

## Autoavaliação do estado de humor no transtorno bipolar



Monsy Diaz, «Bipolar II», acrílico sobre tela, 2012.

*“Pacientes bipolares em mania, mas não os deprimidos, avaliam de forma não fidedigna seu humor, o que reflete o importante comprometimento do insight observado na síndrome maníaca. Outros estudos, que controlem a ocorrência de sintomas psicóticos ou que avaliem um mesmo indivíduo em diferentes fases do transtorno bipolar, seriam importantes para corroborar nossos resultados.”*

Rafael de Assis da Silva, Rio de Janeiro, Brasil

### Expertos invitados

#### Crónicas de autores

Autoavaliação do estado de humor no transtorno bipolar

Rafael de Assis da Silva, Rio de Janeiro, Brasil, pág. 4

#### Entrevistas

La eficacia del escitalopram es mayor que la informada para otros antidepresivos

Stuart Montgomery, Londres, Reino Unido, pág. 6

### Novedades seleccionadas

O pramipexol melhora a síndrome das pernas inquietas a partir da primeira noite  
Sleep Medicine, pág. 8

Comparação da eficácia antidepressiva do pramipexol e da sertralina em pacientes com doença de Parkinson  
Journal of Neurology, pág. 9

Eficácia da flunarizina no tratamento da migração infantil e hemiplégica  
Developmental Medicine and Child Neurology, pág. 11

Comparação da eficácia e segurança da mirtazapina com outros antidepressivos  
Cochrane Database of Systematic Reviews, pág. 12

Consequências da substituição dos agentes antiepilépticos originais pelos genéricos na prática clínica  
Neurology, pág. 14

Eficácia e tolerabilidade da lamotrigina em pacientes adultos com epilepsia mioclônica juvenil  
Seizure, pág. 16

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 2, Número 3 - mayo 2014

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. 4 - Monsy Díaz, «Bipolar II», detalle, acrílico sobre tela, 2012; pág. 8 - Camilo Pinto, «No siempre hay que tener los pies en la tierra», óleo sobre tela;  
pág. 11 - Ignacio Egido Marcos, «Chupachus», acrílico sobre cartulina, 2013; pág. 12 - Micael Sousa, «Reciclagem da Alegria», pastel sobre tela, 2012; pág. 16 - Ezequiel  
Eduardo Calleja Pérez, «Actualización del Ser», acrílico sobre tela, 2011.

# Autoavaliação do estado de humor no transtorno bipolar

## Self-evaluation of mood status in bipolar disorder

Rafael de Assis da Silva

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Acceda a este artículo en siicisalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>                  Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación             </p>

Foram acompanhados, num período de dois anos, entre novembro de 2008 e novembro de 2010, 165 pacientes bipolares, no ambulatório de pesquisa do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O objetivo desse estudo foi investigar, prospectivamente, em indivíduos com transtorno bipolar, como a autoavaliação do humor varia em função do estado afetivo, ou seja, eutímia, mania ou depressão.

Em cada consulta, os pacientes foram avaliados pelos pesquisadores por meio de escalas de avaliação objetiva das síndromes maníacas e depressivas. Para tal, foram utilizados os seguintes instrumentos: *Clinical Global Impressions Scale for use in Bipolar Illness* (CGI-BP), *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS-p) e a *Global Assessment of Functioning* (GAF). Em paralelo, foi aplicado um instrumento de autoavaliação relativo à ocorrência de alterações do humor, a Escala Visual Analógica de Humor (EVAH). Essa escala é composta por 16 itens, cada um incluindo dois adjetivos com sentidos opostos: alerta/sonolento, calmo/agitado, forte/fraco, confuso/com idéias claras, ágil/desajeitado, apático/dinâmico, satisfeito/insatisfeito, preocupado/tranquilo, raciocínio difícil/perspícaz, tenso/relaxado, atento/distraído, incompetente/competente, alegre/triste, hostil/amigoso, interessado/desinteressado e retraído/sociável. No formulário do instrumento, cada adjetivo está separado de seu oposto por uma linha de 10 centímetros, sobre a qual os sujeitos deveriam assinalar o ponto que melhor descreveria sua autopercepção naquele momento. Nesse tipo de escala, as respostas são dadas em um contínuo e não em intervalos pre-determinados.



Durante o período de estudo, os pacientes puderam ser avaliados nos diversos estados afetivos. Eles foram divididos em três grupos –eutímia, mania e depressão–, e cada paciente só poderia entrar em um único grupo. No grupo eutímia, seriam incluí-

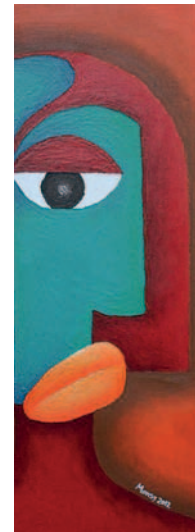
dos apenas os pacientes que ficassem o tempo todo em eutímia. Para a análise dos resultados, só foi considerada a primeira aplicação da EVAH. No grupo mania, foram incluídos todos os que tiveram pelo menos um episódio de mania. Para esses pacientes, somente a primeira aplicação da EVAH em um episódio de mania foi considerada. No grupo depressão, foram incluídos aqueles que apresentassem pelo menos um episódio de depressão e nenhum episódio de mania. Nesse grupo, apenas a primeira aplicação da EVAH em um episódio de depressão foi considerada.

Dos 165 pacientes, apenas 16 apresentaram, em diferentes momentos, tanto eutímia como mania e depressão. Os outros pacientes foram avaliados em somente um ou dois estados afetivos. A distribuição dos pacientes, de acordo com os critérios estabelecidos, ficou da seguinte forma: 59 no grupo eutímia, 54 no grupo mania e 52 no grupo depressão.

Os resultados mostraram que, em 14 dos 16 itens da EVAH, os grupos eutímia e mania apresentaram resultados semelhantes. Dentre esses 14 itens, em 11, ambos os grupos se distinguiram do grupo depressão; em dois, não se encontrou diferença entre os três grupos; e, em um, não houve diferença entre os grupos mania e depressão, mas houve entre os grupos eutímia e depressão. Em apenas dois dos 16 itens, encontrou-se diferença entre os grupos eutímia e mania: no item interessado/desinteressado, o grupo eutímia se distinguiu também do grupo depressão; e, no item calmo/agitado, o grupo eutímia foi semelhante ao grupo depressão. Assim, em apenas dois dos 16 itens, o grupo depressão não se distinguiu do grupo eutímia.

Em suma, o estudo observou que, na grande maioria dos itens da EVAH, os pacientes em mania avaliaram seu estado de humor de forma semelhante ao dos pacientes em eutímia; e os pacientes em depressão, por sua vez, se avaliaram de forma distinta tanto dos pacientes maníacos como dos em eutímia. Tais achados indicam que os pacientes em mania, diferentemente dos pacientes em depressão, avaliam de forma não fidedigna seu estado afetivo, o que pode estar relacionado ao maior comprometimento do insight na mania. Diversos estudos indicam que há um importante comprometimento do insight na fase maníaca.

Uma possível limitação do nosso estudo é o fato de que o grupo dos pacientes em mania se caracterizou pela presença de sintomas psicóticos mais frequentes e intensos do que os pacientes em depressão ou eutímia. Co-



mo a presença de sintomas psicóticos está associada ao maior comprometimento do insight, não é possível descartar que a autoavaliação menos fidedigna dos pacientes em mania tenha sido influenciada por esses sintomas.

Outros estudos, que controlem a ocorrência de sintomas psicóticos ou que avaliem um mesmo indivíduo em diferentes fases do transtorno bipolar, seriam importantes para corroborar nossos resultados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014

#### Lista de abreviaturas y siglas

CGI-BP, *Clinical Global Impressions Scale for use in Bipolar Illness*; EVAH, Escala Visual Analógica de Humor; GAF, *Global Assessment of Functioning*; PANSS-p, *Positive and Negative Syndrome Scale*.

**Como citar este artículo/cómo citar este artículo**  
de Assis da Silva R. Autoavaliação do estado de humor no transtorno bipolar. Claves Farmacología Clínica 2(3):4-5, May 2014.

**How to cite this article**  
de Assis da Silva R. Self-evaluation of mood status in bipolar disorder. Claves Farmacología Clínica 2(3):4-5, May 2014.

#### Autoevaluación del artículo

En las escalas analógicas visuales del estado de ánimo, los pacientes bipolares en etapa maníaca definen su estado anímico de modo similar a los sujetos eutímicos.

**¿Cuál de estas variables se compromete y dificulta la interpretación subjetiva del estado de ánimo durante la fase maníaca del trastorno bipolar?**

A, La función cortical prerrolándica; B, La introspección; C, Las sinapsis reguladoras dopaminérgicas; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/139727](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/139727)

# La eficacia del escitalopram es mayor que la informada para otros antidepresivos

## *Escitalopram is more effective than other antidepressants*

*“Según un metanálisis reciente, la eficacia del escitalopram es notablemente superior a la de otros antidepresivos, lo cual tiene una relevancia clínica importante en el tratamiento de la depresión. Este efecto es más pronunciado en el caso de la depresión grave.”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Stuart Montgomery**

University of London, Londres, Reino Unido

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p> <p> Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.</p>

Londres, Reino Unido (especial para SIIC)

**SIIC: ¿El escitalopram tiene una eficacia superior a la de los otros antidepresivos?**

SM: Se ha encontrado que el escitalopram es significativamente superior al citalopram según la medida principal de eficacia de la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) a un nivel clínicamente importante (Moore y col., 2005; Yevtushenko y col., 2007), así como es superior a la paroxetina (Boulenger y col., 2006) y a la duloxetina (Khan y col., 2007; Wade y col., 2007). Dos estudios de estas características sobre depresión aguda resultan suficientes para definir al escitalopram como un antidepresivo superior.

**Esta eficacia superior, ¿ha sido demostrada en pacientes con depresión grave (definida por un puntaje mayor o igual a 30 en la escala MADRS)?**

El escitalopram resultó significativamente mejor para la depresión grave que los antidepresivos con los que se lo comparó en los estudios de Moore y col. (2005) y de Boulenger y col. (2006), que utilizaron un puntaje en la escala MADRS de 30 o más para definir depresión grave, y en el estudio de Yevtushenko y col. (2007), en el que se definió depresión grave con un puntaje de 25 o más en dicha escala. El escitalopram demostró ser superior al citalopram para la depresión grave en los metanálisis de Lepola y col. (2004), Lorca y col. (2005), Lam y col. (2008), Montgomery y col. (2011) y Kennedy y col. (2006).

**¿Podría describir brevemente el método utilizado en el metanálisis?**

Un metanálisis siempre se realiza *post hoc* y tiene la desventaja de combinar trabajos que utilizan distintos diseños e incluyen poblaciones en estudio variadas, por lo que resulta un método menos confiable para probar eficacia. Sin embargo, el metanálisis brinda una información valiosa para apoyar a los estudios positivos individuales.

