

## O uso da pregabalina no tratamento da dor neuropática



Felipe Alarcón, «Esculturas humanas», técnica mixta sobre tela.

« A pregabalina é medicação segura e eficaz, terapia de primeira linha para o tratamento da dor neuropática, que pode ser utilizada em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. A dose deve ser gradualmente titulada até que se atinja o equilíbrio entre melhor resposta e efeitos adversos toleráveis »

Luciana Mendonça Barbosa, Daniel Ciampi A. de Andrade, Brasil. Pág. 4

### Expertos invitados

O uso da pregabalina pelo ortopedista

Pág. 5

Análises do padrão e mecanismo das lesões mais comuns em CrossFit®

Pág. 6

O antipsicótico dual no manejo da esquizofrenia

Pág. 8

Tratamento da depressão sem ganho de peso

Pág. 10

### Novedades seleccionadas

**Quetiapina é eficaz e bem tolerada no tratamento da mania associada ao transtorno bipolar**

Current Medical Research and Opinion 21(6):923-934, 2005 Pág. 12

**A olanzapina é eficaz no tratamento de episódio depressivo em pacientes com transtorno bipolar**

Journal of Affective Disorders 149(1-3):196-201, 2013 Pág. 13

**Olanzapina é mais eficaz que a risperidona na melhora dos sintomas negativos da esquizofrenia**

Indian Journal of Psychiatry 58(3):311-316, Jul-Sep 2016 Pág. 14

**A quetiapina é eficaz no tratamento do transtorno bipolar**

Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 13(1):25-35, 2015 Pág. 16

**O escitalopram melhora a qualidade de vida de pacientes com transtorno depressivo após síndrome coronariana aguda**

Psychological Medicine 45(8):1641-1652, 2015 Pág. 18

**Eficácia da pregabalina como tratamento adicional para pacientes com dor neuropática não controlada**

Clinical Drug Investigation 34(12):833-844, 2014 Pág. 19

**Eficácia e segurança da duloxetina no tratamento da depressão em idosos**

Rivista di Psichiatria 47(6):479-488, 2012 Pág. 20

### Presentaciones

**Metanálises Cipriani 2009-2018: como evoluiu a comparacao da eficacia e aceitabilidade de antidepressivos ao longo dos anos? Pág. 22**

**Transtorno bipolar: eficácia no tratamento de manutenção e no tratamento de pacientes jovens Pág. 24**

**Eventos recomendados Pág. 26**

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 9, Número 1 - Julio 2019

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. 12 - Arturo Rivera, «Puntos cardinales», óleo sobre madera, 2005; pág. 14 - Héctor C. Massiel, «Delirium», acrílico sobre tela, 2014;  
pág. 16 - José Carlos Tassara, «Doble sentido», detalle, óleo sobre tela, 2015; pág. 19 - Mario Lozano, «Danza gitana», acrílico sobre tela, 2016.

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

## O uso da pregabalina no tratamento da dor neuropática

### Use of pregabalin for the treatment of neuropathic pain

**Luciana Mendonça Barbosa**

Neurologista especialista em Dor, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

**Daniel Ciampi A. de Andrade**, Coordenador do Centro de Dor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Médico Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo; Supervisor da Residência Médica em Neurologia e Neurocirurgia da FMUSP, Área de Atuação em Dor, San Pablo, Brasil

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (AIED) define dor neuropática como aquela iniciada ou causada por lesão primária ou disfunção do sistema nervoso central ou periférico.<sup>1</sup> Considera-se a dor neuropática uma entidade clínica, na qual diversas causas podem suscitar o quadro em questão, a exemplo de infecções, traumas, radiações, alterações metabólicas, neurotoxinas, cirurgias, compressões extrínsecas, inflamações.<sup>2</sup> Na população mundial, estima-se que a prevalência de dor neuropática seja de 7% a 8%.<sup>3,4</sup>

Trata-se de um quadro com efeito impactante na qualidade de vida e alto encargo econômico para o indivíduo e para a sociedade.<sup>5</sup> Alguns pacientes com dor neuropática apresentam resposta adequada ao tratamento medicamentoso, entretanto, em mais de metade dos casos, não há resposta satisfatória.<sup>6</sup>

A pregabalina, a gabapentina, os antidepressivos inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina e os antidepressivos tricíclicos possuem alto grau de recomendação para o tratamento da dor neuropática periférica ou central e são classificados como terapia de primeira linha –sobretudo pela existência de evidência com qualidade de moderada a alta, eficácia estabelecida e bom perfil de segurança. Medicamentos tópicos, como capsaicina, lidocaína, e tramadol, são recomendadas como tratamento de segunda linha. Opioides fortes e toxina botulínica são indicados como tratamento de terceira linha.<sup>7</sup>

A pregabalina apresenta maior potência em relação à gabapentina, sendo, assim, usada em doses menores.<sup>8</sup>

Ensaio clínico randomizado controlado, realizados, em sua maioria, em grupos de pacientes com neuralgia pós-herpética e polineuropatia diabética, com pregabalina nas doses de 150 mg a 600 mg, indicaram resultados positivos com evidência final de alta qualidade.<sup>7</sup> Observou-se a presença de gradiente dose-resposta, com resultados melhores na dose de 600 mg por dia, quando comparados à dose de 300 mg por dia, assim como melhor resposta na dose de 300 mg por dia em relação à de 150 mg.<sup>7,8</sup>

Segundo revisão sistemática desenvolvida pela fundação Cochrane, sobre o uso da pregabalina no tratamento da dor crônica, observou-se queixa de sonolência em 15% a 25% dos pacientes e de tontura em 27% a 46%, quando administradas doses de 600mg por dia. O tratamento foi descontinuado em decorrência de efeitos adversos em 18% a 28% dos casos.<sup>8</sup> Constatou-se que há gradiente dose-resposta tanto em relação à eficácia quanto ao surgimento de efeitos adversos.<sup>9</sup> A titulação da pregabalina até a dose máxima tolerada possui utilidade clínica, considerando que os efeitos adversos sejam toleráveis. A titulação pode ser realizada com doses iniciais de 75 mg a 150 mg, com aumento gradual, após intervalo de três a sete dias, até a dose máxima tolerada pelo paciente.<sup>9</sup>

Observa-se que pacientes com dor neuropática pertencem a um grupo heterogêneo, com diferentes fenótipos clínicos, independentemente da etiologia, o que sugere diferentes mecanismos relacionados ao desenvolvimento da dor subjacente e possivelmente associados à resposta ao tratamento farmacológico.<sup>1</sup>

A título de exemplo, os resultados de análises *post hoc* sugerem que algumas medicações podem ter eficácia variável, quando os doentes foram classificados de acordo com os sinais e sintomas que apresentavam.<sup>11,12</sup> Ensaio feito para avaliar o uso da pregabalina no tratamento de pacientes com polineuropatia dolorosa relacionada ao HIV foram negativos, entretanto análise *post hoc* mostrou que a pregabalina foi superior ao placebo em um subgrupo de pacientes com hiperalgesia mecânica.<sup>13</sup>

Outra análise *post hoc* que avaliou a terapia combinada ou isolada de duloxetine e pregabalina para tratamento na neuropatia diabética dolorosa demonstrou que pacientes com dor em pressão e dor evocada, em uso de 60 mg de duloxetine, apresentavam melhor resposta quando associados 600 mg de pregabalina, ao passo que pacientes que apresentavam parestesia ou disestesia se beneficiavam de acréscimo da dose da duloxetine para 120 mg.<sup>12</sup> Tais constatações evidenciam que a identificação de perfis fenotípicos que possam prever respostas a determinadas abordagens terapêuticas representam uma das perspectivas no tratamento da dor crônica.

Considerando a diversidade de mecanismos concomitantes na modulação da dor, o uso da terapia combinada torna-se racional. As associações medicamentosas estão entre as perspectivas para otimizar o tratamento da dor neuropática, uma vez que podem atuar em diferentes mecanismos, reduzir a dose máxima de cada medicação e seus efeitos colaterais. Algumas combinações estudadas com resultados positivos são: morfina e gabapentina, nortriptilina e gabapentina, imipramina e pregabalina, duloxetine e pregabalina,<sup>14-17</sup> oxycodona e pregabalina.<sup>18,19</sup>

Por fim, o tratamento da dor neuropática está em evolução. Há a tendência de avaliar a resposta terapêutica com base nas suas características clínicas (dor espontânea, evocada, paroxística, contínua, presença ou não de alodinia), uma vez que podem ser expressão de diferentes mecanismos de dor. Considerando que há diversos mecanismos envolvidos e que o tratamento em monoterapia tem sido pouco eficaz e relacionado a efeitos adversos, a associação de fármacos parece conduzir a um tratamento mais eficaz, com alívio efetivo dos sintomas e das comorbidades. Entretanto, ainda carece de evidências sobre quais combinações seriam adequadas.

A pregabalina é medicação segura e eficaz, terapia de primeira linha para o tratamento da dor neuropática, que pode ser utilizada em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. A dose deve ser gradualmente titulada até que se atinja o equilíbrio entre melhor resposta e efeitos adversos toleráveis.<sup>19</sup>

# O uso da pregabalina pelo ortopedista

## Use of pregabalin by orthopedists

**Carlos Guilherme Dorileo Leite filho**

Residente (R4) de Medicina Esportiva (artroscopia do joelho), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Hospital Das Clínicas; Médico do CFA, Sociedade Esportiva Palmeiras e da Seleção Brasileira de Futsal, San Pablo, Brasil

**André Pedrinelli**, Chefe do Grupo de Próteses e Órteses, Diretor Médico da Oficina Ortopédica; Assistente do Grupo de Medicina do Esporte, IOT-HC-FMUSP; Vice-Supervisor do Programa de Residência em Medicina do Esporte, FMUSP, San Pablo, Brasil

A utilização da pregabalina no arsenal terapêutico contra a dor crônica é uma tendência crescente. Desde a introdução da pregabalina no sistema de saúde canadense, em 2005, foi observado um aumento da sua popularidade entre os profissionais da saúde e pacientes, intensificada nos últimos 3 anos.<sup>18</sup>

Devido essa constatação, dois grandes estudos fizeram um levantamento em portadores de dor crônica não associadas ao câncer que foram tratados com pregabalina nos últimos 12 meses: *Quebec Pain Registry* (Registro de Dor de Quebec) e *FibromyalgiaPatients Registry* (Registro dos Pacientes com Fibromialgia), nos quais os dados da utilização da medicação e seus efeitos foram coletados dos prontuários médicos e de questionários preenchidos pelos pacientes.<sup>18</sup>

O banco de dados gerado nesses estudos foram avaliados e publicados em um artigo científico da Universidade de Montreal, mostrando que 68% dos pacientes mostraram-se satisfeitos com o tratamento com pregabalina, sendo que 74% obtiveram uma melhora geral no quadro de dor, 55% melhora em seu status funcional e 70% na qualidade de vida. Outra constatação do artigo foi de que pregabalina não é de uso exclusivo dos médicos especialistas no manejo da dor, como fisiatras ou anestesistas, pois a maioria (67%) das prescrições foram feitas por médicos generalistas (28%) ou por médicos de outra especialidade (não especialistas em dor) em 39% dos casos.<sup>18</sup>

A pregabalina, inicialmente desenvolvida como um anticonvulsivante, é utilizada majoritariamente como um analgésico, tanto em situações agudas como crônicas. É uma medicação aprovada pelas autoridades regulatórias Europeias e da América do Norte desde 2004 para condições dolorosas específicas como fibromialgia, neuropatia diabética periférica, neuralgia pós-herpética, trauma raquimedular e dor central neuropática.<sup>18</sup>

Ao ligar-se com as subunidades alfa2-beta dos canais de cálcio do tecido nervoso, a pregabalina diminui a liberação dos neurotransmissores excitatórios do sistema nervoso central. Tal mecanismo de ação permite uma opção potencialmente efetiva para o tratamento dos portadores de fibromialgia e dor neuropática. Estes pacientes na prática médica demandam uma politerapia envolvendo desde analgésicos simples a opióides, além de antidepressivos tricíclicos e gabapentina, medicações associadas com hipotensão ortostática, e sucessivos aumentos de dose, no caso da gabapentina.

A prescrição isolada da pregabalina como uma alternativa à politerapia utilizada na dor crônica pode ser uma excelente opção ao ortopedista diante de pacientes com dor neuropática e fibromialgia. Uma análise divulgada no *Journal of Pain* mostrou que o uso único da pregabalina, em comparação com a associação pregabalina + analgésicos opióides no tratamento da dor crônica, resultou em uma melhora funcional e da qualidade de vida, e que a adição do opióide não resultou em uma redução adicional no quadro doloroso.<sup>18</sup>

Los autores no manifiestan conflictos de interés

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siic.salud.com

### Referências bibliográficas

1. IASPTaxonomy, 2012. Disponível em: [www.iasppain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576](http://www.iasppain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576) (acesso em 25/03/2016).
2. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 9:807-819, 2010.
3. Bouhassira D, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general populations. *J Pain* 7(3):380-387, 2008.
4. Torrance N, et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuro pathic origin: results from a general population survey. *J Pain* 7(4):81-289, 2006.
5. Doh AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 149:338-344, 2010.
6. Attal N, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 13:1153-1569, 2006.
7. Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14(2):162-173, 2015.
8. Derry S, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst*

*Rev* 29(9):117-190, 2016.

9. Straube S, et al. Enriched enrolment: definition and effects of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 66(2):266-275, 2008.
10. Baron R, et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 146:34-40, 2009.
11. Demant DT, et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled pheno type-stratified study. *Pain* 55:2263-2273, 2014.
12. Bouhassira D, et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: Data from the randomized, double-blind, combo-dnstudy. *Pain* 155:2171-2179, 2014.
13. Simpson DM, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 74:413-420, 2010.
14. Gilron I, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 352(13):1324-1334, 2005.

15. Gilron I, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 374(9697):1252-1261, 2009.
16. Tesfaye S, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "combo-dnstudy": a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 154(12):2616-2625, 2013.
17. Garassino MC, et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoSOne* 8(4):59-81, 2013.
18. Zin CS, et al. A randomized, controlled Trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 11(5):462-471, 2010.
19. Gatti A, et al. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 61(3):129-137, 2009.

# Análises do padrão e mecanismo das lesões mais comuns em CrossFit®

## Analysis of the pattern and mechanism of the most common injuries in CrossFit®

Cenário: CrossFit® é um programa de força e condicionamento físico que ganhou reconhecimento generalizado, com 11 000 academias afiliadas no mundo todo. A incidência de lesões durante a prática de CrossFit® é muito pouco analisada. Objetivo: Investigar a incidência de lesões em indivíduos praticantes de CrossFit®. Os fatores de risco para lesões e o mecanismo das lesões foram explorados a partir da demografia e características do atleta. Desenho do estudo: estudo epidemiológico descritivo. Métodos: Um questionário com foco em incidência de lesões no CrossFit® no ano anterior que incluiu dados sobre a demografia e características dos atletas foi distribuído para todas as 130 academias de CrossFit® na Holanda e também estava disponível online em grupos ativos do Facebook. Dados foram coletados de julho de 2015 a janeiro de 2016. O critério de inclusão consistia em ter idade  $\geq 18$  anos e estar treinando em uma academia registrada como "CrossFit®" na Holanda. Um total de 553 participantes completou a pesquisa. Modelos lineares generalizados mistos univariados e multivariados foram utilizados para identificar os potenciais fatores de risco para lesão. Resultados: Um total de 449 participantes preencheu os critérios de inclusão. Dos entrevistados, 252 atletas (56.1%) sofreram lesão nos 12 meses anteriores. As partes corporais mais acometidas foram o ombro ( $n = 87$ , 28.7%), a lombar ( $n = 48$ , 15.8%) e o joelho ( $n = 25$ , 8.3%). A duração da participação no CrossFit® afetou significativamente as taxas de incidência de lesões ( $< seis meses vs. 24 meses$ ; *odds ratio*, 3.687 [IC 95%: 2.091-6.502];  $p < 0.001$ ). A maioria das lesões foi por excesso de exercícios ( $n = 148$ , 58.7%). Conclusão: A incidência de lesões para atletas participantes do CrossFit® foi de 56.1%. Os locais lesionados com maior frequência foram o ombro, a coluna lombar e o joelho. A curta duração na participação ( $< seis meses$ ) foi significativamente associada ao aumento no risco de lesões.

Abstract retirado do artigo Mehrab M, de Vos RJ, Kraan GA, Mathijssen NMC. Injury Incidence and Patterns Among Dutch CrossFit Athletes. *Orthop J Sports Med* 5(12):2325967117745263, Dec 2017.

A atividade física, seja ela realizada puramente para o lazer, para as melhoras das capacidades cardiorrespiratória e muscular, para prevenção ou até mesmo para o controle de inúmeras doenças, está presente cada vez mais no nosso dia a dia, inclusive, em inúmeras recomendações nacionais e internacionais para tratamento (principal ou adjuvante) de diversas enfermidades, sejam elas agudas ou crônicas.<sup>1</sup>

Ter uma performance cardiorrespiratória adequada pode refletir, muitas vezes, no bom funcionamento de diversos sistemas fisiológicos, como o respiratório, o cardiovascular e o muscular. Entretanto, um baixo condicionamento cardiorrespiratório pode estar associado a um elevado risco de eventos cardíacos.<sup>2</sup>

Para desfrutar dos melhores benefícios da prática de exercícios, pessoas passaram a buscar cada vez mais modalidades esportivas prazerosas e orientação profissional adequada. O

CrossFit® alia vantagens relacionadas à capacidade cardiorrespiratória e à melhora da aptidão física, quando realizado adequadamente.

