Claves de
Farmacología Clínica
Neurociencias
Suplemento de SaludCiencia
Vol. 6, Nº 1 - Enero 2018
es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Perfil psiquiátrico dos fármacos antiepilépticos no tratamento da epilepsia

Beto Martínez, «Paseo dominical», acuarela sobre papel, 2009.

«A predisposição familiar a transtornos psiquiátricos é um fator de risco que deve sempre ser considerado quando da prescrição de um fármaco antiepiléptico.»

Elza Márcia Yacubian, Brasil. Pág. 4

Expertos invitados

Casos Clínicos

Perfil psiquiátrico dos fármacos antiepilépticos no tratamento da epilepsia
Elza Márcia Yacubian, San Pablo, Brasil. Pág. 4

Divalproato ER no tratamento do transtorno bipolar: relato de um caso com episódio de mania com características mistas
Frederico Navas Demetrio, San Pablo, Brasil. Pág. 7

Novedades seleccionadas

O palmitato de paliperidona é superior aos antipsicóticos orais em relação ao tempo até a recaída em pacientes com esquizofrenia recém-diagnosticada
Schizophrenia Research. Pág. 10

Eficacia do palmitato de paliperidona no tratamento dos sintomas agudos da esquizofrenia em pacientes previamente tratados ...
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. Pág. 11

A troca para palmitato de paliperidona após tratamento sem sucesso com outras medicações injetáveis resultou em melhora clínicamente relevante dos sintomas ...
Journal of Psychopharmacology. Pág. 12

O palmitato de paliperidona não aumenta o risco de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia
Journal of Clinical Psychopharmacology. Pág. 14

Redução significativa da taxa de internação hospitalar com o uso do palmitato de paliperidona
European Psychiatry. Pág. 15

Superação sob o ponto de vista de um psiquiatra
Postgraduate Medicine Special Reports. Pág. 16

Más Novedades seleccionadas
Págs.17-34

Eventos recomendados

Pág. 35

Claves de
Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 6, Número 1 - Enero 2018

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. 10 - Bismarck Antonio Calderón, «Esquizofrenia», óleo sobre tela, 2015; pág. 11- Víctor Castro Lerma, «Esquizofrenia», acrílico sobre tela, 2015; pág. 12 - Arnaldo Melandrri, «Esquizofrenia», óleo sobre tela, 2014; pág. 14 - Teba Robles Cañavate, «Esquizofrenia paranoide», escultura, 2011; pág. 15 - Pedro Jardine, «Fosforos», óleo sobre madera, 2007; pág.17 - Virginia Mategani Saez, «Sin titulo», acrilico sobre papel, 2000; pág.19 - Virginia Mategani Saez, «Sin titulo», acrilico sobre papel, 2000; pág.22 - Eustaquio Carrasco Carrasco «Formación en el espacio de Sikmetik» arte digital; pág. 24 - José Ramón Diez Rebanal, «La cinta de Moebius» óleo sobre madera, 2013; pág. 25 - Alvaro Zardoni, «Daniel y el viento», bronce, 2009; pág. 28 - Enrique Alcalá, «Appo7xxz», arte digital, 2013; pág. 30 - Jasso, «Cristales de luz II», acrílico sobre tela, 2017; pág. 31 - José Ramón Diez Rebanal, «La cinta de Moebius» óleo sobre madera, 2013.

Claves de Farmacología Clínica 6 (2018) 4-6

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

Perfil psiquiátrico dos fármacos antiepilépticos no tratamento da epilepsia

Psychiatric profile of two antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy

Elza Márcia Yacubian
Livre-docente em neurologia, Professora adjunta, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Introducción

O perfil psiquiátrico dos fármacos antiepilépticos (FAEs) deve sempre ser considerado no momento da sua prescrição, pois comorbidades psiquiátricas acarretam impacto significativo no tratamento das epilepsias. Estudos epidemiológicos sobre a prevalência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com epilepsia mostram que ela é muito mais elevada nestes pacientes do que na população em geral. Entre as comorbidades, a depressão é a mais prevalente,[1] com taxa que varia de 11% a 60% (comparada à incidência de 12% a 15% na população); a ansiedade, presente em 19% a 45% dos pacientes (comparada ao índice de 2.5% a 6.5% na população), é a segunda mais encontrada.[2]

Depressão e ansiedade são transtornos interligados, uma vez que a depressão apresenta um substrato de ansiedade, e vice-versa. Na anamnese de pacientes com epilepsia, os neurologistas devem enfatizar aspectos relacionados à história psiquiátrica prévia não só do paciente como também de seus familiares, pois as evidências de coexistência de antecedentes psiquiátricos terão implicações prognósticas tanto na epilepsia quanto na resposta aos FAEs.[3]

Estudos de prevalência de transtornos psiquiátricos em epilepsia mostram que pelo menos um em cada três pacientes com epilepsia já passou por um tratamento psiquiátrico, que, em adultos, é mais frequentemente representado por depressão.[3] Nesse contexto, é importante acentuar que o tratamento das crises pode ser pior que a enfermidade, e ainda que a toxicidade dos FAEs é um dos fatores principais associados à piora na qualidade de vida de pacientes com epilepsia.

Caso clínico

Identificação: PS, sexo feminino, 23 anos, natural e procedente de São Paulo, solteira, 3º ano de farmácia e bioquímica, sem filhos, católica. Mora com os pais, tem 1.70 metro e 55 quilos.

Queixa e duração: Tenho epilepsia há cerca de sete anos e desânimo há dois anos.