Todos los metanálisis, desde el de Lepola y col. (2004), utilizan distintas metodologías y han informado la eficacia superior del escitalopram en comparación con el citalopram, la paroxetina, la duloxetina y todos los antidepresivos comparados juntos. La coherencia del hallazgo de la superioridad significativa es convincente en sí misma.

**¿Cuántos estudios que incluyen tratamiento con escitalopram y con citalopram han sido identificados?**

Tres estudios fueron diseñados para detectar diferencias entre antidepresivos y placebo, pero no fueron lo suficientemente amplios como para comprobar una superioridad de los antidepresivos activos incluidos. Sin embargo, se informó una ventaja significativa para dosis equivalentes de escitalopram en comparación con citalopram (Lepola y col., 2004). Los estudios prospectivos de superioridad que informaron una ventaja del escitalopram comparado con el citalopram incluyeron el de Moore y col. (2005) y el de Yevtushenko y col. (2007), pero no el ensayo de Colonna y col. (2005), en el cual se permitió el uso concomitante de benzodiazepinas que, según lo esperado, probablemente pudo haber reducido la diferencia. Dos estudios pequeños llevados a cabo en la India (Lalit y col., 2007) y en China (Li y col., 2009) encontraron un efecto positivo similar del tratamiento al compararlo con citalopram, pero en ambos era demasiado pequeño como para ser significativo.

**¿Qué diferencias se encontraron en relación con los resultados del tratamiento?**

Los estudios más representativos que muestran una ventaja significativa para el escitalopram verificaron una diferencia de similar magnitud a la diferencia de 1 o 2 puntos encontrada entre los antidepresivos activos y el placebo. Esto sugiere que el escitalopram es mejor que los antidepresivos con los que se ha comparado, por casi el mismo margen de diferencia que hay entre los antidepresivos y el placebo.

A partir de estos datos puede estimarse que el escitalopram tiene una efectividad de casi el doble en comparación con la de los demás antidepresivos utilizados. Los análisis de respuesta informaron ventajas significativas similares de entre un 8% y 14% por sobre los otros antidepresivos comparados, con una ventaja del 16% de éstos por sobre el placebo comprobada en la información brindada por regulaciones de los Estados Unidos a lo largo de 25 años. La diferencia es más importante en el caso de la depresión grave.

**¿Considera que la diferencia estadísticamente significativa entre estos dos tratamientos podría tener beneficios clínicos en el abordaje individual de los pacientes?**

Las ventajas estadísticas del escitalopram se acompañan de diferencias con respecto a otros antidepresivos en el puntaje de la MADRS, que coinciden con las diferencias significativas observadas entre antidepresivos y placebo. De forma similar, las tasas de respuesta muestran beneficios clínicamente significativos para el escitalopram en relación con los otros antidepresivos comparados. Esta ventaja se traduce en una menor cantidad de pacientes que es necesario tratar, por lo cual obviamente vale la pena pagar el precio extra por un tratamiento no genérico.

**El presente análisis demuestra una ventaja tanto en la respuesta como en la tasa de remisión a favor del escitalopram. ¿Estas diferencias pueden ser consideradas clínicamente relevantes?**

Las diferencias a favor del escitalopram en las tasas de respuesta y remisión son claramente relevantes desde el punto de vista clínico dado que representan diferencias

que muestran entre un 50% y 90% de eficacia extra. La diferencia es aún mayor en el caso de la depresión grave y muy grave. ¿Cómo podría considerarse a esta eficacia extra como no clínicamente significativa? En vista de las críticas que indican que los antidepresivos son débiles, sería difícil justificar la falta de uso de un antidepresivo con una eficacia extra clínicamente significativa.

**¿Cuáles son las principales consecuencias de estos resultados para la práctica clínica?**

La principal consecuencia de estos resultados es que algunos antidepresivos (en este caso el escitalopram) son mucho mejores que otros. Deberíamos priorizar su uso con el fin de reducir la alta proporción de falta de respuesta con los antidepresivos más débiles. Los costos extras en relación con el tratamiento genérico son triviales si se los compara con la carga y los altos costos, tanto directos como indirectos, de la falta de respuesta a esta enfermedad grave e incapacitante. La depresión es una entidad demasiado grave como para utilizar tratamientos menos eficaces que la mejor línea de tratamiento disponible.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014

**Lista de abreviaturas y siglas**

MADRS, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*

**Como citar este artículo**

Montgomery S. La eficacia del escitalopram es mayor que la informada para otros antidepresivos. *Claves Farmacología Clínica* 2(3):6-7, May 2014.

**How to cite this article**

Montgomery S. Escitalopram is more effective than other antidepressants. *Claves Farmacología Clínica* 2(3):6-7, May 2014.

**Autoevaluación del artículo**

Diversos estudios han demostrado una eficacia diferente para distintos antidepresivos.

**¿Cuál de los siguientes antidepresivos tiene una eficacia superior al resto?**

A, Citalopram; B, Escitalopram; C, Paroxetina; D, Duloxetina; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/122376](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/122376)



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

## O pramipexol melhora a síndrome das pernas inquietas a partir da primeira noite

Sleep Medicine 8(5):491-497, Ago 2007



Troina, Itália

A síndrome das pernas inquietas (SPI) aparece ou piora durante a noite, e melhora com a atividade motora.

Por sua vez, assinalam os autores, a maioria dos pacientes com SPI apresenta movimentos periódicos das pernas (MPP) durante o sono. O diagnóstico é feito a partir da história clínica e resposta aos tratamentos convencionais. Atualmente, os agonistas dopaminérgicos são considerados a primeira escolha no tratamento, pela eficácia e tolerabilidade. A carbidopa e a levodopa foram abandonadas devido à meia-vida curta e pelo efeito rebote. A bromocriptina, a pergolida e a cabergolina, por sua vez, estão associadas com efeitos adversos típicos que, muitas vezes, obrigam o uso simultâneo de domperidona, um antagonista dopaminérgico periférico.

O pramipexol e o ropinirol são agonistas dopaminérgicos D3 com boa tolerância e meia-vida prolongada. Mesmo assim, há relatos de exacerbação dos sintomas em aproximadamente um terço dos pacientes tratados com agonistas D3 não ergolínicos.

Diversos estudos que utilizaram Polissonografia (PSG) demonstraram que o ropinirol e o pramipexol diminuem os sintomas nos pacientes com SPI e MPP durante o sono.

A resposta aos fármacos dopaminérgicos, os antecedentes familiares e a presença de MPP são critérios amplamente utilizados para estabelecer o diagnóstico de SPI; o pramipexol teria um efeito rápido, porém este fenômeno nunca foi demonstrado em estudos. Assim, o objetivo do presente estudo foi determinar, por meio de PSG, a resposta inicial a uma dose baixa de pramipexol, em um grupo de pacientes com SPI não tratada anteriormente.

Estudo prospectivo, controlado, simples-cego realizado que incluiu pacientes com SPI idiopática, de acordo com os critérios do *International RLS Study Group*: necessidade de mexer as pernas, habitualmente em associação com sensação desagradável nas pernas; início ou piora durante a noite ou em repouso; e alívio parcial ou total com o movimento. Os pacientes deveriam apresentar os sintomas com frequência superior a duas vezes por semana nos últimos seis meses e deveriam apresentar pelo menos 20 pontos na escala do *International RLS Study Group* (SPI grave) no momento da inclusão. Apenas foram incluídos indivíduos que não haviam recebido tratamento anterior

com fármacos dopaminérgicos, benzodiazepínicos, opioides ou anticonvulsivantes.

Também foi necessário que os pacientes tivessem entre 18 e 70 anos de idade e índice de MPP durante o sono superior a 10 pela PSG basal. Foram excluídos os pacientes com índice de apneia/hipopneia maior que 5. Os exames bioquímicos (incluindo a dosagem) do nível sérico de ferro, ferritina, vitamina B12 e folato), a avaliação neurológica, a eletroneurografia das pernas e a eletromiografia foram normais. Não foram incluídos indivíduos com SPI secundária a outras doenças, como insuficiência renal, anemia por deficiência de ferro, artrite reumatoide ou neuropatias periféricas; secundárias a outros distúrbios do sono ou a outras anormalidades do movimento, entre outros critérios de exclusão. Os pacientes incluídos foram randomizados para receber pramipexol ou placebo; após uma noite de adaptação ao laboratório, os pacientes receberam a medicação durante duas noites, com registro da PSG.

O pramipexol foi administrado em dose única de 0.25 mg às 9 horas da noite. Pela manhã, os pacientes relataram a intensidade dos sintomas noturnos por meio de escalas visuais analógicas (EVA). A PSG foi realizada simultaneamente com o eletroencefalograma, eletroculograma, eletromiograma submentoniano e tibial (de acordo com os critérios da *American Sleep Disorders Association* [ASDA]) e eletrocardiograma.

Os estágios do sono foram determinados conforme os critérios padrões; foram registrados os movimentos das pernas (MP) durante o sono e foi calculado o índice total de MP (número total de MP por horas de sono).

O índice de MPP foi calculado a partir dos MP em séries de 4 ou mais, separados por mais de 5 segundos e menos de 90 segundos, por hora de sono. Foi determinado o índice de MPP durante a noite, assim como também na fase do sono de movimentos oculares rápidos (REM) e do sono não-REM. Por último, foi estabelecido o índice de alteração dos MPP entre a noite basal e as duas noites de tratamento. As comparações estatísticas foram realizadas pelo ANOVA.

O estudo incluiu 32 pacientes (9 homens e 23 mulheres) com idade média de 58,4 anos; 18 pacientes foram tratados com pramipexol e 14 receberam placebo. Dois indivíduos, um de cada grupo, relataram náuseas pela manhã. As pontuações medidas pela EVA antes e após a administração do pramipexol foram  $7.4 \pm 1.68$  e  $1.3 \pm 1.62$  ( $p < 0.00001$ ), respectivamente; nos pacientes que receberam placebo, as pontuações foram  $6.8 \pm 1.72$  e  $5.4 \pm 2.33$  (diferença não significativa). A pontuação melhorou substancialmente em todos os pacientes do grupo do tratamento, chegando a zero em 10 dos 18 pacientes que receberam pramipexol. No grupo placebo, a pontuação não se modificou, sendo que em três indivíduos os sintomas pioraram.

Ao analisar as variáveis do sono obtidas antes e após o tratamento, houve diferença significativa no fator "noite", na porcentagem do estágio 2 do sono, o qual aumentou no grupo tratado com pramipexol e na porcentagem de sono não-REM, que aumentou significativamente nos pacientes tratados com pramipexol (de  $38.7 \pm 10.5$  para  $50.6 \pm 12.13$ ;  $p < 0.02$ ). O tempo de permanência na cama e a eficiência do sono também melhoraram no grupo tratamento ativo, porém as diferenças não foram significativas. O índice

MPP diminuiu significativamente no grupo pramipexol, de  $45.8 \pm 33.56$  para  $9.4 \pm 11.4$ ;  $p < 0.0002$ . O índice MPP total da noite, os MP no sono não-REM e o índice de

MPP diminuíram significativamente durante o tratamento com pramipexol, em relação à noite basal, sem terapia. Os mesmos parâmetros apresentaram diferenças significativas entre os grupos após o tratamento, porém não nos valores basais.

