y, Li YP, Zhao ZQ, Huang LQ, Zhao ZX. Low-dose atypical antipsychotic risperidone improves the 5-year outcome in Alzheimer's disease patients with sleep disturbances. *Pharmacology* 96:155-162, 2015.

Comparação da eficácia entre pregabalina e benzodiazepínicos no tratamento de sintomas psiquiátricos e somáticos em transtorno de ansiedade generalizada

International Journal of Neuropsychopharmacology 13:229-241, 2010.



Charleston, Estados Unidos

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é uma doença com prevalência aproximada de 5.7%,¹ em geral com evolução crônica e pode ser observada em qualquer

período da vida, sendo que mais da metade dos pacientes apresentam sintomas de moderados a graves cinco anos após as primeiras manifestações.² Além dos sintomas psiquiátricos, o TAG desencadeia sintomas somáticos, os quais podem ocorrer mesmo sem que os primeiros tenham surgido.³ No atendimento primário, a maioria dos pacientes com TAG apresenta mais sintomas somáticos do que psiquiátricos.⁴

Os fármacos atuais apresentam diferentes efeitos sobre os sintomas psiquiátricos e somáticos associados ao TAG.⁵ Os benzodiazepínicos parecem ter maior eficácia sobre os sintomas somáticos do que sobre os psiquiátricos, enquanto os antidepressivos têm maior eficácia sobre estes.⁶

Recentemente foi demonstrada a eficácia da pregabalina no tratamento do TAG.^{7,8} A pregabalina age modulando a liberação de neurotransmissores excitatórios e monoaminérgicos,^{9,10} com eficácia tanto nos sintomas psiquiátricos quanto nos somáticos.^{5,7,8}

O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da pregabalina no tratamento dos sintomas psiquiátricos e somáticos do TAG e se essa substância se associa à melhora mais precoce dos sintomas do que os benzodiazepínicos de alta potência (alprazolam e lorazepam).⁵

Foi realizada uma análise conjunta de seis estudos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo sobre o uso da pregabalina no TAG. Os estudos tiveram duração de quatro a seis semanas e utilizaram doses fixas. Em três estudos foi feita a comparação das doses de 150 e 600 mg/dia com lorazepam (6 mg/dia) ou placebo,^{11,12} sendo que um deles não teve os dados publicados. O quarto estudo usou pregabalina (300, 450 ou 600 mg/dia), alprazolam (1.5 mg/dia) ou placebo.⁸ O quinto estudo utilizou pregabalina (200, 400 ou 450 mg/dia) ou placebo,⁷ enquanto o sexto usou pregabalina 400 ou 600 mg/dia, venlafaxina (75 mg/dia) ou placebo.¹³

Todos os pacientes tinham pelo menos 18 anos de idade, diagnóstico de TAG de acordo com os critérios do DSM-IV e pontuação na escala de ansiedade de Hamilton (HAMA) ≥ 20 , na escala de ansiedade de Covi ≥ 9 e na escala de depressão de Raskin ≤ 7 .⁵

A eficácia foi avaliada pela pontuação total na escala HAMA, pela pontuação na subescala de sintomas psiquiátricos e pela pontuação na subescala de sintomas somáticos, assim como pela pontuação individual em cada subescala. A avaliação foi realizada no início do estudo e nas semanas 1, 2, 3 e 4 (em um estudo foi feita a avaliação também na semana 6).⁵

No total, 1071 pacientes receberam pregabalina, 299 receberam benzodiazepínicos (69% lorazepam e 31% alprazolam) e 484 receberam placebo. As características basais dos pacientes foram semelhantes em todos os grupos.⁵

A taxa de abandono do tratamento por efeitos adversos foi semelhante entre os pacientes que utilizaram placebo (9.3%), pregabalina 150 mg (6.2%) e pregabalina 300-450 mg (8.1%), mostrando-se discretamente maior com a pregabalina 600 mg (18.0%) e muito maior entre os pacientes que utilizaram benzodiazepínicos (28.1%).⁵

Todos os tratamentos foram associados à redução da pontuação total da escala HAMA, sendo que a pregabalina de 300-450 mg promoveu redução de 12.2 ± 0.4 pontos (significativamente superior ao placebo, que promoveu redução de 9.0 ± 0.4 pontos; $p < 0.001$). A pregabalina 150 mg respondeu pela redução de 10.7 ± 0.6 pontos ($p = 0.067$ em comparação ao placebo).⁵

Todas as doses de pregabalina e os benzodiazepínicos foram superiores ao placebo na melhora dos sintomas psiquiátricos. A pregabalina 300-450 mg e 600 mg e os

benzodiazepínicos foram superiores ao placebo na melhora dos sintomas somáticos.⁵

