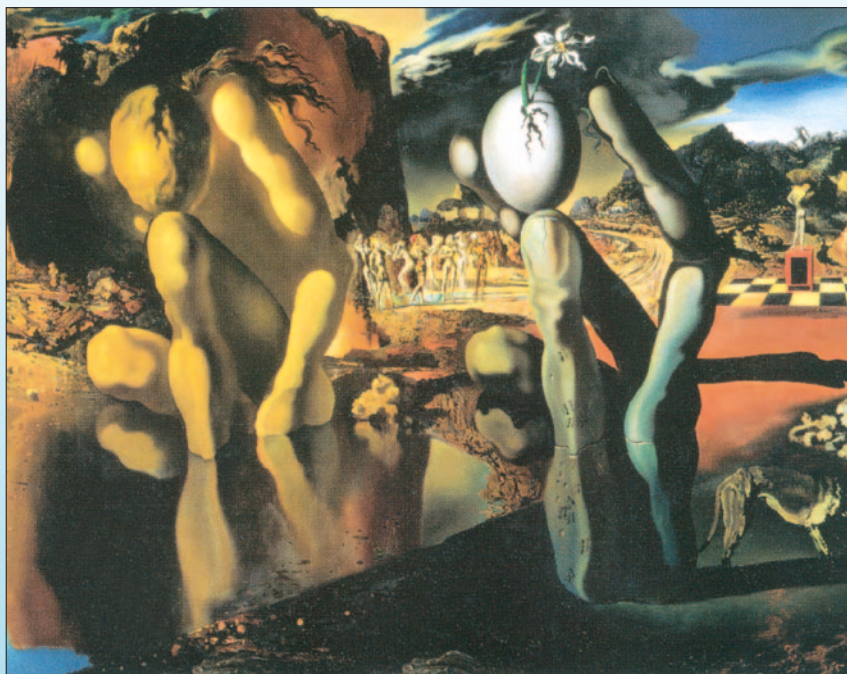


Prevalencia de patología dual en las redes asistenciales de atención a drogadependientes y de salud mental



Salvador Dalí: «Metamorfosis de Narciso», detalle, óleo sobre tela, 1937.

«La patología dual es muy prevalente en sujetos en tratamiento, más en pacientes adictos a drogas que en aquellos con afecciones neuropsiquiátricas.»

Francisco Arias Horcajadas, Madrid, España. Pág. 4

Expertos invitados

Artículo original

Prevalencia de patología dual en las redes asistenciales de atención a drogadependientes y de salud mental

Dr. Francisco Arias Horcajadas, Madrid, España. Pág. 4

Novedades seleccionadas

Comparação entre nilotinibe e dasatinibe no tratamento da leucemia mieloide crônica
Current Medical Research and Opinion Pág. 6

Uso da mirtazapina em pacientes com depressão associada ao câncer
Clinical Drug Investigation Pág. 7

Seguimento molecular a longo prazo na leucemia mieloide crônica
Current Medical Research and Opinion Pág. 8

Vantagens da pregabalina no tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade
Expert Opinion on Investigational Drugs Pág. 10

Bioequivalência e equivalência terapêuticas do uso de anticonvulsivantes
CNS Spectrums Pág. 12

Adesão terapêutica de pacientes tratados com nilotinibe ou dasatinibe
Current Medical Research and Opinion Pág. 16

Comparação dos efeitos da mirtazapina e da imipramina em pacientes com câncer e diversos sintomas somáticos
Supportive Care in Cancer Pág. 17

O tratamento adjuvante com risperidona é útil em pacientes com transtorno bipolar que apresentam mania mista
International Clinical Psychopharmacology Pág. 19

O escitalopram na melhora do sono das mulheres com fogachos na peri e pós menopausa
Menopause Pág. 20

Eventos recomendados. Pág. 22

Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 3, Número 3 - Junio 2015

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,
Ullrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

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

Pág. 6 - Carlos Ruiz, «La Pachamama», acrílico sobre papel, 2012; pág. 8 - Juan Edgardo Muñoz Molina, «Entre dos lunas», acuarela sobre papel, 2013;
pág. 10 - Carlos Solís, «Sueño enigmático», óleo sobre tela; pág. 12 - Luis Chinchilla Sagastume, «organico 7», óleo sobre tela, 2015;
pág. 17 - Nicolae Pedro Valera, «Sueños rotos», óleo sobre tela, 2011; pág. 18 - Carlos Ruiz, «La Pachamama», acrílico sobre papel, 2012 ;
pág. 21 - Ricardo Cruz Fuentes, «Reflejos», óleo sobre tela, 2011.

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

Prevalencia de patología dual en las redes asistenciales de atención a drogadependientes y de salud mental

Prevalence of dual pathology in assistance networks for drug-dependent and mental health patients

Francisco Arias Horcajadas

Médico, Servicio de Psiquiatría, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

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

El trabajo consta de dos partes*, un primer estudio piloto, retrospectivo, basado en los datos de la historia clínica de los pacientes, y una segunda parte, un estudio transversal, con una entrevista a los sujetos seleccionados de las dos redes.

En el estudio piloto se recogieron datos de 400 pacientes procedentes de centros de drogas (CAID y CAD: Centros de Atención a las Drogadependencias de la Comunidad de Madrid y del Ayuntamiento de Madrid, respectivamente, en adelante CD [Centros de Drogadependencias]), centros de salud mental (CSM) y servicios de psiquiatría de diversos hospitales de la Comunidad de Madrid. Se eligieron 40 investigadores interesados en el estudio y cada uno de ellos evaluó las últimas 20 historias clínicas abiertas en cada uno de los centros participantes, con una fecha establecida igual para todos los participantes y que era previa al inicio del estudio.

En la segunda fase del trabajo, los pacientes fueron seleccionados consecutivamente por sus propios terapeutas en los CD y en los CSM de la Comunidad de Madrid que participaron. A todos estos centros se les propuso la posibilidad de participar con un investigador y entre 10 y 20 pacientes por centro. Por lo tanto, no había una selección aleatoria de los centros ni de los participantes.

Fueron incluidos pacientes que acudieran a esos centros para una primera valoración o estuvieran en seguimiento en dichos centros y fueran mayores de 18 años. Participaron 81 entrevistadores (psiquiatras, psicólogos o médicos generalistas con amplia experiencia en adicciones) de 64 CD de la Comunidad de Madrid y de 17 CSM. Todos los entrevistadores (personal del propio centro) recibieron entrenamiento en la administración de los instrumentos utilizados en el estudio. Los participantes firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Ética del Hospital Gregorio Marañón, de Madrid. El porcentaje de participación fue

del 87.2%. Se incluyeron 837 pacientes: 208 (24.9%) procedían de CSM y 629 (75.1%) de CD.

Para el estudio piloto se elaboró un cuaderno de recogida de datos para la obtención de la información a partir de los datos de la historia clínica, fundamentalmente el juicio clínico. Para la segunda fase se reelaboró dicho cuaderno considerando las aportaciones recogidas en el estudio piloto sobre las variables más informativas y de mayor interés clínico en el momento del análisis. Para establecer la presencia de trastornos mentales (TM) se utilizó la entrevista estructurada *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI), que permite diagnósticos según los criterios DSM-IV y CIE-10 (versión 5.0, Fernando, Bobes, Gibert, Soto y Soto, 2000). Es una entrevista que permite explorar los principales trastornos psiquiátricos del eje I, actuales y a lo largo de la vida. Para aquellos TM que dicho instrumento no valora a lo largo de la vida, éstos se exploraron por medio de la entrevista clínica.

Para establecer el diagnóstico de los trastornos de personalidad (TP) se utilizó la escala *Personality Disorder Questionnaire* (PDQ4+) (adaptación española de Calvo, Caseras, Gutiérrez y Torrubia). Este instrumento combina la rapidez y comodidad de uso de un cuestionario autoadministrado con el control del efecto de la sintomatología de estado de una entrevista. Dicho instrumento consta de una parte autoinformada y una parte heteroadministrada (la escala de significación clínica) que permite confirmar o no los resultados del autoinforme.

De los 400 pacientes incluidos en el estudio piloto, 139 procedían de CSM y 261 de los CD. Se detectó un 34% de prevalencia de patología dual (PD), mayor en la red de atención al drogadependiente (36.8%) que en la de salud mental (28.8%). Los trastornos por uso de sustancias (TUS) más frecuentes asociados con la presencia de PD fueron alcohol y cocaína. Los TM más frecuentes fueron los trastornos del estado de ánimo. La dependencia de cocaína y de alcohol se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de PD ($p < 0.001$), pero no la dependencia de opioides. Respecto de los diagnósticos de TM, la presencia de trastornos del estado de ánimo, TP y esquizofrenia se vincularon con la presencia de PD ($p < 0.001$ para los dos primeros y $p = 0.04$ para el tercero). Al analizar los subgrupos por tipo de droga principal de consumo, la dependencia de alcohol se asoció de forma significativa con el diagnóstico de trastornos del estado de ánimo, mientras que la dependencia de cocaína lo hizo con los TP ($p < 0.01$ para ambos).

Respecto de la segunda fase del estudio, del total de 837 pacientes evaluados, se consideró que 517 (61.8%) tenían PD (diagnóstico actual de un TM distinto del uso de sustancias o un TP y un diagnóstico de TUS); de éstos, 442 procedían de los CD (70.3% de prevalencia de PD en CD) y 75 procedían de CSM (36.1% de prevalencia de PD en la red de salud mental). El grupo de pacientes duales se comparó con el grupo de sujetos con diagnóstico de TUS no duales ($n = 194$, 23.2% de la muestra) y con el grupo de pacientes con diagnóstico de TM no dual ($n = 126$, 15.1% de la muestra).

Los sujetos duales presentaban menor porcentaje de varones y peor situación laboral que aquellos con TUS no duales. Se registraron diferencias significativas en todas las variables analizadas entre el grupo de duales y aquellos con TM no duales. Los pacientes duales, respecto de los pacientes con TM, eran más jóvenes, con mayor predominio de varones, vivían con su familia de origen, tenían peor nivel educativo y peor situación laboral y mayor prevalencia de hepatitis B o C e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los pacientes duales no tuvieron una mayor prevalencia de trastorno por uso de alcohol actual respecto de los adictos no duales, aunque si se considera el diagnóstico de trastorno por uso de alcohol a lo largo de la vida, la diferencia se hace estadísticamente significativa (396 de los duales, 76.6%, frente a 132 de los adictos no duales, 68.0%; $p = 0.02$). No hubo diferencias en la frecuencia de otros TUS. Los pacientes duales presentaban mayor gravedad del TUS de alcohol y de marihuana, con mayor presencia de sujetos con diagnóstico de dependencia de estas sustancias que de abuso. No hubo diferencias en la edad referida de inicio de las distintas sustancias entre ambos grupos.

Los pacientes duales tuvieron mayor número de diagnósticos en el eje I y en el eje II. Los TM más asociados con el diagnóstico dual fueron el trastorno bipolar y distintos trastornos de ansiedad. Los sujetos duales tuvieron mayor prevalencia de TP y fueron estadísticamente más frecuentes los diagnósticos de diversos TP: paranoide, esquizoide, antisocial y límite que en los pacientes con TM no duales. Además, los pacientes duales tuvieron mayor riesgo de suicidio valorado por la MINI y éste tendió a ser de mayor gravedad que los sujetos con TM no dual.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

*** Nota de la redacción:** El autor hace referencia al trabajo publicado en **Actas Españolas de Psiquiatría** 41(2):122-129, Mar 2013. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Cómo citar este artículo

Arias Horcajadas F. Prevalencia de patología dual en las redes asistenciales de atención a drogadependientes y de salud mental. *Claves Farmacología Clínica* 3(3):4-5, Jun 2015.

How to cite this article

Arias Horcajadas F. Prevalence of dual pathology in assistance networks for drug-dependent and mental health patients. *Claves Farmacología Clínica* 3(3): 4-5, Jun 2015.

Autoevaluación del artículo

La patología dual es muy prevalente en pacientes adictos en tratamiento, más en la red de drogas que en la de salud mental. Un alto porcentaje de éstos no está diagnosticado.

¿Cuál de estas afirmaciones acerca de los pacientes adictos con patología dual es correcta?

A, Se describe alta prevalencia de trastorno bipolar; B, Se describe elevada prevalencia de trastornos de ansiedad; C, Estos pacientes se caracterizan por alta prevalencia de trastornos de la personalidad; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/138226

Bibliografía

1. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatr* 59(Suppl 20):22-33, 1998.
2. Calvo N, Caseras X, Gutierrez F, Torrubia R. Spanish version of the personality diagnostic questionnaire-4+ (PDQ-4+). *Actas Esp Psiquiatr* 30:7-13, 2002.
3. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). *Concordance Actas Esp Psiquiatr* 41(2):122-9, 2013.
4. Abuso o dependencia al cannabis y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre prevalencia de patología dual Francisco Arias, et al. and causes for concordance with the CIDI. *Eur Psychiatry*. 13:26-34, 1998.

5. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora LI, Sheehan K, et al. The MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI) A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 12:224-31, 1997.
6. Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, et al. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 61:1026-32, 2004.
7. Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, et al. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br J Psychiatr*. 190:515-20, 2007.
8. Schimmelmann BG, Conus P, Cotton SM, Kupferschmid S, Karow A, Schultze-Lutter F, et al. Cannabis use disorder and age at onset of psychosis - A study in first-episode patients. *Schizophr Res*;129:52-6, 2011.

9. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 125:45-53, 2012.
10. Van Laar M, van Dorsselaer S, Monshouwer K, de Graaf R. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*. 102:1251-60, 2007.
11. Zvolensky MJ, Lewinsohn P, Bernstein A, Schmidt NB, Buckner JD, Seeley J, et al. Prospective associations between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *J Psychiatr Res*. 42:1017-23, 2008.
12. Agrawal A, Nurnberger JI Jr, Lynskey MT; Bipolar Genome Study. Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 185:459-61, 2011.

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

Potenciales beneficios na mirtazapina em pacientes idosos com baixo peso

Consultant Pharmacist 27(12): 868-870, Dez 2012



Queens, EE.UU.

Com o envelhecimento, são observadas alterações significativas na composição corporal, no funcionamento dos órgãos e na fisiopatologia em geral. As alterações de peso acometem especialmente a saúde geral dos idosos em razão do aumento da distribuição de massa gorda e da redução da massa muscular. As necessidades calóricas também diminuem com a idade, numa taxa aproximada de 2% a 5% a cada década de vida. O índice de massa corpórea (IMC) entre 20 kg/m² e 25 kg/m² é considerado normal; entre 25 kg/m² e 30 kg/m² configura-se como sobrepeso; e maior que 30 kg/m², como obesidade, embora em indivíduos idosos se estabeleçam como normais valores entre 22 kg/m² e 27 kg/m², já que o IMC menor que 22 kg/m² ou 23 kg/m² associa-se ao maior risco de mortalidade.