O índice de alteração dos MPP foi significativamente maior no grupo pramipexol do que no grupo placebo ( $p < 0.00001$ ). Além disso, 13 dos 18 pacientes que receberam pramipexol apresentaram índice de alteração superior ao maior índice observado no grupo placebo (0.726). Não foi observada correlação significativa entre o índice de alteração dos MPP e a magnitude das modificações das EVA em nenhum dos grupos ( $r = 0,140$  no grupo pramipexol e  $r = 0.106$  no grupo placebo).

Nos pacientes com SPI idiopática grave, a administração de uma dose baixa de pramipexol (0.25 mg) se associa com melhora rápida dos sintomas, a partir da primeira noite de tratamento. Todos os pacientes tratados melhoraram e mais da metade apresentou remissão completa dos sintomas. O efeito mais importante do pramipexol foi a redução imediata do índice de MPP, embora os pacientes apresentassem SPI grave, um fenômeno que sugere a participação do sistema dopaminérgico na fisiopatologia de ambos os distúrbios. Na realidade, afirmam os autores, o pramipexol é um forte agonista dopaminérgico que interage com a subfamília dos receptores D2, incluindo os subtipos D2, D3 e D4.

Além disso, o fármaco tem afinidade preferencial pelos receptores D3, que estão localizados principalmente no sistema límbico, que estão relacionados com as funções cognitivas, e nos neurônios dos cornos medulares posteriores, que participam da modulação nociceptiva. Os receptores D3 medulares recebem projeções dopaminérgicas do núcleo A11, localizado no hipotálamo lateral e, possivelmente, envolvido na fisiopatologia da SPI. Além da melhora subjetiva dos componentes da SPI e do índice de MPP, alguns parâmetros do sono melhoraram com o tratamento com pramipexol.

A eficiência do sono e o tempo total de sono (principalmente do sono não-REM) aumentaram. No entanto, a melhora não se associou com alterações significativas da arquitetura e continuidade do sono, aspectos que poderiam melhorar com o tratamento prolongado. Do mesmo modo, acrescentam os autores, é possível que a instabilidade registrada na microestrutura do EEG não obedeça diretamente ao índice de MPP.

Neste contexto, o alívio dos MP não necessariamente tem que se associar aos índices de fragmentação do sono. A melhora imediata observada com o tratamento do pramipexol e ropinirol sugere a utilidade destes fármacos para o tratamento conforme a demanda da SPI e como teste diagnóstico.

O tratamento conforme a necessidade seria particularmente útil nos pacientes com SPI moderada ou com sintomas intermitentes e nos pacientes que devem permanecer quietos por períodos prolongados, como em viagens ou eventos sociais.

Nestes casos, o pramipexol deve ser administrado 60 minutos antes. Como teste diagnóstico, a resposta ao pramipexol está associada com alta sensibilidade, embora menor especificidade, com a possibilidade de resultados falsos positivos. Entretanto, quando o paciente apresenta piora dos sintomas ou do índice de MPP, o teste diagnóstico com pramipexol permite excluir o diagnóstico de SPI. Concluindo, os resultados deste estudo confirmam a eficácia imediata e o excelente perfil de tolerância do pramipexol em dose baixa para o tratamento da SPI idiopática.

## Comparação da eficácia antidepressiva do pramipexol e da sertralina em pacientes com doença de Parkinson

Journal of Neurology 253(5):601-607, May 2006

Nápoles, Itália

A depressão é um transtorno frequente nos pacientes com doença de Parkinson e compromete significativamente a qualidade de vida. Contudo, a eficácia e a segurança dos antidepressivos nesta população são pouco conhecidas. Além disso, alguns estudos sugerem que os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) podem exacerbar o parkinsonismo. O pramipexol é um agonista dopaminérgico não ergolínicamente específico para os receptores D3. Alguns estudos prévios demonstraram que o pramipexol melhora os sintomas motores na doença de Parkinson e, pelo menos dois estudos recentes sugerem que ele é eficaz no tratamento da depressão maior e da depressão bipolar. O mesmo efeito antidepressivo foi descrito em pacientes com doença de Parkinson.

Em um estudo prospectivo e randomizado que comparou os efeitos antidepressivos do pramipexol e da pergolida (um agonista ergolínicamente específico para os receptores dopaminérgicos D2), ambos os fármacos apresentaram a mesma eficácia pela escala de depressão de Zung, porém, apenas o pramipexol reduziu a pontuação da escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*. Em outro estudo, com 657 pacientes com doença de Parkinson, o pramipexol reduziu significativamente a anedonia, um dos principais sintomas dos pacientes com depressão. Além disso, destacam os autores nos dois estudos mencionados, o pramipexol melhorou as manifestações motoras de forma que, o benefício antidepressivo poderia ser decorrente da melhora dos sintomas motores e não por uma atividade antidepressiva específica. Ainda, sabe-se que as flutuações motoras e a discinesia podem influenciar na depressão. Com estes antecedentes, o presente estudo – multicêntrico, randomizado e com grupos paralelos – teve como objetivo comparar a eficácia antidepressiva do pramipexol com a da sertralina (um ISRS) em pacientes com doença de Parkinson e depressão sem complicações motoras. Os pacientes estavam em uso de tratamento regular com levodopa.

Foram recrutados pacientes com doença de Parkinson idiopática, diagnosticada segundo os critérios do *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank*, em sete centros da Itália. A depressão maior foi diagnosticada segundo as recomendações do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Foram incluídos pacientes com pontuação 16 ou maior na escala *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) de 17 itens e que estavam em uso de levodopa em doses estáveis, isoladamente ou em associação com outros fármacos para a doença de Parkinson, com exceção de agonistas dopaminérgicos. Os pacientes não podiam ter antecedente de flutuações motoras ou discinesia e deveriam apresentar pontuação de 1.5 a 4 na escala *Modified Hoehn and Yahr*.

Foram excluídos pacientes tratados com agonistas dopaminérgicos, neurolépticos atípicos, alfametildopa, cinarizina e flunarizina, assim como pacientes com antecedente de psicose, tentativa de suicídio ou ideação suicida, doença cardiovascular ou hipotensão ortostática, entre outros critérios de exclusão. Após a randomização, os pacientes receberam de forma aberta, pramipexol ou sertralina.



Durante as duas semanas prévias, os pacientes interromperam o tratamento antiparkinsoniano, continuando apenas com o uso da levodopa.

Os pacientes randomizados para receber pramipexol ajustaram a dose nas primeiras sete semanas; nas primeiras três semanas a dose foi aumentada de 0.125 mg, três vezes ao dia (0.375 mg/dia), para 0.5 mg, três vezes ao dia (1.5 mg/dia); nas quatro semanas seguintes, a dose foi flexível, entre 1.5 a 4.5 mg/dia, com o objetivo de otimizar a resposta clínica. Nas cinco semanas seguintes, a dose não foi alterada. Os pacientes randomizados para receber sertralina usaram dose de 25 mg/dia durante a primeira semana e de 50 mg/dia (uma vez ao dia, pela manhã) durante o restante do estudo. A eficácia foi determinada pelas escalas HAM-D de 17 itens, escala de depressão de Zung, *Short-Form Health Survey* (SF-36) e pela *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) com as subescalas de atividades da vida diária e de funcionalidade motora (partes II e III, respectivamente). Foram registrados os efeitos adversos.

O critério principal avaliado foi a alteração na pontuação total da HAM-D entre os valores basais e ao final do tratamento. As mudanças nas pontuações das demais escalas foram parâmetros secundários avaliados.

Foram considerados respondedores os pacientes que apresentaram redução de pelo menos 50% na pontuação da HAM-D, enquanto que recuperação total foi considerada pontuação menor ou igual a oito. A análise de eficácia foi realizada de acordo com a intenção de tratar. As diferenças entre a variável primária foram analisadas pelo teste de ANCOVA. Os demais parâmetros foram avaliados pelo teste de ANCOVA e de Wilcoxon. Foram testadas as correlações entre a pontuação total da HAM-D e as pontuações das partes II e III da UPDRS.

Um total de 33 e 34 pacientes foram randomizados para tratamento com pramipexol e sertralina, respectivamente. As características demográficas foram semelhantes nos dois grupos. Do mesmo modo, a gravidade da doença de Parkinson e da depressão também foram semelhantes entre os grupos. Oito pacientes abandonaram o estudo precocemente: um paciente do grupo pramipexol e sete do grupo sertralina (cinco abandonos por efeitos adversos). Ao final do estudo, a dose média de pramipexol foi de 3.24 mg e de sertralina de 48.1 mg. A pontuação da HAM-D diminuiu progressivamente ao longo do seguimento em ambos os grupos de tratamento. A diferença global foi de  $-10.76 \pm 5.74$  nos pacientes tratados com pramipexol e de  $-9.03 \pm 7.28$  naqueles tratados com sertralina ( $p < 0.001$  no teste  $t$  e  $p = 0.055$  na análise ANCOVA). Vinte pacientes tratados com pramipexol (60.6%) apresentaram recuperação total (oito ou menos pontos na HAM-D ao final do estudo); esta porcentagem foi significativamente maior do que no grupo sertralina ( $n = 9$ ; 27.3%;  $p = 0.006$ ). Foram considerados respondedores (redução de pelo menos 50% na pontuação da HAM-D) 69.7% do grupo pramipexol e 48.5% do grupo sertralina ( $p = 0.08$ ). Ao analisar os domínios individuais da HAM-D, foram observadas diferenças significativas apenas na seção de sintomas genitais. A pontuação total na escala de Zung diminuiu consideravelmente em ambos os grupos: de  $48.1 \pm 7.4$  para  $35.5 \pm 10.5$  pontos ( $p < 0.0001$ ) no grupo pramipexol e de  $49.8 \pm 7.7$  para  $39.3 \pm 8.8$  pontos ( $p < 0.0001$ ) no grupo sertralina, sem diferenças significativas entre os grupos. Observou-se forte correlação entre as pontuações finais das escalas HAM-D e de Zung, assim como nas

alterações das pontuações de ambas as escalas ( $p < 0.0001$ ). Os resultados do SF-36 mostraram melhora geral em ambos os grupos; no componente físico, a diferença entre as pontuações basais e finais foi de  $4.6 \pm 7.4$  pontos no grupo pramipexol ( $p = 0.0001$ ) e de  $2.9 \pm 6.7$  ( $p < 0.05$ ) no grupo sertralina; não houve diferença significativa entre os grupos. No componente mental, as pontuações foram  $14.5 \pm 11.9$  pontos no grupo pramipexol ( $p < 0.0001$ ) e de  $9.7 \pm 15.2$  pontos no grupo sertralina ( $p = 0.0008$ ), também sem diferença significativa entre os grupos. Foram observadas correlações significativas entre as pontuações finais da HAM-D e a ambos os componentes do SF-36 no grupo pramipexol e no componente mental no grupo sertralina. Em todos os pacientes foram observadas melhoras na parte II do UPDRS, de  $2.8 \pm 3.5$  pontos no grupo pramipexol e de  $1.8 \pm 4.3$  pontos no grupo sertralina. Porém, apenas as alterações do grupo pramipexol foram significativas ( $p < 0.05$ ). A parte III do UPDRS também melhorou em ambos os grupos, em  $5.7 \pm 8.5$  pontos nos pacientes que receberam pramipexol e em  $0.9 \pm 7.2$  pontos naqueles que receberam sertralina, sendo que as alterações só foram significativas no grupo pramipexol ( $p < 0.05$ ). Não houve correlações entre a pontuação total da HAM-D e as pontuações das partes II e III da UPDRS. Onze pacientes (três tratados com pramipexol e oito com sertralina; 9.1% e 24.2, respectivamente) relataram pelo menos um efeito adverso. Os efeitos adversos relatados pelos pacientes do grupo pramipexol foram discinesia, náuseas, dor abdominal e hipotireoidismo; no grupo sertralina foram vertigem, náuseas, ansiedade, dor abdominal, diarreia, astenia, palpitações, sintomas gripais e tremores. Os efeitos adversos foram de intensidade leve ou moderada. Nenhum paciente tratado com pramipexol suspendeu precocemente o tratamento por efeitos adversos, enquanto que cinco pacientes do grupo sertralina abandonaram o tratamento por náuseas, vertigem, ansiedade e/ou dor abdominal.