HPMA: Aos 16 anos, no Carnaval, apresentou a primeira crise tônico-clônica generalizada (TCG) após o despertar, às 12 horas, quando se encontrava no banho. Havia retornado de uma festa na qual ingeriu quantidade moderada de cerveja. Levada a um pronto-socorro por seus amigos, já chegou consciente; o plantonista recomendou-lhe o uso de oxcarbazepina 300 mg em duas tomadas diárias e aconselhou-a a procurar um neurologista. Depois da realização de um eletroencefalograma (EEG) cujo resultado foi normal, o especialista recomendou a continuação do tratamento. Algum tempo após o início desse medicamento, a paciente observou o aparecimento de abalos musculares ocasionais nos membros superiores. Eles ocorriam mais frequentemente após o início das aulas, às 7 horas na manhã, no cursinho pré-vestibular, e numa ocasião apresentou na sala de aula a segunda crise TCG. Com essa queixa, voltou ao neurologista, aos 18 anos. Um EEG em privação parcial de sono mostrou complexos de espícula-onda generalizados com frequência > 3 Hz e confirmou claramente o diagnóstico de epilepsia mioclônica juvenil (EMJ). A prescrição foi de fenobarbital 100 mg/dia. Com esse medicamento, PS não mais apresentou crises, mas sentia-se cansada e sonolenta; cerca de seis meses depois, por causa desse efeito adverso, seu neurologista substituiu o fenobarbital por divalproato 500 mg de 12/12 horas. Continuou sem crises, mas resolveu consultar outro médico, que, após afirmar que não lhe teria prescrito divalproato por ser ela uma mulher jovem, em idade reprodutiva, recomendou o uso de levetiracetam com titulação progressiva até 500 mg, duas vezes ao dia. PS permaneceu sem crises até esta consulta.

Antecedentes pessoais: nada digno de nota além da EMJ. Nega quaisquer sintomas psiquiátricos no passado.

Antecedentes familiares: sua mãe esteve em tratamento psiquiátrico por depressão no passado.

Hábitos: negou etilismo, tabagismo, uso de drogas ilícitas ou comportamento sexual de risco.

Exame psíquico: normovigil e normotenaz com memória de fixação e de evocação preservadas, sem alterações sensoperceptivas; curso lentificado de pensamento, ideias pessimistas e de menos-valia; humor hipotímico e afeto hipomodulado; pragmatismo diminuído com consciência plena da morbidade.

O diagnóstico foi de depressão moderada. Qual a melhor conduta?

Depressão e ansiedade em epilepsia

A coexistência de epilepsia e transtornos afetivos não é surpreendente, pois os mesmos neurotransmissores são envolvidos em ambas as situações. No entanto, enquanto na epilepsia, em ordem decrescente de importância, se encontram glutamato, GABA, serotonina, noradrenalina e dopamina, nos transtornos afetivos a ordem de importância é inversa: serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato e GABA.[3]

Tabela 1. Efeitos psicotrópicos negativos e positivos dos fármacos antiepilépticos disponíveis no Brasil (Adaptada de Mula M. Sander JW[7]).

Fármaco antiepiléptico	Negativos	Positivos
Barbitúricos	Depressão, hiperatividade	Ansiolítico, hipnótico
Benzodiazepínicos	Sonolência	Ansiolítico, hipnótico
Fenitoína	Encefalopatia	
Etossuximida	Alterações comportamentais, psicose	
Carbamazepina/oxcarbazepina		Estabilizador do humor, antimaníaco
Gabapentina	Problemas comportamentais em crianças	
Lacosamida		?
Lamotrigina	Insônia, agitação	Estabilizador do humor, antidepressivo
Levetiracetam	Irritabilidade, ansiedade, labilidade emocional	
Topiramato	Depressão, alentecimento psicomotor, psicose	Antibulimia em transtornos alimentares (estabilizador do humor)
Valproato		Estabilizador do humor, antimaníaco (ansiolítico)
Vigabatrina	Depressão, agressão, psicose	

Propriedades psicotrópicas dos fármacos antiepilépticos

Historicamente, por promover a liberação de 5-hidroxitriptamina (5-HT) e aumentar a ação serotoninérgica, a carbamazepina foi o primeiro FAE com efeito nos transtornos afetivos.[4] O segundo foi o valproato, que, como a carbamazepina, promove o aumento da 5-HT em sinaptossomos. Entre os FAEs tradicionais, a etosuximida pode desencadear efeitos psiquiátricos negativos, por promover o fenômeno de normalização forçada dos mecanismos envolvidos na epileptogênese em ausências generalizadas.

Os FAEs de segunda geração impõem uma nova preocupação no momento de sua prescrição a pacientes com epilepsia: a ocorrência de efeitos adversos psiquiátricos. A lamotrigina é um fármaco ansiogênico com propriedades antidepressivas que aumenta a noradrenalina e a 5-HT5. A ação GABAérgica associada ao bloqueio do AMPA do topiramato está implicada na síndrome discognitiva induzida por este medicamento.[6]

O levetiracetam, com seu mecanismo de ação único nas vesículas SV2A, pode promover efeitos psiquiátricos em até 13.3% dos adultos representados por depressão, agitação ou hostilidade; além disso, algum comportamento psicótico pode ocorrer em 0.7% dos pacientes.[6] Em alguns estudos, constatou-se que condições psiquiátricas preexistentes podem aumentar a probabilidade de efeitos adversos comportamentais pelo levetiracetam.[6]

Por outro lado, uma história familiar desses transtornos, como a presente nesta paciente (a mãe já teve depressão), acarreta risco significativo, pois uma predisposição genética é um fator muito importante para o desenvolvimento de transtornos de humor, ansiedade e déficit de atenção.[3]

Os FAEs usados no tratamento das epilepsias apresentam efeitos psicotrópicos negativos e positivos, resumidos na Tabela 1.

A maioria dos médicos conhece os efeitos deletérios dos bloqueadores de canais de sódio, como a oxcarbazepina, na EMJ, que pode desencadear ou agravar mioclonias nesta síndrome epiléptica. Para o tratamento das epilepsias generalizadas genéticas como a EMJ, contamos com um número limitado de FAEs, a maioria dos quais concorre para o maior risco de efeitos psicotrópicos negativos: barbitúricos, como o fenobarbital e a primidona, etossuximida (em pacientes com ausências), benzodiazepínicos, lamotrigina, topiramato e levetiracetam.

É preciso muita cautela na prescrição desses FAEs a pacientes com história de transtornos psiquiátricos e ainda àqueles com história familiar de transtornos psiquiátricos, pois esta é também associada ao maior risco de efeitos adversos não psiquiátricos e psiquiátricos dos FAEs.[3] O valproato é um FAE estabilizador do humor.