A mirtazapina é um antidepressivo que aumenta a atividade noradrenérgica e serotoninérgica no sistema nervoso central, com antagonismo dos receptores 5-HT₂, 5-HT₃ e H₁, da atividade adrenérgica alfa-1 periférica moderada e antagonismo muscarínico. A mirtazapina foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA; EE.UU.) para o tratamento do transtorno depressivo maior e também demonstra aumentar o apetite e o peso corporal em comparação com o placebo e com outros antidepressivos. Esse efeito sobre o apetite e o peso corporal pode ser potencialmente benéfico em indivíduos com baixo peso, como os desnutridos.

Com esse objetivo, a mirtazapina é cada vez mais utilizada. Em 2001, uma publicação do registro especializado do grupo de revisão da Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis identificou e avaliou diversos estudos controlados e randomizados que compararam a mirtazapina com outros antidepressivos. Em onze deles foi observada uma associação entre a mirtazapina e o ganho de peso ou o aumento do apetite em maior magnitude em comparação aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Entretanto, nenhum desses estudos avaliou exclusivamente indivíduos idosos. O objetivo do presente estudo é avaliar e comparar os resultados do uso de antidepressivos em indivíduos idosos com baixo peso internados em um hospital universitário de grande porte, por um período de seis meses.

Foram revisados os prontuários eletrônicos dos pacientes com 60 anos ou mais e baixo peso (IMC < 22 kg/m²) internados na unidade de geriatria e medicados com um

antidepressivo durante a internação hospitalar. Os dados coletados incluíram idade, peso, altura, antidepressivo prescrito e indicação para a estimulação do apetite ou para o ganho de peso. Foram identificados e avaliados 46 prontuários. Os antidepressivos indicados foram mirtazapina, amitriptilina e duloxetina para indivíduos com baixo peso, com IMC médio de 21,4 kg/m², 20,7 kg/m² e 20,5 kg/m², respectivamente. A idade média dos indivíduos tratados com mirtazapina foi de 82 anos; aqueles tratados com amitriptilina tinham em média 68 anos; e os que receberam duloxetina, 65 anos. Aproximadamente 70% dos pacientes (n = 32) considerados como de baixo peso receberam mirtazapina, 15% (n = 7) dos tratados receberam amitriptilina e os 15% (n = 7) restantes, duloxetina. Em quatro casos, a indicação para o uso do antidepressivo foi o estímulo do apetite ou o ganho de peso, além do tratamento dos sintomas depressivos subjacentes. Esses pacientes receberam mirtazapina, o que indica que os profissionais preferiram adotar esse fármaco para os idosos com IMC baixo devido aos potenciais benefícios de ganho de peso e estímulo do apetite.

Foi utilizado o teste de qui-quadrado para determinar a existência de diferenças significativas entre a frequência observada e a esperada do uso da mirtazapina nos idosos com baixo peso, em comparação com os outros antidepressivos.

Observou-se que os indivíduos com baixo peso apresentaram maior probabilidade de receber mirtazapina, em comparação com os outros antidepressivos, e a diferença foi estatisticamente significativa em relação à amitriptilina (p < 0,0001) e à duloxetina (p < 0,0001).

O achado de que os pacientes idosos com baixo peso apresentam maior probabilidade de receber mirtazapina, em comparação com outros antidepressivos, levou à realização de uma revisão sistemática da literatura para avaliar o uso dessa substância para o estímulo do apetite e o ganho de peso. Na instituição, foi também realizado um treinamento educacional dos profissionais de saúde para analisarem o tratamento da perda de peso e da falta de apetite em idosos, assim como para avaliar os potenciais riscos e benefícios da terapia antidepressiva nesse grupo de pacientes. No entanto, foi enfatizada a falta de dados conclusivos que descrevem o uso da mirtazapina para o estímulo do apetite e o ganho de peso em idosos. Diversos estudos clínicos compararam a eficácia e a segurança da mirtazapina com as de outros antidepressivos. Embora muitos desses estudos tenham demonstrado o maior aumento do apetite e do peso entre os indivíduos tratados com mirtazapina, são necessários estudos controlados e randomizados com número mais expressivo de pacientes para comparar adequadamente esses efeitos. Com esse objetivo, é importante determinar os potenciais risco e benefícios associados a qualquer terapia antidepressiva.

Concluindo, a mirtazapina é um antidepressivo associado ao aumento do apetite e do peso corporal, e seu uso é cada vez maior em virtude dos potenciais benefícios na população de indivíduos com baixo peso.

Nesse sentido, o presente estudo, realizado em um hospital universitário de grande porte, demonstrou que os pacientes idosos com baixo peso apresentaram maior probabilidade de receber mirtazapina, em comparação com outros antidepressivos, como a amitriptilina e a duloxetina.

Comentario

O peso corporal do idoso é uma questão que apresenta controvérsias. O consenso habitual de que o índice de massa corpórea (IMC), que indica sobrepeso e obesidade, estaria associado a piores desfechos clínicos e maior morbi-mortalidade foi questionado por evidências recentes, em que indivíduos com sobrepeso poderiam ter uma sobrevida igual ou até maior que pessoas com peso normal, fato descrito como o paradoxo da obesidade (Wu e cols., 2014).

Este paradoxo decorre da observação que pessoas com IMC menor que 20 poderiam ter uma taxa de mortalidade aumentada. O baixo IMC também foi confirmado como um importante fator de risco de mortalidade em idoso, em um estudo de metanálise que mostrou que a faixa de IMC de menor mortalidade portadas as causas em idosos acima de 65 anos estava entre 23 e 32, sendo que IMC abaixo de 23 estaria associado com maior mortalidade. As explicações para esta tendência de maior mortalidade associada ao baixo peso não são claras, podendo incluir indivíduos com doenças terminais, desnutrição e depressão.

A questão do baixo peso no idoso não tem uma solução clínica bem estudada, por ser uma preocupação clínica emergente e recente. A imensa maioria dos estudos que tentam buscar soluções clínicas para o baixo peso envolve a questão do tratamento da caquexia, principalmente relacionada como câncer terminal. Diversas abordagens vêm sendo estudadas, de eficácia até o momento questionáveis, com evidências para derivados de progesterona, agonistas de grelina, antagonistas do receptor de melanocortina, androgênios e talidomida, dentre outros. Todas estas propostas tiveram estudos preliminares pré-clínicos e pequenos estudos de fase II e fase III com resultados mistos; portanto, ainda não existem tratamentos bem estabelecidos para caquexia, sendo provável que sejam necessárias várias abordagens simultâneas em focos fisiológicos diferentes, o que ainda não está bem definido (Argilés e cols., 2013).

Quando o baixo peso ocorre em pacientes com sintomas depressivos associados, os antidepressivos que possuem um perfil de aumento de peso como efeito colateral sempre são opções lembradas, como mostra o artigo de Avena-Woods e Hilas (2012) apresentado nesta resenha. Neste artigo, o antidepressivo mais lembrado é a mirtazapina, e as principais justificativas poderiam ser devido a várias características bem específicas da mesma: tem um forte potencial de aumento de peso, sem criar desequilíbrios metabólicos graves como os associados aos antipsicóticos atípicos; possui baixo risco de interação medicamentosa; possui efeito anti-emético e anti-nauseante importante; e tem efeito antidepressivo rápido e consistente (Alam e cols., 2013). Evidência recente em um estudo pré-clínico com ratos em um modelo de caquexia associada ao câncer de pâncreas mostrou aumento de peso discreto porém significativo em relação ao placebo (Jiang e cols., 2012); e um ensaio clínico aberto de fase II em pacientes cancerosos terminais com caquexia, mostraram um efeito positivo sobre o peso em 24% dos pacientes e em qualidade de vida em 6% dos pacientes, mostrando um potencial terapêutico relevante em pacientes com perda de peso grave associado ao câncer (Riechelmann e cols., 2010). Entretanto, consoante com o artigo de Avena-Woods e Hilas (2012), estas evidências para a mirtazapina são preliminares, assim como as outras opções existentes para o tratamento da caquexia, e a abordagem dos idosos com baixo peso que não tenham características oncológicas ainda precisa ser melhor definida, uma vez que não foram encontrados estudos direcionados a esta população. De qualquer forma, a mirtazapina, pelas evidências até o momento, é

um candidato natural para estudos que definam tratamentos para o baixo peso em idosos.

Prof. Dr. Teng Chei Tung

Professor Colaborador Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Médico supervisor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Coordenador do Serviço de Pronto Socorro e Interconsultas do IPq-HCFMUSP (Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP). Doutorando em Psiquiatria – FMUSP. Membro da Comissão Científica da ABRATA - Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtorno Afetivo. Diretor Clínico da CLIAD - Clínica de Ansiedade e Depressão

Referências Bibliográficas

- Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *PrimCare Companion CNS Disord* 2013; 15(5): PCC.13r01525. doi:10.4088/PCC.13r01525
- Argilés JM, López-Soriano FJ, Busquets S. Mechanisms and treatment of cancer cachexia. *NutrMetabCardiovascDis*. 2013 Dec;23 Suppl 1:S19-24. doi: 10.1016/j.numecd.2012.04.011.
- Avena-Woods C, Hilas O. Antidepressant use in underweight older adults. *ConsultPharm*. 2012 Dec;27(12):868-70. doi: 10.4140/TCP.n.2012.868.
- Jiang SM1, Wu JH, Jia L. Intervention of mirtazapine on gemcitabine-induced mild cachexia in nude mice with pancreatic carcinoma xenografts. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 14;18(22):2867-71. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2867.
- Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010 Mar;27(2):106-10. doi: 10.1177/1049909109345685. Epub 2009 Sep 23.
- Wu CY, Chou YC, Huang N, Chou YJ, Hu HY, Li CP. Association of body mass index with all-cause and cardiovascular disease mortality in the elderly. *PLoS One*. 2014 Jul 11;9(7):e102589. doi: 10.1371/journal.

Uso da mirtazapina em pacientes com depressão associada ao câncer

Clinical Drug Investigation 28(2):113-120, 2008

Izmir, Turquia

A associação entre câncer e transtornos psiquiátricos é comum. Entre estes transtornos está a depressão, cuja prevalência é de até 58% nos pacientes encaminhados para atendimento psiquiátrico. Esta prevalência é variável e é influenciada por fatores clínicos e metodológicos. A ocorrência de depressão pode ser uma resposta psicológica esperada diante do diagnóstico de câncer ou do estado clínico geral e ao tratamento oncológico. No caso da depressão, a escolha do tratamento farmacológico depende da natureza dos sintomas, das comorbidades e da eficácia e perfil de tolerância dos antidepressivos disponíveis.

A mirtazapina é um antidepressivo com boa eficácia e perfil de segurança adequado para pacientes gestantes ou que estejam amamentando. Ela pode ser associada a outros antidepressivos e antipsicóticos. Em comparação com os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), o perfil de efeitos adversos sexuais da mirtazapina é mais bem tolerado. Logo após a administração da mirtazapina em pacientes depressivos, observa-se diminuição dos níveis de cortisol e adrenocorticotrofina, decorrentes do bloqueio dos receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e histaminérgicos H₁.

A mirtazapina tem efeito ansiolítico e antiemético. Além disso, o bloqueio H₁ se associa com aumento do apetite. Outros efeitos derivados do perfil de ligação aos receptores da mirtazapina são a melhora do sono e a diminuição da dor, efeitos benéficos em pacientes com câncer, principalmente se em radioterapia ou quimioterapia.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia, tolerância e segurança da administração de mirtazapina em pacientes com câncer e depressão.

Foram incluídos pacientes oncológicos com diagnóstico de depressão maior de acordo com a Escala de Depressão de Hamilton (HAMD-17). Todos os pacientes deveriam apresentar insônia e redução do apetite. Foram excluídos

os pacientes com antecedentes psiquiátricos. O estudo foi naturalístico e aberto, com a duração de 24 semanas. Inicialmente, foram administrados mirtazapina 15 mg/dia no período vespertino. Na ausência de resposta e de efeitos adversos, a dose era aumentada, em 4 semanas, até 30 mg/dia. Os pacientes foram avaliados periodicamente por psiquiatras até o final do tratamento. Durante as 12 primeiras semanas os pacientes foram avaliados semanalmente, do ponto de vista clínico e laboratorial, quanto à segurança do tratamento, já que a maioria dos pacientes estava recebendo quimioterapia ou radioterapia. Após, a avaliação foi mensal. A tolerância ao tratamento foi avaliada conforme os eventos adversos relatados pelos pacientes.

A eficácia clínica foi avaliada pela escala HAMD e anamnese. A resposta ao tratamento foi definida como redução maior ou igual a 50% na pontuação da HAMD. Remissão foi considerada na presença de pontuação menor que 8 e na ausência de sintomas depressivos significativos durante um período mínimo de dois meses. O principal desfecho avaliado foi a alteração média na pontuação da HAMD correspondente à ansiedade e à insônia.

Foram incluídos 19 pacientes, com idade de 55.47 ± 11.04 anos. A dose média de mirtazapina durante o período de tratamento foi de 20.13 ± 7.93 mg/dia. Todos os pacientes apresentaram redução de 50% ou maior na pontuação HAMD. A diminuição dos sintomas depressivos foi observada desde o início até o final do primeiro mês de tratamento, e se manteve durante todo o estudo. A pontuação média da HAMD reduziu significativamente após um mês de tratamento ($p < 0.001$).

A mirtazapina foi bem tolerada e não houve necessidade de suspensão do tratamento em nenhum caso. Apenas 5 pacientes relataram efeitos adversos, geralmente leve a moderado. O mais frequente foi tremores das mãos, seguido de fadiga, ganho de peso e síndrome das pernas inquietas. Houve apenas um caso de intolerância com a administração de dose maior que 7.5 mg/dia, com a ocorrência de fadiga importante. Não foram observadas alterações significativas dos parâmetros laboratoriais com o tratamento.

Conforme os resultados do presente estudo, a mirtazapina foi eficaz e bem tolerada em pacientes com depressão associada a câncer avançado. A administração de doses maiores ou iguais a 15 mg/dia se associou a melhora dos sintomas psicológicos e físicos, que se manteve ao longo do tempo. Os resultados coincidem com o estudo anterior sobre o uso da mirtazapina no tratamento de pacientes oncológicos com dor. O efeito da mirtazapina sobre a ansiedade e o sono está relacionado com o bloqueio dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃, o qual seria independente do efeito antidepressivo.

Perda de peso, distúrbios do sono e perda de apetite são sintomas frequentes em pacientes com depressão associada ao câncer. Ainda, deve-se considerar que os sintomas somáticos podem estar relacionados à presença de depressão ou à quimioterapia ou radioterapia. A insônia é o sintoma mais frequente nestes pacientes, seguida de ansiedade e perda do apetite. A propósito, o uso de mirtazapina 15 mg/dia se associou a maior efeito sedativo em comparação com o uso de doses maiores. Além disso, o uso de doses elevadas da mirtazapina pode causar perda do apetite. A mirtazapina ainda teve efeito favorável sobre a ansiedade, desde a semana 4 até o final do estudo.