Idealizada e desenvolvida por Greg Glassman, na década de 90, tal modalidade teve um crescimento expressivo a partir de 2000, tendo hoje milhares de praticantes em todo o mundo. A metodologia idealizada é fundamentada em exercícios funcionais variados, realizados com alta intensidade, a fim de proporcionar ao participante uma melhora constante em suas funções fundamentais.

Sua metodologia inovadora baseada em *tracking* constante, análise precisa de movimentos, quantificação de repetições em curtos espaços de tempo, e em regras específicas para cada atividade, criou um novo esporte.<sup>3</sup>

Justamente por proporcionar desafios pessoais e interpessoais constantes, com notável melhora da realização dos diferentes treinos propostos em cada sessão, além da alta intensidade e das cargas metabólicas intrínsecas aos exercícios, evidenciam-se os principais benefícios e potenciais "malefícios" dessa atividade. Assim como ocorre em diversas modalidades esportivas, os participantes estão sujeitos a alguns tipos específicos de lesões. Tais lesões podem ser prevenidas com evolução de carga adequada, correção de gesto esportivo e acompanhamento de carga interna de treino.<sup>4</sup>

Analisando estatísticas mundiais, quando realizado da maneira adequada e sob a tutela dos treinadores, a incidência de lesões no CrossFit® é comparável àquelas dos demais esportes.<sup>5</sup> Em pesquisas junto à população brasileira de praticantes de CrossFit® (hoje, mais de 40 000 pessoas), nota-se que a incidência de lesões nesse esporte equivale à metade daquela inerente a modalidades como o futebol.<sup>6</sup>

Os principais locais de acometimentos das lesões são ombros, costas (principalmente coluna lombar) e joelhos. Além disso, lesões musculares de diversos grupamentos estão presentes.<sup>7</sup>

Em relação aos ombros, podemos citar a síndrome do manguito rotador como uma das lesões comuns nessa modalidade. O manguito rotador é composto pelos músculos supra e infraespinhal, redondo menor e subscapular; ele tem diversas funções, entre elas a estabilização dinâmica da articulação glenoumeral. É especialmente solicitado em movimentos específicos do CrossFit®, como shoulder press, push press, wall ball e pull-ups. O tratamento das lesões, em sua maioria, envolve fisioterapia e reeducação do gesto esportivo, porém, em algumas patologias específicas, como a própria rotura do manguito, o tratamento cirúrgico pode estar indicado.<sup>8,9</sup>

Já no segundo sítio das lesões mais comuns, a dor lombar é a mais prevalente. Geralmente é causada por movimentos repetidos, especialmente com carga axial elevada, ocorrendo muitas vezes ao final dos treinamentos, quando a musculatura estabilizadora da coluna já está fadigada. Hérnias lombares, protrusões discais, cialgias, espondilolisteses e até mesmo fratura por estresse podem ocorrer. Na grande maio-



ria dos casos, a manifestação algica devido às “contraturas” musculares está presente. O tratamento varia conforme a lesão, mas a terapia fisioterapêutica adequada, a analgesia e a adequação das atividades (assim como nas lesões de ombros) podem fazer parte do tratamento.<sup>10,11</sup>

Os joelhos, a terceira região com maior prevalência de lesões, são muito exigidos no CrossFit®. Movimentos de contração excêntrica de quadríceps, saltos repetitivos e trabalhos em remo estacionário exigem muito da articulação que, caso não esteja devidamente preparada para a carga recebida, pode sofrer lesões de sobrecarga, geralmente no mecanismo extensor dos joelhos, tendinites patelares, quadricipitais e síndromes patelofemorais. A dor é, em geral, localizada no ápice, na base ou na região posterior da patela. Eventos mais raros, como lesões ligamentares, podem ocorrer, porém não são tão comuns, já que as exigências de movimentos rotacionais e de mudança súbita de direção não são costumeiros na modalidade.<sup>12,13</sup>

As lesões musculares em geral também merecem atenção no CrossFit®. Comumente, as estatísticas levam em consideração a região acometida e não o tipo de lesão, o que faz com que esses tipos de afecções fiquem “diluídos” dentro dos demais. As lesões musculares podem causar limitações funcionais importantes, e são especialmente comuns devido ao não controle adequado de treinamento.

Existem até relatos de rabdomiólises induzidas por excesso de exercício.<sup>14,15</sup> Tal fato não é comum; porém, como o tipo de atividade praticado é de altíssima intensidade individual e tem características competitivas, caso a carga de treino não seja controlada adequadamente e de maneira individualizada, esta pode impor grave risco à saúde.

Em geral, as lesões mencionadas compartilham de uma origem semelhante: os controles inadequados da carga do treino e dos exercícios propriamente ditos, assim como os erros cometidos durante a execução do treino. Em consequência, a maior parte das lesões pode ser prevenida com um seguimento adequado e com uma evolução gradual nas atividades propostas.

O tratamento geralmente é conservador. O médico desempenha um papel importante no diagnóstico adequado, no tratamento propício e na definição do retorno para as atividades. Em situações onde é necessária a utilização de

analgésicos, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem ser de grande valia. Entre eles, podemos destacar o etoricoxibe, um inibidor da ciclo-oxigenase 2 (COX2), que não altera a síntese gástrica de prostaglandinas e não tem efeito sobre a função plaquetária.<sup>16</sup> Devido a essas características, seu perfil de segurança e tolerabilidade é superior ao dos demais AINEs não seletivos.<sup>17</sup>

Sua utilidade no enfoque da dor é favorecida pela possibilidade de administração em dose única diária, no marco de sua vida média de cerca de 24 horas.<sup>16</sup> A supervisão da atividade física enquanto o paciente recebe analgésicos é muito importante, para que a rápida ação analgésica do medicamento<sup>17</sup> não mascare uma eventual melhora funcional da lesão.

No caso de dores mais prolongadas, o etoricoxibe mantém sua eficácia e segurança em caso de administração por períodos mais extensos<sup>16</sup>. Além disso, em certos contextos, foi informado seu efeito superior a dos outros inibidores da COX2, como o celecoxibe.<sup>18</sup>

Por fim, o etoricoxibe se mostra uma opção eficaz para o controle da dor, apresentando tolerabilidade gastrointestinal, ausência de efeitos plaquetários, rápido início de ação e possibilidade de administração em dose única diária.<sup>17</sup>

## Conclusões

As lesões mencionadas podem ser prevenidas com uma evolução gradual e adequada da carga, além da correção dos erros cometidos durante a execução dos exercícios. Os treinos devem sempre ser supervisionados por treinadores qualificados e, em caso de lesões, a visita ao médico é indispensável para que este possa realizar o diagnóstico adequado, indicar o melhor tratamento e autorizar o retorno às atividades. Em situações onde é necessário o uso de medicações, os anti-inflamatórios não esteroidais podem ser de grande valia. Medicamentos como etoricoxibe, quando indicados corretamente, são uma boa opção para a analgesia de dores agudas ou crônicas. Deve-se sempre manter o cuidado para o controle da atividade física enquanto o paciente estiver sob o efeito de tais fármacos. A prescrição de exercícios deve ser feita criteriosamente, de forma que a rápida ação do analgésico e a melhora funcional não “mascarem” e, por consequência, não acentuem possíveis lesões.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siic.salud.com

## Referências bibliográficas

- Centers for Disease Control and Prevention. [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2018. Disponível em: <https://www.cdc.gov>. Acesso em: 01/11/2018.
- Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Kaminsky LA. Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 72(19):2283-2292, 2018.
- CrossFit, Inc. [Internet]. Washington (DC): CrossFit, Inc; 2018. Disponível em: <https://www.crossfit.com/>. Acesso em: 01/11/2018.
- Neupert EC, Cotterill ST, Jobson SA. Training Monitoring Engagement: An Evidence-Based Approach in Elite Sport. *Int J Sports Physiol Perform* 28:1-21, 2018.
- Klimek C, Ashbeck C, Brook AJ, Durall C. Are injuries more common with crossfit training than other forms of exercise? *J Sport Rehabil* 27(3):295-299, 2018.
- Sprey JW, Ferreira T, de Lima MV, Duarte A Jr, Jorge PB, Santili C. An epidemiological profile of crossfit athletes in Brazil. *Orthop J Sports Med* 4(8):2325967116663706, 2016.
- Feito Y, Burrows EK, Tabb LP. A 4-year analysis

- of the incidence of injuries among crossfit-trained participants. *Orthop J Sports Med* 6(10):2325967118803100, 2018.
- Ryösa A, Laimi K, Äärimala V, Lehtimäki K, Kukkonen J, Saltychev M. Surgery or conservative treatment for rotator cuff tear: a meta-analysis. *Disabil Rehabil* 39(14):1357-1363, 2017.
- Lewis J. Rotator cuff related shoulder pain: Assessment, management and uncertainties. *Man Ther* 23:57-68, 2016.
- Ferreira G, Costa LM, Stein A, Hartvigsen J, Buchbinder R, Maher CG. Tackling low back pain in Brazil: a wake-up call. *Braz J Phys Ther* pii: S1413-3555(18)30734-2, 2018.
- Bart W, van Tulder M, Chung-Wei CL, Macedo JG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 19(12):2075-2094, 2010.
- Mayo Clinic Staff. Patellar tendinitis. [Internet]. [s.l.]: Mayo Clinic; 2018. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/patellar-tendinitis/symptoms-causes/syc-20376113>. Acesso em: 01/11/2018.
- Morgan S, Coetzee FF. Proposing a Patellar Tendinopathy Screening tool following a systematic review. *S Afr J Physiother* 74(1):454, 2018.
- Tazmini K, Schreiner C, Bruserud S, Raastad T, Solberg EE. Exercise-induced rhabdomyolysis - a patient series. *Tidsskr Nor Lægeforen* 137(21), 2017.
- Rawson ES, Clarkson PM, Tarnopolsky MA. Perspectives on Exertional Rhabdomyolysis. *Sports Med* 47(Suppl 1):33-49, 2017.
- Croom KF, Siddiqui MA. Etoricoxib: a review of its use in the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and acute gouty arthritis. *Drugs* 69(11):1513-1532, 2009.
- Matsumoto AK, Cavanaugh PF Jr. Etoricoxib. *Drugs Today (Barc)* 40(5):395-414, 2004.
- Boonriong T, Tangtrakulwanich B, Glabglay P, Nimmanrat S. Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 11:246, 2010.

# O antipsicótico dual no manejo da esquizofrenia

## *Dual antipsychotics in the management of schizophrenia*

### Introdução

O desenvolvimento da clozapina por Schmutz e col. representou um grande avanço na terapia de transtornos que cursam com manifestações psicóticas, como a esquizofrenia, pois foi o primeiro fármaco antipsicótico eficaz que não causava parkinsonismo, como o haloperidol e a clorpromazina.<sup>1</sup>

A clozapina é um antipsicótico com mecanismo de ação dual, atuando como antagonista de receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos.<sup>2,3</sup>

Dessa forma, diferentemente de outros fármacos antipsicóticos, a ação antipsicótica da clozapina resulta da combinação de antagonismo dos receptores D1 e D2 e antagonismo serotoninérgico. Ainda, sugere-se que a clozapina tem ação seletiva nas vias dopaminérgicas mesolímbicas.<sup>2</sup> O antagonismo dos receptores serotoninérgicos pode ser responsável pela sua eficácia sobre os sintomas negativos da esquizofrenia.<sup>2</sup> Por consequência, oferece um amplo espectro de ação antipsicótica, com alívio dos sintomas positivos da esquizofrenia, com melhoras da irritabilidade, da agressividade e da agitação, além de se relacionar com as melhoras dos sintomas negativos e do humor embotado.<sup>2</sup>

De forma importante, a clozapina ainda se associa às melhoras do contato social, da estabilidade emocional e da independência para a vida diária, resultando em melhor qualidade de vida em longo prazo.<sup>2</sup>

As concentrações plasmáticas da clozapina são atingidas quatro horas após a administração, sendo sua absorção independente da ingestão com alimentos. Sua eliminação é predominantemente urinária (50%), mas também ocorre pelas fezes (35%).<sup>2</sup>

### Eficácia

A clozapina se mostrou superior a outros antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia em geral. Uma grande metanálise com 212 estudos e mais de 43 mil pacientes comparou 15 antipsicóticos (clozapina, amisulprida, olanzapina, risperidona, paliperidona, zotepina, haloperidol, quetiapina, aripiprazol, sertindola, ziprasidona, clorpromazina, asenapina, lurasidona e iloperidona) nos tratamentos da esquizofrenia e dos transtornos relacionados.<sup>4</sup> Todos os antipsicóticos apresentaram eficácia global superior à do placebo, porém a clozapina se mostrou mais eficaz que todos os outros antipsicóticos (Tabela 1).<sup>4</sup> Ainda, a clozapina foi o antipsicótico que menos se associou a efeitos adversos extrapiramidais.<sup>4</sup>

No estudo britânico CUTLASS, foram incluídos pacientes com esquizofrenia ou transtornos relacionados, que não tiveram resposta com o tratamento com pelo menos dois antipsicóticos.<sup>5</sup>

Os pacientes foram randomizados para clozapina ou risperidona, olanzapina, quetiapina ou amisulprida. Após um ano de seguimento, a clozapina se associou à melhora significativamente superior da pontuação da Escala para Avaliação da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), além de haver tendência de superioridade na melhora da qualidade de vida, em comparação aos demais antipsicóticos.<sup>5</sup>

Em estudo multicêntrico, 286 pacientes com esquizofrenia que não apresentaram resposta ao haloperidol, foram randomizados para receber clozapina ou clorpromazina por seis semanas.

De forma importante, esse estudo mostrou que 30% dos não respondedores ao haloperidol apresentaram melhora com a clozapina, em comparação a apenas 4% do grupo “clorpromazina”.

A clozapina ainda se associou à melhora dos sintomas negativos. Assim, o estudo mostrou o efeito da clozapina no tratamento da esquizofrenia refratária e sua superioridade em relação a outro antipsicótico.<sup>6,7</sup>

Finalmente, uma metanálise analisou 21 estudos randomizados e controlados que avaliaram o tratamento da esquizofrenia refratária. A clozapina foi superior aos demais antipsicóticos no tratamento dos sintomas positivos em curto e longo prazos e no tratamento dos sintomas negativos em curto prazo.<sup>8</sup>

### Sintomas negativos

Pesquisas citadas anteriormente detectaram a melhora geral dos sintomas negativos da esquizofrenia com a clozapina; no entanto, dois estudos avaliaram se ela teria efeito direto sobre esses sintomas.<sup>9,10</sup>

Brar e col. avaliaram a clozapina no tratamento dos sintomas negativos em pacientes com esquizofrenia e mínimos sintomas positivos. Nesses indivíduos, o tratamento com clozapina por seis meses se associou às melhoras do isolamento social, do humor embotado e do retardo mental.<sup>9</sup>

Por sua vez, Miller e col. demonstraram que, em pacientes com esquizofrenia refratária, a melhora dos sintomas negativos (avaliada pela Escala de Sintomas Negativos [SANS], incluindo embotamento, anedonia/isolamento social, avolição/apatia e alogia) foi independente da melhora dos sintomas psicóticos.<sup>10</sup>

Esses resultados demonstram que a clozapina tem efeitos diretos sobre a fisiopatologia da esquizofrenia associada aos sintomas negativos.<sup>10</sup>

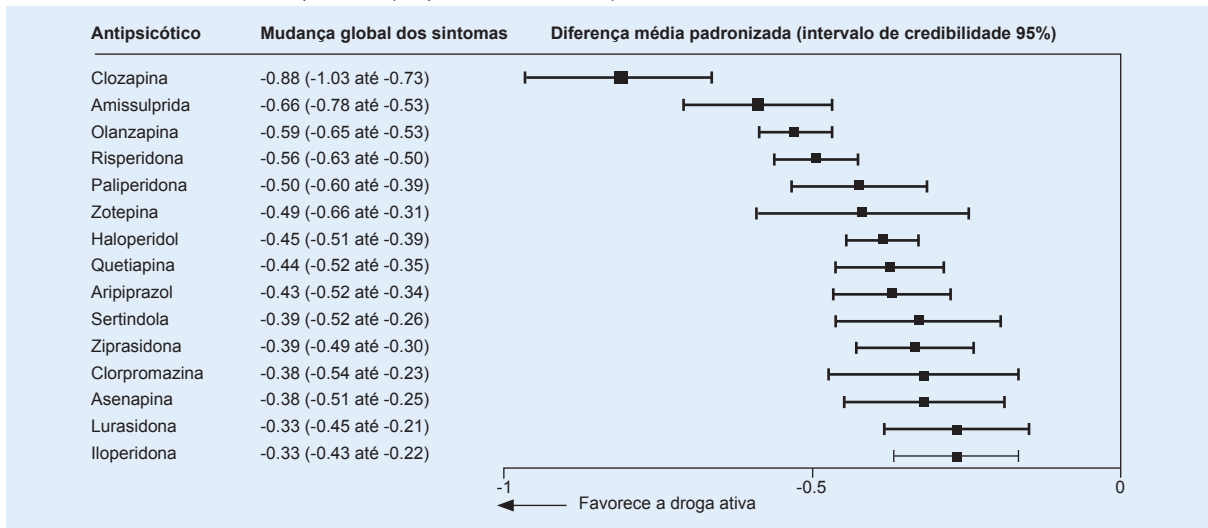
### Suicídio

Uma preocupação importante nos pacientes com esquizofrenia é a possibilidade de suicídio, já que aproximadamente metade desses indivíduos tentam o suicídio em algum momento e aproximadamente 10% se suicidam.<sup>11</sup>

Nesse contexto, um estudo multicêntrico, randomizado e com seguimento de dois anos, comparou a clozapina e a olanzapina em 980 pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, sendo 26.8% deles considerados refratários.<sup>11</sup>

O comportamento suicida foi significativamente menos frequente com a clozapina do que com a olanzapina (razão de risco: 0.76; intervalo de confiança [IC] 95%: 0.58-0.97;  $p = 0.03$ ). Um menor número de pacientes tratados com clozapina tentaram suicídio (34 vs. 55;  $p = 0.03$ ) ou neces-

**Tabela1.** Eficácia dos fármacos antipsicóticos (adaptada de Leucht e col.).<sup>4</sup>



sitaram de internação hospitalar (82 vs. 107;  $p = 0.05$ ) ou intervenções de resgate para prevenção do suicídio (118 vs. 155;  $p = 0.01$ ).<sup>11</sup>

Outros estudos prospectivos, não comparativos, confirmaram que a clozapina se associa à melhora do comportamento suicida em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo.<sup>12</sup>

Ainda, foi demonstrado que a clozapina se associa à redução da automutilação em pacientes psicóticos com transtorno de personalidade borderline.<sup>13</sup>

**Conclusão**

A clozapina é um antipsicótico dual, com propriedades únicas, atuando tanto no sistema dopaminérgico, como no sistema serotoninérgico. Sua eficácia foi demonstrada sobre os sintomas psicóticos e sobre os sintomas negativos de pacientes com esquizofrenia e transtornos relacionados, sendo particularmente eficaz naqueles com esquizofrenia refratária. De forma importante, a clozapina ainda se associa à redução do comportamento suicida entre esses indivíduos.