A eficácia relativa da pregabalina e dos benzodiazepínicos foi avaliada pelo tamanho do efeito de “d” de Cohen, com resultado de 0.27 para os benzodiazepínicos, tanto para os sintomas psiquiátricos como para os somáticos, enquanto com a pregabalina o “d” foi de 0.36 para os sintomas psiquiátricos e de 0.31 para os sintomas somáticos.⁵

A proporção de pacientes que atingiram resposta sustentada na semana 1, tanto para sintomas psiquiátricos como para somáticos, foi maior nos grupos pregabalina 300-450 e 600 mg e entre os que receberam os benzodiazepínicos, em comparação com o grupo placebo. A pregabalina 150 mg atingiu maior proporção que o placebo apenas para os sintomas psiquiátricos.⁵

A análise individual dos itens da escala HAMA mostrou que a pregabalina 300-450 mg foi associada a um benefício significativamente maior que o placebo em todo o espectro dos sintomas somáticos e psiquiátricos, com exceção do item intelectual (sintoma psiquiátrico). A pregabalina 600 mg associou-se à melhora de todos os sintomas psiquiátricos, com exceção do intelectual, e de quatro dos sete itens somáticos. Por outro lado, os benzodiazepínicos foram superiores ao placebo em apenas três itens dos sintomas psiquiátricos e dois itens dos sintomas somáticos.⁵

Pela curva de Kaplan-Meier, foi demonstrado que a pregabalina (300-450 mg) está associada a uma resposta significativamente melhor que o placebo em todos os cinco sintomas graves mais frequentes da HAMA, enquanto a pregabalina 600 mg e os benzodiazepínicos se associaram a uma resposta melhor que o placebo em quatro desses cinco sintomas.⁵

Apenas um dos catorze itens da escala HAMA apresentou resposta tardia com pregabalina 300-450 mg, dois itens com pregabalina 600 mg e quatro itens com benzodiazepínicos.⁵

Nesta análise conjunta de seis estudos randomizados, duplos-cegos, controlados e de curto prazo, o tratamento do TAG com pregabalina 300 a 600 mg foi associado a uma melhora significativa dos sintomas psiquiátricos e somáticos, de acordo com a escala HAMA, desde a primeira semana de tratamento.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/110942

Referências bibliográficas

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-627, 2005.
2. Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR, Keller MB. Chronicity, relapse, and illness – course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depress Anxiety* 17:173-179, 2003.
3. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Crawford MM, Emmanuel N, et al. Somatic symptoms in generalized anxiety disorder with and without comorbid psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 151:930-932, 1994.
4. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, et al. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry* 63(Suppl. 8): 24-34, 2002.
5. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 13:229-241, 2010.
6. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 50:884-895, 1993.
7. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled

comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacology* 25:151-158, 2005.

8. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 62:1022-1030, 2005.

9. Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [(3)H] norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther* 295:1086-1093, 2000.

10. Dooley DJ, Mieske CA, Borosky SA. Inhibition of K(+) -evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci Lett* 280:107-110, 2000.

11. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23, 240-249, 2003.

12. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 23:240-249, 2003.

13. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 67:771-782, 2006.

Eventos recomendados

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

■ **ECNP 2017 – 30th European College of Neuropsychopharmacology Congress**

París, Francia

2 al 6 de septiembre de 2017

www.ecnp.eu

■ **ERS International Congress 2017**

Milán, Italia

9 al 13 de septiembre de 2017

www.ers-2017.org

■ **Congreso Venezolano de Reumatología**

Caracas, Venezuela

20 al 22 de septiembre de 2017

■ **XXVI Congreso Interamericano de Cardiología**

Ciudad de Panamá, Panamá

20 al 23 de septiembre de 2017

■ **38 Congreso Argentino de Pediatría 2017**

Córdoba, Argentina

26 al 29 de septiembre de 2017

■ **WPA XVII World Congress of Psychiatry - Berlin 2017**

Berlín, Alemania

8 al 12 de octubre de 2017

www.wpaberlin2017.com

■ **6° Congreso Internacional de Psicología y Educación**

Lima, Perú

17 al 21 de octubre de 2017

■ **II European Meeting on Women's Mental Health (WMH Psychosis and Gender)**

Barcelona, España

26 y 27 de octubre de 2017

■ **Curso Avanzado Medicina Materno Fetal**

San Pablo, Brasil

2 al 4 de noviembre de 2017

■ **EORT-ESSO-EYSAC Course on Clinical Trials for Surgical Oncologists**

Brusela, Bélgica

20 y 21 de noviembre de 2017

■ **XXXVI Congreso Chileno de Obstetricia y Ginecología**

Viña del Mar, Chile

29 de noviembre al 1 de diciembre de 2017

■ **XVIII Simposio Internacional de Neumología y Alergia Pediátrica**

Cartagena, Colombia

20 y 21 de abril de 2018



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

SIIC, Consejo superior

Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901.

Los textos de *Claves de Farmacología Clínica* fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de *Claves de Farmacología Clínica* es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. ISSN 1667-8982.