A depressão está associada ao aumento da probabilidade de dor e náuseas, sintomas frequentes em pacientes com câncer, sendo que o efeito anti-histamínico da mirtazapina é útil na diminuição das náuseas e no aumento do apetite. Ao decidir o tratamento, deve-se considerar que a radioterapia e a quimioterapia podem causar ou

exacerbar os sintomas mencionados. Assim, a tolerância e a segurança do tratamento antidepressivo devem ser consideradas, especialmente nos pacientes com câncer. Embora os ISRS sejam os fármacos de primeira linha para o tratamento de depressão associada ao câncer, um dos efeitos adversos mais frequentes deles são as náuseas. Esse sintoma é especialmente grave em pacientes que recebem radioterapia ou quimioterapia. Assim, o uso de ISRS pode ser inadequado em alguns pacientes. É interessante destacar que a mirtazapina promoveu diminuição das náuseas, achado coincidente com estudos anteriores.

Entre as limitações do presente estudo, os autores destacam a ausência de um grupo controle e a inclusão de poucos pacientes.

A mirtazapina é um fármaco eficaz, seguro e bem tolerado em pacientes oncológicos com depressão. A mirtazapina pode ser considerada em pacientes com insônia, anorexia e ansiedade. As vantagens do uso da mirtazapina em pacientes com depressão associada ao câncer estão relacionadas ao seu efeito analgésico e antiemético e seu bom perfil de tolerância. São necessários estudos adicionais para conclusões definitivas.

+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/95871

Recomendações atualizadas para a abordagem dos pacientes com transtorno afetivo bipolar

Bipolar Disord (11):225–255, 2009



Vancouver, Canadá

A Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) elaborou recomendações para o tratamento de pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB) em 2005, com posterior atualização em 2007. Em uma tarefa conjunta, a CANMAT e a International Society for Bipolar Disorders (ISBD) incluíram novidades coerentes com os conteúdos vigentes até 2009 para a presente atualização.

A prevalência de TAB do tipo I, II e subclínico é de 1%, 1,1% e 2,4%, respectivamente. A maioria dos pacientes se caracteriza por comorbidades com outros transtornos do eixo I, especialmente transtornos de ansiedade. A gravidade clínica é maior nos indivíduos acometidos pelo TAB II, por apresentarem episódios depressivos, em comparação como que é observado no caso de TAB I.

Supõe-se que os critérios de diagnóstico atuais de TAB devam ser modificados. Por isso, propõe-se que, para o diagnóstico de depressão bipolar I, os sintomas depressivos atípicos e os transtornos psicomotores deveriam ser incluídos, entre outros. Além disso, o ciclorápido não deveria ser aplicado no caso de TAB não especificado. Destaca-se que a frequência de diagnóstico poderia aumentar se fossem considerados a hipomania subclínica

e os transtornos do espectro bipolar. O diagnóstico é, geralmente, inadequado, dado que a doença pode ser confundida com a depressão maior; para alguns pacientes podem ser necessárias várias consultas até a confirmação do quadro.

As intervenções psicossociais (psicoeducação grupal, psicoterapia interpessoal, terapia cognitivo-comportamental) são benéficas para os pacientes que recebem tratamento farmacológico, uma vez que estão associadas à redução do risco de recaídas, das flutuações de humor e da necessidade de medicação, entre outras vantagens. Não obstante, existem advertências tanto em relação à escassez de profissionais treinados quanto à incerteza acerca da utilidade dessas intervenções em pacientes em estado grave. Uma vez que não são reconhecidas diferenças significativas entre as intervenções psicossociais em termos de eficácia, o médico poderia ser encarregado de aplicar estratégias de psicoeducação, as quais seriam simples e úteis.

A administração de aripiprazol por via intramuscular é uma estratégia em destaque para o tratamento de indivíduos com agitação aguda, com utilidade comparável à reportada para o lorazepam. A olanzapina por via intramuscular também seria útil em pacientes com agitação grave.

As estratégias farmacológicas gerais para o tratamento de episódios maníacos não foram modificadas. Como terapias complementares ao aripiprazol, podem-se recomendar a asenapina (isolada ou em associação com lítio ou divalproato) e a monoterapia com paliperidona. A eficácia de antipsicóticos, lítio e divalproato foi confirmada, bem como a utilidade de produtos como a carbamazepina, o haloperidol, o aripiprazol, a olanzapina e a risperidona, entre outros. Nesse sentido, os antipsicóticos atípicos parecem ser tão eficazes quanto o lítio e o divalproato. A monoterapia com olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona ou aripiprazol pode ser considerada de primeira linha.

A olanzapina seria mais eficaz do que o lítio, embora seu perfil de eventos adversos seja desfavorável.

Vale ressaltar que a quetiapina é eficaz quando usada isoladamente ou em associação com lítio ou divalproato e produz índices de remissão elevados em comparação com estes últimos. A eficácia da quetiapina é, pelo menos, semelhante à reportada para o lítio e o haloperidol. Esse fármaco se caracteriza pela tolerabilidade adequada e parece ser útil independentemente da gravidade da doença.

A paliperidona e a asenapina são agentes de segunda linha, enquanto o haloperidol, o tamoxifeno e a oxcarbazepina podem ser citados como produtos de terceira opção.

A psicoterapia intensiva é útil no caso de depressão bipolar, uma vez que, comparada à psicoeducação breve, aumentou as taxas de recuperação. Em geral, as recomendações farmacológicas de primeira linha para o caso de depressão aguda não se modificaram em relação às diretrizes anteriores, embora a utilidade da monoterapia com quetiapina nesses indivíduos tenha sido destacada. As opções de segunda linha compreendem o divalproato e o complemento com modafinila. Não se recomenda a monoterapia com aripiprazol.

Para o início ou a otimização do tratamento desses pacientes, recomenda-se a administração da monoterapia com quetiapina, bem como o uso de lítio, lamotrigina, divalproato, inibidores seletivos da recombinação de serotonina (ISRS), olanzapina ou bupropiona. A lamotrigina é útil, mas pode causar problemas dermatológicos graves. A adição de um antidepressivo ao tratamento com estabilizadores do estado de ânimo não pareceu aumentar a eficácia da estratégia devido ao aumento do nível de mania. Os agentes de terceira

linha incluem tranilcipromina e N-acetilcisteína. A adesão ao tratamento é maior em indivíduos com níveis de escolaridade superiores e com tratamento eficaz que não cause aumento de peso ou comprometimento cognitivo. Os fatores preditivos da recorrência da depressão compreendem os sintomas residuais e o antecedente de ciclo rápido de três ou mais episódios afetivos.

As intervenções psicossociais são úteis para aumentar o reconhecimento precoce dos sintomas por parte do paciente. A terapia cognitivo-comportamental e a psicoeducação são recursos complementares úteis, embora as informações disponíveis sejam heterogêneas.

É possível que os agentes que se mostraram eficazes durante a fase aguda também o sejam durante a terapia de manutenção. Portanto, a mudança de medicamento não é recomendável. Entre os agentes de primeira linha para a terapia de manutenção, destaca-se a quetiapina, o aripiprazol, a risperidona e a ziprasidona, além de lítio, lamotrigina, divalproato e olanzapina. A quetiapina é eficaz tanto como monoterapia quanto em associação com lítio ou divalproato; a associação com esses fármacos parece reduzir o risco de recorrências, se comparada com a monoterapia de estabilização, mas poderia estar relacionada a eventos metabólicos adversos.

De qualquer maneira, não se recomenda a interrupção do tratamento com lítio, uma vez que ele é útil para a manutenção. Além disso, sugere-se o uso de divalproato. Supõe-se também que as formulações orais ou injetáveis de risperidona sejam uma opção de primeira linha para o tratamento de manutenção dos pacientes com transtorno afetivo bipolar.

O aripiprazol e a ziprasidona também são agentes recomendados para a terapia dos episódios maníacos. A oxcarbazepina, em contrapartida, é considerada um medicamento de terceira linha.

As mulheres grávidas que apresentam episódios agudos poderiam receber ISRS, uma vez que os riscos de teratogenicidade relacionados à sua administração são baixos. A exposição pré-natal pode estar associada à síndrome de abstinência e à hipertensão pulmonar neonatal. As informações acerca dos efeitos dos antipsicóticos atípicos sobre o peso do recém-nascido não são homogêneas. Quanto à terapia de manutenção durante a gestação, supõe-se que a interrupção do tratamento com lítio, divalproato ou lamotrigina aumente o risco de recorrências. Portanto, destaca-se a importância de considerar esse ator no planejamento do tratamento de uma mulher grávida com transtorno afetivo bipolar. Foi sugerida a possível associação entre a terapia com lamotrigina e o risco de lábio leporino e fenda palatina.

Reconhece-se que o puerpério é uma etapa de suscetibilidade ao aparecimento de sintomas de bipolaridade, especialmente hipomania. Recomenda-se precaução ao administrar antidepressivos devido ao risco elevado de psicose, mania e ciclo rápido. Tanto a quetiapina quanto os antidepressivos, a carbamazepina e o valproato parecem relativamente seguros durante a lactação. De qualquer maneira, a fluoxetina e o citalopram não são recomendados devido à possibilidade de efeitos adversos no bebê.

Por outro lado, as intervenções psicossociais, especialmente aquelas que envolvem a família, podem ser de utilidade para o tratamento de crianças e adolescentes com transtorno afetivo bipolar. Entre os medicamentos eficazes nesta população, incluem-se a quetiapina e



outros produtos (lítio, divalproato, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol).

As informações sobre o tratamento farmacológico dos pacientes com transtorno afetivo bipolar são limitadas. Em caso de mania aguda, o aripiprazol, o levetiracetam ou o donepezil podem ser úteis. Recomenda-se precaução ao administrar antidepressivos, pelo risco de esses pacientes se tornarem maníacos, enquanto o lítio pode ser adequado para a terapia de manutenção.

A idade média de início de TAB II é estimada em 20,3 anos. A comorbidade com outros transtornos do eixo I é frequente, especialmente transtornos de ansiedade. Tanto a gravidade clínica quanto o comprometimento do funcionamento e da qualidade de vida dos pacientes com TAB II são maiores, quando comparados com os descritos nos indivíduos com o TAB I da doença. Nestas diretrizes, propõe-se a modificação dos critérios de diagnóstico dos TAB II para reduzir a duração dos sintomas maníacos, o que é necessário para diagnosticar a hipomania.

A maioria dos indivíduos com TAB II que apresentam depressão recebe tratamento inadequado. Para esses pacientes, pode-se recomendar a monoterapia com quetiapina como opção de primeira linha. Outras opções úteis são ziprasidona, lítio, lamotrigina e divalproato. Não foi definida a relação entre os riscos e os benefícios da terapia com antidepressivos nesses pacientes. Os agentes considerados para a terapia de manutenção nesses casos incluem a lamotrigina e o lítio.


Os pacientes com transtorno afetivo bipolar apresentam risco elevado de doença cardiovascular, o qual pode ser acentuado com a administração de antipsicóticos atípicos. É recomendável realizar controles clínicos e laboratoriais antes de iniciar o tratamento farmacológico. Não é possível adiar o tratamento até que haja resultados; o controle deve ser realizado quanto antes. Recomenda-se avaliar o peso corporal e o aparecimento de eventos adversos.

O abandono do tratamento agudo com carbamazepina, aripiprazol ou lítio é mais frequente em comparação com o observado com a administração de placebo. Além disso, a risperidona e o aripiprazol podem causar extra piramidalismo. A terapia de manutenção com lítio está associada à maior frequência de abandono em comparação com a que ocorre com divalproato ou lamotrigina. Todos os antipsicóticos atípicos causam sonolência.

O aumento de peso é mais acentuado com a administração de olanzapina em associação com divalproato e agentes atípicos em geral, em comparação com o observado com o uso de antipsicóticos típicos. Nesses casos, a aplicação de um programa de controle de peso pode ser útil. O risco de síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e dislipidemia também parece mais elevado com a administração de antipsicóticos. Além disso, os efeitos adversos neurológicos (acatisia, extra piramidalismo) foram observados principalmente com a administração de haloperidol, embora também tenha sido verificado o aumento do risco de sintomas extrapiramidais com o uso de antipsicóticos atípicos.

A lamotrigina causa reações dermatológicas, que aumentam com o uso concomitante de divalproato ou aripiprazol. A carbamazepina e o modafinila também podem causar efeitos adversos dermatológicos graves.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/122043

 + Información adicional en www.siicsalud.com: conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Vantagens da pregabalina no tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade

Expert Opinion on Investigational Drugs 12(4):663-672, 2003



Detroit, EE.UU.

Os transtornos de ansiedade são os mais prevalentes entre as doenças psiquiátricas, especialmente a fobia social, a fobia simples, a agorafobia, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e o transtorno de pânico. Em geral, a evolução clínica é crônica e se associa a uma disfunção significativa do funcionamento do indivíduo e com diminuição da qualidade de vida. As comorbidades entre os diferentes transtornos de ansiedade ou entre os transtornos de ansiedade e os transtornos de humor são frequentes, embora nem sempre elas recebam tratamento apropriado. Os pacientes com transtornos de ansiedade apresentam risco de suicídio maior que a população em geral, porém, na presença de comorbidades, esse risco é ainda mais alto.

O tratamento dos pacientes com transtornos de ansiedade pode ser feito com a administração de antidepressivos. Na realidade, a maioria dos antidepressivos é útil em pacientes com transtornos de ansiedade. Uma vantagem dos antidepressivos é a ausência de potencial de abuso. Entretanto, demoram semanas para agir e podem causar efeitos adversos, como disfunção sexual e ganho ponderal. Outros fármacos utilizados no tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade são os benzodiazepínicos. Esses fármacos têm ação inicial rápida, porém seu uso traz risco de abuso e dependência e sua interrupção pode se associar a sintomas de abstinência e ansiedade rebote.

A pregabalina foi desenvolvida para o tratamento de pacientes com epilepsia. Esse fármaco é um potente ansiolítico, que pode ser útil no tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade. Essa revisão aborda as características farmacológicas e a utilidade clínica da pregabalina.

A pregabalina é um análogo estrutural do GABA que atravessa a barreira hematoencefálica e inibe a excitabilidade neuronal. Após sua administração por via oral, ela é rapidamente absorvida e atinge o pico plasmático em uma hora. A biodisponibilidade dessa substância é de aproximadamente 90% e ela não circula ligada a proteínas plasmáticas. Entre 92% e 99% da pregabalina é eliminada por via urinária. Sua vida média é de aproximadamente seis horas. Até o momento, não foram identificadas interações farmacológicas relevantes da pregabalina.