**Referências bibliográficas**

- Seeman P. Clozapine, a Fast-Off-D2 Antipsychotic. ACS Chem. Neurosci 5(1):24-29, 2014.
- Fitton A, Heel RC. Clozapine: a review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. Drugs 40(5):722-747, 1990.
- Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: from mechanism of action to clinical differences. Pharmacol Ther 192:20-41, 2018.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple treatments meta-analysis. Lancet 382(9896):951-962, 2013.
- Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other

- second generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull 32(4):715-723, 2006.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45(9):789-796, 1988.
- Nucifora FC Jr, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. Neurotherapeutics 14(3):750-761, 2017.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry 209(5):385-392, 2016.
- Brar JS, Chengappa KN, Parepally H, Sandman AR, Kreinbrook SB, Sheth SA, et al. The effects of clozapine on negative symptoms in patients with schizophrenia with minimal positive symptoms. Ann

- Clin Psychiatry 9(4):227-234, 1997.
- Miller DD, Perry PJ, Cadoret RJ, Andreasen NC. Clozapine's effect on negative symptoms in treatment-refractory schizophrenics. Compr Psychiatry 35(1):8-15, 1994.
- Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry 60(1):82-91, 2003.
- Wagstaff A, Perry C. Clozapine: in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. CNS Drugs 17(4):273-280, 2003.
- Chengappa KN, Ebeling T, Kang JS, Levine J, Parepally H. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. J Clin Psychiatry 60(7):477-484, 1999.



# Tratamento da depressão sem ganho de peso

## Treatment of depression without weight gain

McElroy SL, Hudson JI, Malhotra S, Welge JA, Nelson EB, Keck PE Jr.

Citalopram in the treatment of binge-eating disorder: A placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 64(7):807-813, Jul 2003.

### Abstract

**Background:** Binge-eating disorder is a newly recognized eating disorder characterized by recurrent episodes of binge eating without compensatory weight loss behaviors. It commonly co-occurs with depressive disorders and obesity. Citalopram is a highly selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant. The purpose of this study was to assess the efficacy and safety of citalopram in the treatment of binge-eating disorder.

**Method:** Thirty-eight outpatients with a DSM-IV diagnosis of binge-eating disorder were enrolled in the study between August 2000 and July 2001 and were randomly assigned to receive either citalopram (N = 19) or placebo (N = 19) in a 6-week, double-blind, flexible-dose (20-60 mg/day) study. The primary measure of efficacy was frequency of binge-eating episodes. Secondary measures included frequency of binge days, body mass index (BMI), weight, Clinical Global Impressions-Severity of Illness scale scores, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Modified for Binge Eating (YBOCS-BE) scores, Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) scores, and response categories. The outcome measures were analyzed using 2 random regression methods, with a time trend analysis (primary analysis) and an endpoint analysis. In addition, response categories were analyzed using an exact trend test.

**Results:** Compared with placebo-treated subjects, subjects receiving citalopram (mean dose of 57.9 mg/day) had a significantly greater rate of reduction in frequency of binge eating ( $p = 0.003$ ), frequency of binge days ( $p < 0.001$ ), BMI ( $p < 0.001$ ), weight ( $p < 0.001$ ), severity of illness ( $p = 0.028$ ), and YBOCS-BE score ( $p = 0.007$ ) and a marginally significant rate of reduction in HAM-D score ( $p = 0.053$ ). Differences between groups in response categories were marginally significant ( $p = 0.068$  for intent-to-treat analysis). **Conclusion:** In a 6-week, placebo-controlled, flexible-dose trial, citalopram was efficacious in reducing binge-eating frequency, weight, and severity of illness and was generally well tolerated in subjects with binge-eating disorder.

### Comentário médico

Diferentes fármacos com ação no sistema nervoso central estão relacionados a ganho de peso, com consequente aumento do risco de complicações associadas à obesidade.<sup>1</sup> Contudo, nem todos os antidepressivos apresentam os mesmos efeitos sobre o peso corporal, com alguns fármacos tendo ação neutra ou não significativa<sup>1</sup> ou se associando à perda de peso. Os efeitos dos antidepressivos sobre o peso corporal parecem não depender de sua capacidade de ligação aos receptores histaminérgicos H11. Nesse sentido, o citalopram se associa à manutenção ou à discreta redução do peso corporal.<sup>2</sup> Esses resultados foram confirmados em revisões sistemáticas, nas quais o citalopram não se associou a alterações significativas do peso corporal.<sup>2</sup>

Assim, o citalopram é uma alternativa eficaz e segura no tratamento de pacientes com depressão para os quais o ganho de peso corporal pode ser um motivo de preocupação.

### Caso clínico

Mulher, 32 anos, casada, um filho, sem antecedentes clínicos.

### Antecedentes pessoais

Encontra-se no puerpério tardio (cesárea há dez semanas); amamentou seu filho durante o primeiro mês, porém suspendeu a amamentação por decisão pessoal. O bebê atualmente é alimentado por uma fórmula especial e está sadio.

### História progressa da doença atual

Ao longo da gestação ganhou 9 kg, sendo 1 kg por mês. À partir do nascimento do bebê, apresentou ganho de peso progressivo, que não respondeu a uma tentativa de dieta hipocalórica.

Há um mês, consultou outro médico por astenia, adinamia, alteração do sono, sonolência diurna e anedonia, incluindo menor motivação para atividade física. Manifesta, além disso, sensação de desesperança, já que teme não ser uma boa mãe. Reconhece que essas manifestações dificultam o cuidado de seu filho, e não tem motivações para dar banho, alimentá-lo ou consolar quando o bebê chora.

O profissional diagnosticou depressão pós-parto e, além de recomendar sessões de psicoterapia, sugeriu tratamento farmacológico com antidepressivo, que não foi iniciado por medo de maior ganho de peso.

### Exame físico

Pressão arterial normal, frequência cardíaca de 75 bpm, ansiosa. Índice de massa corpórea de 28.5 kg/m<sup>2</sup>. Exames cardiovascular e respiratório normais. A cicatriz da cesárea não apresenta complicações. Exames motor, sensitivo e de pares cranianos sem alterações.

### Exames complementares

Perfil tireoidiano: normal; cálcio sérico: 9.5 mg/dl; vitamina B12: normal.

VDRL: negativo; HIV: negativo; hemoglobina: 12.5 g/dl.

Miniexame do Estado Mental: 30/30 pontos; Escala HAM-D (17 itens): 15 pontos.

### Conduta

Foi confirmado o diagnóstico de depressão pós-parto. Como a paciente não está amamentando, foi proposto iniciar o tratamento farmacológico. Porém, apresenta dúvidas, pois se informou sobre os efeitos dos antidepressivos sobre o metabolismo e peso corporal. Depois de explicar os riscos e benefícios, foi proposto iniciar o tratamento com citalopram 20 mg/dia, devido a sua eficácia e, em especial, a possibilidade de redução de peso. Foi reforçada a necessidade de psicoterapia.

Primeira reavaliação com 21 dias: a paciente iniciou o uso diário do citalopram, sem complicações. Referiu leve melhora inicial do humor e melhora significativa do sono. O peso corporal não se modificou. A paciente foi incentivada a continuar o tratamento.

Segunda reavaliação com seis semanas: a paciente vem acompanhada de seu marido e relata melhora acentuada do humor. Dorme regularmente e destaca que perdeu peso, no contexto de dieta e atividade física. Se percebe menos irritável e destaca especialmente que o vínculo com o bebê melhorou, com maior apego e recuperando sua percepção subjetiva como mãe, capaz de cuidar seu filho. São propostas reavaliações mensais e manutenção da dose atual de citalopram.

## Conclusão

Tanto as alterações metabólicas como o ganho de peso são frequentes em pacientes que recebem psicofármacos.<sup>2</sup> Embora seja conhecido o risco de ganho de peso associado aos antidepressivos, nem todos esses fármacos apresentam tal efeito.<sup>2</sup> Em

alguns pacientes o citalopram está associado a efeitos neutros sobre o peso corporal,<sup>2,3</sup> porém em alguns estudos clínicos, foi observado que este fármaco pode reduzir o peso.<sup>4,5</sup> Portanto é uma opção eficaz e segura para muitos pacientes com depressão, para os quais o ganho de peso pode ser preocupante.

## Referências bibliográficas

1. IASP taxonomy, 2012. Disponível em: <http://www.iasppain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576> (acesso em 25/03/2016).
2. BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.*, v. 9, p. 807–819, 2010.
3. BOUHASSIRA, D. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *J. Pain.*, v. 127, n. 3, p. 380–387, 2008.
4. TORRANCE, N. et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin: results from a general population survey. *J. Pain.*, v. 7, n. 4, p. 81–289, 2006.
5. DOTH, A.H.; HANSSON, P.T.; JENSEN, M.P.; TAYLOR, R.S. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain.*, v. 149, p. 338–344, 2010.
6. ATTAL, N. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.*, v. 13, p. 1153–1569, 2006.
7. FINNERUP, N.B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis. *Lancet. Neurol.*, v. 14, n. 2, p. 162–173, 2015.
8. DERRY, S. et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, v. 29, n. 9, p. 117–190, 2016.
9. STRAUPE, S. et al. Enriched enrolment: definition and effect of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 66, n. 2, p. 266–275, 2008.
10. BARON, R. et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain.*, v. 146, p. 34–40, 2009.
11. DEMANT, D.T. et al. The effect of foxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain.*, v. 55, p. 2263–2273, 2014.
12. BOUHASSIRA, D. et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: Data from the randomised, double-blind, combo-dn study. *Pain.*, v. 155, p. 2171–2179, 2014.
13. SIMPSON, D.M. et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology.*, v. 74, p. 413–420, 2010.
14. GILRON, I. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.*, v. 352, n. 13, p. 1324–1334, 2005.
15. GILRON, I. et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet.*, n. 374, n. 9697, p. 1252–1261, 2009.
16. TESFAYE, S. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “combo-dn study”: a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.*, v. 154, n. 12, p. 2616–2625, 2013.
17. GARASSINO, M.C. et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One.*, v. 8, n. 4, p. 59–81, 2013.
18. ZIN, C.S. et al. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J. Pain.*, v. 11, n. 5, p. 462–471, 2010.
19. GATTI, A. et al. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur. Neurol.*, v. 61, n. 3, p. 129–137, 2009.

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

## Quetiapina é eficaz e bem tolerada no tratamento da mania associada ao transtorno bipolar

Current Medical Research and Opinion 21(6):923-934, 2005



Barcelona, España

As opções para o tratamento da mania associada ao transtorno bipolar incluem monoterapia com um estabilizador do humor ou um antipsicótico, ou a combinação de ambos.<sup>1-4</sup> Devido à eficácia semelhante e ao melhor perfil de tolerabilidade, os antipsicóticos atípicos são geralmente recomendados em vez dos antipsicóticos convencionais.<sup>1-3</sup>

Os antipsicóticos atípicos se mostraram eficazes no tratamento da mania.<sup>5-12</sup> A eficácia e a tolerabilidade da quetiapina em monoterapia foram avaliadas em dois estudos multicêntricos, randomizados e controlados. Ao desenhar os estudos, previamente, foi decidido combinar os dados de ambos posteriormente para permitir uma comparação com maior poder estatístico, sendo esta análise apresentada no presente artigo.<sup>13-15</sup>

Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, em centros da Europa, Ásia e América do Sul, que comparou os efeitos da quetiapina e do placebo durante 12 semanas em pacientes hospitalizados inicialmente para o tratamento da mania do transtorno bipolar.<sup>13,14</sup>

Foram incluídos pacientes com idades  $\geq 18$  anos hospitalizados por episódio de mania e com o diagnóstico de transtorno bipolar tipo 1 pelo DSM-IV. Os pacientes deveriam ter pontuação  $\geq 20$  na Escala de Mania de Young (YMRS), incluindo pontuação  $\geq 4$  em dois dos seguintes itens: "Irritabilidade", "Discurso", "Conteúdo" e "Comportamento Agressivo/Disruptivo". Também era necessária pontuação  $\geq 4$  na escala Impressão Clínica Global de Severidade – Versão Bipolar (CGI-BP). Foram excluídos pacientes com ciclagem rápida ou episódios mistos.<sup>15</sup>

Os pacientes foram randomizados para receber quetiapina ou placebo. A quetiapina e o placebo foram administrados duas vezes ao dia e em doses flexíveis, de forma duplo-cega. A quetiapina foi iniciada na dose de 100 mg/dia no primeiro dia, a qual foi aumentada para 200 mg/dia no segundo dia, 300 mg/dia no terceiro dia e 400 mg/dia no quarto dia. A dose poderia ser ajustada para até 600 mg/dia no quinto dia, e 800 mg/dia a partir de então (dias 6 a 84).<sup>15</sup>

O desfecho primário de eficácia foi a mudança na pontuação total da escala YRMS no dia 21, em comparação à pontuação basal, sendo a análise feita pela intenção

de tratar. Os desfechos secundários foram a pontuação YRMS no dia 84, as taxas de resposta (redução  $\geq 50\%$  da pontuação YMRS) e remissão (pontuação YRMS  $\leq 12$ ) e a proporção de pacientes que mantiveram a resposta ou remissão do dia 21 até o dia 84.<sup>15</sup>

A escala CGI-BP foi utilizada para confirmar a relevância clínica das alterações da YRMS. Outros desfechos utilizados nos dias 21 e 84 foram as pontuações totais da Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS) e das Subescalas Positiva, Ativação e Suplementar de Risco de Agressividade, bem como as pontuações das Escala de Depressão Montgomery-Asberg (MADRS) e de Avaliação Global (GAS).<sup>15</sup>

Como parte da avaliação de segurança, foram analisadas possíveis ocorrências de eventos adversos e de ganho de peso corporal. Também foi monitorada a ocorrência de depressão emergente com o tratamento (pontuação MADRS  $\geq 18$ , com aumento de 4 ou mais pontos em relação ao basal). Sintomas extrapiramidais foram avaliados pela Escala Simpson-Angus, pela Escala de Acatisia de Barnes e pela ocorrência de eventos adversos relacionados a sintomas extrapiramidais.<sup>15</sup>

Os desfechos primários e secundários foram avaliados pela análise de covariância, conforme a intenção de tratar e utilizando a última avaliação realizada. Foi considerado estatisticamente significativo o valor de  $p < 0.05$ .<sup>15</sup>

Foram analisados 208 pacientes do grupo "quetiapina" e 195 do grupo "placebo" na análise intenção de tratar. As características e a gravidade da doença foram semelhantes nos dois grupos. Os pacientes apresentavam mania em níveis de moderado a grave, com pontuação YMRS inicial de 33.3 e 33.5 nos grupos "quetiapina" e "placebo", respectivamente. A maioria dos pacientes dos grupos "quetiapina" (72.6%) e "placebo" (69.2%) apresentavam mania grave (com ou sem sintomas psicóticos). Maior porcentagem de pacientes do grupo "quetiapina" completaram os 84 dias do estudo, em comparação ao grupo "placebo" (60.8% vs. 38.9%).<sup>15</sup>

Foi observada melhora significativa na pontuação YMRS desde o dia 4 no grupo "quetiapina" ( $p = 0.021$ ). No dia 21, a alteração da pontuação YMRS foi mais acentuada no grupo "quetiapina" do que no grupo "placebo" (-13.58 vs. -7.76;  $p < 0.001$ ); essa diferença continuou a aumentar até o dia 84 (-19.0 vs. -9.58;  $p < 0.001$ ). A melhora com a quetiapina ocorreu independentemente da gravidade inicial da doença, do gênero, da idade, da etnia e dos sintomas psicóticos.<sup>15</sup>

A taxa de resposta foi significativamente maior nos pacientes tratados com quetiapina do que no grupo "placebo" desde o dia 14 (31.9% vs. 21.5%;  $p < 0.05$ ). Essas taxas aumentaram até o dia 21 (48.1% vs. 31.3%;  $p < 0.001$ ) e dia 84 (66.8% vs. 40.0%;  $p < 0.001$ ). A maioria dos pacientes (89%) tratados com quetiapina que apresentaram resposta no dia 21 mantiveram a resposta no dia 84. Entre os pacientes não respondedores no dia 21, 71.9% do grupo "quetiapina" atingiram resposta, em comparação a apenas 40.6% do grupo "placebo". A dose média de quetiapina foi de 575 mg/dia no dia 21 e de 598 mg/dia no dia 84.<sup>15</sup>