No presente estudo randomizado, o pramipexol e a sertralina melhoraram a depressão dos pacientes com doença de Parkinson conforme observado pela redução significativa das pontuações da HAM-D. Além disso, a atividade antidepressiva, ao considerar a porcentagem de pacientes com recuperação total ( $\leq 8$  pontos na HAM-D ao final do estudo), foi significativamente maior entre os pacientes tratados com pramipexol, em comparação àqueles tratados com sertralina (60.6% vs. 27.3%, respectivamente;  $p = 0.006$ ). A depressão, avaliada pela escala de Zung, e o estado global dos pacientes, avaliado pelo SF-36, melhoraram nos dois grupos. A dose final média do pramipexol foi de 3.24 mg/dia; o fármaco foi bem tolerado e não houve nenhum caso de abandono prematuro do estudo, fenômeno que foi observado em 14.7% dos pacientes tratados com sertralina. Diferente de estudos anteriores, o presente estudo utilizou critérios mais rigorosos para inclusão dos pacientes, não incluindo pacientes com complicações motoras, com o objetivo de minimizar a influência de tais sintomas sobre a depressão. Mesmo assim, foi observada melhora na parte III da UPDRS (subescala motora) entre os pacientes tratados com pramipexol, sem melhora no grupo sertralina. Estas observações sugerem que o aumento do tônus dopaminérgico nos pacientes tratados com levodopa poderia induzir benefícios motores adicionais. No entanto, não foi observada correlação entre a melhora motora e o alívio dos sintomas depressivos, sugerindo que o pramipexol exerce efeitos antidepressivos, independentemente da ação sobre os sintomas motores.

Embora a sertralina tenha tido eficácia semelhante ao pramipexol em termos de melhora da depressão, ela se

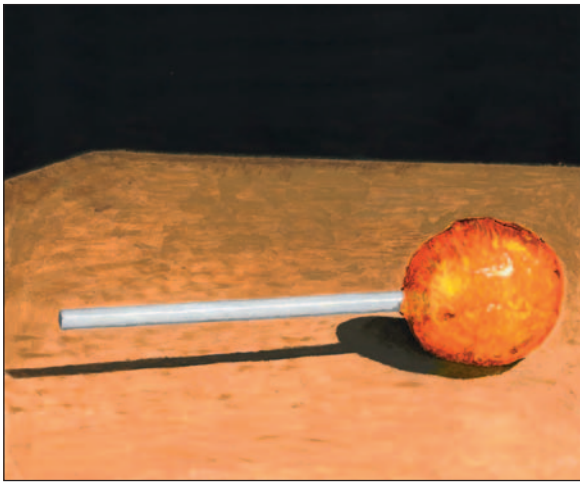
associou com mais efeitos adversos e que, em alguns casos, motivaram o abandono do tratamento. Diferente do relatado em estudo prévio, no presente estudo nenhum paciente tratado com sertralina apresentou piora do parkinsonismo.

As diferenças na eficácia, a favor do pramipexol, tem relevância clínica; assim, os agonistas dopaminérgicos, utilizados nas mesmas doses para o tratamento dos sintomas motores, podem ser uma alternativa muito boa para tratar a depressão dos pacientes com doença de Parkinson, concluem os investigadores.

Información adicional en  
www.siic.salud.com/dato/resiic.php/133110

## Eficácia da flunarizina no tratamento da migrânea infantil e hemipléjica

Developmental Medicine and Child Neurology 54(3):274-277, 2012



Londres, Reino Unido

A prevalência da migrânea infantil é de 3% a 17% variando conforme a idade. O transtorno compromete a qualidade de vida. As manifestações clínicas da migrânea nas crianças não são iguais às dos adultos, um fenômeno que se reflete nos critérios diagnósticos de 2004 da *International Headache Society*.

O tratamento da migrânea infantil inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas. A gravidade e a frequência dos episódios, e o comprometimento das atividades diárias são alguns dos fatores que devem ser considerados ao indicar o tratamento profilático. Neste sentido, os fármacos anti-hipertensivos, anti-serotoninérgicos, antidepressivos, anticonvulsivantes e antagonistas dos canais de cálcio são os mais utilizados; os índices de sucesso variam consideravelmente entre os fármacos. A migrânea hemipléjica (MH) é um tipo especial de migrânea com aura (diminuição da força motora) de difícil diagnóstico. Além disso, até o momento não existem estratégias preventivas úteis para esta forma especial de migrânea.

A flunarizina é um antagonista do canal de cálcio de duração prolongada, introduzido no mercado na década de 70 para o tratamento de doenças vasculares. Os mecanismos de ação da flunarizina na migrânea não são completamente entendidos, porém, eles estão possivelmente relacionados com o antagonismo dopaminérgico e do cálcio. Diversos estudos confirmaram a eficácia da flunarizina na prevenção da migrânea em adultos. Neste estudo foi avaliada a eficácia da flunarizina na prevenção dos episódios de MH em pacientes atendidos no *Children's Headache Clinic* do *Great Ormond Street*

*Hospital* de Londres, Inglaterra, um centro terciário de neurologia pediátrica.

Foram identificadas, a partir da base de dados do hospital, todas as crianças tratadas com flunarizina entre 1998 e 2009. Os dados foram cruzados com o registro farmacêutico da instituição. Para o estudo foram incluídos os pacientes com diagnóstico de migrânea tratados com flunarizina durante pelo menos três meses e com pelo menos uma avaliação durante o período. O diagnóstico da migrânea foi realizado conforme as orientações da *International Classification of Headache Disorders*; a partir de 2004 foi utilizada a segunda edição.

A análise final contou com 72 indivíduos com idade média de 13 anos, sendo 40 do sexo masculino e 32 do sexo feminino. Foram analisados os dados demográficos, as características da doença antes e durante o tratamento com flunarizina, os fármacos profiláticos utilizados anteriormente, a dose e a duração do tratamento com flunarizina, os efeitos adversos e os motivos pelos quais a medicação foi suspensa. O tratamento foi considerado bem sucedido quando houve redução de 50% ou mais na frequência dos episódios de migrânea em três meses.

Entre os pacientes incluídos, 44 apresentaram migrânea sem aura, 15 migrânea típica com aura ou equivalentes da migrânea infantil, 8 MH esporádica e 5 MH familiar.

A migrânea teve uma duração média de quatro anos (variação: 3 meses a 13 anos e 10 meses). Em comparação com os pacientes com migrânea não hemipléjica (4 anos), a duração foi mais breve nos pacientes com MG (3 anos e um mês). Sessenta e seis pacientes já haviam utilizado um ou mais fármacos para a prevenção dos episódios antes de iniciar a flunarizina; a média foi de três fármacos profiláticos (variação: 1 a 10). No momento do início do tratamento com flunarizina, a migrânea tinha duração média de 4 anos e 10 meses (variação: 6 meses a 14 anos). A média da frequência de episódios foi de oito por mês (variação: 0.3 a 30), sendo de 4 por mês (0.3 a 12) nas crianças com MH e de 12 por mês nas demais crianças.

A dose inicial de flunarizina foi de 5 mg em 62 pacientes, 10 mg em 6 pacientes, 2.5 mg em 3 pacientes e 7.5 mg nos demais pacientes. Em 43 crianças, a dose foi aumentada gradativamente conforme a resposta, após uma média de 5 meses (variação: 1 a 24 meses). O tratamento com flunarizina começou seis meses (média) após o início do acompanhamento do paciente no centro terciário. Este intervalo foi semelhante nos pacientes com e sem MH.

Os pacientes foram seguidos durante 24 meses (variação: 3 meses a 8 anos e 6 meses), a intervalos semestrais. O tratamento durou 12 meses (variação: 3 meses a 8 anos).

Efeitos adversos ocorreram em 15 (21%) dos pacientes: depressão ou alteração do humor (n = 6), ganho de peso ou aumento do apetite (n = 5), cansaço ou sedação (n = 2) e piora da cefaleia (n = 1). Treze destes pacientes suspenderam o tratamento, enquanto dois continuaram apesar do cansaço associado a este, já que apresentaram melhora na frequência da migrânea. Todos os efeitos adversos desapareceram rapidamente após a interrupção do uso da flunarizina.

Um total de 16 (22%) pacientes suspendeu o tratamento após uma média de 7.5 meses (variação: 3 a 24 meses) por falta de resposta; outros 13 pacientes (18%) suspenderam devido a efeitos adversos. Cinco crianças deixaram de utilizar a flunarizina após 16 meses (mediana) por terem apresentado remissão completa da migrânea.

Quarenta e um (57%) dos pacientes apresentaram redução de 50% ou mais na frequência dos episódios de migrânea. Outras 5 (7%) crianças apresentaram redução menor que 50% e 25 (35%) pacientes não apresentaram

diminuição dos episódios. Um paciente apresentou aumento na frequência de episódios. Das crianças com migrânea hemiplérgica, 85% delas responderam favoravelmente ao tratamento com flunarizina, em comparação com 51% dos pacientes com outros tipos de migrânea. Nas 5 crianças com MH familiar, duas das três crianças estudadas eram portadoras da mutação CACNA1A; a mutação não foi detectada em nenhuma das 8 crianças com MH esporádica.