Embora o mecanismo de ação da pregabalina não seja totalmente compreendido, de modo aparente, ela atua no mesmo sítio de ligação que a gabapentina, com ampla distribuição pelo sistema nervoso central e periférico. Em estudos realizados em animais, foi demonstrado que a gabapentina se liga a subunidade alfa 2 delta dos canais de cálcio voltagem dependentes ao nível dos sinapsosomas

neocorticais. Da mesma forma, a pregabalina se une a esse local de ação com alta afinidade. Ela não age nos receptores benzodiazepínicos e aumenta a concentração neuronal de GABA. Entretanto, a pregabalina não modifica a recaptação neuronal de GABA nem aumenta o metabolismo desse neurotransmissor.

Nos sinaptossomas, também foi demonstrado que tanto a pregabalina como a gabapentina também diminuem a liberação de glutamato, o efeito facilitador da substância P sobre a liberação do glutamato e a liberação de norepinefrina.

De acordo com os resultados obtidos em estudos realizados com voluntários saudáveis, a pregabalina se associou a um nível significativamente menor de disfunção, quando foram avaliadas a capacidade de processamento da informação, a coordenação sensitivo-motora, a atenção e a falta de coordenação, em comparação com o alprazolam. Esses parâmetros foram semelhantes com a pregabalina e o placebo. Tanto a pregabalina como o alprazolam reduziram o período de indução do sono e melhoraram a sua continuidade. Além disso, a pregabalina não aumentou a latência, até o aparecimento do sono, de movimentos oculares rápidos (REM) e ampliou o sono de ondas lentas. Isso não ocorreu com a administração de alprazolam. A pregabalina aumentou também o nível de atividade, enquanto o alprazolam teve o efeito contrário.

Em um estudo sobre a segurança do tratamento com pregabalina em pacientes com TAG, foi observada eficácia significativa do fármaco em doses de 150 a 600 mg/dia. A eficácia da dose máxima da pregabalina foi comparável com a eficácia de lorazepam 6 mg/dia. Em outro estudo realizado em pacientes com TAG, observou-se que a administração de doses de 300, 450 e 600 mg/dia de pregabalina, três vezes ao dia, desde o início do tratamento, foi bem tolerada. Esse tratamento teve eficácia semelhante à do alprazolam 1,5 mg/dia. A melhora foi estatisticamente significativa com o uso de pregabalina ou alprazolam, em comparação ao uso de placebo, de acordo com a *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A). A pregabalina ainda promoveu a melhora da ansiedade somática. Os benefícios da pregabalina foram observados desde a primeira semana de tratamento, até que se completaram as quatro semanas do estudo.

Em pacientes com TAG, foi avaliada a eficácia do tratamento com pregabalina, administrada em duas doses diárias, apesar de sua meia-vida curta. Observou-se que o tratamento com duas doses diárias foi tão eficaz e bem tolerado quanto o tratamento com três doses diárias. Ambos os esquemas se associaram a uma diminuição significativa e semelhante da pontuação da escala HAM-A, em comparação com o placebo. Em outro estudo realizado em pacientes com TAG, comparou-se o tratamento com duas doses diárias de pregabalina com a administração de venlafaxina ou placebo. Os resultados indicaram ausência de diferenças significativas entre a pregabalina e a venlafaxina em termos de redução da pontuação da escala HAM-A. Porém, a eficácia da pregabalina foi expressiva desde a primeira semana de tratamento, enquanto a da venlafaxina foi observada após duas semanas de tratamento. A interrupção do tratamento pela ocorrência de efeitos adversos foi maior nos pacientes tratados com venlafaxina.

A administração de pregabalina em pacientes com TAG e a pontuação na *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) maior ou igual a 17 se associaram à melhora significativa do resultado desta escala com dose de 600 mg/dia. Isso não foi observado com a administração de 150 mg/dia de pregabalina. Em pacientes com fobia social generalizada, observou-se melhora significativa da pontuação da

Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) e da *Clinical Global Impression – Improvement* (CGI-I) com a administração de 600 mg/dia de pregabalina. Não foi observado o mesmo resultado com o uso de 150 mg/dia do fármaco. A ausência de comorbidades foi associada à resposta superior a pregabalina, em comparação com a presença de comorbidades.

Em estudos realizados em indivíduos saudáveis, foram observados casos esporádicos de aumento discreto dos níveis de enzimas hepáticas com a administração de pregabalina. Até o momento, não foram observadas interações farmacocinéticas da pregabalina, embora sejam necessários estudos em populações especiais para obter mais dados a esse respeito. A ocorrência de efeitos adversos com a administração desta substância é dose-dependente. Em geral, após seis semanas de tratamento, foi observada tolerância aos efeitos adversos. Assim, a interrupção do tratamento relacionada à ocorrência de efeitos adversos é baixa. Entre esses efeitos adversos associados ao uso da pregabalina mencionam-se a sonolência, ataxia, tontura e cefaleia. Esses quadros geralmente vão de leves a moderados e são transitórios.

De acordo com os resultados dos estudos clínicos avaliados, a pregabalina é superior ao placebo e possui eficácia semelhante ao lorazepam, alprazolam e venlafaxina no tratamento de pacientes com TAG. Embora a meia-vida da pregabalina seja breve, o tratamento foi eficaz com a administração do fármaco duas vezes ao dia. A pregabalina foi eficaz em pacientes com fobia social em doses de 600 mg/dia. A substância é segura e não se associa a interações farmacológicas significativas. Os efeitos adversos da pregabalina foram de leves a moderados, transitórios e dose-dependentes.

As vantagens da pregabalina como ansiolítico incluem seu rápido início de ação, em comparação com os antidepressivos, e sua atividade em diferentes locais, em comparação com os benzodiazepínicos. Essas características indicam que a pregabalina é uma opção potencialmente vantajosa em relação aos tratamentos disponíveis atualmente. A pregabalina seria mais segura que os benzodiazepínicos em pacientes que operam máquinas ou que conduzem veículos, considerando-se seus efeitos sobre a coordenação psicomotora e seu tempo de reação.

São necessários estudos adicionais sobre a eficácia da pregabalina em pacientes com outros transtornos de ansiedade, além do TAG. Os dados disponíveis indicam que a pregabalina é um potencial fármaco de primeira linha para o tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade. De todo modo, devem ser realizados estudos que permitam conhecer os resultados do tratamento com pregabalina a longo prazo e o risco de sintomas de abstinência com a interrupção da mesma.

A pregabalina é eficaz no tratamento de pacientes com transtornos de ansiedade. As vantagens desse fármaco, em comparação com os antidepressivos, incluem rápido início de ação e ausência de efeitos adversos sexuais. Em relação às vantagens da pregabalina sobre os benzodiazepínicos, destacam-se o baixo nível de sintomas de abstinência e o perfil mais favorável sobre o funcionamento psicomotor.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138964

Bibliografía

DIMOND KR, PANDE AC, LAMOREAUX L, PIERCE MW: Effect of gabapentin (neurotonin) on mood and well-being in patients with epilepsy. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* (1996) 20: 407-417.
FINK K, DOOLEY DJ, MEDER WP et al.: Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* (2002)

42: 229-236.

GEE NS, BROWN JP, DISSANAYAKE VUK, OFFORD J, THRULOW R, WOODRUFF GN: The novel anticonvulsant drug, gabapentin (neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel. *J. Biol. Chem.* (1996) 271(10): 5768-5776.

FIELD MJ, OLES RJ, LEWIS AS, MCCLEARY S, HUGHES J, SINGH I: Gabapentin (neurontin) and S (+)-3- isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br. J. Pharmacol.* (1997) 121: 1513-1522.

FIELD MJ, HOLLOWAY EF, MCCLEARY S, HUGHES J, SINGH I: Evaluation of gabapentin and S (+)-3- isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1997) 282: 1242-1246.

FIELD MJ, MCCLEARY S, HUGHES J, SINGH I: Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in therat. *Pain* (1999) 80: 391-398.

STEWART BH, KUGLER AR, THOMPSON PR, BOCKBRADER HN: A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm. Res.* (1993) 10: 276-281.

VOLLMER KO, ANHUT H, YHOMANN P, WAGNER F, JAHNCHEN D: Pharmacokinetic model and absolute bioavailability of the new anticonvulsant Gabapentin. *Adv. Epileptol.* (1989) 17: 209-211.

BACKONJA M, BEYDOUN A, EDWARDS KR: Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with epilepsy. *J. Am. Med. Assoc.* (1998) 280(21): 1831-1836.

ANDREWS N, LOOMIS S, BLAKE R, FERRIGAN L, SINGH L, MCKNIGHT AT: Effect of gabapentin-like compounds on development and maintenance of morphine-induced conditioned place preference. *Psychopharmacology* (2001) 157: 381-387.

MANEUF YP, HUGHES J, MCKNIGHT AT: Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K^+ -evoked release of $[3H]$ glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. *Pain* (2001) 93: 191-196.

ROSNER H, RUBIN L, KESTENBAUM A: Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin. J. Pain* (1996) 12: 56-58.

ROWBOTHAM M, HARDEN N, STACEY B et al.: Gabapentin for the treatment of post-herpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* (1998) 280: 1837-1842.

ROSENBERG JM, HARRELL C, RISTIC H, WERNER RA, DE ROSAYRO AM: The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin. J. Pain* (1997) 13: 251-255.

SIST TC, FILADORA VA II, MINER M, LERNA M: Experience with gabapentin for neuropathic pain in the head and neck: report of ten cases. *Reg. Anesth.* (1997) 22: 473-478.

MELICK GA, MELICK LB: Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* (1997) 78: 98-105.

PANDE AC, DAVIDSON JR, JEFFERSON JW et al.: Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* (1999) 19: 341-348.

SOLARO C, LUNARDI GL, CAPELLO E et al.: An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* (1998) 51(2): 609-611.

MUELLER ME, GRUENTHAL M, OLSON WL, OLSON WH: Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* (1997) 78: 521-524.

HOUTCHENS MK, RICHERT JR, SAMI A, ROSE JW: Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* (1997) 3: 250-253.

AVERBUCH-HELLER L, TUSA RJ, FUHRY L et al.: A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann. Neurol.* (1997) 41: 818-825.

ADLER CH: Treatment of restless leg syndrome with gabapentin. *Clin. Neuropharmacol.* (1997) 20: 148-151.

EVIDENTE VG, ADLER CH, CAVINESS JN, GWINN KA: Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. *Mov. Disord.* (1998) 13(5): 829-831.

MILLER RG, MOORE D, YOUNG LA et al.: Placebo-controlled trial of gabapentin in patients with myotrophic lateral sclerosis. *WALS Study Group. Western Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. Neurology* (1996) 47: 1383-1388.

HILL DR, SUAM-CHAUHAN N, WOODRUFF GN: Localization of $[3H]$ gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur. J. Pharmacol. (Mol. Pharmacol. Section)* (1993) 244: 303-309.

TAYLOR CP, VARTANIAN MG, YUEN P-W, BIGGE C, SUMANACHAUHAN N, HILL DR: Potent and stereospecific anticonvulsant activity of 3-isobutyl GABA relates to in vitro binding at a novel site labeled by tritiated gabapentin. *Epilepsy Res.* (1993) 14: 11-15.

SUMAN-CHAUHAN N, WEBDALE L, HILL DR, WOODRUFF GN: Characterization of $[3H]$ -gabapentin binding to a novel site in therat brain: homogenate binding studies. *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 244: 293-301.

FINK K, MEDER W, DOOLEY DJ, GOTHERT M: Inhibition of neuronal Ca^{2+} influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. *Br. J. Pharmacol.* (2000) 130: 900-906.

MEDER W, DOOLEY DJ: Modulation of K^+ -induced synaptic somal calcium by gabapentin. *Brain Res.* (2000) 875: 157-159.

DOOLEY DJ, MIESKE CA, BOROSKY SA: Inhibition of K^+ -evoked glutamate release from rat neocortical and hippocampal slices by gabapentin. *Neurosci. Lett.* (2000) 280: 107-110.

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

DOOLEY DJ, BARTOSZYK G, HARTENSTEIN J et al.: Preclinical pharmacology of gabapentin. Golden Jubilee Conference and Northern European Epilepsy Meeting, University of York, York, UK (Abstract 8).

HELMER CA, DOOLEY DJ: Differential effects of gabapentin and pregabalin on stimulation-evoked catecholamine release from rat brain slices. *DJ Soc. Neurosci. Abstr.* (1998) 24(1): 353.

NG GY, BERTRAND S, SULLIVAN R et al.: Gamma-aminobutyric acid type B receptors with a specific heterodimer composition and post-synaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin. *Mol. Pharmacol.* (2001) 59: 144-152.

HINDMARCH I, DAWSON J, STANLEY N: The effects of pregabalin (CI-1008), alprazolam, and placebo on cognitive and psychomotor function, cardiology, and aspects of sleep in healthy volunteers. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).

HINDMARCH I, DAWSON J, STANLEY N: Evaluation of cognitive and psychomotor profile of pregabalin compared to alprazolam in normal volunteers. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).

RICKELS K, POLLACK MH, LYDIARD RB et al.: Efficacy and safety of pregabalin and alprazolam in generalized anxiety disorder. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).

PENUCCA E: Global evaluation of Phase III trial, efficacy and safety of pregabalin as add-on treatment in patients with partial seizures. *New Anti-Epileptic Drugs – Fifth Eilat Conference, Eilat, Israel. IDb Meeting Report* (2000).

DEVINSKY O, CRAMER J: Safety and efficacy of new anti-epileptic drugs. *J. Neuro.* (2000) 55(11): 11-16.

POHL RB, ZIMBROFF DL, HARTFORD J et al.: Pregabalin: efficacy in generalized anxiety disorder using a BID regimen. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).

FAKHOURY TA et al.: Long term safety and efficacy of pregabalin. *Epilepsia* (1999) 40(Suppl. 7): 147 (Abstract).

KASPER S, BLAGDEN M, SEGHERS S et al.: A placebo-controlled study of pregabalin and venlafaxine treatment of GAD. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).

KESSLER RC, MCGONAGLE KA, ZHAO S et al.: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Results from the National Comorbidity Survey. Arch. Gen. Psychiatry* (1994) 51: 8-19.

SCHNEIER FR, JOHNSON J, HORNIG CD, LIEBOWITZ MR, WEISSMAN MM: Social phobia. Comorbidity and morbidity in an epidemiologic sample. *Arch. Gen. Psychiatry* (1992) 49: 282-288.

KESSLER RC, DUPONT RL, BERGLUND P, WITTCHEN HU: Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am. J. Psychiatry* (1999) 156: 1915-1923.

KHAN A, LEVENTHAL RM, KHAN S, BROWN WA: Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database. *J. Affect. Disord.* (2002) 68: 183-190.

GELENBERG A: Psychiatric and Somatic Markers of Anxiety: Identification and Pharmacologic Treatment. *Primary Care Companion J. Clin. Psychiatry* (2000) 2: 49-54.

BALLENGER J, DAVIDSON J, LECRUBIER Y, NUTT D: A proposed algorithm for improved recognition and treatment of anxiety spectrum in primary care. *International Consensus Group on Depression and Anxiety. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* (2001) 3: 44-52.