A proporção de pacientes que atingiram remissão no dia 21 foi significativamente maior no grupo "quetiapina" do que no grupo "placebo" (37.5% vs. 23.1%;  $p < 0.01$ ), com aumento do efeito no dia 84 (65.4% vs. 35.9%;  $p < 0.001$ ).<sup>15</sup>

A mudança da pontuação da escala CGI-BP também foi mais acentuada no grupo "quetiapina" em comparação

ao grupo "placebo" nos dias 21 (-1.29 vs. -0.81;  $p < 0.001$ ) e 84 (-2.01 vs. -1.04;  $p < 0.001$ ). A porcentagem de pacientes que se consideraram "muito melhor" foi maior no grupo "quetiapina" do que no grupo "placebo" (53.9% vs. 32.8%;  $p < 0.001$  no dia 21 e 61.5% vs. 33.3%;  $p < 0.001$  no dia 84).<sup>15</sup>

A pontuação total da escala PANSS foi semelhante no início do estudo nos dois grupos. Houve redução mais acentuada no grupo "quetiapina" do que no grupo "placebo" nos dias 21 (-9.83 vs. -3.81;  $p < 0.001$ ) e 84 (-13.59 vs. -3.23;  $p < 0.001$ ). Também houve melhora significativamente mais acentuada na Subescala de Sintomas Positivos, de Ativação e Risco de Agressividade nos dias 21 e 84 ( $p < 0.001$  para todas).<sup>15</sup>


Foi observada melhora mais acentuada da depressão com a quetiapina, em comparação ao placebo, conforme pontuação da escala MADRS nos dias 21 (-2.44 vs. -0.78;  $p < 0.001$ ) e 84 (-2.61 vs. +0.06;  $p < 0.001$ ). Também foi observada melhora funcional mais acentuada com a quetiapina pela escala GAS nos dias 21 e 84 ( $p < 0.001$  para ambos).<sup>15</sup>

Em relação à segurança, a maioria dos eventos adversos foram leves/moderados com taxas semelhantes de abandono relacionado a eles (5.7% com quetiapina e 5.1% com placebo). Os eventos adversos que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos pacientes, mais frequentes com a quetiapina, foram sonolência, boca seca, ganho de peso e tontura. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos na ocorrência de insônia, agitação ou acatisia.<sup>15</sup>

A incidência de eventos adversos graves foi baixa em ambos os grupos (1.9% com quetiapina e 3.5% com placebo). A alteração do peso corporal no dia 84 foi de +1.8 no grupo "quetiapina" e -0.2 kg no grupo "placebo". Ganho de peso  $\geq 7\%$  ocorreu em 21.5% do grupo "quetiapina" e em 6.6% do grupo "placebo". Não houve diferença na alteração das pontuações das escalas SAS e Escala de Acatisia de Barnes entre os grupos. A incidência de sintomas extrapiramidais foi semelhante nos dois grupos (12.9% no grupo "quetiapina" e 13.1% no grupo "placebo"). Depressão emergente com o tratamento foi de 4.3% no grupo "quetiapina" e 8.6% no grupo "placebo".<sup>15</sup>

Muito pacientes de ambos os grupos apresentaram níveis elevados de prolactina na avaliação inicial (33.1 mg/m. no grupo "quetiapina" e 34.3 mg/m. no grupo "placebo"). Houve redução desses níveis em ambos os grupos com o tratamento (-15.3 e -11.3 nos grupos "quetiapina" e "placebo", respectivamente).<sup>15</sup>

A quetiapina é eficaz, tem rápido início de ação e é bem tolerada como tratamento em monoterapia da mania bipolar, com melhora contínua durante um período de três meses.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/pdf/tc\\_me18901\\_20819.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/tc_me18901_20819.pdf)

#### Referências bibliográficas

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatr* 159(4 Suppl):1-50, 2002.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 17(2):149-173, 2003.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of mania. *World J Biol Psychiatry* 4(1):5-13, 2003.
- Vieta E. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 16(1):23-27, 2003.
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 156(5):702-709, 1999.
- Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-control-

led study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57(9):841-849, 2000.

- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 59(1):62-69, 2002.
- Keck Jr PE, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K, et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 160(4):741-748, 2003.
- Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 21(3):176-180, 1998.
- Hirschfeld RM, Keck Jr PE, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 161(6):1057-1065, 2004.
- Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilizers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 182:141-147, 2003. Erratum in: *Br J Psychiatry* 182:369, 2003.
- Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 159(7):1146-1154, 2002.
- McIntyre RM, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12 week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 15(5):573-585, 2005.
- Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66(1):111-121, 2005.
- Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 21(6):923-934, 2005.

## A olanzapina é eficaz no tratamento de episódio depressivo em pacientes com transtorno bipolar

*Journal of Affective Disorders* 149(1-3):196-201, 2013

Nuevo México, EE.UU.

Estima-se uma prevalência de 2.4% do transtorno bipolar em todo o mundo.<sup>1</sup> Embora os antidepressivos sejam frequentemente utilizados nos episódios depressivos de pacientes com transtorno bipolar, seu uso como monoterapia, ou em associação a estabilizadores do humor, é controverso.<sup>2</sup>

Estudos controlados com placebo mostraram resultados discordantes a respeito do uso de antipsicóticos, como quetiapina, aripiprazol e ziprasidona, no tratamento de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar.<sup>3-7</sup>

A olanzapina em monoterapia se mostrou eficaz no tratamento de episódios depressivos em pacientes com transtorno bipolar tipo I em dois estudos controlados com placebo.<sup>8,9</sup> Porém, quando um dos estudos<sup>9</sup> foi dividido em dois por motivos regulatórios e os dados foram analisados individualmente, houve significância estatística para eficácia em apenas um deles.

Este artigo apresenta os resultados de uma análise conjunta de estudos com olanzapina em monoterapia no tratamento da depressão no transtorno bipolar tipo I.

Foi realizada uma análise *post hoc* dos resultados de dois estudos fase 3 que avaliaram a eficácia da olanzapina em monoterapia em pacientes com episódio depressivo associado ao transtorno bipolar tipo I.

O estudo 1 foi multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, com duração de oito semanas. Foi avaliada a eficácia da olanzapina em monoterapia no tratamento de episódio depressivo em pacientes com transtorno bipolar tipo I, conforme critérios



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.



do DSM-IV. Foram incluídos pacientes ambulatoriais e hospitalizados com idade  $\geq 18$  anos. Os pacientes deveriam apresentar pontuação  $\geq 20$  na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e pelo menos um episódio de mania ou misto prévio. Foram excluídos pacientes que apresentaram pontuação  $\geq 15$  na Escala de Mania de Young (YMRS) durante as semanas um a três do estudo.<sup>9</sup> Os pacientes foram randomizados para olanzapina (de 5 a 20 mg/dia) ou placebo. A dose inicial foi de 5 mg/dia, a qual poderia ser aumentada de 5 em 5 mg/dia.

O estudo 2 também foi multicêntrico, internacional, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, e avaliou a eficácia da olanzapina em monoterapia no tratamento de episódio depressivo em pacientes com transtorno bipolar tipo I, conforme critérios do DSM-IV, porém teve duração de seis semanas. Foram incluídos pacientes ambulatoriais e hospitalizados com idade  $\geq 18$  e  $< 65$  anos. Os pacientes deveriam estar em episódio depressivo por, no máximo, 90 dias e ter pontuação  $\geq 18$  na Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens (HAMD-17). Ainda, os pacientes deveriam ter apresentando pelo menos um episódio de depressão ou misto nos últimos seis anos e não estarem atualmente em episódio de mania (pontuação YMRS  $< 8$ ). Os pacientes foram randomizados para receber olanzapina (de 5 a 20 mg/dia) ou placebo. A olanzapina foi iniciada com 5 mg/dia, a qual foi aumentada em três a sete dias para 10 mg/dia. Em visitas subsequentes, a dose poderia ser aumentada para até 20 mg/dia ou diminuída para até 5 mg/dia, conforme a avaliação do investigador.

Na análise conjunta, foi avaliada a mudança, na escala MADRS, entre a pontuação total basal e após seis semanas. Também foram avaliados a subescala com os principais sintomas depressivos (MADRS-6; tristeza aparente, tristeza reportada, inquietação, lassidão, anedonia e pensamentos pessimistas) e os itens individuais da escala. Foram considerados significativos valores de  $p \leq 0.05$ . Também foi realizada a análise de regressão múltipla para estabelecer os fatores que determinaram a mudança da pontuação MADRS.

Foram incluídos 1214 pacientes na análise conjunta (690 no grupo "olanzapina" e 524 no grupo "placebo"), com idade média de  $39.3 \pm 12.3$  anos, e 60.7% mulheres. Não houve diferenças entre os grupos em relação à idade, ao gênero, à idade de início do transtorno ou à pontuação MADRS basal.

Houve redução significativamente mais acentuada da pontuação total da MADRS (alteração do quadrado mínimo; QM [erro padrão; EP]: -13.77 [0, 42] com olanzapina e -10.15 [0, 48] com o placebo; tamanho do efeito: 0.33) e da pontuação da subescala MADRS-6 (alteração do QM: -8.59 [0, 29] com olanzapina e -6.83 [0, 33] com placebo; tamanho do efeito: 0.23) com a olanzapina, em comparação ao placebo, após seis semanas de tratamento ( $p < 0.001$  para ambos).

Também foi observada melhora de todos os itens individuais da escala MADRS com a olanzapina, em comparação ao placebo ( $p \leq 0.05$ ), com exceção da dificuldade de concentração e pensamentos suicidas.

Quando os fatores individuais basais (idade, gênero, pontuação total MADRS, idade de início do transtorno bipolar, características psicóticas, característica melancólica, características mistas e etnia) foram avaliados, apenas a característica melancólica teve interação com o tratamento. Nos pacientes com essa característica, a diferença entre os grupos de tratamento foi de -4.32, uma variação maior do que nos pacientes sem melancolia (-2.06). Após análise de regressão múltipla, confirmou-se que a característica melancólica foi o único fator basal com interação com o tratamento ( $p = 0.07$ , considerando significância de 0.10), sendo que a olanzapina se mostrou mais eficaz na presença dessa característica.

A olanzapina em monoterapia se mostrou eficaz no tratamento de episódio depressivo em pacientes com transtorno bipolar tipo I. A redução da pontuação da subescala MADRS-6 com a olanzapina sugere que este fármaco afeta diretamente os sintomas principais da depressão.

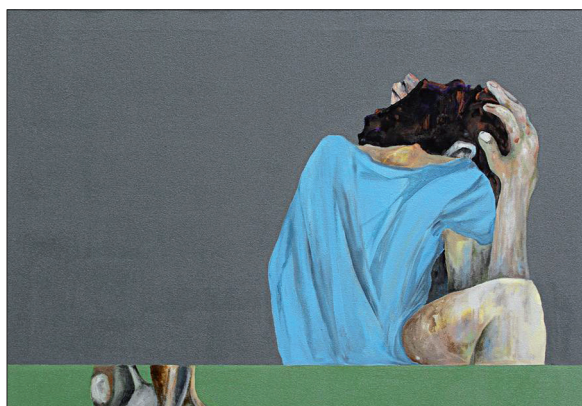
 Información adicional en  
[www.sicisalud.com/pdf/tc\\_me18901\\_20819.pdf](http://www.sicisalud.com/pdf/tc_me18901_20819.pdf)

#### Referências bibliográficas

- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 68(3):241-251, 2011.
- Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A. Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 14(Suppl2):37-50, 2012.
- Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162(7):1351-1360, 2005.
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 26(6):600-609, 2006.
- Quante A, Zeugmann S, Luborzewski A, Schommer N, Langosch J, Born C, et al. Aripiprazole as adjunct to a mood stabilizer and citalopram in bipolar depression: a randomized placebo-controlled pilot study. *Hum Psychopharmacol* 25(2):126-132, 2010.
- Yatham LN. A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. *J Affect Disord* 128(Suppl 1):S21-S28, 2011.
- Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG, et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72(10):1413-1422, 2011.
- Tohen M, McDonnell DP, Case M, Kanba S, Ha K, Fang YR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry* 201(5):376-382, 2012.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60(11):1079-1088, 2003.
- Tohen M, Katagiri H, Fujikoshi S, Kanba S. Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: A pooled analysis of controlled studies. *J Affect Disord* 149(1-3):196-201, 2013.

## Olanzapina é mais eficaz que a risperidona na melhora dos sintomas negativos da esquizofrenia

*Indian Journal of Psychiatry* 58(3):311-316, Jul-Sep 2016



Kerala, India

A esquizofrenia é uma doença mental incapacitante que afeta aproximadamente um por cento da população.<sup>1</sup> Fármacos antipsicóticos são a base do tratamento e existe uma tendência atual de maior uso dos novos antipsicóticos, especialmente da risperidona e da olanzapina.<sup>2</sup> Relatos recentes mostraram que a olanzapina e a risperidona representam mais da metade de todos os antipsicóticos prescritos e mais de 90% dos antipsicóticos atípicos prescritos no Reino Unido.<sup>3</sup>

A olanzapina e a risperidona são antipsicóticos de segunda geração. Embora apresentem as mesmas



propriedades *in vitro*, eles diferem em estrutura química, espectro das afinidades de ligação a receptores, neurofarmacologia, farmacocinética e perfil em exame de neuroimagem.<sup>4</sup>

A risperidona é principalmente um antagonista dos receptores de dopamina-2 (D2) e serotonina-2 (5-HT2). A olanzapina, além de ser um potente antagonista dos receptores 5-HT2A/2C, 5-HT3 e 5-HT6, ainda apresenta afinidade pelos receptores dopaminérgicos D1, D2, D3 e D4 e pelos locais seletivos de ligação muscarínica.<sup>5</sup>

Na prática clínica, a escolha de um antipsicótico atípico se baseia mais no perfil de efeitos adversos do que em suas características terapêuticas. Alguns estudos mostraram eficácias terapêuticas semelhantes entre a olanzapina e a risperidona;<sup>6,7</sup> no entanto alguns especialistas sugerem que tal falta de diferenças significativas pode se dever às limitações das evidências atuais.<sup>6</sup> Recentemente, alguns estudos sugeriram melhor resposta ao tratamento com a olanzapina, em comparação à risperidona.<sup>5</sup> Uma metanálise de 212 estudos randomizados, com 15 antipsicóticos e placebo no tratamento agudo da esquizofrenia, mostrou que a eficácia da olanzapina é discretamente superior à da risperidona.<sup>8</sup> Em estudo naturalístico, um número significativo de pacientes que substituíram a risperidona pela olanzapina apresentaram melhora significativa de desfechos clínicos e funcionais após um ano.<sup>9</sup> Uma revisão sistemática Cochrane concluiu que a olanzapina promove melhora mais acentuada do estado mental geral do que a risperidona.<sup>10</sup>

O presente estudo foi realizado com o objetivo de comparar a eficácia e segurança da olanzapina com as da risperidona no tratamento da esquizofrenia.<sup>11</sup>

Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, com seguimento de um ano, que comparou a olanzapina com a risperidona no tratamento de manutenção de pacientes com idades entre 18 e 64 anos e diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do DSM-IV. Foram incluídos 71 pacientes (36 no grupo "olanzapina" e 35 no grupo "risperidona"). Foram excluídos pacientes com outros diagnósticos do eixo I, abuso de substâncias nos últimos três meses, uso de estabilizadores do humor ou antidepressivos ou uso prévio de olanzapina ou risperidona.<sup>11</sup>

Na semana anterior ao início da ingestão do fármaco do estudo, todos os antipsicóticos orais e anticolinérgicos foram descontinuados gradualmente, enquanto que os antipsicóticos de depósito foram interrompidos pelo menos um ciclo antes do início do fármaco do estudo. Os pacientes foram randomizados para olanzapina (5-20 mg/dia) ou risperidona (2-8 mg/dia) por 48 semanas.<sup>11</sup>

Os pacientes foram avaliados pelas seguintes escalas no início do estudo e nas semanas 4, 12, 24, 36 e 48: Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), Impressão Clínica Global de Severidade (CGI-S), Impressão Clínica Global de Melhora (CGI-I), Escala Simpson-Angus, Escala de Classificação da Acatísia de Barnes (BAS), Escala de Movimentos Involuntários Anormais (AIMS) e Escala de Classificação de Efeitos Adversos (UKU).<sup>11</sup>

O desfecho primário foi a mudança da pontuação PANSS nas semanas 12, 24, 36 e 48. Os pacientes foram monitorados para eventos adversos e foram verificados os sinais vitais em todas as visitas. Glicemia, colesterol total e prolactina foram avaliados no início e no final do estudo.<sup>11</sup>

Na análise estatística, foram considerados significativos valores de  $p < 0.05$  e as variáveis foram comparadas pelos testes *t* de Student, qui-quadrado e ANOVA, conforme indicado. A análise foi baseada na última observação realizada.<sup>11</sup>

A dose média de olanzapina utilizada foi de 14.4 ± 4.6 mg/dia, enquanto que a de risperidona foi de 5.8 ± 1.2 mg/dia. Uma proporção semelhante de pacientes

de ambos os grupos completaram o estudo (74.8%,  $n = 27$ , no grupo "olanzapina" e 74.3%,  $n = 26$ , no grupo "risperidona"). Não houve diferenças entre os grupos quanto às características sociodemográficas e duração média da doença.<sup>11</sup>

A pontuação média basal da escala PANSS foi de 65 ± 18.3 no grupo "olanzapina" e 61.9 ± 16.7 no grupo "risperidona" ( $p = 0.46$ ). A pontuação basal dos sintomas negativos foi de 17.1 ± 6.6 no grupo "olanzapina" e de 17.5 ± 9.2 no grupo "risperidona" ( $p = 0.23$ ). A pontuação basal CGI-I foi de 2.1 ± 0.8 e 2.1 ± 1.1 ( $p = 0.89$ ) nos grupos "olanzapina" e "risperidona", respectivamente, enquanto que a pontuação CGI-S foi de 4.3 ± 1.1 e 3.9 ± 1.0 ( $p = 0.19$ ) nos grupos "olanzapina" e "risperidona", respectivamente.<sup>11</sup>