O neurologista desta paciente retomou seu tratamento com divalproato, na dose de 1000 mg por dia, com o qual manteve o controle das crises e conseguiu a resolução do transtorno do humor sem efeitos adversos.

Conclusão

Em conclusão, sintomas psiquiátricos e comportamentais como os aqui descritos podem ser a expressão de efeitos adversos idiossincrásicos ou dose-dependentes, que podem ocorrer com a maioria dos FAEs usados no tratamento da EMJ. Efeitos adversos comportamentais podem ser minimizados quando os fármacos são usados em monoterapia. Enquanto para uns, como o topiramato, a titulação lenta é protetora,[8] para outros, como o levetiracetam, parece independer da dose e da titulação, dados indicativos de uma vulnerabilidade biológica.[9]

A predisposição familiar a transtornos psiquiátricos é um fator de risco que deve sempre ser considerado quando da prescrição de um FAE.

La autora no manifiesta conflictos de interés

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Cómo citar este artigo
Yacubian EM. Perfil psiquiátrico dos fármacos antiepilépticos no tratamento da epilepsia. Claves Farmacología Clínica 6(1):4-6, Ene 2018.

How to cite this article
Yacubian EM. *Psychiatric profile of two antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy*. Claves Farmacología Clínica 6(1):4-6, Ene 2018.

Referências bibliográficas
1. Anthony JC, Eaton WW, Henderson AS. Looking to the future in psychiatric epidemiology. Epidemiol Rev 17(1):240-242, 1995.
2. Weissman MM, Merikangas KR. The epidemiology of anxiety and panic disorders: an update. J Clin Psychiatry 47(Suppl):11-17, 1986.
3. Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? Seizure 49:79-82, 2017.
4. Dailey JW, Naritoku DK. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. Biochem Pharmacol 52(9):1323-1329, 1996.
5. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. Eur J Pharmacol 358(1):19-24, 1998.
6. Wade JF, Dang CV, Nelson L, Wasserberger J. Emergent complications of the newer anticonvulsants. J Emerg Med 38(2):231-237, 2010.
7. Mula M, Sander JW. Mood. In: Schachter SC, Holmes GL, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, editores. Behavioral aspects of epilepsy: principles and practice. New York: Demos Medical Publishing; 2008. p. 289-94.
8. Mula M, Hesdorffer DC, Trimble M, Sander JW. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. Epilepsia 50(5):1072-1076, 2009.
9. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. Neurology 61(5):704-706, 2003.

Divalproato ER no tratamento do transtorno bipolar: relato de um caso com episódio de mania com características mistas

Divalproate ER in the treatment of bipolar disorder: description of a case with an episode of mania with mixed characteristics

Frederico Navas Demetrio
MD, PhD, Médico assistente e supervisor do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA), Instituto de Psiquiatria (IPq), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP); médico supervisor da Enfermaria de Ansiedade e Depressão, IPq-HC-FMUSP, San Pablo, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Introdução

O transtorno bipolar (TB) e os demais transtornos relacionados têm o próprio capítulo no DSM-5, que traz mudança em alguns critérios, notadamente no diagnóstico dos estados mistos, em relação à versão anterior do manual. O diagnóstico do TB tipo I com episódio misto no DSM-IV exigia o preenchimento simultâneo de todos os critérios para episódio maníaco e episódio depressivo. Um novo especificador, "com características mistas", foi adicionado e pode ser aplicado a episódios de mania ou hipomania, quando características de depressão estiverem presentes (durante o episódio maníaco/hipomaníaco), e a episódios de depressão, no contexto de um transtorno depressivo ou transtorno bipolar, quando as características de mania/hipomania estiverem presentes (durante o episódio depressivo). Ensaios clínicos indicam que os critérios do DSM-5 podem ajudar a melhorar o diagnóstico de TB tipo I em virtude dos parâmetros menos restritivos estabelecidos para os episódios mistos.[1]

Um limiar inferior para a identificação de estados mistos vai permitir a detecção mais precisa da coexistência de sintomas de humor de polaridades opostas num mesmo episódio. A atribuição de um especificador "com características mistas" a um diagnóstico de depressão ou de mania/hipomania pode não alterar significativamente o tratamento do episódio primário, pois não há recomendações específicas para tratar estados mistos –embora, empiricamente, exista a ideia de que a apresentação mista aumente a probabilidade de uma resposta menos satisfatória ao tratamento.[2] Os pacientes com especificador "com características mistas" podem apresentar evolução e resposta ao tratamento distintas, com diferenças importantes no prognóstico e na recuperação a longo prazo.[3] Swann já descrevia, em 1997, a resposta mais expressiva ao divalproato (em comparação ao lítio) dos pacientes de mania com a presença de sintomas depressivos (durante a mania).[4] Além de apresentar eficácia em todas as formas clínicas de mania, o divalproato mostra resultados superiores aos do lítio nos estados mistos (hoje mania com características mistas), na ciclagem rápida, em pacientes com muitos episódios de mania ao longo da vida e na comorbidade com abuso de álcool e outras substâncias.[5] Descrevemos ao lado um caso clínico em que o divalproato exibiu poder estabilizador do humor em um paciente portador de TB tipo I e mania com características mistas, cuja principal queixa era a depressão.

Caso clínico

Identificação: GPM, 32 anos, solteiro, executivo em uma empresa transnacional

Queixa e duração: "Depressão que não melhora, apesar do tratamento".

HMA: GPM relata episódios recorrentes de depressão desde a adolescência. Não sabe informar exatamente quantos episódios já sofreu, mas diz que todos se assemelham quanto às características clínicas (e de resposta aos tratamentos): desinteresse pelas coisas e pelas pessoas, isolamento social progressivo, falta de interação com colegas de classe/trabalho, desânimo e mau desempenho acadêmico/profissional, lentificação psicomotora com "vazio de emoções", mas pensamentos rápidos e desorganizados, culminando com abandono de estudos/trabalho. Negligência com atividades da vida diária (banho, higiene bucal), tristeza sem ideação de culpa nem intenção suicida, mas pensamentos repetitivos de dúvida e apreensão, insegurança, tensão e "nervosismo".