ANDRUSZKIEWICZ RS, SILVERMAN RB: A convenient synthesis of 3-alkyl-4-aminobutanoic acids. *Synthesis* (1989): 953-955.

TAYLOR CP, VARTANIAN MG: Profile of anticonvulsant activity of CI-1008 (Pregabalin) in animal model. *Epilepsia* (1997) 38 (Suppl. 8): 35.

CZUCZWAR SJ, PATSALOS PN: The new generation of GABA enhancers: Potential in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* (2001) 15(5): 339-350.

BRYANS JS, WUSTROW DJ: 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med. Res. Rev.* (1999) 19(2): 149-177.

WHITWORTH TL, QUICK MW: Upregulation of γ -aminobutyric acid transporter expression: role of alkylated γ -aminobutyric acid derivatives. *Biochem. Soc. Trans.* (2001) 29(6): 736-741.

HOUGHTON AK, JU Y, WESTLUND KN: S (+)-3-isobutylgaba and its stereoisomer reduce the amount of inflammation and hyperalgesia in an acute animal model in therat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1998) 285: 533-538.

CORRIGAN BW, POOL WF, POSVAR EL et al.: Metabolic disposition of pregabalin in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* (2001) 69(2): 18 (Abstract PI-68).

BOCKBRADER HN, HUNT T, STRAND J et al.: Pregabalin pharmacokinetics and safety in healthy volunteers: results from two Phase I studies. *Neurology* (2000) 54(7, Suppl. 3) (Abstract 421).

BUSCH JA, STRAND JC, POSVAR EL et al.: Synopsis of two Phase I trials showing the main pharmacokinetic properties of pregabalin. Pregabalin (CI-1008) single-dose pharmacokinetics and safety/tolerance in healthy subjects after oral administration of pregabalin solution or capsule doses. *Epilepsia* (1998) 39(Suppl. 6): 58.

SELAK I: Pregabalin (Pfizer). *Curr. Opin. Investig. Drugs* (2001) 2(6): 828-834.

LACOBELLIS D, ALLEN R, LAMOREAUX L, POOL RM: A double-blind, placebo controlled, trial of pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* (2000) 54(7, Suppl. 3): 177 (Abstract).

HILL CM, BALKENOHL M, THOMAS DW, WALKER R, MATHÉ H, MURRAY G: Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur. J. Pain* (2001) 5: 119-124.

FRENCH JA, MALICSI JR, KUGLER AR, KNAPP LE, BOCKBRADER HN, GARAFLO EA: Pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Epilepsia* (1999) 40(5): 106.

BEYDOUN A, UTHMAN BM, RAMSAY RE et al.: Pregabalin add-on trial: a double-blind, multi-centre study in patients with partial seizures. *Epilepsia* (1999) 40(5): 10.

CORBIN A, YOUNG J, LAMOREAUX L: MI Pregabalin reduces pain in patients with postherpetic neuralgia: Supportive data from SF-McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). *J. Pain* (2002) 3 (2, Suppl. 1): 47 (Abstract).

PANDE AC, CROKATT JC, JANNEY C et al.: Pregabalin treatment of generalized anxiety disorder (GAD) 2000: Three randomized placebo controlled trials. *Eur. Psychiatry* (2000) 15: 244S.

FELTNER DE, POLLACK MH, DAVIDSON JRT et al.: A placebo controlled, double-blind study of pregabalin treatment of social phobia: outcome and predictors of response. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).

ADELMAN JU, ADELMAN LC, VON SEGGERN R: Cost-effectiveness of anti-epileptic drugs in migraine prophylaxis. *Headache* (2002) 42(10): 978-983.

MATHEW NT: Anti-epileptic drugs in migraine prevention. *Headache* (2001) 41(Suppl. 1): S18-S24.

PUGSLEY TA, WHETZEL SZ: Effects of pregabalin (S(+)-3-isobutylgaba, CI-1008

Información adicional en www.siicsalud.com: conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

on the 3,4-diaminopyridine (DAP)-induced decrease in catecholamine synthesis in the rat brain. *SZ Soc. Neurosci. Abstr.* (1999) 25(2):744-11.
 NOZAKI-TAGUCHI N, CHAPLAN SR, HIGUERA ES, AJAKWE RC, YAKSH TL: Vincristine-induced allodynia in the rat. *Pain* (2001) 93(1):69-76.
 CHEN S-R, XU Z, PAN H-L: Stereospecific effect of pregabalin on ectopic afferent discharge and neuropathic pain induced by sciatic nerve ligation in rats. *Anesthesiology* (2001) 95(6):1473-1479.
 FIELD MJ, OLES RJ, SINGH L: Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br. J. Pharmacol.* (2001) 132:1-4.
 PFIZER, INC.: Pfizer restricts use of pregabalin for some clinical trial patients. (12 February 2001) (Press release).
 POLLACK MH, FELTNER DE, RICKELS K et al.: A placebo-controlled, double-blind study of pregabalin in treatment of generalized anxiety disorder. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).
 FELTNER DE, POHL R, ZIMBROFF DL et al.: A placebo-controlled, double-blind study of pregabalin dosed twice daily in the treatment of generalized anxiety disorder. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).
 KAVOUSSI R, CROCKATT J, WERTH JL, LIU-DUMAW M, PANDE AC: Pregabalin reduced depressive symptoms in patients with generalized anxiety disorder. *American Psychiatric Association* (2002) (Abstract).
 HUPPERTZ H-J, FEUERSTEIN TJ, SCHULZE-BONHAGE A: Myoclonus in epileptic patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin. *Epilepsia* (2001) 42(6):790-792.

Bioequivalência e equivalência terapêuticas do uso de anticonvulsivantes

CNS Spectrums 15(2):112-123, Feb 2010



Los Angeles, EE.UU.

A substituição de um anticonvulsivante por outro é motivo de controvérsia. Os que defendem a substituição por formulações genéricas se fundamentam em motivos econômicos e na aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA), enquanto os opositores dessa estratégia enfatizam as consequências adversas para os pacientes. Nesta revisão, os autores fazem uma avaliação completa dos resultados clínicos, com o objetivo de evitar as convulsões e os efeitos adversos dos tratamentos.

Com o surgimento dos anticonvulsivantes genéricos, algumas sociedades científicas têm se manifestado contrariamente à substituição sistemática com estes produtos, já que essa prática pode ser associada ao maior risco de convulsões nos pacientes com epilepsia. A substituição de um anticonvulsivante de referência por uma formulação genérica, assim como o processo inverso, pode expor os pacientes a maior risco de convulsões (por aumento ou redução da proporção absorvida) ou de sofrer efeitos adversos.

As características físico-químicas próprias de alguns anticonvulsivantes podem induzir algumas dificuldades, do mesmo modo que as diferenças entre as propriedades farmacocinéticas que caracterizam as várias formulações.

Destaca-se que o produto escolhido pelo médico e pelo paciente deve ser utilizado sistematicamente; nesse contexto, todos os agentes envolvidos na assistência dos indivíduos com epilepsia (enfermeiros, hospitais, prestadores de serviços de saúde, indústrias farmacêuticas, entre outros) devem considerar as potenciais consequências

da substituição da medicação anticonvulsivante.

Atualmente, o FDA aprova com rapidez o uso de produtos genéricos para satisfazer à necessidade dos pacientes e dos financiadores do sistema de saúde, na busca de opções terapêuticas mais econômicas. Os produtos genéricos se caracterizam pela inclusão de um mesmo componente farmacológico que está inserido nos fármacos de referência, em dose comparável. Adverte-se que todos os produtos genéricos podem conter sais ou ésteres distintos para o princípio ativo, com diferenças químicas ou biológicas. De acordo com a legislação, as empresas farmacêuticas que procuram aprovação comercial de uma formulação genérica devem demonstrar dados sobre a bioequivalência com o produto de referência. Assim, os produtos bioequivalentes possuem ação terapêutica semelhante e, consequentemente, são intercambiáveis. Segundo a legislação norte-americana, a bioequivalência entre um produto genérico e um fármaco de referência deve ser estabelecida em estudos com e na magnitude (área sob a curva [AUC]) com que o princípio ativo voluntários sadios e se fundamenta na taxa (concentração plasmática máxima [C_{max}]) é absorvido. A bioequivalência é definida quando os intervalos de confiança (IC) de 90% do logaritmo dos quocientes de AUC e C_{max} da formulação genérica e do produto de referência estão entre 80% e 125%. No entanto, alguns profissionais questionam a extrapolação prática dessa definição de bioequivalência para os anticonvulsivantes. Os estudos de bioequivalência devem incluir entre 24 e 36 indivíduos sadios e se procura controlar a variabilidade interpessoal dos parâmetros farmacocinéticos. A amplitude do IC constitui, em parte, um marcador dessa variabilidade; a capacidade do produto genérico de atingir os critérios de bioequivalência poderia ser afetada pela presença de variações que superam a média de resposta desses indivíduos.

Embora o pressuposto de que a equivalência das propriedades farmacocinéticas leva à bioequivalência entre um produto genérico e o fármaco de referência, não se pode assumir que essa bioequivalência represente um perfil semelhante de eficácia ou de efeitos adversos. Mesmo dentro de parâmetros aceitos, a AUC e a C_{max} podem diferir discretamente entre o produto genérico e o fármaco de referência, com repercussões clínicas.

Alguns dos conceitos relacionados à bioequivalência e à equivalência terapêutica entre as formulações genéricas e as originais dos anticonvulsivantes podem não ser corretos. Presume-se que os perfis farmacocinéticos da dose única e do estado de equilíbrio são semelhantes em ambos os produtos, no contexto de uma forte correlação entre as variáveis farmacocinéticas de uma única dose e seus efeitos terapêuticos. Nesse sentido, postula-se que a diferença permitida na taxa de magnitude de absorção (IC 90% de -20% a +25% do fármaco de referência) não se associa a alterações nos resultados do tratamento.

Entretanto, a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos em indivíduos doentes pode ser superior à observada em voluntários sadios, como consequência de interações farmacológicas e de outros fatores relacionados à doença de base. Acrescente-se ainda que a baixa solubilidade em água, o baixo índice terapêutico e a farmacocinética não linear constituem parâmetros associados à reduzida biodisponibilidade; os anticonvulsivantes mais prescritos apresentam algumas dessas características e podem gerar interações significativas com outros agentes utilizados no tratamento da epilepsia. Assim, essas variáveis podem levar a modificações na biodisponibilidade com a alteração da formulação.

Desse modo, não apenas os fatores próprios do paciente e da doença podem ter repercussões sobre a variabilidade

do tratamento, mas também as variáveis relacionadas às propriedades físico-químicas dos anticonvulsivantes.

Além disso, os produtos genéricos apenas são comparados com os fármacos de referência, e não com outros genéricos. Assim, duas formulações podem ser bioequivalentes com o produto de referência e variar consideravelmente entre si, em termos de valores mínimos e máximos do intervalo terapêutico. A substituição entre formulações genéricas pode causar variabilidade maior que a observada com a alteração de um produto de referência por um genérico.

Como estão disponíveis diversas formulações genéricas para cada anticonvulsivante de referência, os pacientes podem receber um produto diferente a cada renovação de sua prescrição. Segundo os autores, a troca de um genérico por outro é a forma mais frequente de substituição entre fármacos, porém, em geral, o farmacêutico não alerta o paciente sobre as características distintas que esses produtos podem ter. Acrescente-se, ainda, inadequada diferenciação visual entre as formulações genéricas, o que também pode causar problemas para os pacientes.

Os fármacos genéricos estão relacionados à redução dos custos de cuidados médicos; assim, tanto o sistema de saúde quanto os seus financiadores promovem o uso desses produtos. Em pacientes com epilepsia, as metas do tratamento consistem em evitar crises convulsivas e os efeitos adversos do tratamento. A epilepsia é caracterizada por eventos paroxísticos, o que a difere de doenças como a hipertensão arterial ou o diabetes, nos quais os efeitos de alteração da dose atribuídos a modificações do tratamento podem ser avaliados pela medida da pressão arterial ou de parâmetros bioquímicos. Os resultados da variação no controle da epilepsia são “tudo ou nada”, o que se mede pela presença ou ausência de crises convulsivas.

Muitos pacientes controlam a doença com anticonvulsivantes com baixo índice terapêutico (carbamazepina ou fenitoína, entre outros), com mínima diferença entre a dose eficaz e a dose tóxica. A substituição do fármaco nesses pacientes pode alterar sua qualidade de vida (perda de produtividade ou independência) e aumentar o risco de crises convulsivas, efeitos adversos, internações hospitalares e mortalidade. Por isso, associações como a *American Academy of Neurology* (AAN) e a *Epilepsy Foundation* não recomendam substituir a formulação do anticonvulsivante de pacientes com controle adequado das convulsões, a menos que tanto o paciente como o profissional estejam bem cientes dos riscos e o médico considere essa alternativa aceitável.

A substituição consiste no uso de uma formulação diferente daquela administrada previamente, incluindo a troca de um produto genérico por outro, a troca de um produto de referência por um genérico e vice-versa. Entre os motivos para a substituição, mencionam-se a falta de disponibilidade do produto e a disposição dos financiadores da saúde em utilizar a formulação de menor custo. Embora a substituição seja uma prática frequente, muitos prestadores de saúde subestimam sua real proporção. A potencial repercussão dessa mudança, especialmente nos casos de fármacos com baixo índice terapêutico, tem sido motivo de diversos artigos de revisão. Do mesmo modo, a experiência clínica destaca as eventuais complicações dessa substituição. Tanto em estudos populacionais como em estudos de caso-controle, tem-se observado que a alteração da formulação, incluindo os casos sob os critérios de bioequivalência do FDA, pode desencadear aumento na incidência de crises convulsivas e efeitos adversos em

pacientes com epilepsia. Em um estudo canadense, foram analisadas as bases de dados de indivíduos com epilepsia antes e depois da disponibilidade de formulações genéricas de lamotrigina. Observou-se um aumento das reações adversas; mais da metade desses casos foi atribuída ao uso de genéricos e aproximadamente 50% desses eventos corresponderam à perda de controle das crises convulsivas. A maioria dos pacientes que voltaram a utilizar o fármaco de referência tinha como objetivo recuperar o controle das crises, o que foi possível em grande parte dos casos. Em outro estudo realizado no mesmo país, observou-se que os pacientes em uso de formulações genéricas de lamotrigina necessitaram com mais frequência de doses maiores ou da associação de outros anticonvulsivantes. Embora esses estudos tenham sido retrospectivos e abertos, eles sugerem que a substituição dos anticonvulsivantes mais recentes, como a lamotrigina, por formulações genéricas pode se associar a piores resultados, apesar de seu maior índice terapêutico e da semelhança farmacocinética dos genéricos com a formulação de referência.