A melhora da pontuação da subescala negativa da PANSS foi significativamente maior no grupo "olanzapina" nas semanas 12, 24, 36 e 48 de seguimento ( $p = 0.05$ , 0.00, 0.00 e 0.00, respectivamente). Não houve diferenças entre os grupos na pontuação total PANSS e na pontuação da subescala de sintomas positivos nas semanas 12, 24, 36 e 48.<sup>11</sup>

A escala CGI-S também apresentou diferença estatisticamente significativa em favor da olanzapina nas semanas 12, 24 e 36 ( $p = 0.01$ , 0.03 e 0.05, respectivamente), enquanto que a pontuação CGI-I apresentou alterações semelhantes entre os grupos nas semanas 12, 24, 36 e 48.<sup>11</sup>

Não houve nenhum evento adverso grave. Não houve diferenças significativas entre os grupos "olanzapina" e "risperidona", em nenhum momento do seguimento, quanto à ocorrência de eventos adversos pelas avaliações: escalas Simpson Angus, BAS, AIMS e UKU. Os níveis basais de glicemia, colesterol total e prolactina foram comparáveis entre os grupos. Observou-se alteração significativamente maior dos níveis de prolactina no grupo "risperidona", em comparação ao grupo "olanzapina" (44.4 vs. 20.8 ng/ml;  $p = 0.03$ ).<sup>11</sup>

A olanzapina e a risperidona são geralmente eficazes e bem toleradas no tratamento da esquizofrenia. A olanzapina apresentou vantagens nas melhoras dos sintomas negativos e da severidade clínica, em comparação à risperidona. A risperidona se associou à hiperprolactinemia significativa.<sup>11</sup>

+ Información adicional en [www.siiic.salud.com/pdf/tc\\_me18901\\_20819.pdf](http://www.siiic.salud.com/pdf/tc_me18901_20819.pdf)

#### Referências bibliográficas

- Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD005237, 2005.
- National Collaborating Centre for Mental Health. First Clinical Guideline from NICE Sets Out Recommendations for NHS Care in Schizophrenia. NICE 2002/062. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2002.
- Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. Olanzapine versus risperidone. A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 18(6):567-579, 2000.
- Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 17(5):407-418, 1997.
- Moore NA, Calligaro DO, Wong DT, Bymaster F, Tye NC. The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. *Curr Opin Invest Drugs* 2:281-293, 1993.
- Johnsen E, Kroken RA, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Effectiveness of second-generation antipsychotics: A naturalistic, randomized comparison of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone. *BMC Psychiatry*. 2010;10:26.
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: Findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 165(11):1420-1431, 2008.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896):951-962, 2013.
- Ye W, Fujikoshi S, Nakahara N, Takahashi M, Ascher-Svanum H, Ohmori T. Improved outcomes following a switch to olanzapine treatment from risperido-

ne treatment in a 1-year naturalistic study of schizophrenia patients in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 66(4):313-321, 2012.

10. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD006654, 2010.

11. Kumar PNS, Anish PK, Rajmohan V. Olanzapine has better efficacy compared to risperidone for treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 58(3):311-316, 2016.

## A quetiapina é eficaz no tratamento do transtorno bipolar

*Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 13(1):25-35, 2015



Rawalpindi, Pakistân

O transtorno bipolar (TB) é caracterizado por variações acentuadas do humor,<sup>1</sup> afeta aproximadamente 4% da população geral<sup>2</sup> e está associado a altas taxas de suicídio.<sup>3</sup>

A quetiapina se mostrou eficaz em estudos randomizados, duplos-cegos e controlados em indivíduos com mania bipolar, depressão bipolar e como tratamento de manutenção do TB, em monoterapia ou associada a outros fármacos.<sup>4,5</sup> Atualmente, a quetiapina é um dos fármacos mais utilizados em pacientes com TB, sendo empregada em todas as fases do transtorno.<sup>6</sup>

A eficácia antipsicótica da quetiapina decorre principalmente do bloqueio de receptores D2 na via mesolímbica.<sup>7</sup> Além disso, ela age como forte antagonista do receptor 5-HT<sub>2A</sub>,<sup>8</sup> facilitando a liberação de dopamina nas vias nigroestriatal e tuberoinfundibular, o que resulta em baixa incidência de efeitos adversos.<sup>8</sup>

Muitos sintomas da depressão, como anedonia, retardo psicomotor, isolamento social e perda de motivação, resultam da diminuição da neurotransmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal, onde o antagonismo dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> pela quetiapina facilita a liberação de dopamina, resultando em melhora dos sintomas depressivos.<sup>9</sup> Ainda, a quetiapina facilita a transmissão serotoninérgica por ação agonista parcial dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>10</sup>

No tratamento da mania bipolar, utiliza-se dose inicial de 300 mg/dia, sendo aumentada para 600 mg/dia no dia dois, até um máximo de 800 mg/dia no dia três, sendo a faixa terapêutica entre 400 e 800 mg/dia.<sup>11</sup> Nos episódios depressivos associados ao TB, inicia-se com 50 mg/dia, sendo aumentada para 100 mg/dia no dia dois, 200 mg/dia no dia três e 300 mg/dia no dia quatro, sendo esta última a dose máxima recomendada.<sup>12</sup>

O tratamento farmacológico do transtorno bipolar tem como objetivos: controle dos episódios de mania ou mistos, melhora dos episódios depressivos e de sintomas depressivos subliminares, evitar a ciclagem para mania durante a terapia antidepressiva e estabilização do humor entre episódios, para impedir recidivas.<sup>12</sup>

Os estabilizadores do humor, como lítio e anticonvulsivantes, apresentam diversas desvantagens no

tratamento do TB. Uma delas é a eficácia clínica limitada na mania, nos episódios mistos graves, na depressão bipolar e como agentes profiláticos. Ainda, apresentam faixa terapêutica estreita, necessitando de dosagens frequentes das concentrações plasmáticas.<sup>13</sup>

Por sua vez, a quetiapina representa um avanço para atingir os objetivos do tratamento. Ela se mostrou eficaz no tratamento dos episódios graves de mania ou mistos, em monoterapia ou como adjuvante a estabilizadores do humor. Também se mostrou eficaz na terapia da depressão bipolar e durante o tratamento de manutenção.<sup>14</sup> A quetiapina é bem tolerada e tem baixo risco de efeitos adversos, além de não necessitar de monitoramento plasmático.<sup>12</sup>

Em estudo retrospectivo inicial, a quetiapina, como adjuvante ao lítio ou ao valproato, em pacientes com TB tipo I, associou-se à melhora global, à da mania e à da depressão. A eficácia foi particularmente evidente sobre insônia, agitação psicomotora, humor depressivo, pensamentos e discursos rápidos, irritabilidade, impulsividade, hipersexualidade e psicose.<sup>15</sup>

Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, com três semanas de duração, que incluiu 277 crianças e adolescentes com mania bipolar tipo I, observou-se maior redução da pontuação da Escala de Mania de Young (YMRS) com quetiapina 400 mg/dia (-14.25) e 600 mg/dia (-15.60) do que com placebo (-9.04). O tratamento foi geralmente bem tolerado, com o perfil de segurança semelhante ao do tratamento de adultos com TB.<sup>16</sup>

A análise conjunta de dois estudos multicêntricos internacionais, randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo em pacientes (n = 403) com mania bipolar aguda (tipo I), mostrou melhora significativamente mais acentuada da pontuação YMRS no grupo “quetiapina”, em comparação ao “placebo”, desde o dia quatro (p = 0.021). A vantagem da quetiapina continuou a aumentar até os dias 21 (p < 0.001) e 84 (p < 0.001). Uma proporção significativamente maior de pacientes tratados com quetiapina atingiu resposta (p < 0.001). Esses dados indicam que a quetiapina em monoterapia é eficaz e tem rápido início de ação.<sup>17</sup>

Outro estudo randomizado, com 809 pacientes, avaliou a eficácia da quetiapina no tratamento da agressividade e da agitação na mania bipolar, a partir das subescalas de Ativação e de Risco de Agressividade Suplementar da Escala Síndrome Positiva e Negativa (PANSS). Foi observada redução da pontuação de ambas as subescalas desde o dia quatro, sendo tal redução mais acentuada com a quetiapina em monoterapia, em comparação ao placebo nas avaliações dos dias 21 e 84. Em relação a terapias combinadas, houve redução significativamente mais acentuada da pontuação da subescala Risco de Agressão Suplementar no dia 21 no grupo “quetiapina + Li/DVP”, em comparação ao grupo “placebo + Li/DVP”.<sup>18</sup>

Um estudo randomizado e duplo-cego avaliou a eficácia e a tolerabilidade da quetiapina XR em monoterapia no tratamento dos sintomas de mania em 308 pacientes, de 18 a 65 anos de idade, com TB tipo I. A quetiapina XR foi significativamente superior ao placebo na melhora dos sintomas de mania (YRMS) desde o dia quatro, com benefícios sustentados até o final do estudo (três semanas). Também foi observada melhora mais acentuada da pontuação MADRS com a quetiapina, em comparação ao placebo. Os autores concluíram que a quetiapina em monoterapia é eficaz e bem tolerada nos episódios de mania ou misto associados ao TB tipo I.<sup>19</sup>

Estudos longitudinais mostram que os pacientes passam mais tempo com sintomas depressivos do que com aqueles de mania,<sup>20</sup> e a quetiapina em monoterapia se mostrou eficaz no tratamento da depressão bipolar aguda.<sup>12</sup>

O estudo EMBOLDEN I comparou a eficácia e a

tolerabilidade de quetiapina e lítio em monoterapias em 802 pacientes com episódio depressivo maior associado ao TB (499 tipo I, 303 tipo II). A mudança da pontuação total MADRS após oito semanas foi de -15.4 com quetiapina 300 mg/dia, -16.1 com quetiapina 600 mg/dia, -13.6 mg/dia com lítio e -11.8 com placebo, sendo a quetiapina significativamente mais eficaz do que o lítio. Em ambos os grupos “quetiapina”, mas não no grupo “lítio”, houve proporção significativamente maior de pacientes ( $p < 0.05$ ) com resposta e remissão, em comparação ao placebo. O estudo concluiu que a quetiapina é eficaz no tratamento dos episódios agudos de depressão associados ao transtorno bipolar.<sup>21</sup>

No estudo EMBOLDEN II, foram randomizados 740 pacientes com depressão maior associada ao TB (478 tipo I e 262 tipo II). A mudança da pontuação total MADRS foi de -16.19 com quetiapina 300 mg/dia, -16.31 com quetiapina 600 mg/dia, -13.76 com paroxetina 20 mg/dia e -12.60 com placebo. Ambos os grupos “quetiapina”, porém não o grupo “paroxetina”, apresentaram melhora significativamente mais acentuada ( $p \leq 0.05$ ) na maioria dos desfechos secundários, em comparação ao placebo. A incidência de mania/hipomania foi menor no grupo “quetiapina” do que nos grupos “paroxetina” e “placebo”.<sup>22</sup>

Outro estudo duplo-cego e controlado mostrou que a quetiapina XR se associa à melhora significativamente mais acentuada dos sintomas depressivos (MADRS) em comparação ao placebo (-17.4 pontos no grupo “quetiapina” vs. -11.9 no grupo “placebo”;  $p < 0.001$ ). Resposta e remissão foram significativamente mais frequentes no grupo “quetiapina”. Assim, a quetiapina XR em monoterapia se mostrou eficaz nos episódios de depressão aguda associados ao TB.<sup>23</sup>

Uma metanálise recente de estudos randomizados e controlados em pacientes com episódios de depressão maior associados ao TB incluiu 11 estudos ( $n = 3488$ ), sendo dois deles em crianças e adolescentes. A melhora das pontuações de depressão foi significativamente maior no grupo “quetiapina”, em comparação ao grupo “placebo” (diferença média: -4.66; intervalo de confiança [IC] 95%: -5.59 a -3.73). Diferença significativa foi observada desde a semana 1 de tratamento. A quetiapina também se associou a melhora significativa da impressão clínica global, da qualidade de vida, da qualidade do sono, da ansiedade e do funcionamento.<sup>24</sup>

O transtorno bipolar é uma doença recorrente, com recidivas que podem ser em episódios de depressão, mania ou misto. Uma análise de dois grandes estudos randomizados e controlados mostrou que a terapia de manutenção com quetiapina aumenta significativamente o tempo até a recidiva de um evento de humor.<sup>25</sup>


Um estudo controlado avaliou pacientes estabilizados com quetiapina, que posteriormente foram randomizados ( $n = 1226$ ) para continuar com a quetiapina ou substituí-la por placebo ou lítio por 104 semanas, em fase duplo-cega. O tempo até a recidiva de evento de humor foi maior no grupo “quetiapina” do que no grupo “placebo” (razão de risco: 0.29; IC 95%: 0.23-0.38;  $p < 0.0001$ ). Quetiapina e lítio aumentaram significativamente o tempo até a recidiva de eventos de mania ou de depressão, em comparação ao placebo. O estudo concluiu que a terapia de manutenção com quetiapina aumenta significativamente o tempo até a recidiva de qualquer evento de humor.<sup>26</sup>

Uma publicação recente incluindo os pacientes com depressão bipolar dos estudos EMBOLDEN I e II mostrou que o risco de recidiva de evento de humor foi significativamente menor com a quetiapina do que com o placebo, em seguimento de 26-52 semanas.<sup>27</sup>

Uma análise conjunta de dois estudos ( $n = 445$ ) mostrou

que a associação quetiapina + lítio ou divalproato se associa a maior tempo até recidiva de eventos de humor do que placebo + lítio ou divalproato em pacientes com episódio misto associado ao TB, em seguimento de até 104 semanas. Houve menos eventos de humor no grupo “quetiapina + lítio ou divalproato” do que no grupo “placebo + lítio ou divalproato” (21% vs. 54%), incluindo episódios mistos (6.4% vs. 22.1%), de mania (5.0% vs. 13.3%) e depressivos (9.6% vs. 18.6%).<sup>28</sup>

A quetiapina é um antipsicótico de segunda geração que se mostrou eficaz no tratamento do transtorno bipolar em estudos duplos-cegos e controlados. O fármaco é eficaz nas exacerbações em mania, depressão e mistas e como terapia de manutenção, quando utilizado em monoterapia ou terapia adjunta a estabilizadores do humor.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/pdf/tc\\_me18901\\_20819.pdf](http://www.sicsalud.com/pdf/tc_me18901_20819.pdf)

#### Referências bibliográficas

1. Kurumaji A, Narushima K, Ooshima K, Yukizane T, Takeda M, Nishikawa T. Clinical course of the bipolar II disorder in a Japanese sample. *J Affect Disord* 168:363-366, 2014.
2. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382(9904):1575-1586, 2013.
3. Clements C, Morriss R, Jones S, Peters S, Roberts C, Kapur N. Suicide in bipolar disorder in a national English sample, 1996-2009: frequency, trends and characteristics. *Psychol Med* 43(12):2593-2602, 2013.
4. Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med* 8(4):215-220, 2013.
5. Sanford M. Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs* 25(9):803-813, 2011.
6. Plosker GL. Quetiapine: a pharmacoeconomic review of its use in bipolar disorder. *Pharmacoeconomics* 30(7):611-631, 2012.
7. 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(6):553-559, 2000.
8. 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(2):139-148, 2006.
9. Rasmussen H, Ebdrup BH, Aggernaes B, Lublin H, Oranje B, Pinborg LH, et al. Norquetiapine and depressive symptoms in initially antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 33(2):266-269, 2013.
10. 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.
11. Locklear JC, Alemayehu B, Brody RS, Chavoshi S, Tunceli O, Kern D, et al. Treatment patterns, healthcare resource utilization and costs in patients with bipolar disorder, newly treated with extended release or immediate release quetiapine fumarate using US healthcare administrative claims data. *Clin Ther* 35(12):1923-1932, 2013.
12. Muneer A. Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: a recent literature review and an update. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 13(1):25-35, 2015.
13. Malhi GS, Tanious M. Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS Drugs* 25(4):289-298, 2011.
14. Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Lazarus A. Cost effectiveness of adjunctive quetiapine fumarate extended-release tablets with mood stabilizers in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Pharmacoeconomics* 28(9):751-764, 2010.
15. Sokolski KN, Denson TF. Adjunctive quetiapine in bipolar patients partially responsive to lithium or valproate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(5):863-866, 2003.
16. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 74(1):e100-109, 2013.
17. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin* 21(6):923-934, 2005.
18. Buckley PF, Paulsson B, Brecher M. Treatment of agitation and aggression in bipolar mania: efficacy of quetiapine. *J Affect Disord* 100 Suppl 1:S33-S43, 2007.
19. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther* 33(11):1643-1658, 2011.
20. Ketter TA. Acute and maintenance treatments for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 75(4):e10, 2014.
21. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Phillips N, Chang W, Olausson B, et al; EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study



of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 71(2):150-162, 2010.

22. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, et al; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 71(2):163-174, 2010.

23. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 121(1-2):106-115, 2010.

24. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* 8:827-838, 2014.

25. Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety* 30(11):1089-1098, 2013.

26. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B; Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 72(11):1452-1464, 2011.

27. Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson B; EMBOLDEN I (D1447C00001); EMBOLDEN II (D1447C00134) Investigators. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 15(2):96-112, 2014.

28. Vieta E, Suppes T, Ekholm B, Udd M, Gustafsson U. Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 142(1-3):36-44, 2012.