Boa resposta inicial a diversas classes de antidepressivos: melhora do isolamento e das atividades diárias, regulação do ciclo sono-vigília, volta gradual de sentimentos e emoções, primeiro para o sexo e depois para estudo/trabalho, atingindo a normalidade em poucos meses. Ao longo do tempo, porém, o paciente percebia o retorno dos sintomas; a dose do antidepressivo em curso era aumentada, com melhora parcial seguida de piora acentuada: ele ficava "relativamente bem" com doses mais elevadas, porém mais irritado, o que requeria outro aumento da dose. Nova melhora parcial, dose máxima tolerada atingida e, a seguir, troca do antidepressivo.

Atualmente faz uso de venlafaxina 150 mg/dia: o quadro é de redução do contato social, dificuldade em cumprir prazos e lentidão; não para de pensar se deve ou não fazer alguma coisa. Sente-se algo triste, mas o que mais o incomoda é a "sensação de falta de sensação". Apesar disso, a libido está mantida.

Antecedentes familiares: A única irmã, mais velha, é portadora de TB tipo I e mania eufórica bem caracterizada; é respondedora da litioterapia. O pai se suicidou depois de uma crise financeira.

Antecedentes pessoais: (histórico objetivo com a mãe do paciente) – GPM foi uma criança muito esperta e inteligente, gostava de liderar as brincadeiras e os jogos. Não apresentava dificuldades escolares, mas sim problemas de

comportamento; brigava com os colegas que ameaçassem a sua liderança. GPM sempre omite o fato de ficar muito agitado alguns meses antes de se tornar depressivo: de líder natural transforma-se em "chefe carrasco", extremamente exigente e agressivo. Passa a beber cada vez mais e chega a dirigir sob o efeito de álcool. Nesse estado, GPM trabalha a noite toda no computador e às vezes vai direto para o escritório, sem dormir e sem se sentir cansado. Sai com outras mulheres, além da namorada da vez. Somente então surgem sintomas depressivos junto aos de agitação: não sai mais para beber nem para namorar, mas continua tenso, irritado e trabalhando "dia e noite". O discurso continua acelerado, com conteúdo depressivo. Por essas ocasiões de "sintomas misturados", o aumento da dose do antidepressivo em curso o deixa mais irritado e verbalmente agressivo; logo depois começa a ficar cada vez mais lento e isolado (e segue o curso descrito na HMA).

O que incomoda GPM são os episódios de depressão, não os períodos de agitação que os antecedem, e ele certamente os omite dos psiquiatras. Seu maior medo é "ser como a irmã", ou seja, diagnosticado como portador de TB. Sempre insiste que "nunca apresentou um surto como o da irmã".

HD: Transtorno bipolar do humor do tipo I, episódio atual depressivo com antecedente de episódio maníaco com especificador "com características mistas".

Discussão

Os pacientes bipolares minimizam ou omitem os sintomas maníacos mesmo no TB I, notadamente quando não há euforia nos episódios maníacos. Ao contrário, por se tratar de mania com características mistas, a depressão ou, na verdade, os sintomas depressivos são mais valorizados que os sintomas maníacos, presentes em número e duração suficientes para o diagnóstico formal. O DSM-5 exige no Critério (A) para Mania a presença de um período distinto de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, mais aumento da energia ou atividade por pelo menos uma semana (ou menos, quando tratado), mais pelo menos três (ou pelo menos quatro, se o humor for apenas irritável) de sete sintomas. GPM os preenchia facilmente: (1) autoestima elevada, sempre tinha razão, (2) redução da necessidade de sono, (3) eloquência maior que a usual, o que era percebido pelos outros, (4) maior velocidade dos pensamentos, refletida no discurso acelerado, (5) aumento das atividades direcionadas a algum propósito, especialmente no trabalho, e (6) envolvimento excessivo em situações com potencial de consequências negativas, como beber exageradamente e dirigir embriagado ou (possivelmente) sexo sem proteção.

Durante o episódio maníaco, GPM apresenta, ao menos durante o período "transicional" para uma depressão anérgica, características mistas, ou seja, a presença de pelo menos três sintomas (de seis) da polaridade oposta, mas sem contar os sintomas comuns aos dois polos: (1) disforia ou depressão, (2) anedonia, (3) retardo psicomotor, (4) fadiga, (5) culpa excessiva e (6) pensamento de morte. Distratibilidade, agitação psicomotora e irritabilidade são comuns às duas síndromes e não devem ser "contadas" para preenchimento das características mistas.[6]

É importante notar que, na ausência de uma anamnese objetiva, o clínico pode fazer o diagnóstico de uma depressão com características mistas, episódio que pode estar presente tanto no TB quanto na depressão recorrente, em que o uso de antidepressivos seria admissível. Já na mania ou hipomania com características mistas está indicado o uso de estabilizadores do humor e contraindicado o uso de antidepressivos, notadamente em monoterapia.[7]

Condução do caso

GPM inicialmente não aceitou o diagnóstico de TB. Foram negociadas a manutenção do antidepressivo (em dose mais baixa) e a introdução de um estabilizador de humor adequado para o seu caso, o divalproato de sódio. Apesar de a irmã de GPM apresentar boa resposta ao lítio (o que poderia ser um indicativo de sucesso da litioterapia), a sintomatologia e o perfil de comorbidades do paciente apontaram para o uso de divalproato como a opção mais favorável. A reanálise dos estudos de aprovação do divalproato de sódio no controle da mania no TB mostrou que pacientes com sintomas depressivos durante o episódio maníaco tendem a responder melhor ao divalproato que ao lítio;[8] se levarmos em conta eventuais comorbidades (abuso de substâncias e ansiedade) e a presença de ciclagem rápida, a preferência pelo divalproato emerge ainda mais claramente.[7] A utilização de divalproato (isolado ou em combinação) parece estabilizar o humor e melhorar também o transtorno por abuso de substância associado, especialmente o alcoolismo.[9,10]

Com a redução do antidepressivo e a introdução de divalproato de liberação controlada (ER) em doses progressivas até 1000 mg/dia, em administração única noturna, GPM passou a se sentir mais calmo, mesmo permanecendo um "vazio de sentimentos". Os pensamentos ficaram menos rápidos, a ponto de ele já conseguir sair do quarto para trabalhar. Reduziu substancialmente a ingestão de álcool. Após a retirada total da venlafaxina, o paciente relatou melhora dos sentimentos, mas ainda estava preocupado e com insônia inicial. Doses baixas de quetiapina ao deitar-se (50 mg) auxiliaram transitoriamente na indução do sono e na melhora da ansiedade. GPM iniciou a psicoterapia, permanecendo com 1250 mg/dia de divalproato ER em monoterapia (nível sérico de 79 µg/ml; perfil hepático normal). Gradualmente foi aceitando ser portador de TB e admitiu que durante os seis meses de tratamento nunca esteve tão bem, equilibrado e sem a irritação que sempre o acompanhou.