São conhecidas as limitações dos dados disponíveis, entre as quais se destaca o potencial viés contra os anticonvulsivantes genéricos. Ainda, os estudos não incluem, geralmente, um grupo controle, ou não comparam diretamente a incidência de crises convulsivas com o uso de formulações de referência e genéricas. Outros fatores práticos relacionados à substituição por genéricos compreendem a aderência terapêutica e as variáveis econômicas dos pacientes, assim como a possibilidade de confusão com a aparência diferente dos fármacos ou o surgimento de efeitos adversos não habituais. No contexto do tratamento da epilepsia, os autores afirmam que toda potencial economia de custos, por vezes pode ser superada pelos gastos adicionais com o tratamento de efeitos adversos ou com o insucesso terapêutico com o uso de formulações genéricas.

Uma única crise convulsiva pode causar lesões, necessidade de internação hospitalar e, inclusive, óbito. Assim, postula-se que a substituição por uma formulação genérica por motivos econômicos pode não ser rentável em nível global.

Nesse sentido, assinala-se que, em esquemas terapêuticos complexos, fármacos com baixo índice terapêutico, com elevada probabilidade de interações farmacológicas e aqueles usados em pacientes com risco aumentado de efeitos adversos poderiam ser exceções para a substituição obrigatória por produtos genéricos. No caso de anticonvulsivantes, essa exceção por se fundamentar na premissa de estabelecer e manter o controle das crises convulsivas na ausência de efeitos adversos inaceitáveis.

A otimização da terapia da epilepsia é um desafio, pois o metabolismo dos anticonvulsivantes pode alterar a metabolização de outros fármacos utilizados concomitantemente para o tratamento de comorbidades.

Acrescente-se que ainda não estão disponíveis biomarcadores simples que permitam avaliar se o esquema de tratamento anticonvulsivante está adequado.

Uma única crise convulsiva pode se associar a repercussões importantes, desde o estigma social até o óbito.

Da mesma forma, as associações científicas são concordantes em que a substituição dos anticonvulsivantes por formulações genéricas precisa ser analisada cuidadosamente. A AAN tem assinalado que esses fármacos diferem de outros em diversos aspectos, motivo pelo qual os médicos deveriam ter total autonomia para prescrever um anticonvulsivante, tendo os pacientes acesso a todos os anticonvulsivantes disponíveis. A AAN recomenda ainda evitar a substituição com ênfase por genéricos na farmácia sem o consentimento médico, no fato de que, diferentemente de outras doenças, uma única crise convulsiva pode ter repercussões graves.

O uso de genéricos de baixo custo é um componente estabelecido na dinâmica econômica do sistema de saúde e, em muitas ocasiões, representa a alternativa mais viável. Porém, em um paciente com epilepsia tratado adequadamente, a substituição por formulações genéricas é motivo de controvérsia.

Essa opção deve ser evitada se não houver o consentimento do médico assistente, já que a decisão de reduzir os custos do tratamento com essa substituição deve considerar os potenciais gastos ocasionados pela ocorrência de efeitos adversos ou pela perda do controle das crises convulsivas.

A partir da experiência canadense de substituição sistemática por formulações genéricas e dos dados de pesquisa do sistema de saúde norte-americano, foram obtidos registros importantes para os pacientes epiléticos, os médicos e os farmacêuticos.

A monitorização contínua e os informes dirigidos aos profissionais de saúde permitem melhorar os conhecimentos, para a aplicação de critérios mais restritos para a definição de bioequivalência dos anticonvulsivantes e para a adoção de medidas mais precisas que garantam o tratamento farmacológico adequado a esses pacientes.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/141715

Comentario

Pontos Principais do Artigo¹

1. Embora a substituição de uma droga por outra seja crescentemente comum, as questões envolvendo a substituição de droga antiepiléptica (DAE) são complexas e controversas.

2. Bioequivalência definida pela United States Food and Drug Administration (agência FDA) não pode ser diretamente traduzida como equivalência terapêutica. Se a definição do FDA de bioequivalência para extensão e taxa de absorção de uma DAE pode ser considerada equivalente, na prática é controversa para alguns clínicos.

3. Excetuando DAE e epilepsia, a substituição mandatória de genéricos é razoável. O grupo LEAD recomenda que qualquer mudança na formulação de DAE deveria somente ser permitida com consentimento informado do paciente e do médico.

Ressaltando os mais relevantes aspectos apresentados Apesar do FDA advogar a substituição de genéricos de DAE principalmente por razões econômicas o tema é controverso.

Tanto a Fundação de Epilepsia (EF, Epilepsy Foundation) como a Academia Americana de Neurologia (AAN, American Academy of Neurology) posicionaram-se com preocupação com relação à substituição compulsória em função do risco potencial de efeitos adversos e do ressurgimento de crises epiléticas.¹

Nem todas as bioequivalências são iguais. Genéricos podem conter sal diferente do ingrediente ativo, com propriedades químicas e biológicas distintas do produto referência.¹

A bioequivalência ocorre quando 90% do intervalo de confiança da taxa do log transformado do genérico em relação ao composto referência para a área sob a curva (ASC ou AUC) ou seja, pode haver uma variação de 80% a 125% na concentração máxima do princípio ativo de um medicamento genérico para um de referência.² Muitos clínicos questionam este intervalo longo.

Tipicamente estudos de bioequivalência são realizados em 24-36 adultos saudáveis que recebem uma dose via

oral da medicação e, se a concentração máxima estiver dentro dos padrões estabelecidos, assume-se a equivalência terapêutica. No entanto, nesses estudos não são observados aspectos que envolvem eficácia clínica e seguros produtos em teste, não sendo, então, suficientes para se avaliar se as mudanças de concentrações resultantes de trocas nas DAE podem estar associadas a eventos adversos ou convulsões em pacientes epiléticos.¹

Preocupações com a bioequivalência com DAE

Muitas DAE têm baixa solubilidade em água, índice terapêutico estreito e farmacocinética não linear. Além disso, infere-se que, o que ocorre nos voluntários saudáveis também ocorre nos pacientes. Interações de drogas e outros fatores relacionados à doença podem ser importantes, tais como propriedades físico-químicas das DAE.^{1,2}

A variabilidade entre os genéricos pode ser grande. Duas formulações genéricas com bioequivalências estabelecidas podem variar consideravelmente na faixa do intervalo mais baixo e mais alto. Assim, se uma formulação genérica com menor biodisponibilidade do que a de marca é trocada por formulação com maior biodisponibilidade do que a de marca, um paciente médio pode experimentar um aumento no nível sérico. Ao contrário, se a substituição ocorre de alta biodisponibilidade para baixa biodisponibilidade do genérico pode levar a diminuição da biodisponibilidade. Segundo estudo do FDA, a diferença entre genérico e o referência para a ASC_{0-4} foi de 3.47%. Como há muitos genéricos, na verdade a substituição de genérico por genérico é a mais frequente.¹

É dito que o principal papel do genérico é reduzir o custo do sistema de saúde. O objetivo do tratamento medicamentoso das epilepsias é manter o paciente sem crises e sem efeitos adversos.²

Ao contrário de outras condições, tais como diabetes e hipertensão arterial, em que o efeito terapêutico pode ser monitorado com medidas laboratoriais ou com a pressão arterial, a epilepsia é um problema de "tudo ou nada": ou as crises ocorrem ou não. Portanto, estes pacientes podem ter maior risco para efeitos adversos, recorrência qualidade de vida, os pacientes podem perder carteira de habilitação para dirigir ou a capacidade de viver produtivamente e independentemente.¹

¿Quão frequente ocorre a substituição?

A substituição geralmente inicia quando um farmacêutico fornece diferente formulação da prescrita ou de uso prévio: genérico por genérico, genérico por marca ou marca por genérico. Esta substituição ocorre por vários fatores: genérico de um fabricante específico não está disponível ou a farmácia mudou de fornecedor por estratégia comercial.

Uma auditoria independente estimou que a taxa de substituição das DAE é de 68%.¹

Resultados relatados por médicos e pacientes¹

Estudo realizado com 301 neurologistas americanos mostrou aumento de visitas a pronto socorro, hospitalização e de dias perdidos de trabalho em indivíduos utilizando genéricos quando comparados a DAE de referência.

Um estudo canadense sobre a substituição de lamotrigina por genéricos levou não só a um aumento de efeitos adversos como em aproximadamente 50% da perda de controle de crises. A maioria dos pacientes voltou para o produto de marca. Em outro estudo canadense 12.9% voltaram para a lamotrigina de marca enquanto que em outros produtos prescritos (estatinas, inibidores

de receitação de serotonina) a mudança de volta para o produto original foi de 1.5% a 2.9%.

¿Por que excluir as DAE da substituição obrigatória?¹

As exceções para a substituição obrigatória por genéricos são drogas com regimes complexos, índices terapêuticos estreitos, ou alta probabilidade de interações, pacientes com risco particular de efeitos adversos e condições com resultados sérios. DAE e epilepsia preenchem estes critérios.

Epilepsia pode ser considerada exceção para substituição obrigatória de genérico.

Associações e Sociedade de Epilepsia EF (Epilepsy Foundation, EE.UU.) recomendam extremo cuidado na substituição entre diferentes formulações pelo risco de crises.

A AAN opõe-se a substituição de DAE genéricos sem a aprovação do profissional atendente:

- substituição de DAE é problemática
- cuidadores deveriam ter completa autonomia na prescrição de DAE
- pacientes deveriam ter acesso a todos os anticonvulsivantes
- nenhuma troca deveria ocorrer sem consentimento
- consentimento informado deve ser oferecido antes da mudança
- ao contrário de outras condições, uma simples crise pode ter consequências severas, desde perda da carteira de habilitação para dirigir, lesão e até mesmo morte, devido a mudança na dose fornecida.

Outros grupos como a American Epilepsy Society (AES), National Institute for Health and Clinical Excellence, organização independente na Grã-Bretanha, responsável por guias práticos e a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) tem se posicionado contra a substituição de DAE sem a aprovação do profissional de saúde.

Conclusão

O uso de produtos genéricos com menor custo é um componente estabelecido do custo de saúde e em muitas circunstâncias representa a opção mais custo-efetiva para o paciente. Entretanto, no que diz respeito a DAE isto leva a importantes preocupações.

O corpo clínico do LEAD recomenda que qualquer mudança de formulação deveria ser somente permitida com consentimento informado do paciente e do médico.

Comentário crítico sobre artigos complementares mais recentes:²

Krauss et al. (2011) avaliaram estudos de bioequivalência para aprovação de genéricos pelo FDA e simularam bioequivalência entre formulações de genéricos e referências entre 595 pares de genéricos para DAE. Encontraram diferença na área sob a curva (ASC ou AUC) de mais de 15% em 17% dos pares e a concentração máxima (C_{máx}) diferiu de mais de 15% em 39% dos pares. Concluíram que mudanças entre produtos genéricos podem causar maiores mudanças nas concentrações plasmáticas do que substituição de produtos referências.

Comentário:

Portanto, há claras evidências, não apenas relato de casos ou questionários de pacientes e médicos sobre o risco de problemas com substituição por genéricos e principalmente troca entre genéricos.

¿Como solucionar a questão da confiabilidade da bioequivalência?³

Uma tentativa de aprimorar a questão da bioequivalência ocorreu na Dinamarca. Na Dinamarca, DAE são designadas como drogas de Índice Terapêutico Estreito, e produtos genéricos devem ser mais rigorosos no intervalo de aceitação 90% a 111%. Também foi acordado excluir pacientes com intervalo terapêutico mais estreito da mudança. Para lamotrigina, este grupo foi definido por níveis plasmáticos acima de 30 µmol/l.

Comentário:

Apesar da tentativa de aumentar a rigidez com relação ao conceito de bioequivalência, não há dados confirmando esta proposta na prática clínica.

Transposição de dados de bioequivalência para a prática clínica⁴

As principais críticas com relação a os estudos de bioequivalência são: foram realizados em pessoas jovens e saudáveis, utilizando uma única dose, sem uso de outras medicações que pudessem interagir. O controle das crises não é avaliado e nem os efeitos adversos. Pacientes em politerapia, lactentes, crianças, mulheres grávidas e idosos são muito diferentes daqueles observados nos testes de bioequivalência.

Comentário:

Estas são críticas bem conhecidas e quase unânimes entre os autores.

Solução do FDA⁴

Uma segunda abordagem está sendo realizada pelo FDA, por pressão do senado americano, através da realização de três estudos que avaliam a questão da bioequivalência, além dos estudos convencionais. Ao invés de dose única em voluntários normais, estes novos estudos empregarão métodos farmacocinéticos rigorosos em pessoas com epilepsia tomando DAEs associadamente.

Dois dos três estudos serão em pacientes tomando medicação cronicamente. Para avaliar a troca de genérico por genérico, dois estudos usarão método novo para testar dois genéricos um contra o outro, escolhendo propriedades farmacocinéticas de baixa versus alta biodisponibilidade no intervalo de 80% a 125%. Estes estudos pretendem estabelecer se há problemas no “mundo real” da troca de produtos.

Comentário:

Mesmo que este estudo mostre o percentual de pacientes que apresentam problemas com a substituição de DAE genéricos ou não, há um problema adicional. Nos países em desenvolvimento, como o nosso, a monitorização das medicações nem sempre é satisfatória e pode trazer dificuldades próprias do nosso meio, na substituição de DAE por genéricos e principalmente similares.

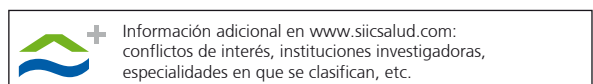
Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

CRM: SP 24764

Professor Titular do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Bibliografias

1. Sankar R, et al. Understanding therapeutic equivalence in epilepsy. CNS Spectr 15(2):112-123, 2010.
2. Krauss GL, et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. Ann Neurol 70:221-228, 2011.
3. Wolf P, et al. Political Campaign in Denmark. Epilepsia 48(7):6-7, 2007.
4. Privitera M. Generic substitution of antiepileptic drugs. What’s a clinician to do? Neurol Clin Practice 3:161-163, 2013.



Comparação dos efeitos da mirtazapina e da imipramina em pacientes com câncer e diversos sintomas somáticos

Supportive Care in Cancer 16(11):1291-1298, Nov 2008



Ankara, Turquia

O câncer e o tratamento antineoplásico (quimioterapia ou radioterapia) estão associados a diversos sintomas somáticos que causam desconforto considerável, como perda de apetite, náuseas, vômitos, perda de peso, distúrbios do sono e dor. Sem dúvida, estas manifestações afetam consideravelmente a qualidade de vida. Com a finalidade de aliviar estes sintomas, diversos fármacos têm sido estudados. Os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, os psicoestimulantes e os benzodiazepínicos são alguns exemplos.

Os efeitos deletérios dos sintomas somáticos causam um ciclo vicioso com as manifestações psiquiátricas, especialmente a depressão e a ansiedade, as quais são os transtornos psiquiátricos mais frequentes nos pacientes com câncer.