## O escitalopram melhora a qualidade de vida de pacientes com transtorno depressivo após síndrome coronariana aguda

*Psychological Medicine* 45(8):1641-1652, 2015

Gwangju, Coreia

Após quadro de síndrome coronariana aguda (SCA), o tratamento deve ser focado na melhora da saúde global e do estado funcional<sup>1</sup>. A depressão é um dos fatores determinantes para a qualidade de vida (QV) desses pacientes.<sup>2</sup> Entre 15% a 27% destes apresentam transtorno depressivo maior (TDM) após um quadro de SCA.<sup>3</sup>

O tratamento da depressão pode ter efeitos benéficos sobre a QV. Nesse sentido, poucos estudos avaliaram essa relação em pacientes com SCA, e os que o fizeram apresentaram resultados conflitantes.<sup>4-7</sup>

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do tratamento com escitalopram sobre a depressão e a QV em pacientes com SCA.<sup>8</sup>

Foi realizada uma análise a partir dos dados de um grande estudo naturalístico de pacientes com SCA (o estudo *Korean Depression in ACS* [K-DEPACS]) e de um estudo clínico randomizado e controlado com os pacientes com transtorno depressivo, o estudo *Escitalopram for Depression in ACS* [EsDEPACS].<sup>8</sup>

O estudo naturalístico K-DEPACS incluiu 1152 pacientes com SCA que foram avaliados para sintomas depressivos pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Beck 61), no momento da internação hospitalar, após duas semanas e, então, a cada quatro semanas por 12 semanas e, após, com um ano. Foram considerados portadores de sintomas depressivos aqueles com pontuação BDI > 10. Também foi utilizada a *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) ou Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional, em tradução livre.<sup>8</sup>

O estudo EsDEPACS incluiu 300 indivíduos com diagnóstico de transtorno depressivo maior ou menor, que foram randomizados para receber escitalopram ou placebo. O escitalopram foi superior ao placebo nos desfechos primários e secundários.<sup>9</sup> Os pacientes foram avaliados no início do estudo e a cada quatro semanas até a semana 24. Foi utilizada dose inicial de 10 mg/dia (5 mg/dia se idade

≥ 65 anos e disfunção hepática). A dose pôde ser alterada para 5 ou 20 mg/dia conforme resposta e tolerabilidade.<sup>8</sup>

A QV foi avaliada pelo formulário abreviado de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF). Essa escala avalia quatro domínios, relacionados a fatores físicos, psicológicos, relações sociais e contexto ambiental.<sup>8</sup>

Os pacientes do estudo K-DEPACS foram divididos em quatro grupos: "sem depressão" (n = 706), "depressão em tratamento com escitalopram" (n = 149), "depressão em tratamento habitual" (n = 146) e "depressão em uso de placebo" (n = 151). Desses pacientes, 828 corresponderam à amostra analisada (504 "sem depressão"; 111 "com depressão em tratamento habitual"; 107 "com depressão em tratamento com escitalopram" e 106 "com depressão em uso de placebo"). Os demais pacientes foram excluídos por perda de seguimento, recusa em participar, óbito ou mal estado geral.<sup>8</sup>

Os pacientes do grupo "sem depressão" apresentaram proporção significativamente maior de homens e tabagistas. Os grupos "escitalopram" e "placebo" apresentaram pontuação BDI significativamente maior, além de mais alta prevalência de transtorno depressivo maior (TDM) em comparação ao grupo "com depressão em tratamento habitual". A pontuação WHOQOL-BREF basal foi semelhante nos quatro grupos.<sup>8</sup>

Dos 300 pacientes do EsDEPACS, 83 (28%) saíram do estudo após seu início, sendo que os 217 restantes (108 "escitalopram" e 109 "placebo") formaram a amostra analisada. Não houve diferenças significativas entre as características basais de ambos os grupos. Também não houve diferença entre os grupos quanto às taxas de suspensão do tratamento e o uso de medicamentos concomitantes. A dose do escitalopram na última visita foi de 7.6 ± 3.7 mg.<sup>8</sup>

Houve melhora mais acentuada em todos os domínios da escala WHOQOL-BREF (físico, p < 0.001; social, p = 0.004 e ambiental, p < 0.001) no grupo "escitalopram", em comparação ao grupo "placebo", após ajuste para as pontuações basais e covariáveis (Figura 1).<sup>8</sup>

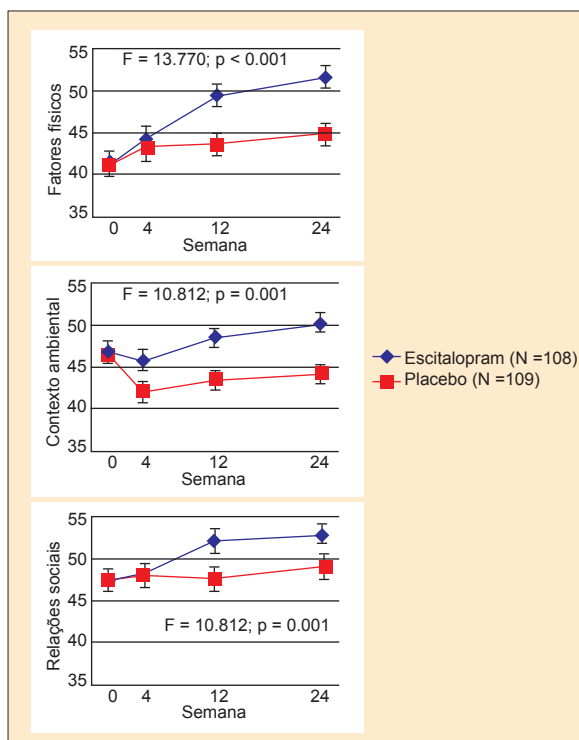


Figura 1. Pontuação nos três domínios da Escala WHOQOL-BREF de qualidade de vida durante as 24 semanas de tratamento duplo-cego com escitalopram ou placebo (Adaptado de Kim JM, et al., 2011<sup>8</sup>).

Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

O tratamento do transtorno depressivo com escitalopram em pacientes com SCA recente promove melhora da qualidade de vida em todos os seus domínios.

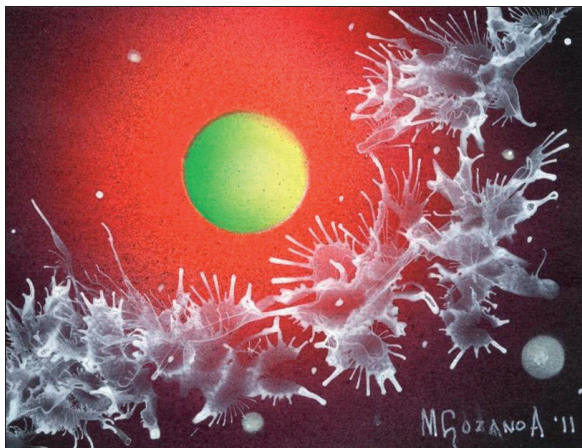
+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/pdf/tc\_me456\_81318.pdf

#### Referências bibliográficas

1. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, Whooley MA. Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study. *JAMA* 290(2):215-221, 2003.
2. Dickens CM, McGowan L, Percival C, Tomenson B, Cotter L, Heagerty A, et al. Contribution of depression and anxiety to impaired health-related quality of life following first myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 189:367-372, 2006.
3. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 54(3):227-240, 2003.
4. Swenson JR, O'Connor CM, Barton D, Van Zyl LT, Swedberg K, Forman LM, et al. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 92(11):1271-1276, 2003.
5. Mendes de Leon CF, Czajkowski SM, Freedland KE, Bang H, Powell LH, Wu C, et al. The effect of a psychosocial intervention and quality of life after acute myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICH) clinical trial. *J Cardiopulm Rehabil* 26(1):9-13, 2006.
6. Bambauer KZ, Aupont O, Stone PH, Locke SE, Mullan MG, Colagiovanni J, et al. The effect of a telephone counseling intervention on self-rated health of cardiac patients. *Psychosom Med* 67(4):539-545, 2005.
7. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, Schene AH, Kuyper AM, Crijns HJ, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 190:460-466, 2007.
8. Kim JM, Stewart R, Bae KY, Kang HJ, Kim SW, Shin IS, et al. Effects of depression co-morbidity and treatment on quality of life in patients with acute coronary syndrome: the Korean depression in ACS (K-DEPACS) and the escitalopram for depression in ACS (EsDEPACS) study. *Psychol Med* 45(8):1641-1652, 2015.
9. Kim JM, Kim SW, Stewart R, Kim SY, Yoon JS, Jung SW, et al. Predictors of 12-week remission in a nationwide cohort of people with depressive disorders: the CRESCEND study. *Hum Psychopharmacol* 26(1):41-50, 2011.

## Eficácia da pregabalina como tratamento adicional para pacientes com dor neuropática não controlada

Clinical Drug Investigation 34(12):833-844, 2014



Madrid, España

O tratamento da dor neuropática envolve abordagem interdisciplinar, na qual o aspecto farmacológico tem papel fundamental.<sup>1</sup> Embora os pacientes com dor neuropática recebam diversos fármacos, é comum permanecerem com dor moderada ou importante, a qual se associa à redução da qualidade de vida, à perda de produtividade e ao aumento do uso de recursos de saúde.<sup>2-5</sup>

A pregabalina é um ligante  $\alpha_2\delta$  que se mostrou eficaz no tratamento da dor neuropática central ou periférica em diversos estudos clínicos randomizados e controlados, envolvendo pacientes com neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, neuralgia do trigêmeo, lesão da medula espinhal e outros.<sup>6</sup>

Pacientes com dor neuropática, especialmente aqueles com dor refratária, são tratados com a combinação de dois ou mais fármacos<sup>7</sup>. Embora existam alguns estudos randomizados sobre a pregabalina em associação com outros fármacos na dor neuropática,<sup>8-11</sup> nenhum avaliou pacientes com dor refratária.

O objetivo do estudo foi avaliar o impacto da pregabalina sobre a dor e outros sintomas em pacientes com dor não controlada encaminhados para clínicas de dor.<sup>12</sup>

Trata-se de estudo multicêntrico, prospectivo e observacional realizado por 161 investigadores de clínicas de dor da Espanha entre fevereiro de 2009 e fevereiro de 2010. Foram incluídos pacientes com idade  $\geq 18$  anos que foram encaminhadas a serviço especializado em dor e que apresentavam dor não controlada, com pontuação  $\geq 4$  no Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática (DN-4).<sup>12</sup>

Foram excluídos pacientes incapazes de entender os objetivos do estudo ou de preencher os questionários autoadministrados do estudo. Foram aceitos para avaliação os resultados de todos os estudos de coorte ( $n = 728$ ) com pacientes com dor neuropática não controlada. Neste estudo são apresentados os resultados de análise de subgrupo de pacientes que não receberam pregabalina previamente e a iniciaram após serem incluídos no estudo ( $n = 143$ ).<sup>12</sup>

No início do estudo foram registrados dados sociodemográficos, tipo de especialista que encaminhou o paciente, confirmação diagnóstica da dor neuropática, confirmação da presença de dor não controlada e intensidade da dor por escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm.<sup>12</sup>

Foi solicitado aos investigadores que registrasse a presença e intensidade de diversos tipos de neuropática, espontânea ou provocada, conforme entrevista clínica e exame físico. Também foram registrados os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos utilizados para a dor neuropática.<sup>12</sup>

A intensidade da dor foi avaliada por escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm. Também foram aplicadas as seguintes escalas: Questionário DN4, Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HADS), *Medical Outcomes Study Sleep* (MOS-Sleep), Escala de Avaliação de Incapacidade da Organização Mundial da Saúde (WHO-DAS II) e Questionário de Satisfação com o Tratamento Medicamentoso (SATMED-Q).<sup>12</sup> Os pacientes foram reavaliados após três e seis meses de tratamento.<sup>12</sup>

O questionário DN4 é composto por dez itens que avaliam as características da dor. Uma pontuação  $\geq 4$  identifica dor neuropática com sensibilidade de 83% e especificidade de 90%.<sup>13-15</sup> As mudanças de pontuação das escalas foram utilizadas como desfechos. Foram considerados respondedores os pacientes que apresentaram redução  $\geq 50\%$  da intensidade da dor pela EVA.<sup>12</sup>

Um total de 413 pacientes receberam tratamento com pregabalina pela primeira vez, sendo que 34 (8.2%) não quiseram permanecer no estudo. A idade média dos participantes foi de 58 anos e 62% eram mulheres.<sup>12</sup>

A pontuação EVA média foi de 76 e a dor tinha duração média maior que dois anos, com pontuação DN4 de 6.6. A causa mais comum de dor neuropática foi radiculopatia (44%), seguida de dor oncológica (neoplasia, radioterapia ou quimioterapia; 14%) e neuralgia (9%). Não houve diferenças na intensidade ou na duração da dor entre as diversas causas. Porém, os pacientes com dor neuropática central (7.7), neuropatia diabética (7.6) e síndrome dolorosa complexa regional (7.5) apresentaram pontuações maiores no questionário DN4, em comparação à dor oncológica (6.9), à neuralgia do trigêmeo (6.4), à radiculopatia (6.3), entre outras.<sup>12</sup>

A dose final de pregabalina utilizada foi de  $319 \pm 375$  mg/dia nos pacientes que receberam pregabalina como terapia adicional, e de  $209 \pm 114$  mg/dia naqueles



em uso da pregabalina em monoterapia. Como terapia adicional, a dose variou desde  $585 \pm 664$  mg/dia na plexopatia e  $576 \pm 452$  mg/dia na neuralgia do trigêmeo, até  $242 \pm 244$  mg/dia na radiculopatia.<sup>12</sup>

Quase três quartos dos pacientes receberam pelo menos quatro fármacos para o tratamento da dor neuropática, sendo mais comuns opioides (61%), antidepressivos (50%) e anti-inflamatórios não esteroides (23%). Dois terços dos pacientes ainda receberam intervenções não farmacológicas.<sup>12</sup>

No geral, os pacientes que utilizaram pregabalina como terapia adicional apresentaram redução de 41 pontos (54%) da pontuação na EVA (de 76 para 35 pontos). Os pacientes que apresentaram maiores reduções foram os com dor oncológica (redução de 64%), síndrome dolorosa complexa regional (redução de 61%) e neuralgia do trigêmeo (redução de 59%), enquanto aqueles com menor redução foram os pacientes com dor neuropática central (redução de 31%). O tamanho do efeito da pregabalina foi grande para todas as condições clínicas, com exceção da dor neuropática central, em que ele foi moderado.<sup>12</sup>

Ao final do estudo, 79% dos pacientes apresentaram redução da intensidade da dor  $\geq 50\%$  (respondedores), em comparação à basal. A proporção de respondedores foi maior na dor oncológica (88%), na síndrome regional complexa (87%) e menor na neuropatia diabética (58%) e na dor neuropática central (50%). Não houve diferenças na melhora da dor conforme ela fosse espontânea ou provocada.<sup>12</sup>

Foi observada, também, melhora significativa e clinicamente relevante em todas as outras dimensões da dor neuropática. Em seis meses, houve reduções de 39% da ansiedade, de 35% da depressão e de 38% dos distúrbios do sono com a pregabalina.<sup>12</sup>

A proporção de pacientes com saúde “ruim” ou “muito ruim”, conforme a escala WHO-DAS II, diminuiu de 51.4% no início do estudo para 9.2% após seis meses. De forma semelhante, a proporção de pacientes com interferência importante ou extrema na qualidade de vida foi reduzida de 44% para 14% durante o mesmo período. A satisfação do tratamento pela SATMED-Q melhorou em 50% com a pregabalina.<sup>12</sup>

Em relação a estas dimensões por condição clínica, os resultados apresentaram padrão semelhante ao observado para a dor: os pacientes com síndrome dolorosa complexa regional, plexopatia e neuralgia do trigêmeo apresentaram melhores resultados, enquanto aqueles com dor neuropática central e neuropatia diabética apresentaram melhora menos acentuada.<sup>12</sup>

A proporção de pacientes que apresentaram efeitos adversos, conforme a escala SATMED-Q, aumentou de 51% no início do estudo para 65% com três meses ( $p < 0.001$ ) e 58% com seis meses ( $p < 0.05$ ). A interferência dos efeitos adversos com as atividades diárias (SATMED-Q) aumentou discretamente (7.7%) em seis meses.<sup>12</sup>

A associação de pregabalina ao tratamento da dor neuropática não controlada de diversas etiologias promove melhora significativa e relevante da dor, assim como dos sintomas depressivos, ansiosos e distúrbios do sono.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/pdf/tc\\_me456\\_81318.pdf](http://www.siiisalud.com/pdf/tc_me456_81318.pdf)

#### Referências bibliográficas

1. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 12(2):447-459, 2001.
2. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *J Pain* 7(12):892-900, 2006.
3. Perez C, Saldana MT, Navarro A, Vilardaga I, Rojas J. Prevalence and charac-

4. terization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig* 29(7):441-450, 2009.
5. Tol le T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract* 6(3):153-160, 2006.
6. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 10(2):127-135, 2006.
7. Pérez C, Margarit C, Gélvez R. A review of pregabalin for the treatment of peripheral and central neuropathic pain and its place in the treatment of chronic pain. *Clin Med Ver Ther* 11:325-346, 2011.
8. Harden N, Cohen M. Unmet needs in the management of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 25(5 Suppl):S12-17, 2003.
9. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 11(5):462-471, 2010.
10. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol* 10(4):185-191, 2009.
11. Achar A, Chatterjee G, Ray TG, Naskar B. Comparative study of clinical efficacy with amitriptyline, pregabalin, and amitriptyline plus pregabalin combination in postherpetic neuralgia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 76(1):63-65, 2010.
12. Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5 % lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 26(7):1607-1619, 2010.
13. de la Calle JL, De Andres J, Pérez M, López V. Add-On treatment with pregabalin for patients with uncontrolled neuropathic pain who have been referred to pain clinics. *Clin Drug Investig* 34(12):833-844, 2014.
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114(1-2):29-36, 2005.
15. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 108(3):248-257, 2004.
16. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 5:66, 2007.