Conclusão

O divalproato ER é o tratamento de primeira linha para o TB I com episódios maníacos com características mistas, podendo ser utilizado em monoterapia ou em combinação.

El autor no manifiesta conflictos de interés

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Cómo citar este artigo
Navas Demetrio F. Divalproato ER no tratamento do transtorno bipolar: relato de um caso com episódio de mania com características mistas. Claves Farmacología Clínica 6(1):7-9, Jan 2018.

How to cite this article
Navas Demetrio F. *Divalproate ER in the treatment of bipolar disorder: description of a case with an episode of mania with mixed characteristics*. Claves Farmacología Clínica 6(1):7-9, Jan 2018.

http://www.siic.info

Referências bibliográficas
1. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. Lancet 381(9878):1663-1671, 2013.
2. McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. Bipolar Disord 14:22-36, 2012.
3. Swann AC, Lafer B, Perugi G, Frye MA, Bauer M, Bahk WM, et al. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. Am J Psychiatry 170(1):31-42, 2013.
4. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. Arch Gen Psychiatry 54(1):37-42, 1997.
5. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. J Clin Psychiatry 70(1):113-121, 2009.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord 15(1):1-44, 2013.
8. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. J Affect Disord 85(3):259-266, 2005.
9. Salloum IM, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. Am J Drug Alcohol Abuse 43(4):366-376, 2017.
10. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 62(1):37-45, 2005.

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

O palmitato de paliperidona é superior aos antipsicóticos orais em relação ao tempo até a recaída em pacientes com esquizofrenia recém-diagnosticada

Schizophrenia Research 169(1-3):393-399, 2015

Neuss, Alemania

Apesar da disponibilidade de tratamentos eficazes para a esquizofrenia, a recaída e as exacerbações agudas são comuns. Há divergências quanto às evidências em relação ao uso de antipsicóticos injetáveis de liberação prolongada em comparação aos antipsicóticos orais na prevenção de recaídas.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do palmitato de paliperidona (PP) injetável de longa ação –um antipsicótico atípico– em comparação a antipsicóticos orais em monoterapia em pacientes com diagnóstico recente de esquizofrenia.

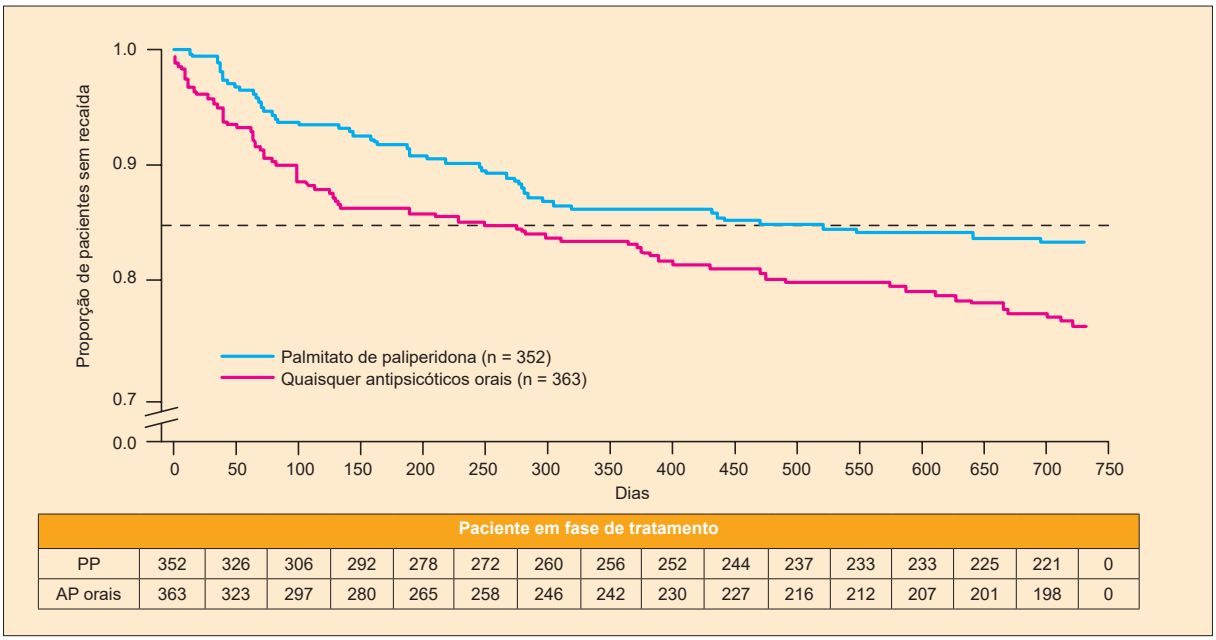
Estudo multicêntrico (141 centros, em 26 países), randomizado, prospectivo, aberto, com controle ativo e seguimento de 24 meses que incluiu pacientes com diagnóstico recente de esquizofrenia (1 a 5 anos).