A mirtazapina é um forte antagonista dos autorreceptores alfa-2 pré-sinápticos centrais, dos receptores pós-sinápticos 5-HT₂ e 5-HT₃ e dos receptores H₁. A mirtazapina é um antidepressivo eficaz que, por seus efeitos sobre os receptores 5-HT₂ e 5-HT₃, também exerce certa ação analgésica e antiemética. Além disso, devido ao seu efeito anti-histamínico, pode induzir aumento do apetite e melhora dos distúrbios do sono. Estas características fazem com que a mirtazapina seja uma boa opção de tratamento para os sintomas somáticos nos pacientes com câncer. Porém, existem poucos estudos a respeito da eficácia dos diferentes fármacos potencialmente úteis. Os antidepressivos tricíclicos, que possuem algumas propriedades semelhantes às da mirtazapina, são os fármacos mais utilizados para o alívio da dor crônica, porém seu uso é limitado por diversos efeitos adversos.

O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia da mirtazapina e da imipramina sobre os sintomas somáticos de pacientes com câncer; também foi avaliada a eficácia sobre a depressão e a ansiedade.

O estudo incluiu 145 pacientes do Departamento de Oncologia Clínica do *Ankara Oncology Research and Training Hospital* que haviam recebido quimioterapia por qualquer tipo de câncer nos últimos 15 meses. Os pacientes deveriam ter entre 18 e 65 anos e leucócitos $\geq 3000/\text{mm}^3$ no início do estudo. Foram excluídos pacientes com transtornos psiquiátricos ou com doenças neurológicas e aqueles com outras doenças que pudessem causar dores, náuseas ou vômitos. Foram incluídos apenas indivíduos com transtorno depressivo maior, transtornos de ansiedade

ou com transtorno de adaptação, que preenchiam os critérios da entrevista clínica estruturada da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV). Não foram incluídos pacientes em uso de drogas psicotrópicas para alívio da dor ou melhora dos distúrbios do sono.

A amostra do estudo consistiu de 53 pacientes que foram randomizados para receber mirtazapina e psicoterapia ou imipramina e psicoterapia. Os pacientes que não aceitaram receber fármacos fizeram apenas psicoterapia (grupo controle). Os pacientes dos três grupos foram avaliados no início do estudo, na terceira semana e na sexta semana. Foram considerados a idade, nível de educação, estado civil e ocupação; também foi considerado o tipo de quimioterapia, o tempo desde o diagnóstico e o número de leucócitos.

Dores, náuseas e vômitos foram avaliados em escalas sintomáticas individualmente; os pacientes também classificaram a perda de apetite em leve, moderada, grave, aumento ou ausência de alteração do apetite. Durante o estudo os pacientes podiam receber antieméticos e analgésicos; em cada visita de controle foram registradas as doses de cada um destes fármacos.

Os distúrbios do sono foram avaliados pela Escala de Depressão de Hamilton. Os pacientes também completaram a Escala *Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS), constituída por duas subescalas, uma para avaliar a ansiedade (HADS-A) e outra para determinar a depressão (HADS-D). A pontuação total é de 0 a 21 em cada subescala.

Foram aplicados modelos estatísticos descritivos. O teste de Friedman foi utilizado para avaliar as diferenças em termos de dor, náuseas, vômitos, peso, perda de apetite, distúrbios do sono e pontuações da escala HADS entre as visitas em cada grupo de tratamento. As diferenças entre os três grupos foi avaliado pelo Teste de Kruskal-Wallis.

A população incluída consistiu de 126 pacientes, sendo que 53 (42%) apresentaram depressão maior, transtornos de ansiedade ou transtorno de adaptação. Destes, 20 pacientes receberam mirtazapina, 13 foram tratados com imipramina e 20 eram do grupo controle.

No grupo mirtazapina, as taxas de abandono do tratamento foram 1 de 20 na segunda visita e 4 de 20 na terceira visita; os valores no grupo imipramina foram 0 de 13 na segunda visita e 4 de 13 na terceira visita; no grupo controle, as taxas foram 0 de 20 e 10 de 20, respectivamente.

Os grupos foram semelhantes quanto à idade ($p = 0.126$) e o tempo desde o diagnóstico ($p = 0.647$). Em todos os grupos houve predomínio de mulheres, porém sem diferenças entre eles ($p = 0.431$).

O número de leucócitos (mediana) foi normal nos três grupos de tratamento. A dose média de mirtazapina na primeira, segunda e terceira visitas foi de 12.2, 18 e 18.7 mg/dia, respectivamente, enquanto que a dose de imipramina foi de 13.8, 26.5 e 29.4 mg/dia, na mesma ordem. Prednisolona, dexametasona e vincristina foram os antineoplásicos associados aos transtornos do humor. Não foram registradas diferenças significativas entre as três visitas, em termos de intensidade da dor, nos grupos mirtazapina ($p = 0.307$), imipramina ($p = 0.116$) e controle ($p = 0.42$). Também não foram observadas diferenças significativas na intensidade da dor entre os grupos, no início do estudo ($p = 0.232$), na segunda visita ($p = 0.227$) e na terceira visita ($p = 0.107$).

Não foram observadas diferenças significativas, entre as três visitas, na porcentagem de analgésicos utilizados pelos indivíduos tratados com mirtazapina, imipramina ou do grupo controle ($p = 0.223$; $p = 0.223$ e $p = 0.472$, respectivamente). Em relação às náuseas e vômitos, não

foram observadas diferenças significativas entre as visitas nos três grupos ($p = 0.282$; $p = 0.597$ e $p = 0.244$, na mesma ordem). Não houve diferença significativa entre as pontuações de náuseas e vômitos nos três grupos de pacientes, em nenhuma das visitas ($p = 0.546$; $p = 0.969$; $p = 0.306$). Também não foram observadas diferenças na porcentagem de pacientes que utilizaram antieméticos entre os grupos mirtazapina, imipramina e controle ($p = 0.368$, $p = 0.368$ e $p = 0.607$, respectivamente).

As diferenças no apetite entre os três grupos, na primeira, segunda e terceira visitas, não foram significativas ($p = 0.612$; $p = 0.858$ e $p = 0.945$). Não foram observadas diferenças nas três visitas nos pacientes do grupo mirtazapina ($p = 0,819$), imipramina ($p = 0.483$) e controle ($p = 0.871$).

Não foram observadas diferenças importantes nos três grupos quanto à pontuações para insônia, porém, as pontuações iniciais, intermediárias e tardias foram mais favoráveis no grupo mirtazapina ($p = 0.001$; $p = 0.001$ e $p = 0.003$, respectivamente), especialmente entre a primeira e a segunda visita ($p = 0.004$; $p < 0.001$; $p = 0.012$) e entre a primeira e a terceira visita ($p = 0.004$; $p = 0.008$ e $p = 0.005$, respectivamente). Entre os pacientes do grupo imipramina, não foram observadas diferenças significativas, entre as três visitas, nas pontuações para insônia no início ($p = 0.692$), intermediária ($p = 0.156$) e final ($p = 0.779$). Os valores correspondentes ao grupo controle também não foram diferentes entre as três visitas ($p = 0.449$; $p = 0.449$ e $p = 0.174$, na mesma ordem).

Em nenhuma das visitas foram observadas diferenças importantes entre os grupos em termos de apetite. Entretanto, no grupo imipramina, observou-se diferença significativa entre as três visitas em relação ao peso ($p = 0.012$); a mediana do peso diminuiu de 65 a 60 kg entre a segunda e a terceira visita. No grupo controle, não foram observadas diferenças significativa entre as três visitas.

Houve diferenças significativas na pontuação total média ($p = 0.03$), de ansiedade ($p = 0.003$) e de depressão ($p = 0.025$) da escala HADS, entre as três visitas, no grupo mirtazapina. A diferença foi maior entre a primeira e a segunda visita para a pontuação total, de ansiedade e de depressão ($p = 0.001$; $p = 0.003$ e $p = 0.001$; respectivamente) e entre a primeira e terceira visita para as três pontuações ($p = 0.014$; $p = 0.04$ e $p = 0.008$, respectivamente). Por outro lado, não foram observadas diferenças em nenhum destes parâmetros nos grupos imipramina e controle.

No presente estudo não foram observadas diferenças significativas entre mirtazapina e imipramina no alívio de sintomas somáticos – dor, náuseas, vômitos e perda de apetite – de pacientes com câncer. No entanto, a mirtazapina melhorou a insônia. A ansiedade e a depressão também melhoraram no grupo mirtazapina, porém sem melhora nos grupos imipramina e controle.

Os diversos estudos que incluíram pacientes com depressão, porém sem comorbidades, mostraram resultados contraditórios. A mirtazapina, por outro lado, é eficaz no tratamento da depressão em pacientes com certas comorbidades, como câncer, demência, síndromes de dores crônicas, infecção por HIV e síndrome do intestino irritável. No presente estudo, apenas a mirtazapina reduziu os sintomas associados à depressão e à ansiedade nos pacientes com câncer.

Embora a depressão e a dor tenha relação recíproca, o alívio da primeira não está associado à melhora paralela da dor, talvez por causa do pouco número de pacientes estudados.

As náuseas e os vômitos são sintomas que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos que recebem quimioterapia. Atualmente, os fármacos mais utilizados neste sentido são os antagonistas 5-HT₃, entre eles a ondansetrona, e outros fármacos do grupo “setrona”. A mirtazapina é um forte antagonista dos receptores 5-HT₃ e 5-HT₂ e se liga aos receptores 5-HT₃ com a mesma afinidade dos fármacos do grupo “setrona”, podendo ter efeitos antieméticos. Ainda, a mirtazapina possui meia vida mais longa e é mais econômica. Estudos futuros ajudarão a estabelecer conclusões definitivas neste sentido.

Um estudo revelou ganho de peso de aproximadamente 1.5 kg nos indivíduos tratados com mirtazapina; esse efeito adverso seria mais frequente com o uso de doses baixas. No presente estudo, foram utilizadas doses de 12.2, 18 e 18.7 mg/dia, na primeira, segunda e terceira visitas, respectivamente, uma dose que, na opinião dos autores, é suficientemente baixa para induzir o ganho de peso observado em outros estudos. Mesmo assim, o peso não se alterou nos pacientes tratados com mirtazapina do presente estudo.

A maioria dos pacientes referia distúrbios do sono e a mirtazapina se associou a redução importante, a partir da terceira semana, da porcentagem de pacientes com estas alterações; o efeito foi sustentado até o final do estudo. Assim, os autores concluem que são necessários estudos randomizados e controlados com placebo em indivíduos sem terapia analgésica para poder determinar com maior precisão o efeito da mirtazapina sobre cada uma das manifestações avaliadas nesta ocasião.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/118039

Benefícios da memantina em pacientes com doença de Alzheimer

International Journal of Geriatric Psychiatry 24(5):532-538, May 2009



Perugia, Italia

De acordo com os resultados de um estudo realizado em 2007, existem 26,6 milhões de pacientes com a doença de Alzheimer em todo o mundo. Essa doença se caracteriza por uma demência degenerativa primária, a mais comum, e apresenta uma evolução progressiva que resulta no comprometimento cognitivo e afeta o desempenho cotidiano e comportamental da pessoa acometida por ela. Por essa razão, é compreensível a necessidade de

atendimento especializado para os pacientes, da mesma forma que é exigível o consumo de recursos do sistema de saúde para esse fim.

Entre os medicamentos aprovados para o tratamento dos pacientes que sofrem da doença de Alzheimer inclui-se a memantina, um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). De acordo com os dados disponíveis, a memantina melhora o desempenho cognitivo, comportamental e funcional, além de ser bem tolerado e seguro. Além disso, ele é o único agente disponível para o tratamento dos pacientes com a doença de Alzheimer que atua sobre o sistema glutamatérgico.

A Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-cog) e a Severe Impairment Battery (SIB) são ferramentas frequentemente utilizadas para avaliar o desempenho cognitivo dos pacientes portadores da doença de Alzheimer em fases de leve a moderada e de moderada a grave, respectivamente. Ambas as escalas foram empregadas em diferentes estudos para avaliar o efeito do tratamento sobre o desempenho cognitivo dos pacientes. Enquanto o escore total das escalas pode refletir um perfil heterogêneo de desempenho cognitivo, alguns itens são especialmente úteis para detectar a presença de alterações clínicas específicas de cada fase da doença.

Portanto, a avaliação de cada item separadamente pode permitir uma análise mais detalhada do desempenho cognitivo e do efeito do tratamento, além de reduzir a variância do escore e aumentar a capacidade de identificação de alterações clínicas.

O presente estudo foi realizado em pacientes com a doença de Alzheimer de moderada a grave. O objetivo foi mensurar o efeito da memantina sobre cada um dos itens que compõem as escalas de avaliação cognitiva.

Em seguida, foi avaliado o efeito do medicamento sobre o escore total das escalas e sobre o escore de cada item em uma população de pacientes acometidos pela doença de Alzheimer que participaram de estudos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo realizados anteriormente.

Para a elaboração da presente análise, foram incluídos os dados obtidos em seis estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo, de seis meses de duração, realizados com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento da doença de Alzheimer com memantina. Os participantes tinham 50 anos de idade ou mais e apresentavam sintomas prováveis de Alzheimer, de acordo com os critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDSADRDA). Além disso, tinham escore de 3 a 23 na Mini-Mental State Examination (MMSE). Em alguns estudos, também foram aplicados os critérios incluídos na quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). O diagnóstico foi ainda corroborado pelos resultados de exames de ressonância magnética etomografia computadorizada.

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente para receber placebo ou memantina durante um período de 24 a 28 semanas. Em alguns estudos, administrouse a memantina em associação com inibidores da colinesterase, enquanto em outros ela foi administrada como monoterapia.

A eficácia do tratamento foi avaliada de acordo com a ADAS-cog ou a SIB nas semanas 4, 12 e 24 ou 28, conforme a duração de cada estudo. Na análise post hoc, foi avaliada a alteração do escore total e de cada item da ADAS-cog e da SIB no caso de doença de Alzheimer moderada ou de moderada a grave, respectivamente.

Foram considerados apenas os dados correspondentes a os pacientes que apresentaram escore inferior a 20 na

MMSE e, portanto, tinham indicação para receber memantina. As informações relativas aos pacientes com doença de Alzheimer moderada ou de moderada a grave obtidas nos estudos foram analisadas separadamente. Paracomparar a alteração do escore total das escalas desde o início dos estudos, realizou-se uma análise de variância.

O grupo avaliado de acordo com a ADAS-cog incluiu 453 pacientes tratados com memantina e 368 tratados com placebo. Quanto ao grupo avaliado de acordo com a SIB, a quantidade de pacientes tratados com memantina foi de 506 e com placebo, 499. Não foram observadas diferenças significativas entre os pacientes com doença de Alzheimer moderada ou de moderada a grave que receberam memantina ou placebo em relação às características demográficas examinadas no início do estudo.