Este estudo retrospectivo e observacional incluiu uma população altamente selecionada de crianças e adolescentes com migrânea atendida em um centro terciário, motivo pelo qual os resultados não podem ser aplicados a todas as crianças com migrânea infantil. Em uma revisão do Cochrane sobre profilaxia da migrânea em crianças, apenas o propranolol e a flunarizina foram eficazes. Os resultados de dois estudos mais recentes indicam que o topiramato também pode ser útil neste contexto. Porém, até o momento existem poucos dados sobre a eficácia e segurança da flunarizina na população pediátrica. Em estudo duplo-cego, cruzado e controlado com placebo que incluiu 70 crianças e realizado no final da década de 80, a flunarizina diminuiu significativamente a frequência e a duração dos episódios de migrânea. O ganho de peso e a sedação foram os efeitos adversos mais frequentes associados ao tratamento. Outro estudo, realizado em adultos e que incluiu grande número de pacientes, observou eficácia semelhante do propranolol e da flunarizina.

No presente estudo, 21% dos pacientes apresentaram efeitos adversos, sendo que a maioria dos pacientes interrompeu precocemente o tratamento. A depressão e as alterações do humor foram os efeitos adversos mais frequentes. Entretanto, o perfil de segurança foi semelhante ao descrito em dois estudos prévios com adultos e crianças tratados com flunarizina. Em um paciente com antecedente de depressão, a flunarizina exacerbou o transtorno psiquiátrico.

No total, 57% pacientes apresentaram redução de 50% ou mais na frequência dos episódios de migrânea, sendo que os índices foram maiores nas crianças com MH, em comparação àquelas sem MH (85% vs. 51%, respectivamente). Embora geralmente se considere que o tratamento deva ser mantido por pelo menos três meses para se estabelecer a eficácia do fármaco, é possível que este período seja mais prolongado nas crianças. Apesar de mais demorado, os pacientes que respondem ao tratamento o fazem de forma mais intensa e sustentada. Em função da experiência os autores consideram que a flunarizina é a primeira escolha para o tratamento da MH nas crianças.

Apesar das limitações inerentes à metodologia do estudo, os resultados sugerem que a flunarizina é eficaz na redução da frequência dos episódios de migrânea em crianças. Neste estudo, a flunarizina foi eficaz em 57% dos pacientes, índice semelhante ao observado em outros estudos. A eficácia parece ser significativamente maior nos pacientes com MH, em comparação com aqueles sem MH. Aproximadamente um em cada cinco pacientes apresentou efeito adverso; os efeitos adversos mais frequentes foram depressão e ganho de peso ou aumento do apetite. Os resultados deste estudo justificam a realização de estudos prospectivos para confirmar a eficácia da flunarizina no tratamento de crianças com MH. Estudos multicêntricos podem ser particularmente importantes neste sentido, já que a MH é uma patologia muito pouco frequente.

## Comentario

*A flunarizina é um antagonista dos canais de cálcio com ação seletiva sobre a circulação cerebral. Foi demonstrada a sua eficácia em comparação ao placebo, na profilaxia da migrânea em pacientes adultos, tendo sido aprovado este uso na Europa. Além disso, um estudo realizado em crianças observou diminuição da frequência de episódios de migrânea com o uso da flunarizina, com redução mais pronunciada nos pacientes com migrânea hemiplérgica. A flunarizina tem bom perfil de tolerância e sua meia-vida permite a administração em dose única diária. Assim, a flunarizina é uma opção para a profilaxia da migrânea em crianças e adolescentes.*

## Comparação da eficácia e segurança da mirtazapina com outros antidepressivos

Cochrane Database of Systematic Reviews (12):CD006528, Dic 2011



Nagoya, Japão

A depressão maior é caracterizada por humor pouco reativo persistente, com perda do interesse e anedonia, acompanhadas de diversas manifestações (perda de apetite, insônia, astenia, diminuição da concentração, sintomas psicомotores e pensamentos mórbidos de culpa e morte). É considerada uma das principais doenças em todo o mundo, e espera-se um aumento de sua incidência nas próximas décadas.

A depressão associa-se com o aumento da morbidade pessoal, social e econômica, no contexto de menor funcionalidade e produtividade, com significativa demanda de recursos dos serviços de saúde. Embora tanto as intervenções psicológicas como farmacológicas sejam eficazes nestes pacientes, o uso de antidepressivos é considerado o principal recurso terapêutico na atenção primária e secundária em saúde. Entre os fármacos disponíveis, estão os antidepressivos tricíclicos (ATC), os inibidores da monoamino oxidase (MAO), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e fármacos novos, como a mirtazapina.

O uso de antidepressivos tem aumentado nos últimos 20 anos nos países ocidentais, com ênfase nos ISRS e nos novos fármacos. Como a maioria das informações recentes são referentes aos ISRS como um grupo homogêneo, existem dificuldades na comparação destes fármacos com os demais antidepressivos, em termos de eficácia e efeitos adversos.

Neste contexto, a mirtazapina é um antidepressivo caracterizado por um perfil farmacológico único. A

mirtazapina é um forte antagonista dos autorreceptores heterorreceptores alfa-2-adrenérgicos centrais, assim como dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>. Estes mecanismos induzem, respectivamente, a maior liberação de noradrenalina e serotonina. Como resultado final, observa-se aumento real da neurotransmissão mediada pelos receptores 5-HT<sub>1</sub>, a qual é considerada como base para os efeitos antidepressivos da mirtazapina. A dose inicial do fármaco é de 15 mg/dia, enquanto que a dose de manutenção não supera 45 mg/dia.

A eficácia da mirtazapina foi avaliada em algumas metanálises, especialmente em comparação com placebo ou amitriptilina. Embora tenham sido publicados dados sobre a eficácia global, tolerância e perfil de efeitos adversos da mirtazapina como estratégia de tratamento da depressão maior, admite-se que esta informação não está atualizada. Neste estudo, apresenta-se um resumo dos dados recentes disponíveis sobre a eficácia, tolerância e efeitos adversos da mirtazapina, em comparação com outros antidepressivos utilizados no tratamento da depressão maior.

O objetivo da revisão foi avaliar os dados relacionados à eficácia e aceitabilidade da mirtazapina, em comparação com outros antidepressivos, para o tratamento da fase aguda da depressão maior em indivíduos adultos. Com esta finalidade, foi realizada uma pesquisa dos estudos clínicos randomizados e controlados nas bases de dados, *Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis (CCDANCTR)*, *Cochrane Library*, Embase, Medline e Psycinfo. Foram excluídos os estudos não randomizados e apenas foram considerados os resultados da primeira fase randomizada dos estudos com grupos cruzados. Foram incluídos os estudos com indivíduos  $\geq 18$  anos, com diagnóstico principal de depressão maior unipolar de acordo com os critérios padronizados (*Feighner, Research Diagnostic Criteria*, CID-10 ou DSM revisões III, III-R ou IV). A intervenção consistiu na indicação de mirtazapina como tratamento da fase aguda da depressão maior (sem restrição quanto à dose, frequência de administração ou duração do tratamento), em comparação com outros antidepressivos.

O desfecho principal avaliado foi a resposta após a finalização do tratamento da fase aguda, definida como redução em pelo menos 50% na pontuação da escala de depressão de Hamilton (HAM-D) ou da escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) ou "melhora importante ou muito importante" (1 ou 2 pontos) na escala CGI (*Clinical Global Impression-Improvement*). Entre os desfechos secundários avaliados, estão a remissão (pontuação  $\leq 7$  na HAM-D de 17 itens ou  $\leq 8$  nas outras versões, ou  $\leq 11$  na escala MADRS), gravidade da depressão, seu impacto social, qualidade de vida relacionada à saúde, tolerância e aceitabilidade.

Os dados dos estudos foram analisados de acordo com a intenção de tratar e foi realizada metanálise dos efeitos randomizados.

A análise final incluiu 29 estudos (n = 4 974 pacientes) controlados e randomizados. Não foram identificados estudos com grupos cruzados. Os indivíduos foram seguidos por seis semanas na maioria dos estudos. Apenas em um dos estudos foram informados os resultados do final do tratamento de manutenção, após 24 semanas. Em 28 estudos, o diagnóstico de depressão foi realizado de acordo com os critérios do DSM. Foram incluídos indivíduos com mais de 65 anos em 16 estudos; dois estudos avaliaram apenas indivíduos idosos.

Por outro lado, em dois estudos foram avaliados indivíduos com depressão refratária ou resistente ao tratamento.

Com exceção de quatro estudos, nos demais foram utilizados esquemas de tratamento com doses

flexíveis, tanto para mirtazapina como para o fármaco de comparação; em nenhum caso foram avaliados diferentes doses ou esquemas de administração de um mesmo fármaco. Os fármacos utilizados na comparação foram ATC (10 estudos), ISRS (13 estudos) e ISNR (venlafaxina), antidepressivos heterocíclicos ou reboxetina (dois estudos para cada). Não foram incluídos estudos de comparação com outros ISNR, como duloxetine ou milnacipram. O placebo foi utilizado como comparativo em três estudos. Não foram identificados estudos em andamento.

Em comparação com os ATC (10 estudos; n = 1 553), não foram observadas informações com potência estatística adequada para detectar diferenças entre a mirtazapina e outros antidepressivos, quanto à resposta em duas semanas de tratamento (oito estudos; *odds ratio* [OR]: 0.85; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 0.64 a 1.13; p = 0.27) e no final da fase aguda (nove estudos; OR: 0.89; IC 95%: 0.72 a 1.10; p = 0.29), com ausência de heterogeneidade relevante. Do mesmo modo, não houve dados com potência estatística adequada para identificar diferenças entre ambos os tratamentos quanto à gravidade da depressão, ajuste social e abandono do tratamento por efeitos adversos. Por outro lado, houveram dados estatisticamente adequados para reconhecer diferenças entre a mirtazapina e os ATC em relação à remissão em duas semanas (oito estudos; OR: 0.85; IC 95%: 0.55 a 1.32; p = 0.47) e na finalização da fase aguda (nove estudos; OR: 0.86; IC 95%: 0.69 a 1.08; p = 0.19). Destaca-se que a mirtazapina correlacionou-se com menor probabilidade de hipertensão arterial e taquicardia (quatro estudos; OR: 0.44; IC 95%: 0.24 a 0.81; p = 0.008) ou de tremores (sete estudos; OR: 0.36; IC 95%: 0.22 a 0.57; p = 0.0001), em comparação com os ATC.

Quando avaliados os 12 estudos que compararam a mirtazapina com os ISRS (n = 2 626), o uso da mirtazapina associou-se com eficácia significativamente maior em relação à resposta em duas semanas (12 estudos; OR: 1.57; IC 95%: 1.30 a 1.88; p < 0.00001) e até a finalização da fase aguda do tratamento (12 estudos; OR: 1.19; IC 95%: 1.01 a 1.39; p = 0.04). Não houve dados com potência estatística necessária para reconhecer diferenças entre a mirtazapina e os ISRS em relação à suspensão do tratamento por qualquer causa durante a fase aguda. O tratamento com mirtazapina associou-se à probabilidade significativamente maior de xerostomia, ganho de peso, aumento do apetite, astenia e sonolência. Por outro lado, este tratamento correlacionou-se com risco significativamente menor que os ISRS de incidência de sudorese, diarreia, náuseas ou vômitos, disfunção sexual, cefaleia, tremores ou distúrbios do sono.