O estudo consistiu em uma fase inicial de duas semanas de tratamento oral e uma fase principal de 24 meses. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico recente (1 a 5 anos) de esquizofrenia segundo critérios do DSM-IV e com história de duas ou mais recaídas com necessidade de internação hospitalar nos últimos 24 meses. Os pacientes foram randomizados para receber PP ou antipsicótico oral (1:1). Os pacientes de ambos os grupos, anteriormente, realizavam tratamento com antipsicóticos orais. Os pacientes do grupo PP passaram as duas primeiras semanas recebendo a paliperidona formulação oral (ER), enquanto os pacientes do grupo dos antipsicóticos orais tiveram seus antipsicóticos substituídos por outros, de acordo com avaliação do psiquiatra.

Foram excluídos pacientes sem uso prévio de antipsicóticos, pacientes resistentes ao tratamento, pacientes não aptos para uso de antipsicóticos atípicos orais, aqueles que presentaram síndrome neuroléptica maligna ou discinesia tardia, pacientes que fizeram uso de haloperidol oral em monoterapia ou de clozapina nos últimos 3 meses.

Após a etapa inicial, os pacientes randomizados para PP receberam uma dose por via intramuscular (deltoide) de 150 mg no primeiro dia, 100 mg no oitavo dia (deltoide) e 75 mg no 38° dia (deltoide ou glúteo). Após esse período, os pacientes receberam doses mensais flexíveis de 25 mg a 150 mg (deltoide ou glúteo). Os pacientes randomizados para antipsicóticos orais (aripiprazol, quetiapina, olanzapina, paliperidona ER, risperidona ou haloperidol) também poderiam ter a dose ajustada. Os pacientes foram reavaliados nos dias 1, 8 e, a cada 30 dias, nos primeiros 4 meses, no sexto mês e, depois, a cada 3 meses até o mês 24.

O desfecho primário de eficácia foi o tempo até a recaída. Desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que apresentaram recaída, pontuação *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) total e das subescalas, pontuação do fator Marder (Marder), porcentagem de respondedores



Paciente em fase de tratamento																
PP	352	326	306	292	278	272	260	256	252	244	237	233	233	225	221	0
AP orais	363	323	297	280	265	258	246	242	230	227	216	212	207	201	198	0

Figura 1. Curva Kaplan-Meier do tempo até a recaída. (Adaptada)

http://www.siic.info

(redução ≥ 30% na PANSS), satisfação dos pacientes com *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM), satisfação dos médicos com o tratamento (escala categórica de 7 pontos), *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S), *Clinical Global Impression-Change* (CGI-C), escala *Personal and Social Performance* (PSP), *Short Form* (36) *Health Survey* (SF-36), *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) e *Subjective Well-Being under Neuroleptics Scale* (SWN-S).

A segurança e tolerabilidade do tratamento foi avaliada pela ocorrência de eventos adversos, sintomas extrapiramidais (escalas *Abdominal Involuntary Movement Scale* [AIMS], *Behaviorally Anchored Rating Scale* [BARS] e *Symptom Assessment Scale* [SAS]), bem como alterações de peso e índice de massa corpórea.

Na análise final, foram incluídos 715 pacientes (idade 32.6 ± 10.4 anos), sem diferenças entre os grupos PP e antipsicóticos orais quanto às características demográficas. A dose média da quarta injeção de PP foi de 101.7 ± 29.3 mg.

O tempo até a recaída foi significativamente maior nos pacientes que receberam PP injetável de longa ação, em comparação àqueles que receberam antipsicóticos orais *(hazard ratio*: 1.5; intervalo de confiança 95%: 1.1-2.2; p = 0.019) (Figura 1). O percentil 85 do tempo até a recaída foi de 469 dias no grupo PP e de 249 dias no grupo antipsicóticos orais. Menos pacientes do grupo PP apresentaram recaída (14.8% *vs.* 20.9% do grupo antipsicóticos orais; p = 0.032), representando uma redução de 29.4% do risco relativo.

O PP também foi superior aos antipsicóticos orais na melhora da pontuação total da PANSS (no dia 8, a alteração média foi de -4.8 [PP] *vs*. -3.7 [antipscóticos orais]; p = 0.021 e no final do estudo, a alteração média foi de -16.6 [PP] *vs.* -14.1 [antipsicóticos orais]; p = 0.075). Foram considerados respondedores 75.6% dos pacientes do grupo PP e 69.4% do grupo antipsicóticos orais (p = 0.079). No dia 8 e no final do estudo, o PP foi superior aos antipsicóticos orais na subescala Psicopatologia Geral da PANSS (p = 0.018 e p = 0.045, respectivamente). Os itens "pensamentos desorganizados" (p = 0.042) e "excitação/ hostilidade não controlada" da escala PANSS (p = 0.033 no oitavo dia e p = 0.008 no final do estudo) apresentaram melhora significativa.

Também houve superioridade do PP na subescala "conveniência" da escala TSQM (mês 24 [p < 0.01], mês 12 e no final do estudo; p < 0.0001 para ambos). Quanto à satisfação dos pacientes, houve superioridade do PP, em comparação aos antipsicóticos orais, apenas nos itens "segurança" (mês 12; p < 0.01), "via de administração" (meses 24, 12 e no final do estudo; p < 0.0001) e "satisfação geral" (meses 24 e 12 e no final do estudo; p < 0.05). Não houve diferenças entre os grupos nos demais desfechos secundários, com exceção de melhora superior da EQ-5D no grupo antipsicóticos orais (p = 0.017) no mês 12.

Eventos adversos graves ocorreram em 11.6% dos pacientes do grupo PP e 12.7% do grupo antipsicóticos orais. O abandono do tratamento por eventos adversos ocorreu em 4.0% dos pacientes do grupo PP e 3.0% do grupo antipsicóticos orais. Não houve diferenças entre os grupos nas pontuações das escalas de sintomas extrapiramidais.

O objetivo desse estudo foi prover evidências robustas sobre a melhor eficácia do tratamento com antipsicóticos injetáveis de longa ação no tratamento dos estágios iniciais da esquizofrenia. A superioridade do PP sobre os antipsicóticos orais demonstrada ao longo desse estudo pode trazer uma maior clareza sobre o tema, assim como desmistificar o seu uso perante as crenças de psiquiatras que são resistentes em sua recomendação nos estágios iniciais da esquizofrenia.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/at_th78_51717.pdf

Eficacia do palmitato de paliperidona no tratamento dos sintomas agudos da esquizofrenia em pacientes previamente tratados sem sucesso com antipsicóticos orais

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 58:1-7, 2015

Neuss, Alemania

Muitos pacientes com esquizofrenia apresentam potencial para atingir remissão sustentada por longo prazo e recuperação funcional, porém apenas uma pequena proporção atinge esse objetivo. O primeiro passo para alcançar a remissão é o controle dos sintomas de um episódio psicótico agudo. Porém, frequentemente esse objetivo não é atingido.