## Eficácia e segurança da duloxetine no tratamento da depressão em idosos

Rivista di Psichiatria 47(6):479-488, 201

Roma, Italia

O transtorno depressivo maior (TDM) é comum em idosos e frequentemente se associa a comprometimento cognitivo e limitações. Ainda, o TDM e outras formas de depressão podem fazer parte da evolução da demência, complicá-la ou, ainda, ocorrer de forma concomitante.<sup>1</sup> Em idosos com depressão, ainda deve-se procurar causas orgânicas subjacentes e comorbidades, além de avaliar o estado nutricional.<sup>1</sup>

Um ponto importante da depressão em idosos é o risco aumentado de suicídio. Nessa parte da população, a ocorrência concomitante de sintomas depressivos e eventos estressores -sentimentos de perda, solidão, ausência de libido e outros aspectos da sexualidade e doenças físicas- devem ser considerados como sinais para comportamento suicida.<sup>2-4</sup>

A duloxetine inibe os transportes de serotonina e de noradrenalina (NA), e pertence à classe de inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS). Uma metanálise mostrou que a duloxetine apresenta boas evidências de eficácia em adultos com TDM, em doses de 80 a 120 mg/dia.<sup>5</sup>

O objetivo do presente artigo é revisar as principais evidências sobre o tratamento da depressão em idosos com duloxetine.<sup>1</sup>

A duloxetine melhora significativamente a pontuação da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em idosos com depressão.<sup>8,9</sup> Um estudo controlado com placebo e de curto prazo mostrou que, já na segunda semana de tratamento, a duloxetine se associa à melhora significativa das pontuações da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) e da escala de Impressão Clínica Global-Severidade (CGI-S) em comparação ao placebo, além de oferecer redução dos níveis de ansiedade e somatização.<sup>10</sup>

Outro estudo controlado com placebo mostrou que a duloxetine apresenta rápido início de ação antidepressiva.<sup>11</sup> Análises adicionais mostraram que os efeitos benéficos da duloxetine sobre a depressão e a qualidade de vida não são afetados significativamente pela presença de comorbidades vasculares, diabetes e/ou artrite.<sup>6,12</sup>

Por sua vez, uma análise de pacientes idosos (idades  $\geq 65$  anos) com transtorno de ansiedade generalizada (TAG), a partir dos dados de quatro estudos randomizados, duplos-cegos e controlados, mostrou que o tratamento com duloxetine de 60 a 120 mg/dia por nove ou dez semanas é eficaz e bem tolerado.<sup>13</sup> Deve-se lembrar que o TAG é uma doença com sobreposição de sintomas ligados aos transtornos depressivos, e que responde de forma semelhante ao tratamento com antidepressivos.<sup>1</sup>

Em estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego de 24 semanas, os pacientes que receberam duloxetine apresentaram melhora significativa da subescala Maier da HAM-D nas semanas 4, 8, 16 e 20. Os pacientes do grupo "duloxetine" ainda apresentaram menores taxas de dor do que as do grupo "placebo".<sup>14</sup> O seguimento por 52 semanas mostrou que a duloxetine mantém sua eficácia ao longo do tempo, com melhora da pontuação total HAM-D e de todas as suas subescalas.<sup>15</sup>

A duloxetine ainda se mostrou eficaz na melhora da dor.<sup>18</sup> Um estudo de curto prazo mostrou que a duloxetine foi significativamente mais bem-sucedida que o placebo na redução da dor lombar avaliada por escala visual analógica,<sup>19</sup> além de melhora mais rápida da dor<sup>20</sup> e redução da interferência da mesma sobre as atividades diárias em pacientes com depressão.<sup>21</sup>

Em estudo controlado, a duloxetine ainda se associou à melhora de medidas de função cognitiva, como aprendizado e memória.<sup>10</sup>

A duloxetine se mostrou semelhante ao placebo em alterações de frequência cardíaca, pressões arteriais supina e ortostática ou na incidência de hipotensão ortostática.<sup>10,15,22</sup> Também não foram observadas diferenças entre a duloxetine e o placebo em alterações do intervalo QTc do eletrocardiograma.<sup>22-24</sup> Análises de curto e longo prazos não demonstraram alterações significativas de exames laboratoriais (hemograma e bioquímica).<sup>6</sup>

Finalmente, a duloxetine não afeta a função sexual nos idosos, em comparação ao placebo, conforme avaliação pela Escala de Experiência Sexual do Arizona.<sup>25</sup> Esse fato é importante, já que a alteração da função sexual pode ter repercussões sobre a autoestima e influenciar comportamento suicida.<sup>4</sup>

Observações de longo prazo mostraram que a maioria dos eventos adversos ocorrem precocemente e são de intensidade leve ou moderada.<sup>15</sup> As taxas de eventos em pacientes com idades  $\geq 65$  anos não são significativamente maiores do que as observadas em indivíduos com idades entre 18 e 64 anos. Insônia e cefaleia foram menos frequentes nos idosos.<sup>1</sup>

Comparações diretas não mostraram diferenças de abandono do tratamento por eventos adversos entre a duloxetine e o placebo (9.7% vs. 8.7%;  $p = \text{NS}$ ), em pacientes com idades inferiores e superiores a 75 anos.<sup>10,22</sup> Boca seca, náuseas e diarreia foram significativamente mais frequentes com a duloxetine do que com o placebo, assim como a fadiga nos indivíduos com idades  $\geq 75$  anos.<sup>22</sup>

Análise *post-hoc* mostrou que a duloxetine é muito bem tolerada em pacientes com comorbidades clínicas.<sup>24</sup> Ainda faltam evidências sobre o risco de suicídio em idosos em uso de duloxetine, mas se recomenda uma avaliação cuidadosa do risco nesses pacientes.<sup>1</sup>

A duloxetine é eficaz, segura e bem tolerada em idosos com transtorno depressivo maior.

## Referências bibliográficas

- Del Casale A, Girardi P, Brugnoli R, Sani G, Di Pietro S, Brugnoli C, et al. Duloxetine in the treatment of elderly people with major depressive disorder. *Riv Psichiatr* 47(6):479-488, 2012.
- Pompili M, Innamorati M, Masotti V, Personè F, Lester D, Di Vittorio C, et al. Suicide in the elderly: a psychological autopsy study in a North Italy area (1994-2004). *Am J Geriatr Psychiatry* 16(9):727-735, 2008.
- Innamorati M, Tamburello A, Lester D, Amore M, Girardi P, Tatarelli R, et al. Inequalities in suicide rates in the European Union's elderly: trends and impact of macro-socioeconomic factors between 1980 and 2006. *Can J Psychiatry* 55(4):229-238, 2010.
- Klug A, Lindner R, Fiedler G, Altenhöfer A. Sexualität suizidaler Älterer. *Z Gerontol Geriatr* 41(1):22-28, 2008.
- Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Hum Psychopharmacol* 24(3):177-190, 2009.
- Mancini M, Gianni W, Rossi A, Amore M. Duloxetine in the management of elderly patients with major depressive disorder: an analysis of published data. *Expert Opin Pharmacother* 10(5):847-860, 2009.
- Tarolla E, Brugnoli R, Pancheri P. Duloxetine: efficacia clinica, sicurezza e tollerabilità nel trattamento del disturbo depressivo maggiore. *Giorn Ital Psico-patol*. 2007;13:258-78. 8. Amore M, Scarlatti F, Quarta AL, Tagariello P. Partial androgen deficiency, depression and testosterone treatment in aging men. *Aging Clin Exp Res* 21(1):1-8, 2009.
- Amore M, Innamorati M, Costi S, Sher L, Girardi P, Pompili M. Partial androgen deficiency, depression, and testosterone supplementation in aging men. *Int J Endocrinol* 2012:280724, 2012.
- Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 164(6):900-909, 2007.
- Raskin J, Xu JY, Kajdasz DK. Time to response for duloxetine 60 mg once daily versus placebo in elderly patients with major depressive disorder. *Int Psychogeriatr* 20(2):309-327, 2008.
- Wohlreich MM, Sullivan MD, Mallinckrodt CH, Chappell AS, Oakes TM, Watkin JG, et al. Duloxetine for the treatment of recurrent major depressive disorder in elderly patients: treatment outcomes in patients with comorbid arthritis. *Psychosomatics* 50(4):402-412, 2009.
- Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, Hartford J, Erickson JS, Russell JM, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol* 23(6):519-526, 2008.
- Robinson M, Oakes TM, Raskin J, Liu P, Shoemaker S, Nelson JC. Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo. *Am J Geriatr Psychiatry* 22(1), 2012.
- Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Hay DP. Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study. *BMC Geriatr* 4:11, 2004.
- Karp JF, Whyte EM, Lenze EJ, Dew MA, Begley A, Miller MD, et al. Rescue pharmacotherapy with duloxetine for selective serotonin reuptake inhibitor nonresponders in late-life depression: outcome and tolerability. *J Clin Psychiatry* 69(3):457-463, 2008.
- Dolder C, Nelson M, Stump A. Pharmacological and clinical profile of newer antidepressants: implications for the treatment of elderly patients. *Drugs Aging* 27(8):625-640, 2010.
- Patel-Gadhia R, Bhal K, Patil P. Retrospective audit on tolerability and efficacy of duloxetine for stress urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol* 31(3):258-259, 2011.
- Wade AG, Crawford GM. Urinary flow and urinary symptoms in elderly males exposed to either escitalopram or duloxetine. *Curr Med Res Opin* 26(5):1031-1035, 2010.
- Schagen van Leeuwen JH, Lange RR, Jonasson AF, Chen WJ, Viktrup L. Efficacy and safety of duloxetine in elderly women with stress urinary incontinence or stress-predominant mixed urinary incontinence. *Maturitas* 60(2):138-147, 2008.
- Skinner MH, Kuan HY, Skerjanec A, Seger ME, Heathman M, O'Brien L, et al. Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women. *Br J Clin Pharmacol* 57(1):54-61, 2004.
- Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, Walker DJ, Desai AH, Katona C. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 28(1):32-38, 2008.
- Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf* 30(5):437-455, 2007.
- Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 25(2):132-140, 2005.
- Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 13(3):227-235, 2005.



# Metanálises Cipriani 2009-2018: como evoluiu a comparação da eficácia e aceitabilidade de antidepressivos ao longo dos anos?

*Andrea Cipriani, MD, PhD, e professor associado do Departamento de Psiquiatria da University of Oxford, consultor honorário da Oxford Health NHS Foundation Trust e diretor associado dessa mesma organização. Ele é autor de diversas revisões sistemáticas, metanálises e estudos clínicos randomizados em psicofarmacologia. Atualmente é editor-chefe do periódico Evidence-Based Mental Health, e faz parte dos corpos editoriais do Lancet Psychiatry e do Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. A seguir, abordaremos duas importantes revisões sistemáticas e metanálises realizadas por Cipriani e colaboradores, que compararam a eficácia e a aceitabilidade de fármacos antidepressivos no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM).<sup>1,2</sup> Ambos estudos foram realizados de maneira independente, por iniciativa dos pesquisadores, portanto, sem patrocínio de nenhuma indústria farmacêutica.*

## 2009<sup>1</sup>

Titulo: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

Autores: Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, et al.

Fonte: Lancet. 2009;373(9665):746-58.

Os transtornos psiquiátricos representam 22.8% das doenças, sendo o transtorno depressivo maior (TDM) a principal causa de incapacidade da população.<sup>2</sup> O TDM é uma doença relativamente comum que tem evolução crônica, com episódios recorrentes e que está associado a incapacitação funcional, a limitação de atividades e a redução do bem-estar.<sup>3</sup> Infelizmente, o TDM ainda é subdiagnosticado e subtratado.<sup>3</sup>

Nos últimos anos, com o avanço das pesquisas, foram descobertos diversos fármacos antidepressivos para o tratamento do TDM. Alguns desses antidepressivos tem mecanismos de ação bastante diferentes e outros apresentam estruturas e mecanismos de ação aparentemente semelhantes.<sup>1</sup> Estudos comparativos, diretos ou indiretos com variáveis comuns, podem ajudar na comparação entre as opções terapêuticas, ajudando o médico na escolha do melhor fármaco para cada paciente.<sup>2</sup>

Para auxiliar os médicos nessa escolha pelo melhor tratamento antidepressivo, em 2009, Cipriani e colaboradores, desenvolveram um estudo que consistia em uma revisão sistemática e metanálise de 117 estudos clínicos randomizados e controlados, que avaliaram a eficácia e a aceitabilidade de 12 antidepressivos (bupropiona, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina) no tratamento agudo do TDM (Figura 1).<sup>1</sup> Nessa metanálise em rede foram realizadas apenas comparações entre os antidepressivos, direta ou indiretamente, não tendo sido realizadas comparações entre os fármacos ativos e placebo, com a fluoxetina sendo utilizada como referência nesse estudo.

Os desfechos primários foram as taxas de resposta e abandono do tratamento, como estimativas de eficácia e aceitabilidade. A taxa de resposta foi definida como a proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% da pontuação na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) ou da Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), ou ainda a melhora acentuada ou muito acentuada na escala de Impressão Clínica Global (CGI) após 8 semanas.<sup>1</sup> A taxa de abandono do tratamento (aceitabilidade) foi definida como o número de pacientes que abandonaram o tratamento precocemente por qualquer motivo.<sup>1</sup>

Em comparações diretas, observou-se eficácia superior do escitalopram em comparação ao citalopram, do citalopram em comparação a reboxetina e paroxetina; da mirtazapina sobre a fluoxetina e venlafaxina; da sertralina sobre a fluoxetina e da venlafaxina sobre a fluoxetina e fluvoxamina.<sup>1</sup>

Na metanálise, escitalopram, mirtazapina, sertralina e venlafaxina (embora os benefícios da sertralina tenham sido menores do que os dos outros três) foram significativamente mais eficazes que duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina.<sup>1</sup> Em termos de aceitabilidade, escitalopram e sertralina foram mais bem tolerados que duloxetina, fluvoxamina, reboxetina e paroxetina; escitalopram foi mais bem tolerado que a venlafaxina; fluvoxamina foi mais mal tolerada que citalopram, escitalopram e sertralina.<sup>1</sup> Dessa forma, observou-se que o escitalopram foi o antidepressivo com maior probabilidade de eficácia e aceitabilidade.<sup>1</sup>

## 2018<sup>2</sup>

Titulo: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis

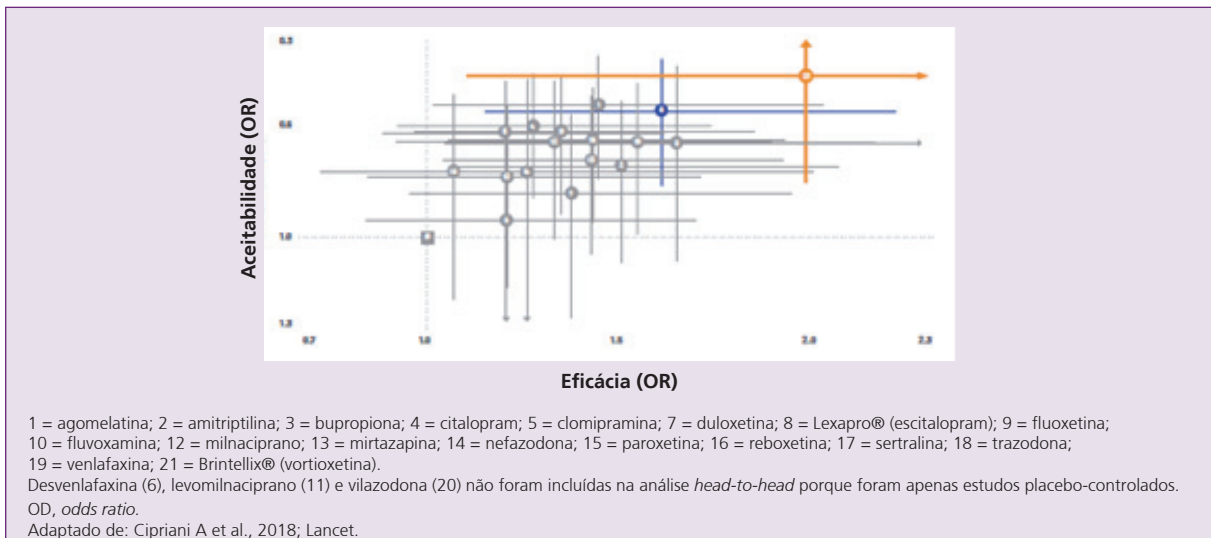
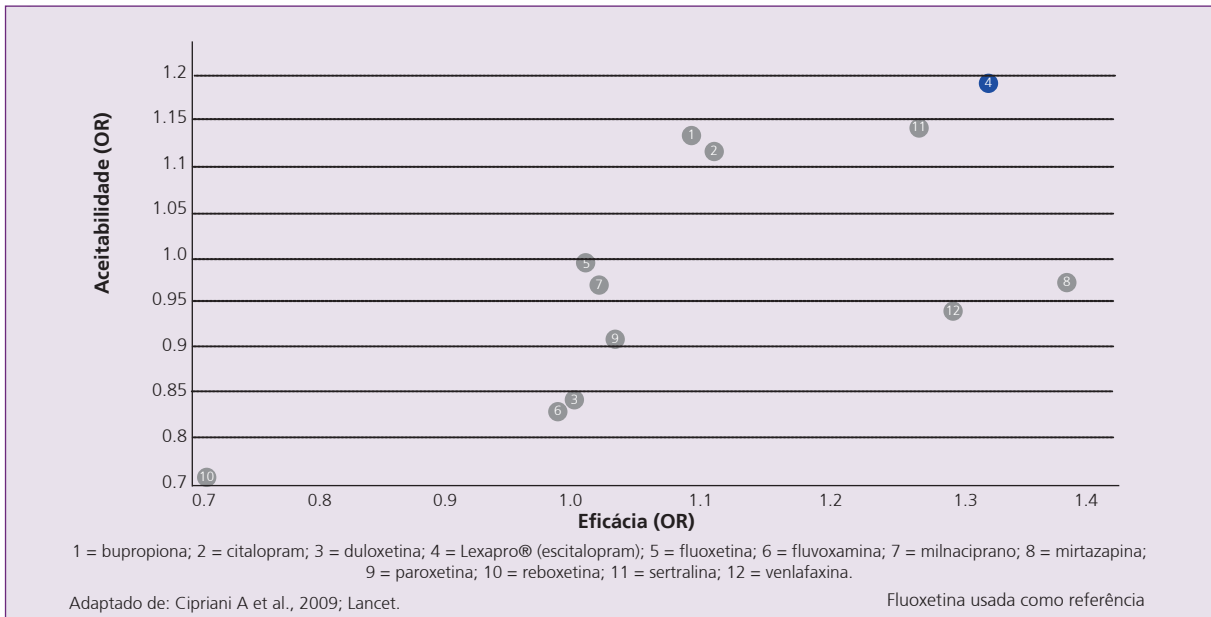
Autores: Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al.