Na análise da alteração do escore total da ADAS-cog do início do estudo até as semanas 12 e 24, foi observado um benefício significativo com a administração de memantina em comparação com a administração do placebo. Essa superioridade também foi significativa quando se analisou o resultado dos itens da ADAS-cog correspondentes ao cumprimento de ordens, à práxis ideacional, à compreensão e à lembrança de instruções na semana 24. O resultado obtido na semana 12 foi semelhante, exceto no que diz respeito à práxis ideacional.

A alteração média do escore total da SIB indicou um benefício significativo associado à administração de memantina em comparação com o observado com a administração de placebo nas semanas 4, 12 e 24 do estudo. Na semana 4, a memantina foi significativamente superior em comparação com o placebo em termos de linguagem, orientação e práxis. Na semana 12, a superioridade da memantina foi estudada utilizando-se as subescalas de atenção, construção, linguagem, orientação, práxis e capacidade visual-espacial. Os resultados das subescalas da SIB correspondentes à linguagem, memória, orientação, práxis e capacidade visual-espacial obtidos após 24 semanas de estudo também foram correspondentes a um benefício significativo com a administração de memantina.

De acordo com os resultados obtidos neste estudo, a administração de memantina é benéfica. Esse dado foi corroborado pela comparação do escore total e das subescalas ou itens específicos da ADAS-cog e da SIB entre os pacientes tratados com o medicamento e aqueles que receberam placebo. Por exemplo, a memantina foi significativamente benéfica em comparação ao placebo quanto à memória verbal episódica, memória semântica, práxis e linguagem, de acordo com os resultados da ADAS-cog. De acordo com a SIB, a administração de memantina foi superior em relação às subescalas de memória, orientação, práxis e orientação visual-espacial.

Para a condução deste estudo, foi realizada uma análise dos casos observados e da última observação levada a termo. Ambas as metodologias produziram resultados semelhantes. Isso permite sugerir que o momento do abandono do estudo não afetou os resultados.

Além disso, a taxa de adesão ao tratamento foi, geralmente, elevada.

Como já mencionado, esta análise foi realizada apenas em pacientes com a doença de Alzheimer na fase moderada, ou seja, aqueles que obtiveram escore inferior a 20 na MMSE. Essa seleção foi realizada com o objetivo de incluir somente os pacientes para os quais o uso do medicamento em estudo está aprovado. Isso possibilitou avaliar seu efeito na população apta para recebê-lo. Na análise do resultado da ADAS-cog entre os pacientes com a doença de Alzheimer de leve a moderada

também foi observado um benefício significativo para a memantina em comparação com o placebo. Esse benefício foi observado quando se consideraram o escore total da escala e o escore dos itens correspondentes ao cumprimento de ordens, orientação, compreensão e lembrança de instruções. Os resultados mencionados permitem indicar as áreas sobre as quais o medicamento atua com maior especificidade e coincidem com os resultados da avaliação realizada de acordo com a SIB. Além disso, os benefícios terapêuticos foram duradouros. Entre as limitações deste estudo, pode-se apontar a natureza post hoc da análise.

Pode-se sugerir que a administração de memantina resulta em um benefício significativo sobre a memória verbal e semântica. O comprometimento mnemônico é o principal sintoma incluído entre os critérios para o diagnóstico da doença de Alzheimer. Trata-se de um sintoma que motiva a consulta médica com frequência. Sabe-se que as dificuldades para lembrar, aprender e extrair informações estão presentes já nas primeiras fases da doença de Alzheimer. A memória semântica e a linguagem são funções inter-relacionadas e seu comprometimento contribui para o isolamento dos pacientes devido às dificuldades de comunicação. Esse isolamento afeta a interação do paciente com seus cuidadores e familiares. Como já mencionado, a administração de memantina resultou em melhorado desempenho relacionado à memória semântica, ao cumprimento de ordens, à compreensão e à linguagem. De acordo com o que foi reportado, existe associação entre as dificuldades de comunicação e o aumento da prevalência de distúrbios como agitação, deambulação errática e delírios. Não obstante, os resultados dos estudos acerca desse assunto são heterogêneos. Também foi reportada associação entre a administração de memantina e a melhora da capacidade de comunicação dos pacientes.

Em termos de prática, a administração de memantina foi associada à menor deterioração em comparação com a administração do placebo. Esse achado foi corroborado pela ADAS-cog e pela SIB.

De acordo com o exposto, o tratamento com memantina poderia favorecer a autonomia e o desempenho cotidiano dos pacientes. Segundo os resultados de um estudo anterior, os itens da ADAS-cog correspondentes ao sequenciamento, à prática e à tomada de decisão são os que tiveram o escore mais modificado com a administração de memantina. Em outro estudo, realizado em 2008, foi reportado que a incapacidade dos pacientes para realizar atividades diárias é um dos sintomas que acarretam maiores dificuldades para os cuidadores. Portanto, o retardo do comprometimento da prática promove a independência do paciente e reduz a carga de trabalho dos cuidadores.

A administração de memantina resulta em melhora do desempenho cognitivo dos pacientes com a doença de Alzheimer de moderada a grave. Mais especificamente, o medicamento reduziu significativamente a pior a progressiva do escore das escalas ADAS-cog/SIB correspondente ao funcionamento cognitivo. O efeito da memantina é significativamente superior em comparação com o efeito do placebo e se traduz em benefício na capacidade de comunicação e no desempenho cotidiano dos pacientes.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/107758

O tratamento adjuvante com risperidona é útil em pacientes com transtorno bipolar que apresentam mania mista

International Clinical Psychopharmacology 28(2):91-95, Mar 2013



San Antonio, EE.UU.

Estima-se que mais da metade dos episódios observados em pacientes bipolares correspondem aos chamados "estados mistos". Estes quadros são caracterizados pela presença simultânea de depressão e elevação do humor, e estão associados ao aumento do risco de suicídio, psicose, abuso de substâncias e resistência ao tratamento. Por exemplo, a resposta ao lítio é inadequada nos estados mistos, tanto no tratamento agudo como na terapia de manutenção; do mesmo modo, o valproato não foi eficaz durante a terapia de manutenção. A carbamazepina pode não ser eficaz para os sintomas depressivos associados aos estados mistos, e o uso de antidepressivos pode piorar o quadro clínico.

Até o presente momento, não existem dados suficientes sobre o tratamento de pacientes com estados mistos. Conforme resultados de estudos recentes, a associação de antipsicóticos atípicos e estabilizadores do humor pode ser útil nestes casos. A risperidona possui vantagem de oferecer efeito antipsicótico, diminuir a agressividade e melhorar os sintomas depressivos.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia da associação de risperidona com lítio, valproato ou lamotrigina em pacientes com mania mista. Teve-se atenção especial sobre a eficácia do tratamento sobre a mania e a depressão.

O estudo foi aberto, com seguimento de 20 semanas. Foram incluídos 40 pacientes adultos e ambulatoriais que reuniam os critérios para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo 1 e que apresentavam quadro de mania mista. Foram incluídos apenas pacientes com pontuação mínima de 3 em alguns itens da Escala de Depressão Montgomery-Asberg (MADRS; *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) ou de 6 ao somar a pontuação correspondente a três dos itens da escala. Também foi necessário para inclusão uma pontuação mínima de 16 na escala *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Os pacientes receberam doses estáveis de lamotrigina, valproato ou lítio isoladamente ou em associação durante pelo menos quatro semanas antes do início do estudo.

O tratamento com risperidona foi iniciado com a dose de 1 mg/dia, a qual foi aumentada até um máximo de 8 mg/dia. A dose final média de risperidona utilizada foi de 2.1 mg/dia. Foi permitido o uso concomitante de lorazepam ou triexifenidil. Os pacientes foram avaliados regularmente pelas escalas MADRS, YMRS e pela escala de Avaliação Global (*Global Assessment Scale*). A resposta ao tratamento foi definida com melhora em pelo menos 50% na pontuação da MADRS e da YMRS.

Resposta sustentada foi definida como manutenção desta melhora durante pelo menos oito semanas.

A maioria dos pacientes incluídos eram do sexo feminino e de origem caucasiana, com idade média de 40.8 anos. A pontuação média inicial das escalas MADRS e YMRS foi 26.9 e 21.6, respectivamente.

Cinco pacientes receberam tratamento com lítio, 15 com valproato e 7 com lamotrigina. Treze pacientes receberam tratamento combinado com estabilizadores do humor. O seguimento foi completado por 37.5% dos pacientes. O abandono do estudo ocorreu por efeitos adversos, falta de eficácia, impossibilidade de seguimento e má aderência terapêutica.

Não foram observadas diferenças significativas ao comparar as características iniciais dos pacientes que abandonaram com aqueles que completaram o estudo. Também não foram observadas diferenças conforme a presença ou ausência da eficácia.

A resposta ao tratamento ocorreu em uma proporção maior de pacientes com mania do que naqueles com depressão (43% vs. 25%, respectivamente). Pacientes que responderam à depressão tiveram alta probabilidade de responderem também à mania, ao passo que os que responderam à mania tiveram menor probabilidade de responderem também à depressão. A ausência de resposta para mania e depressão foram respectivamente 57% e 75%. Apenas 6% dos pacientes que responderam à mania apresentaram recidiva posterior. Por outro lado 40% dos pacientes que responderam à depressão apresentaram recidivas durante o estudo.

A proporção de pacientes que atingiram resposta sustentada para mania (40%) foi significativamente maior que para a depressão (15%). Dos pacientes que apresentaram resposta sustentada à depressão; 83% deles apresentaram resposta sustentada também para mania.

Por outro lado, 37.5% dos pacientes que apresentaram resposta sustentada para mania, também apresentaram resposta sustentada para depressão.

De acordo com os resultados das escalas MADRS e YMRS, o estudo de humor elevado e a pontuação baixa correspondente à tristeza foi preditor de resposta e resposta sustentada nos casos de mania. A resposta ao tratamento nos casos de depressão correlacionou-se diretamente com o aumento do estado de humor e inversamente com a tristeza aparente. A resposta sustentada nos casos de depressão se associou com elevação significativa do humor, porém não houve correlação inversa com a tristeza aparente. A análise de regressão logística múltipla teve resultados semelhantes. Os efeitos adversos mais frequentes foram gastrointestinais e 23% dos pacientes apresentaram ganho de peso superior a 7.5%.

Conforme os resultados obtidos, o uso de risperidona em associação aos estabilizadores do humor nos casos de mania mista está associado a eficácia significativamente superior na redução dos sintomas de mania, em comparação com o observado em relação aos sintomas de depressão. Os benefícios da risperidona para mania foram mais significativos em termos de resposta sustentada. O tratamento combinado não foi eficaz ao considerar o alívio sustentado dos sintomas depressivos nos pacientes que apresentaram redução dos sintomas de mania.

Ou seja, o tratamento dos sintomas depressivos é mais difícil, mesmo com o uso de antipsicóticos e estabilizadores do humor. A resistência do componente depressivo ao tratamento nos pacientes com transtorno bipolar também já foi relatada por outros autores.

A dose da risperidona foi inferior à utilizada em

estudos anteriores que incluíram pacientes com mania aguda, provavelmente pelo fato dos pacientes do presente estudo terem sido ambulatoriais e do fármaco ter sido utilizado em associação com estabilizadores do humor.

Devido ao ganho de peso significativo observado em 23% dos pacientes que receberam risperidona, recomenda-se avaliar o perfil de segurança do tratamento, principalmente nos pacientes com risco cardiovascular.

A gravidade da elevação do humor e da tristeza teve valor preditivo significativo ao considerar o resultado do tratamento. Ou seja, os pacientes com mania mista que apresentam humor significativamente elevado e baixo nível de tristeza aparente alcançariam nível sustentado de resposta com o tratamento com risperidona em associação aos estabilizadores do humor. Por outro lado, na presença de tristeza aparente, o uso de risperidona em associação aos estabilizadores do humor, não está associada com probabilidade alta de melhora sustentada da depressão.

Entre as limitações do presente estudo, os autores mencionam a inclusão de poucos pacientes, o desenho aberto e a ausência de grupo placebo. Não foi possível analisar separadamente o efeito do tratamento combinado com cada estabilizador do humor. São necessários estudos adicionais para a obtenção de resultados mais conclusivos.

O tratamento combinado com risperidona e lítio, valproato ou lamotrigina pode ser eficaz nos casos de mania, na presença de elevação significativa do humor e nível mínimo ou ausente de tristeza. Por outro lado, se a elevação do humor não é significativa e o nível de tristeza aparente é significativo, a associação de risperidona não é eficaz. Pode-se afirmar que o tratamento do componente depressivo do transtorno bipolar é mais difícil do que o do componente de mania.

 + Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/138167

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

- **EUROTOX, 51th Congress of the European Societies of Toxicology**
Porto, Portugal
13 al 16 de septiembre de 2015
www.eurotox2015.com
- **36° Congreso de la Sociedad Española de Farmacología**
Valencia, España
16 al 18 de septiembre de 2015
www.socesfar.com
- **BIOPHARMA 2015, International Conference and Expo on Biopharmaceutics**
Baltimore, EE.UU.
21 al 23 de septiembre de 2015
biopharmaceutics.pharmaceuticalconferences.com
- **XXXVII Congreso Anual de la Sociedad de Farmacología de Chile**
Coquimbo, Chile
22 al 25 de septiembre de 2015
www.socneurciencia.cl
secretaria@sofarchi.cl
- **28th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine**
Berlín, Alemania
3 al 7 de octubre de 2015
www.esicm.org/events/annual-congress
- **10th International Congress of de INA**
Jerusalén, Israel
14 al 16 de octubre de 2015
www.ina2015.com
- **IX Congreso Nacional de Atención Farmacéutica**
Toledo, España
15 al 17 de octubre de 2015
info@congresoaf.com
www.congresoaf.com
- **XIX Congreso Nacional Farmacéutico**
Córdoba, España
22 al 24 de octubre de 2015
congral@redfarma.org
www.portalfarma.com
- **XLVII Reunión Anual de Farmacología Experimental 2015**
Córdoba, Argentina
4 al 6 de noviembre de 2015
www.safe-digital.org/Congreso SAFE.html
- **60° Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. SEFH 2015**
Valencia, España
10 al 13 de noviembre de 2015
60congreso.sefh.es
- **XXVIII Congreso Mundial de la Asociación Mundial de Sociedades de Patología y Medicina de Laboratorio (WASPALM)**
Cancún, México
18 al 21 de noviembre de 2015
www.waspalm.org
- **3^{er} Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Tendiendo Puentes**
Toledo, España
26 al 28 de noviembre de 2015
tendiendopuentes@doctaforum.com
www.seom.org
- **10th International Congress on Autoimmunity**
Leipzig, Alemania
6 al 10 de abril de 2016
autoimmunity.kenes.com
- **4th Annual Biosimilars & Biobetters Congress 2016**
Londres, Reino Unido
Abril de 2016
www.biosimilars-congress.com