As recaídas e as exacerbações agudas são comuns na esquizofrenia, e as estratégias eficazes de prevenção de recaída após a doença inicial podem se associar a benefícios clínicos significativos. A razão mais frequente para ocorrência de recaída é a descontinuação do tratamento com antipsicóticos orais. Destaca-se que menos da metade dos pacientes são aderentes ao tratamento inicial durante os primeiros 30 dias após a alta de sua primeira internação hospitalar.

A terapia com antipsicóticos injetáveis de liberação prolongada (LAT) reduz significativamente as taxas de recaída e pode aumentar a adesão terapêutica. Entretanto, pouco se sabe sobre o uso em pacientes com sintomas agudos de esquizofrenia.

O palmitato de paliperidona (PP) é um LAT para uso único mensal, por via intramuscular (IM), indicado no tratamento da esquizofrenia. A eficácia do PP foi demonstrada no tratamento agudo da esquizofrenia em estudos com dose fixa, porém há necessidade de avaliar o PP em doses flexíveis e em pacientes com comorbidades, para melhor refletir a prática clínica.

Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do PP injetável de longa ação em pacientes com episódio agudo de esquizofrenia.

Estudo multicêntrico (160 centros, em 21 países), não randomizado, prospectivo, aberto e com seguimento de 6 meses em pacientes com esquizofrenia aguda tratada sem sucesso com antipsicóticos orais. Foram incluídos pacientes adultos com sintomas agudos de esquizofrenia, com pontuação na *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) ≥ 80, *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) ≥ 4 e tratamento sem sucesso com antipsicóticos orais (insucesso é definido como falta de eficácia, tolerabilidade

Tabela 1. Desfechos de eficácia* (Adaptada)

	Basal (DP)	Desfecho na LOCF (DP)	Mudança em relacao ao basal (DP)	IC 95% da mudança média	p-valor†
Pontuação PANSS total (média) (n = 207)	98.5 ± 20.1	67.4 ± 24.0	-31.0 ± 29.0	-35.0 a -27.1	< 0.0001
Pontuação CGI-S (média) (n = 205)	5.0 ± 0.8	3.5 ± 1.3	-1.5 ± 1.3	-1.7 a -0.3	< 0.0001
Pontuação SWN-S (média) (n = 207)	73.8 ± 15.5	83.5 ± 17.9	9.7 ± 20.6	6.6 a 12.7	< 0.0001
Pontuação satisfação global TSQM (média) (n = 170)	48.7 ± 22.4	61.9 ± 25.3	13.2 ± 30.3	8.6 a 17.7	< 0.0001
Pontuação de qualidade do sono (média) (n = 203)*	6.5 ± 2.6	7.3 ± 2.5	0.8 ± 3.1	0.4 a 1.2	< 0.0001
Pontuação de sonoléncia diária (média) (n = 203)§	4.5 ± 2.9	3.0 ± 2.7	-1.5 ± 3.6	-2.0 a -1.0	< 0.0001
Pontuação PSP total (média) (n = 197)	43.9 ± 15.0	62.9 ± 17.1	19.0 ± 18.7	16.4 a 21.6	< 0.0001
Pontuação mini-ICF-APP total (média) (n = 207)	26.5 ± 8.5	18.5 ± 9.8	-8.0 ± 10.4	-9.5 a -6.5	< 0.0001

CGI-S, *Clinical Global Impression Severity*; DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; LOCF: última avaliação realizada; mini-ICF-APP, *mini International Classification of Functionality, Disability and Health* (ICF) *Rating for Activity and Participation Disorders in Psychological Illnesses*; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*; PSP, Desempenhos social e pessoal; SWN-S, *Subjective Well-Being Under Neuroleptics Scale*; TSQM, *Treatment Satisfaction Questoinnaire for Medication.*

* Foram incluídos apenas pacientes com medidas no início do estudo (basal) e pelo menos uma avaliação posterior.

† Teste *Wilcoxon signed rank.*

‡ Pontuação maior indica melhora da qualidade do sono.

§ Pontuação menor indica melhora da sonolência.

ou adesão terapêutica, efeitos adversos relevantes ou desejo do paciente em interromper o tratamento).

O PP foi iniciado com dose de 150 mg IM no primeiro dia e 100 mg IM no oitavo dia (ambas no deltoide). Após esse período, o PP foi administrado uma vez por mês nas doses de 50 a 150 mg IM, conforme julgamento clínico de eficácia e tolerabilidade, nos dias 38, 68, 98, 128 e 158.

O desfecho primário foi a mudança de pontuação na escala PANSS. Desfechos secundários incluíram as escalas *Clinical Global Impression-Change* (CGI-C), subescalas da PANSS, *Personal and Social Performance* (PSP), *Subjective Well-Being under Neuroleptics Scale* (SWN-S), *Mini International Classification of Functionality*, (ICF) e a satisfação dos pacientes pela escala *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM). Também foram avaliados o sono e a sonolência diurna. A segurança e tolerabilidade foram avaliadas pela *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (ESRS), bem como pelo monitoramento de sinais vitais, peso corporal e registro de eventos adversos.

Foram incluídos 212 pacientes com idade média de 36.4 ± 12.1 anos (59% homens). O principal motivo para substituir o antipsicótico oral pelo PP foi a falta de eficácia (45.8%), seguido de falta de adesão terapêutica (34.9%). O subtipo de esquizofrenia mais frequente foi paranoide (85%). No início do estudo, 43.9% dos pacientes estavam hospitalizados. Comorbidades psiquiátricas estavam presentes em 22.2%, neurológicas em 17.0% e metabólicas/nutricionais em 13.2% os pacientes.