Fonte: Lancet. 2018;391(10128):1357-66.

Com o surgimento de novas opções terapêuticas ao longo dos anos, em 2018, Cipriani e colaboradores realizaram uma nova revisão sistemática e metanálise em rede para comparar diferentes antidepressivos no tratamento agudo de adultos com TDM.<sup>2</sup> Os autores incluíram 522 estudos randomizados e duplos-cegos, que compararam antidepressivos com placebo ou com outros antidepressivos no tratamento agudo do TDM nessa população. Foram incluídos estudos com todos os antidepressivos considerados de segunda geração: agomelatina, bupropiona, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, levomilnaciprano, milnaciprano, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina, venlafaxina, vilazodona e vortioxetina. Para representar melhor a prática clínica, foram incluídos dois antidepressivos tricíclicos: amitriptilina e clomipramina. Também foram incluídas a trazodona e nefazodona (Figura 2).<sup>2</sup> O desfecho primário foi a eficácia (taxa de resposta medida pelo número total de pacientes que apresentaram redução  $\geq 50\%$  na pontuação total em escala padronizada para depressão) e aceitabilidade (proporção de pacientes que abandonaram o tratamento por qualquer causa; o abandono do tratamento por qualquer causa foi utilizado como medida de aceitabilidade do tratamento por englobar a eficácia e a tolerabilidade). Desfechos secundários incluíram pontuação de depressão, taxa de remissão e abandono do tratamento por eventos adversos. Os desfechos foram avaliados na semana 8; quando não foi possível, foi utilizada a semana mais próxima da oitava, variando entre as semanas 4 e 12.<sup>2</sup> É importante destacar que a escolha da metanálise em rede foi por essa permitir a comparação indireta entre intervenções diferentes.

Na análise de estudos comparativos entre antidepressivos, foram incluídos 194 estudos, com um total de 34 196 pacientes. Desvenlafaxina, levomilnaciprano e vilazodona não foram incluídos na análise comparativa com outros antidepressivos por possuírem apenas estudos placebo-controlados. Agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina foram mais eficazes que os demais antidepressivos (OR variando entre 1.19 e 1.96). Por outro lado, fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodona foram os menos eficazes (OR variando entre 0.51 e 0.84).<sup>2</sup> Em termos de aceitabilidade, agomelatina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina e vortioxetina foram mais bem tolerados que os demais antidepressivos (OR variando entre 0.43 e 0.77), enquanto que amitriptilina, clomipramina, duloxetina, fluvoxamina, reboxetina, trazodona e venlafaxina foram os antidepressivos associados as maiores taxas de abandono do tratamento por qualquer motivo (OR entre 1.30 e 2.32).<sup>2</sup>

Considerando a avaliação conjunta de eficácia e aceitabilidade, no estudo de Cipriani em 2009,<sup>1</sup> destacaram-se os antidepressivos escitalopram e sertralina e, no estudo de 2018,<sup>2</sup> destacou-se a vortioxetina, na análise dos estudos comparativos head-to-head. É importante notar que os resultados de qualquer tratamento dependem tanto da eficácia como da aceitabilidade que esta associada a adesão terapêutica.<sup>2</sup> Os achados do estudo de 2018 representam as evidências mais atuais e completas desse modelo de análise, que podem ajudar a guiar o processo de escolha inicial do tratamento farmacológico antidepressivo no TDM em adultos.<sup>2</sup>



Figuras 1 e 2. Eficácia e aceitabilidade dos antidepressivos.

## Conclusões

O objetivo do tratamento antidepressivo na fase aguda do TDM é promover a remissão do episódio depressivo e o retorno ao nível de funcionamento anterior.<sup>4</sup> A escolha do antidepressivo é guiada principalmente pelos padrões de eficácia e perfis de efeitos adversos, que poderão impactar tanto na tolerabilidade como na segurança do tratamento.<sup>1,2,4</sup> Também é influenciada pela intensidade dos sintomas, comorbidades, preferências dos pacientes, tratamentos prévios e pela experiência do médico prescritor.<sup>4</sup>

Nesse sentido, estudos comparativos diretos e indiretos, particularmente metanálises comparativas entre os diversos antidepressivos existentes, são importantes para auxiliar na escolha do antidepressivo adequado. O grupo do Prof. Cipriani publicou duas metanálises relevantes com esse perfil em TDM agudo, que incluíram um grande número de pacientes - mais de 25 mil na primeira e mais de 110 mil na segunda -, que tiveram por objetivo avaliar a eficácia dos antidepressivos em geral e observar se seria possível determinar diferenças de eficácia e aceitabilidade entre os medicamentos avaliados.<sup>1,2</sup> Na primeira metanálise, publicada em 2009, destaca-se principalmente o escitalopram entre os mais eficazes e bem tolerados.<sup>1</sup> A segunda metanálise confirmou que, na comparação *head-to-head*, a vortioxetina e um dos antidepressivos mais eficazes e de melhor aceitabilidade, seguida pelo escitalopram.<sup>2</sup>

+ Informação adicional em  
[www.sicisalud.com/pdf/up\\_dds52\\_d1818.pdf](http://www.sicisalud.com/pdf/up_dds52_d1818.pdf)

## Referências bibliográficas

- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373(9665):746-758, 2009.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391(10128):1357-1366, 2018.
- Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Rev Bras Psiquiatr* 31(Suppl 1):S7-S17, 2009.
- Armstrong C. APA Releases guideline on treatment of patients with major depressive disorder. *Am Fam Physician* 83(10):1219-1227, 2011.

# Transtorno bipolar: eficácia no tratamento de manutenção e no tratamento de pacientes jovens

Muitos fármacos administrados no tratamento da mania aguda não produzem resposta quando utilizados por períodos extensos, e a alta taxa de abandono do tratamento ou o perfil inaceitável de efeitos indesejados comprometem a aderência terapêutica a longo prazo. O divalproato de sódio é eficaz e versátil no controle dos sintomas agudos e na prevenção de recidivas em adultos e jovens com transtorno bipolar. Sua evolução imprevisível a longo prazo e as dificuldades para o diagnóstico correto fazem do TB uma condição de difícil manejo, que também está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade.<sup>1</sup> A mortalidade por todas as causas em portadores do TB chega a ser de duas a três vezes maior do que na população geral; entre 10% e 20% dos pacientes podem se suicidar durante os episódios de depressão ou de quadros mistos, e aproximadamente um terço dos indivíduos com TB realiza pelo menos uma tentativa de suicídio durante a vida.<sup>1</sup> Embora até o presente momento não exista cura para esse transtorno, há muitos anos estão disponíveis tratamentos eficazes, mas que necessitam de manejo cuidadoso e proximidade no acompanhamento, já que, como ocorre com outras doenças crônicas, os pacientes abandonam o tratamento em metade dos casos.<sup>1</sup>

## Divalproato como tratamento de manutenção

As altas taxas de abandono do tratamento,<sup>1</sup> a recidiva alternada de episódios de mania ou depressão e a elevada frequência de efeitos adversos que levam à interrupção do tratamento tornam difícil a terapia de longo prazo e a prevenção de novos episódios nos indivíduos que já apresentaram uma alteração aguda do estado de humor.

Um estudo com um ano de duração comparou os efeitos do divalproato de liberação prolongada com os do lítio e do placebo. O divalproato se associou ao melhor perfil de eficácia e tolerabilidade. A taxa de abandono do tratamento por episódio agudo foi significativamente menor no grupo divalproato do que no grupo placebo (24% vs. 38%;  $p < 0.02$ ), sem diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos em relação à quantidade de efeitos adversos.<sup>2</sup> Por outro lado, os pacientes que receberam lítio apresentaram taxa de abandono do tratamento três vezes maior do que os do grupo placebo (Figura 1).

Os pacientes tratados com divalproato continuaram a terapia por tempo maior que os integrantes do grupo placebo; o uso de divalproato foi associado ao dobro do tempo de tratamento até o aparecimento de um novo episódio de mania.<sup>2</sup>

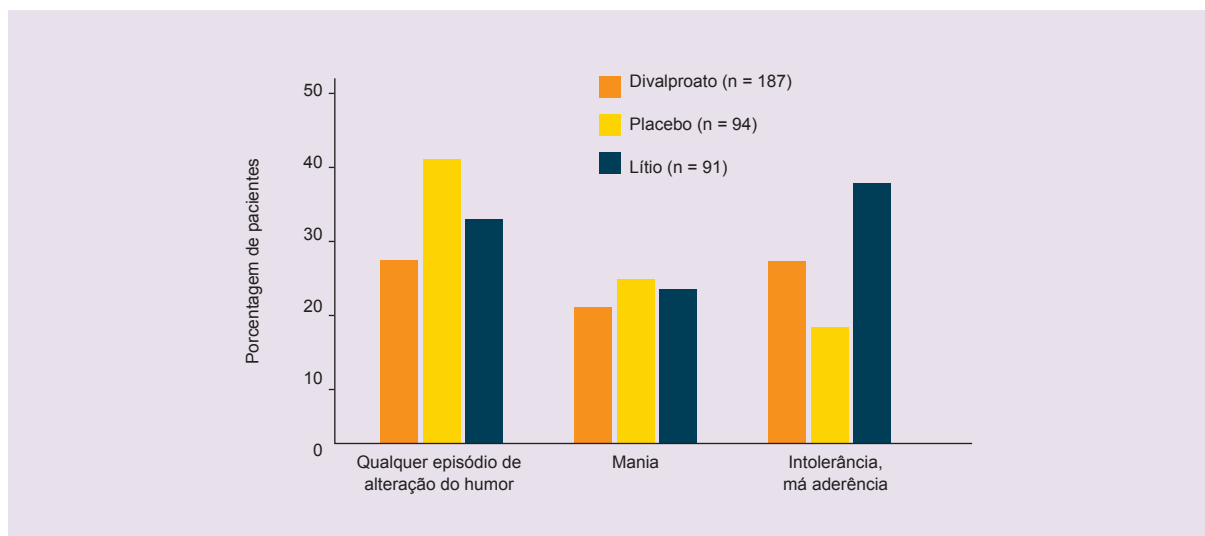


Figura 1. Porcentagem de abandono em um ano de tratamento: divalproato vs. lítio vs. placebo (adaptado de Bowden C. J Affect Disord, 2004).

## Depressão no transtorno bipolar: Uma situação complexa

Episódios depressivos prolongados são frequentes no transtorno bipolar dos tipos I e II, de forma que alguns pacientes em tratamento podem permanecer durante um terço da vida ou até metade dela com sintomas depressivos; os pacientes afetados por esses episódios apresentam pior capacidade funcional do que aqueles que não os manifestam, mesmo que exibam a mesma gravidade dos quadros de mania.

Embora existam opções de tratamento para os quadros de mania, são poucos os fármacos que se mostraram eficazes para os quadros depressivos relacionados ao transtorno bipolar.<sup>3</sup> Muitos episódios são classificados erroneamente como transtorno depressivo maior e tratados com antidepressivos convencionais, o que aumenta o risco de desenvolvimento

de mania ou hipomania. Esses fármacos não mostraram eficácia sustentada em estudos controlados de longa duração.<sup>4</sup>

Alguns deles, como a lamotrigina, mostraram-se eficientes na prevenção de episódios recorrentes de depressão quando utilizados a longo prazo, porém promoveram benefícios discretos no período agudo; outros fármacos, como a quetiapina, apresentaram evidências de eficácia mais consistentes nos episódios agudos, mas foram menos efetivos no tratamento do TB tipo II, além de se associarem a complicações metabólicas como ganho de peso, hipercolesterolemia e hiperglicemia, entre outras.<sup>3</sup>

## Transtorno bipolar em pacientes jovens

O TB em crianças e adolescentes é uma situação grave que pode afetar o desenvolvimento e o funcionamento normais nessa etapa da vida. Muitos pacientes apresentam problemas de comportamento ou depressão recorrente antes do desenvolvimento do transtorno bipolar definido e, embora o TB seja mais comum no meio da segunda década de vida,<sup>1</sup> é frequente que esses pacientes não recebam tratamento adequado antes de dez anos do início dos sintomas.<sup>1</sup>

Os pacientes jovens com períodos de mania relacionados ao TB podem apresentar episódios de longa duração e baixas taxas de recuperação. Até metade dos pacientes pode reportar ciclos rápidos, episódios mistos ou comorbidades associadas, como déficit de atenção ou hiperatividade.<sup>5</sup>

Frequentemente, os pacientes jovens com TB revelam altas taxas de recidiva e de risco de suicídio, além de risco aumentado para o abuso de substâncias.<sup>6</sup> Por sua vez, o abuso de substâncias complica a evolução e o tratamento do TB6. Contudo, apesar do reconhecimento



crecente dos efeitos devastadores do TB em pacientes jovens, ainda existem poucos estudos sobre o uso dos estabilizadores de humor nesses pacientes.<sup>5</sup>

Embora haja uma larga tradição no uso do lítio em jovens com TB, relatam-se a respeito disso falta de resposta dos pacientes com episódios mistos, início precoce de sintomas de déficit de concentração e quadros de psicose.<sup>4</sup> Como o divalproato se mostrou eficaz em adultos com quadros mistos ou ciclos rápidos, ele pode ser eficaz também em pacientes jovens; foi observada melhora pelo menos discreta quando o divalproato foi adicionado ao tratamento de pacientes que não apresentaram resposta ao lítio ou a antipsicóticos. Em um estudo foi descrita uma melhora de 50% dos sintomas de mania em oito de cada dez pacientes tratados com o divalproato.<sup>5</sup>

### Conclusão

O divalproato de sódio é um fármaco eficaz, versátil e com bom perfil de segurança no tratamento em longo prazo do transtorno bipolar. Essas características o posicionam como uma opção adequada em diferentes apresentações do transtorno. A baixa incidência de efeitos adversos garante reduzidas taxas de abandono do tratamento.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/pdf/pc\\_divalproato2\\_d1117.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/pc_divalproato2_d1117.pdf)

### Referências bibliográficas

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Bipolar affective disorder. A national clinical guideline 2005. Disponível em: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
2. Bowden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the Broader bipolar spectrum: many questions, few answers. *J Affect Disord* 79:S9-S14, 2004.
3. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 124:228-234, 2010.
4. Wang W, Nowakowska C, Chandler RA, y cols. Divalproex extended-release in acute bipolar II depression. *J Affect Disord* 124:170-173, 2010.
5. Wagner K, Weller EB, Carlson GA, y cols. An Open-Label Trial of Divalproex in Children and Adolescents With Bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:1224-1230, 2002.
6. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults. Disponível em: [www.healthquality.va.gov](http://www.healthquality.va.gov)

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

- **Congreso Mundial de Cardiología 2019 (WCC 2019) Edición Especial: ESC 2019**  
París, Francia  
31 de agosto al 4 de septiembre de 2019  
[www.escardio.org](http://www.escardio.org)
- **23<sup>th</sup> World Congress for Social Psychiatry - WASP**  
París, Francia  
20 al 22 de noviembre de 2019  
[www.socialpsychiatry.org/organizations](http://www.socialpsychiatry.org/organizations)
- **17° Congreso Latinoamericano de Neuropsiquiatría y 10° Congreso Argentino de Psicogeriatría**  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
2 al 4 de septiembre de 2019  
[www.neuropsiquiatria.org.ar](http://www.neuropsiquiatria.org.ar)
- **Association of Physicians of India. 75<sup>th</sup> Annual Conference**  
Agra, India  
6 al 9 de enero de 2020  
[www.apicon2020agra.com](http://www.apicon2020agra.com)
- **32<sup>th</sup> European College of Neuropsychopharmacology Congress**  
Copenhague, Dinamarca  
7 al 10 de septiembre de 2019  
[2019.ecnp.eu](http://2019.ecnp.eu)
- **2° Congreso Nacional Médico & Farmacéutico SEMERGEN-SEFAC**  
Valencia, España  
24 al 25 de enero de 2020  
[www.semergen.es](http://www.semergen.es)
- **2019 CINP World Congress**  
Atenas, Grecia  
3 al 5 de octubre de 2019  
[cinp.org](http://cinp.org)
- **Updates in General Internal Medicine for Specialists**  
Boston, Estados Unidos  
27 al 31 de enero de 2020  
[gims.hmscme.com/](http://gims.hmscme.com/)
- **29 SAHTA Congreso Médico**  
Jaén, España  
7 al 9 de noviembre de 2019  
[congresosahta.com](http://congresosahta.com)
- **American Heart Association EPI Lifestyle 2020 Scientific Sessions**  
Phoenix, Estados Unidos  
3 al 6 de marzo de 2020  
[professional.heart.org](http://professional.heart.org)