Em comparação aos ISNR, a mirtazapina apresentou eficácia superior à venlafaxina em termos de resposta clínica com duas semanas (OR: 2.29; IC 95%: 1.45 a 3.59; p = 0.0003) e na finalização do tratamento da fase aguda (OR: 1.53; IC 95%: 1.03 a 2.25; p = 0.03). Em concordância, a mirtazapina foi superior à venlafaxina quanto à remissão da depressão em duas semanas. Embora a mirtazapina tenha se correlacionado com maior probabilidade de astenia que a venlafaxina, de acordo com os dados de um estudo, ela apresentou menor risco de sudorese, constipação e distúrbios do sono.

Por outro lado, não houve dados suficientes para identificar diferenças entre a mirtazapina e a trazodona (um antidepressivo heterocíclico) durante duas semanas de tratamento ou na finalização do tratamento da fase aguda, em termos de resposta clínica e remissão. Em comparação à trazodona, o tratamento com mirtazapina associou-se a menor risco de hipotensão ou bradicardia (OR: 0.17; IC 95%: 0.03 a 1.00; p = 0.05). Os dados analisados não



permitiram reconhecer diferenças entre a mirtazapina e os novos antidepressivos (reboxetina) quanto aos desfechos principal e secundários.

Enfatiza-se a ausência de detecção de vieses de publicação, com o uso de técnicas de análises gráficas para a resposta inicial e final do tratamento da fase aguda.

Nesta revisão sistemática com metanálise, foram comparadas a eficácia, aceitabilidade e tolerância da mirtazapina para o tratamento da fase aguda de depressão, em comparação com outros antidepressivos. Foi descrita resposta global de 26.6% em duas semanas e de 61% após a finalização da fase aguda nos pacientes tratados com mirtazapina. A taxa de remissão atingiu 9.6% nas primeiras duas semanas e 36.6% ao final da fase aguda da depressão.

Não houve dados com potência estatística suficiente para detectar diferenças entre a mirtazapina e os outros antidepressivos quanto aos desfechos avaliados ao final da fase aguda. Porém, com duas semanas de tratamento, a mirtazapina parece ser mais eficaz que os ISRS e os ISNR, com ênfase na paroxetina e na venlafaxina. Estes resultados foram confirmados em análise posterior de sensibilidade, na qual foram excluídos os dados de dois estudos que avaliaram depressão resistente.

Em virtude do perfil farmacológico único da mirtazapina, foram observados alguns efeitos anti-histamínicos adversos. Em comparação com os ISRS, o uso da mirtazapina associou-se com probabilidade significativamente maior de ganho de peso, xerostomia, aumento do apetite, astenia e sonolência. No entanto, a mirtazapina apresentou menor risco de sudorese, diarreia, náuseas ou vômitos, disfunção sexual, cefaleia, tremores ou distúrbios do sono.

A mirtazapina apresenta melhor perfil de eficácia do que a paroxetina e a venlafaxina quanto à resposta nas primeiras duas semanas de tratamento. Apresenta também eficácia semelhante à de outros antidepressivos no final da fase aguda do tratamento (aproximadamente seis semanas). Também se observou potenciais vieses associados a patrocínio dos estudos semelhantes para os fármacos. Os investigadores concluem que os profissionais podem se basear em aspectos relevantes da prática clínica (perfil de efeitos adversos, entre outros) para individualizar o tratamento. A mirtazapina associou-se à maior probabilidade de sonolência e ganho de peso, porém com menos tremores que os ATC e menor risco de náuseas e disfunção sexual que os ISRS.

Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/resiic.php/139641](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/139641)

## Consequências da substituição dos agentes antiepilépticos originais pelos genéricos na prática clínica

Neurology 70(22): 2179-2186, May 2008

Montreal, Canadá

Atualmente, existem opiniões divergentes sobre a substituição dos medicamentos de marca por genéricos com um índice terapêutico estreito, podendo trazer consequências clínicas tóxicas ou níveis subterapêuticos com pequenas mudanças em sua dosagem.

Tanto em investigações como em pesquisas realizadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA), os pacientes e os médicos informaram diversas consequências clínicas após a substituição de agentes anticonvulsivantes com marca registrada por agentes genéricos, assim como uma maior probabilidade de retorno ao uso do fármaco de marca original. Os custos da monitorização e da perda de controle

das convulsões podem superar os custos inferiores dos medicamentos genéricos.

A Academia Americana de Neurologia se opõe à troca por medicamentos genéricos sem a aprovação do médico, enquanto o FDA e a *American Society of Health-System Pharmacists* mantém sua postura de permitir essa troca.

Os objetivos deste estudo foram: avaliar a porcentagem de pacientes que retornaram do fármaco genérico para o de marca registrada entre os usuários de agentes anticonvulsivantes em comparação com outros medicamentos de uso crônico, e a utilização de serviços médicos associados após a troca por um anticonvulsivante genérico, como a lamotrigina.

Foram utilizados os dados médicos e farmacêuticos da base de dados *Régie de l'Assurance Maladie du Québec*, Canadá, entre abril de 1998 e julho de 2006. O critério de inclusão foi: pacientes diagnosticados com epilepsia e tratados com lamotrigina por mais de 60 dias nos últimos 90 dias antes da mudança para lamotrigina genérica. A população no estudo foi classificada de acordo com o tratamento recebido, mono ou politerapia. A politerapia foi definida pela utilização de pelo menos outro fármaco da mesma classe terapêutica concomitantemente, durante os 180 dias prévios a mudança pelo genérico.

Foi utilizado um desenho de coorte retrospectivo para calcular as taxas de mudança do fármaco de marca registrada para o genérico, e o retorno para o fármaco original para quatro anticonvulsivantes: gabapentina, lamotrigina, carbamazepina de liberação lenta, e clobazam. Os índices de mudança ao genérico e a volta ao medicamento original se compararam a outros fármacos de outras enfermidades crônicas, tais como os medicamentos cardiovasculares (carvedilol e fosinopril) e as hipolipemiantes (sinvastatina). Por último, foram avaliadas as consequências clínicas associadas ao uso da formulação genérica do anticonvulsivante lamotrigina em um desenho retrospectivo do tipo aberto, onde os pacientes foram classificados em dois períodos: uso do medicamento genérico e uso de marca registrada.

Foram utilizadas estatísticas descritivas univariadas. Para as variáveis categóricas utilizaram-se frequências e porcentagens, enquanto que, para as contínuas, médias e desvio padrão. As taxas de mudança do original para o genérico e retorno para o fármaco original, foram registradas pelo método Kaplan-Meier. Foram calculados os *hazard ratios* (HR) mediante as regressões de riscos proporcionais de Cox.

A utilização de recursos médicos foi comparada entre os períodos de uso de lamotrigina genérica e de marca registrada, e foram calculadas as taxas de incidência. Estas taxas foram calculadas como o número de eventos dividido pelo número de pessoas-ano de observação. As diferenças entre os períodos de uso do medicamento genérico e de uso do de marca registrada foram analisadas com o teste estatístico  $\chi^2$  de Wald, com função de densidade de Poisson e o ajuste por diversas variáveis. A significância estatística foi estabelecida em um nível alfa-bicaudal de 0.05 ou menos.

Os pacientes tratados com um agente anticonvulsivante tinham idade menor (média de idade de 39 a 49 anos) que os tratados com outros fármacos de uso crônico (média de idade de 71 a 73 anos). Dentre as mulheres, 60.4% utilizaram gabapentina, enquanto que somente 29.2% utilizava carvedilol. A média de número de dias de observação foi de 827 para fosinopril, de 1 117 para a carbamazepina de liberação lenta, de 1 098 para a lamotrigina e de 1 090 para a gabapentina. A politerapia em três dos quatro grupos de anticonvulsivantes atingiu 82.7%, enquanto que, nos grupos tratados para outras doenças crônicas, atingiu somente 2.2%-3%. Aproximadamente dois de cada três pacientes tratados com lamotrigina seguiram utilizando a medicação original de



marca registrada, enquanto que mais de um quarto dos que receberam o medicamento genérico voltaram ao original. No grupo usuário de lamotrigina, as comorbidades mais frequentes foram: hipertensão arterial, depressão, asma, diabetes e angina.

Dos 671 pacientes tratados com lamotrigina de marca registrada, 187 (27.9%) mudaram para um genérico e 51 deles (27.5%) retornaram à medicação original. As taxas de regresso ao medicamento original foram substancialmente mais altas para os anticonvulsivos (de 20.8 a 44.1%) do que para outras medicações de uso crônico (de 7.7% a 9.1%). Na análise multivariada ajustada de Cox, as pessoas tratadas com um anticonvulsivo tiveram menor probabilidade de mudar do fármaco original para um genérico (HR = 0.737; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0.666 a 0.815;  $p < 0.0001$ ) do que as que receberam outros medicamentos de uso crônico. Os pacientes que receberam agentes anticonvulsivos genéricos tiveram 2.5 vezes mais probabilidades de retornar a medicação original (HR = 2.461; IC 1 930 a 3 136;  $p < 0.0001$ ) do que os tratados com outros fármacos de uso crônico. Os indivíduos que receberam politerapia tiveram menor probabilidade de mudar para um genérico (HR = 0.755; IC 0.688 a 0.830;  $p < 0.0001$ ).

Em comparação com o período de uso da lamotrigina de marca registrada, o período de utilização do genérico associou-se a um aumento de 5.1% na dose média diária de lamotrigina (239.1 mg contra 251.4 mg;  $p < 0.0001$ ), um maior número de receitas para outros anticonvulsivantes, principalmente carbamazepina, clobazam e ácido valproico (20.4 contra 32.8 receitas por pessoa/ano;  $p < 0.0001$ ), uma maior taxa de utilização de serviços médicos ambulatoriais e de internação (8.73 contra 9.81 consultas por pessoa/ano), uma maior duração das internações (3.29 dias contra 4.86 dias por pessoa/ano;  $p < 0.0001$ ) e de consultas ambulatoriais (8.24 contra 9.25 consultas;  $p < 0.0001$ ).

Os resultados do estudo demonstram que os pacientes com epilepsia que mudaram para um anticonvulsivo genérico tiveram maior probabilidade de voltar ao fármaco original em comparação com os usuários de outros fármacos de uso crônico, como os anti-hipertensivos e os hipolipemiantes. Esta conclusão concorda com um estudo canadense publicado em 2006. Além disso, foi demonstrado um número maior de consultas médicas totais e mais dias de internação durante o período de utilização da lamotrigina genérica em comparação com o medicamento original. Isso indica diferenças potenciais na eficácia clínica entre a lamotrigina genérica e a de marca registrada. As diferenças entre estes medicamentos podem provocar consequências clínicas desfavoráveis, tais como uma maior duração das internações, um aumento das consultas ambulatoriais, e a necessidade do aumento de doses. Geralmente considera-se que os fármacos genéricos constituem um tratamento equivalente, mas de menor custo, em comparação com a marca registrada.

No entanto, na opinião dos autores, no caso dos anticonvulsivos, os genéricos podem ser menos favoráveis que os medicamentos originais. Os genéricos são aprovados sobre uma base de bioequivalência a curto prazo com o fármaco original, mas no caso dos anticonvulsivos, a bioequivalência a curto prazo pode não significar uma eficácia equivalente no controle das convulsões a longo prazo na prática clínica. Em diversos estudos foi constatado um aumento da toxicidade, da intolerância e o reaparecimento das convulsões logo após a troca do medicamento original para diversos agentes anticonvulsivos como fenitofina, ácido valproico, primidona, carbamazepina e lamotrigina.

Na conclusão dos autores, os pacientes com epilepsia que mudaram para um agente anticonvulsivante genérico, tiveram maior probabilidade de retornar ao medicamento

original em comparação com os usuários de outros medicamentos de uso crônico, como os antihipertensivos e os hipolipemiantes. A mudança para formulações genéricas de lamotrigina associou-se com uma maior utilização de serviços médicos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/139665](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/139665)

## Comentario

*O medicamento de marca ou de referência contém o fármaco desenvolvido e investigado originalmente pelo laboratório fabricante, que foi o responsável pelos ensaios pré-clínicos e clínicos nos quais foram demonstradas eficácia e segurança para as indicações clínicas autorizadas. Medicamento genérico é aquele semelhante ao produto de referência, produzido após expiração patentária, sendo obrigatoriamente designado pela denominação científica do fármaco determinada pela Organização Mundial de Saúde. Para aceitação de um medicamento como genérico, as autoridades de saúde exigem a comprovação de suas qualidades farmacêuticas bem como de sua eficácia e segurança, as quais estariam garantidas após a comprovação de sua bioequivalência com o produto de referência. Medicamento similar é a especialidade farmacêutica que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos do medicamento de referência, mas que pode diferir em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos. Para os medicamentos similares é obrigatória a utilização de um nome comercial ou marca (nome fantasia), sendo proibida a utilização da denominação genérica. Nem todos os similares comprovaram sua bioequivalência com os produtos de marca<sup>1</sup>.*

*Para que sejam considerados bioequivalentes pelas autoridades de saúde os parâmetros farmacocinéticos representados pela Área sob a Curva (ASC) e Concentração Máxima ( $C_{máx}$ ) do medicamento genérico ou similar e seu respectivo medicamento de referência precisam estar contidos no intervalo de confiança de 90% (IC 90%) dentro do limite de 80% a 125%. Segundo esta premissa empírica, isto asseguraria que seriam equivalentes terapêuticos, oferecendo ao paciente e ao médico prescritor eficácia e segurança comparáveis às da formulação de referência (ou seja, seriam intercambiáveis na prática clínica com custos de produção significativamente mais baixos).<sup>1</sup>*

*Na prática clínica, uma das questões mais importantes objetivando a minimização de custos na área da saúde é a da substituição das formulações farmacêuticas. Esta questão é particularmente importante no tratamento de doenças crônicas e graves como a epilepsia. A modificação das formulações pode ser perigosa para os pacientes com epilepsia?*

*Tal substituição poderia comprometer a segurança e/ou a eficácia do tratamento? Há necessidade de monitorização de níveis plasmáticos quando a mudança das formulações é, de fato, realizada?<sup>2</sup>*

*A maioria dos trabalhos sobre a substituição de Fármacos Antiepilepticos (FAEs) é composta por descrições de casos clínicos ou séries de casos descritos por terem apresentado eventos adversos ou descompensação clínica representada por aumento de crises epilépticas no momento da substituição.<sup>2</sup> Atualmente, são poucos os estu-*

dos controlados, e as evidências disponíveis são baseadas principalmente na opinião de especialistas.

No entanto, há evidências da ocorrência de problemas quando da mudança de formulações farmacêuticas em epilepsia e cerca de 10% dos pacientes apresentarão crises epiléticas ou sinais de toxicidade atribuível à mudança.<sup>3</sup>

FAEs tradicionais apresentam características que dificultam a sua substituição, representadas pelo índice terapêutico estreito, ou seja, sua concentração para produzir efeito terapêutico é próxima à que produz toxicidade, pouca solubilidade em água e cinética não linear.<sup>4</sup> A fenitoína é um FAE com problemas terapêuticos potenciais decorrentes de variações na sua biodisponibilidade por sua baixa solubilidade em água, por seu metabolismo saturável e por apresentar índice terapêutico estreito.<sup>4</sup> A carbamazepina é também insolúvel em água, tem faixa terapêutica estreita e cinética parcialmente não linear.<sup>4</sup>

Entre os FAEs mais novos, os problemas referentes à troca de formulações são decorrentes da baixa solubilidade em água, como ocorre com a lamotrigina e a ox-carbazepina.<sup>5,6</sup>

Além destas características farmacocinéticas, é possível ainda que possam ocorrer problemas por ocasião da troca de formulações de FAEs em decorrência do conceito de limiar terapêutico estreito individual. Segundo este conceito, indivíduos com grande propensão a crises, ou seja, epilepsias mais graves têm limiar terapêutico mais elevado do que aqueles com propensão a crises mais baixas, o que faz com que estreitem o seu índice terapêutico mesmo para um fármaco com índice terapêutico amplo.<sup>5</sup>

Os resultados deste estudo canadense de LeLorier et al. mostram que há problemas quando da substituição da lamotrigina e confirmam os dados de um estudo anterior sobre a lamotrigina, um dos primeiros FAEs a terem autorizadas formulações genéricas no Canadá, também realizado em Quebec.<sup>7</sup> Na Dinamarca, um estudo farmacocinético sobre lamotrigina, mostrou significativas diferenças farmacocinéticas por ocasião da troca de formulações deste FAE, inclusive com consequências graves, como a ocorrência de hematoma extradural, que exigiu drenagem cirúrgica em um paciente que, após troca de Lamictal® por genérico, apresentou queda e traumatismo craniano por estar apresentando quadro vestibulo-cerebral decorrente de intoxicação pela lamotrigina.<sup>8</sup>

É importante ressaltar que, naquele país, após a demonstração das consequências graves de substituição dos FAEs, as autoridades governamentais aceitaram limites mais estreitos de bioequivalência para FAEs (90% a 111%) e isentaram da obrigatoriedade de considerar intercambiáveis nas farmácias os FAEs de pacientes com índice terapêutico individual estreito, o qual, para a lamotrigina foi definido para indivíduos com níveis plasmáticos acima de 30 µg/ml.<sup>9</sup>

A American Academy of Neurology recomenda que não se deve substituir medicações a menos que seja "clínicamente necessário" e aconselha controle rigoroso dos níveis plasmáticos e da evolução clínica enquanto acontece a substituição. A Epilepsy Foundation of America sustenta que o indivíduo e o seu médico devem ser notificados a fornecer seu consentimento antes da substituição da medicação, seja aquela de um produto de referência por um genérico, ou de um genérico por outro genérico. O Food and Drug Administration norte-americano encoraja os médicos e as pessoas com epilepsia a relatarem as crises epiléticas que ocorram com a substituição de formulações de determinado produto.<sup>4</sup> A Liga Brasileira de Epilepsia aconselha que nunca se deve trocar FAEs em pacientes cujas crises estão controladas.<sup>10</sup>

É importante lembrar que FAEs genéricos ou similares comprovaram ser bioequivalentes aos medicamentos de referência, o que não significa que os medicamentos genéricos ou similares sejam bioequivalentes entre si. Ainda mais, a prescrição pelo médico de um produto genérico abre a perspectiva para que a sua medicação seja repetidamente alterada de uma formulação para outra, pois no Brasil os farmacêuticos são autorizados por lei para procederem à troca de genéricos entre si e de qualquer um deles pelo produto de marca. Por fim, durante a admissão em um hospital, outra formulação diferente pode ainda ser utilizada. Por essas razões, deve-se reconhecer que ao iniciar a terapêutica com uma formulação similar ou genérica, muito provavelmente levará à substituição por um ou mais similares ou genéricos de fabricantes diferentes em algum momento do futuro, com consequências imprevisíveis.

#### Referências bibliográficas

1. Guilhoto LMFF et al. Atualização terapêutica: o impacto da diversificação de drogas antiepiléticas na prática clínica. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2010. Pp. 16-43.
2. Dios JG et al. Fármacos genéricos en el tratamiento de la epilepsia. Rev Neurol 41:676-83, 2005.
3. Crawford P et al. Generic prescribing for epilepsy: is it safe? Seizure 5:1-5, 1996.
4. American Academy of Neurology. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. Neurology 40:1641-1643, 1990.
5. Crawford P et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure 15:165-176, 2006.
6. Krauss GL et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. Ann Neurol 70(2):221-228, 2011.
7. Andermann F et al. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. Epilepsia 48(3):464-469, 2007.
8. Nielsen KA et al. Comparative daily profiles with different preparations of lamotrigine: a pilot investigation. Epilepsy Behav 13:127-130, 2008.
9. Wolf P. Political campaign in Denmark. Epilepsia 48(Suppl 7):S6-S7, 2007.
10. Guerreiro CAM et al. Considerações e recomendações para o uso de drogas antiepiléticas. J Epilepsy Clin Neurophysiol 14(3):129-134, 2008.

## Eficácia e tolerabilidade da lamotrigina em pacientes adultos com epilepsia mioclônica juvenil

Seizure 22(10):846-855, Dic 2013



La Habana, Cuba

A epilepsia mioclônica juvenil é a variante mais frequente da epilepsia generalizada idiopática. As convulsões associadas à epilepsia mioclônica juvenil geralmente respondem ao uso de anticonvulsivantes. No estudo *Standard and New Antiepileptic Drugs*, o valproato foi o fármaco de maior eficácia e tolerabilidade para o

tratamento de primeira linha para estes pacientes, em comparação à lamotrigina e ao topiramato. No entanto, nas mulheres, prefere-se o uso da lamotrigina, devido aos efeitos teratogênicos e às repercussões hormonais adversas do valproato.

A lamotrigina atua inibindo os canais de sódio ativados por voltagem e, provavelmente, também dos canais de cálcio. Este mecanismo associa-se com a inibição da liberação de glutamato, assim como com o controle das convulsões tônico-clônicas generalizadas e das crises de ausência. Embora alguns estudos tenham alertado que a lamotrigina possa se associar à exacerbação das convulsões mioclônicas, tem sido demonstrada a utilidade clínica deste anticonvulsivante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, principalmente em mulheres que residem em países não industrializados, onde não estão disponíveis o levetiracetam ou o topiramato. Ainda, destaca-se seu papel em indivíduos com contraindicações ao uso do valproato.

Assim, postula-se que, em determinadas situações, a lamotrigina pode ser considerada um anticonvulsivante de primeira escolha para mulheres em idade fértil com epilepsia mioclônica juvenil e também para alguns homens. Até o momento, não estão disponíveis estudos prospectivos, controlados e randomizados para recomendar seu uso em indivíduos adultos com epilepsia mioclônica juvenil. No presente artigo, estão descritos os resultados de um estudo para definir a eficácia e a tolerabilidade da lamotrigina nestes indivíduos.

Este é um estudo prospectivo, randomizado, controlado, aberto e com seguimento a longo prazo realizado em um centro especializado em epilepsia, em que aproximadamente 10.3% dos casos atendidos são de epilepsia mioclônica juvenil.

Os indivíduos foram incluídos consecutivamente, com período de seguimento proposto de pelo menos dois anos. Foram obtidos a idade de início e o tipo de convulsão, os fatores precipitantes, o provável ritmo circadiano dos eventos convulsivos e o uso prévio de outras medicações. Os indivíduos com suspeita de epilepsia mioclônica juvenil foram submetidos à eletroencefalograma (EEG) convencional de 21 canais, precedido de privação do sono, no início do estudo e após dois anos de seguimento.

A média de duração dos registros foi de 30 minutos. Com base nos resultados do EEG, foi realizado o diagnóstico de epilepsia mioclônica juvenil, de acordo com os critérios da *International League Against Epilepsy*. Todos os pacientes (n = 72) apresentaram convulsões mioclônicas, enquanto que a prevalência de convulsões tônico-clônicas generalizadas e de crises de ausência foi de 62.5% (n = 45) e 37.5% (n = 27), respectivamente.

Foram incluídos na análise, os indivíduos com pelo menos dois episódios de convulsão mioclônica generalizada, o que permitiu a participação de pacientes com diagnóstico recente de epilepsia e aqueles com tratamento prévio com um ou mais fármacos. Foram excluídos os indivíduos com dados insuficientes sobre a frequência das convulsões, aqueles com má aderência terapêutica e os com doenças neurológicas progressivas, entre outros critérios. Foi solicitado a todos os pacientes que recebiam outros anticonvulsivantes que reduzissem gradualmente a dose durante três semanas. A seguir, os indivíduos foram randomizados para iniciar o tratamento com valproato ou lamotrigina. Os pacientes foram orientados sobre possíveis efeitos adversos e receberam mensalmente a medicação. Durante o seguimento foram registradas todas as crises convulsivas (mioclônica, tônico-clônica generalizada ou ausência). A dose da medicação foi escolhida conforme a prática clínica habitual.

O objetivo do tratamento foi o controle das crises convulsivas com a menor dose eficaz. Foi definida

como falha terapêutica a ocorrência de efeitos adversos intoleráveis, persistência de convulsões apesar do uso de dose adequada e impossibilidade de seguimento durante três meses. Devido à impossibilidade de determinar as concentrações plasmáticas dos anticonvulsivantes, as doses de valproato e de lamotrigina foram tituladas até atingir os níveis máximos, nos casos em que houve necessidade.

Os principais desfechos avaliados foram o tempo desde o início do estudo até o final do seguimento (por controle inadequado da doença, presença de efeitos adversos intoleráveis, ou ambos) e até a remissão das convulsões. Os desfechos secundários incluíram a frequência de efeitos adversos relevantes e sua incidência a partir da randomização, a qualidade de vida (estimada pela escala *Quality of Life Questionnaire* [QOLIE-31]) e o número de crises convulsivas com 3, 6 e 24 meses.

Todos os dados foram analisados por testes estatísticos específicos de acordo com o modelo de intenção de tratar e por protocolo.

Dos pacientes estudados, 41 integraram o grupo lamotrigina e 31 o grupo valproato. Carbamazepina foi utilizada previamente por 30.5% (n = 25) dos pacientes, sem controle das convulsões, e 20.7% dos pacientes não haviam recebido tratamento anticonvulsivante previamente. Ambos os grupos de tratamento caracterizavam-se por episódios convulsivos há pelo menos 10 anos. Em todos os pacientes, o EEG apresentou polipontas generalizadas e complexos de ondas e pontas, com atividade focal paroxística em 19% dos casos. As características clínicas, demográficas e do EEG foram semelhantes entre os grupos.

Nove pacientes do grupo valproato e quatro do grupo lamotrigina abandonaram o estudo por efeitos adversos intoleráveis (29% vs. 9.8%; p < 0.05). Dois dos quatro casos de suspensão do tratamento do grupo lamotrigina apresentaram síndrome de Stevens-Johnson; estes pacientes foram hospitalizados, com resolução completa do quadro. Em ambos os casos a lamotrigina foi suspensa e foi indicado o uso de valproato.

O total de pacientes que abandonou o estudo por diversas causas foi de 38.7% no grupo valproato e de 14.6% no grupo lamotrigina; esta diferença foi estatisticamente significativa.

Por outro lado, não foi necessário atingir as doses máximas toleradas de valproato ou de lamotrigina para atingir a remissão completa nos pacientes com resposta ao tratamento. A lamotrigina associou-se com prevalência significativamente menor de efeitos adversos intoleráveis, em comparação ao valproato. A eficácia da lamotrigina não foi significativamente menor do que a do valproato para o controle das convulsões mioclônicas, tônico-clônicas generalizadas ou das crises de ausência. Apenas em um paciente foi observado aumento das convulsões mioclônicas, em comparação com a situação inicial. O tempo transcorrido até o abandono do tratamento por qualquer causa foi menor no grupo valproato, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

O número de episódios convulsivos e a frequência destes eventos foram semelhantes em ambos os grupos. Mais de 80% dos pacientes atingiram o controle completo das convulsões após quatro meses de tratamento; a proporção de pacientes que ainda apresentou convulsões, apesar do tratamento, foi semelhante nos dois grupos.

Sete pacientes tratados com lamotrigina e 11 dos que receberam valproato apresentaram efeitos adversos durante o seguimento (17.03% vs. 35.3%, respectivamente; p = 0.04 de acordo com o modelo de intenção de tratar).





Enquanto o exantema cutâneo associou-se à falha terapêutica nos pacientes medicados com lamotrigina, o ganho de peso foi o efeito adverso mais frequente associado à suspensão do tratamento nos pacientes do grupo valproato.

Observou-se melhora na pontuação total de qualidade de vida, de acordo com a escala QOLIE-31. Enquanto que o valproato associou-se a melhora significativa nos domínios de energia-fadiga, qualidade de vida global, bem estar emocional e funcionamento cognitivo, o tratamento com lamotrigina associou-se com melhora do bem estar emocional e do domínio.

O valproato é considerado um tratamento de primeira linha para os pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Outros fármacos com eficácia terapêutica nas epilepsias generalizadas (levetiracetam, topiramato, zonisamida) caracterizam-se por baixa disponibilidade e alto custo nos países não industrializados.

Como a lamotrigina têm sido relacionada com exacerbações de algumas convulsões em indivíduos com epilepsia mioclônica juvenil, os profissionais de saúde geralmente prescrevem valproato, apesar de seus conhecidos efeitos adversos teratogênicos e das repercussões cognitivas da exposição intrauterina a este fármaco. No presente estudo randomizado, observou-se que o tempo até a interrupção do tratamento com lamotrigina não foi significativamente diferente do observado com o valproato. A duração a longo prazo do controle das convulsões foi semelhante com ambos os fármacos.

Quando a eficácia de dois fármacos é semelhante, a eficácia global pode ser definida em função da tolerabilidade, a qual é quantificada pela taxa de suspensão do tratamento como consequência de efeitos adversos. Neste estudo, a lamotrigina foi mais bem tolerada que o valproato e a proporção de pacientes com efeitos adversos foi maior no grupo valproato. Apenas um paciente do grupo lamotrigina apresentou piora das convulsões clínicas. Admite-se que a frequência da síndrome de Stevens-Johnson com a lamotrigina pode ser atribuída ao protocolo de titulação rápida da dose, que é uma das variáveis relacionadas à maior incidência desta complicação.

Ambas as estratégias de tratamento estiveram relacionadas à melhora global da qualidade de vida. Entretanto, alguns domínios da escala QOLIE-31 apenas apresentaram melhora significativa no grupo valproato. Esta diferença poderia ser explicada pelas repercussões deste fármaco sobre os aspectos emocionais dos pacientes, entre outros fatores.

Embora sejam reconhecidas algumas limitações metodológicas do presente estudo, destaca-se que a lamotrigina foi uma alternativa terapêutica eficaz em pacientes adultos com epilepsia mioclônica juvenil, com tolerabilidade superior à do valproato.

Assim, a lamotrigina pode ser considerada uma opção de tratamento para as pessoas com epilepsia mioclônica juvenil nos países não industrializados.

 Información adicional en [www.siiisalud.com/dato/resiic.php/140627](http://www.siiisalud.com/dato/resiic.php/140627)

## Comentario

*A epilepsia mioclônica juvenil é a forma mais frequente em pacientes com epilepsia idiopática. O valproato é considerado uma alternativa terapêutica de primeira linha para estes pacientes, em virtude de sua eficácia e tolerabilidade.*

*No entanto, este fármaco tem sido relacionado com ganho de peso, assim como outros efeitos endócrinos e, principalmente, com efeitos teratogênicos. Consequentemente, em mulheres em idade fértil e em determinados grupos de homens, verifica-se a necessidade de outras estratégias de tratamento.*

*Neste sentido, a lamotrigina é um inibidor de canais de sódio ativados por voltagem, como demonstrada na sua eficácia em pacientes com convulsões mioclônicas, crises de ausência e convulsões tônico-clônicas generalizadas.*

*Outros anticonvulsivantes em indivíduos com epilepsia generalizada (topiramato, levetiracetam) associam-se com altos custos e disponibilidade limitada em países com baixos recursos, enquanto que a lamotrigina representa uma opção acessível, eficaz e bem tolerada para o foco destes pacientes. A administração de lamotrigina também associa-se com a otimização da qualidade de vida em indivíduos com epilepsia.*

*Destaca-se que o controle das convulsões a longo prazo obtido pela lamotrigina é comparável com a informada na terapia com valproato. Contudo, a lamotrigina associa-se à benefícios adicionais, como sua melhor tolerabilidade.*

*O potencial de exacerbação das convulsões clínicas em pacientes tratados com lamotrigina tem sido descrita em alguns estudos prévios; apesar disso este efeito adverso é pouco frequente na prática clínica. Do mesmo modo as reações adversas dermatológicas poderiam limitar-se com uma titulação progressiva da dosagem.*

*Consequentemente, a lamotrigina pode ser considerada uma alternativa de tratamento para os pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, especialmente em mulheres em idade fértil e em outros grupos de indivíduos com os quais o valproato se encontra contraindicado ou mal tolerado.*

*Estas características fazem da lamotrigina um recurso terapêutico de grande relevância, devido a sua eficácia para convulsões parciais e generalizadas e seus índices de tolerabilidade, indispensáveis para êxito da terapia.*