O tempo médio de uso do PP foi de 136.9 dias. A dose média de manutenção compreendeu 107.7 ± 34.0 mg. A partir da terceira aplicação (mês um), 33.0% dos pacientes tiveram pelo menos uma redução da dosagem, enquanto 34.1% tiveram pelo menos um aumento da dose. O motivo mais comum para aumento da dose foi "eficácia subótima" (87.7%), enquanto que para redução da dose foi "boa resposta" (59.5%).

Após o início do PP, 66.7% dos pacientes atingiram o critério de resposta clínica (≥ 30% de melhora na pontuação PANSS) e quase metade apresentou redução ≥ 50% da PANSS. Com o PP, houve melhora significativa das escalas avaliadas (Tabela 1).

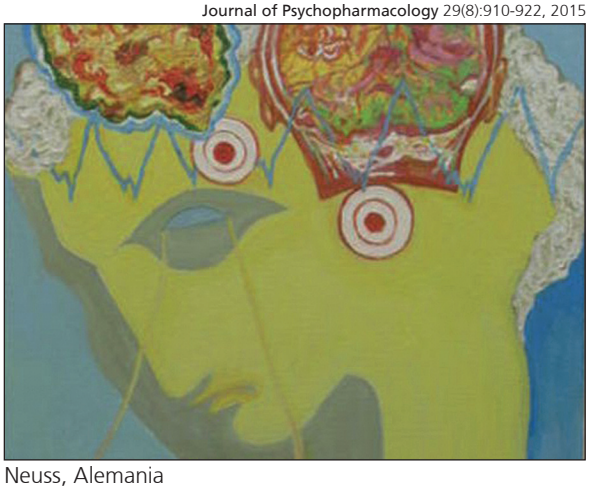
A maioria (89.1%) dos eventos adversos foram leves ou moderados e não resultaram em mudança da dose do PP (69.7%). Eventos adversos mais frequentes foram dor no local da injeção (13.7%), insônia (10.8%), transtorno psicótico (10.4%), cefaleia (6.1%) e ansiedade (6.1%). Interrupção do tratamento por eventos adversos ocorreu em 9.0% dos pacientes. A pontuação média do ESRS foi reduzida de 3.8 ± 6.3 para 2.3 ± 5.9; p < 0.0001. Ganho de peso ≥ 7% ocorreu em 22.5% dos pacientes.

O desenvolvimento do presente estudo forneceu dados importantes sobre a experiência clínica a respeito do uso de PP em pacientes com esquizofrenia e que não mostraram adaptação aos antipsicóticos orais. Esses dados confirmam a eficácia do tratamento e que de acordo com a avaliação médica, as doses administradas podem ser flexibilizadas, a fim de melhor se enquadrarem as necessidades de eficácia e tolerabilidade.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/at_th78_51717.pdf

A troca para palmitato de paliperidona após tratamento sem sucesso com outras medicações injetáveis resultou em melhora clinicamente relevante dos sintomas, do funcionamento e dos efeitos adversos em pacientes com esquizofrenia sintomática não aguda

Journal of Psychopharmacology 29(8):910-922, 2015



Neuss, Alemania

O tratamento de manutenção após a estabilização dos sintomas agudos da esquizofrenia é fundamental para evitar recaídas e internações hospitalares, bem como para a melhora do funcionamento psicossocial, da qualidade de vida e da evolução em longo prazo. As diretrizes atuais recomendam o uso de antipsicóticos orais (APO) ou de antipsicóticos injetáveis de longa ação, estes últimos apresentam menor risco de recaída em comparação aos APO, embora existam resultados controversos.

Tabela 1. (Adaptada) Desfechos de eficácia.*

Pacientes que substituíram o:					
	Hal-Dec	Fpt-Dec	Flu-Dec	Zuc-Dec	RLAT
Pontuação total PANSS (média), n	53	34	44	41	54
Basal (DP)	75.7 (13.2)	73.7 (14.1)	75.0 (15.4)	74.6 (16.5)	67.5 (20.7)
LOCF (DP)	66.9 (20.2)	63.6 (19.2)	67.5 (20.1)	64.0 (19.8)	58.2 (24.0)
Alteração média entre o basal e a LOCF (DP)	-8.8 (19.2)	-10.1 (18.4)	-7.5 (19.4)	-10.6 (21.5)	-9.2 (21.1)
IC 95%	-14.1; -3.5	-16.5; -3.7	-13.4; -1.5	-17.4; -3.8	-15.0; -3.5
p-valor†	< 0.0001	0.0006	0.0029	0.0007	0.0001
Subescala positiva da PANSS (média), n	53	34	44	41	54
Basal (DP)	16.2 (5.8)	16.2 (4.5)	15.5 (5.3)	16.5 (5.1)	14.5 (6.4)
LOCF (DP)	15.1 (7.2)	14.1 (5.9)	14.6 (5.8)	14.2 (5.6)	13.1 (6.5)
Alteração média entre o basal e a LOCF (DP)	-1.1 (5.9)	-2.1 (5.7)	-0.9 (5.1)	-2.3 (5.7)	-1.4 (5.3)
IC 95%	-2.7; 0.6	-4.1; -0.2	-2.4; 0.7	-4.1; -0.5	-2.8; 0.1
p-valor†	0.0344	0.0035	0.1777	0.0146	0.0539
Subescala negativa da PANSS (média), n	53	34	44	41	54
Basal (DP)	22.3 (4.7)	20.5 (4.4)	23.0 (5.5)	21.2 (6.5)	19.5 (6.8)
LOCF (DP)	18.8 (5.5)	17.5 (4.8)	19.3 (5.7)	17.6 (6.7)	15.6 (6.6)
Alteração média entre o basal e a LOCF (DP)	-3.5 (6.1)	-3.0 (4.7)	-3.7 (5.6)	-3.6 (6.5)	-3.9 (6.0)
IC 95%	-5.2; -1.9	-4.6; -1.3	-5.4; -2.0	-5.6; -1.6	-5.6; -2.3
p-valor†	< 0.0001	0.0004	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Subescala de psicopatologia geral da PANSS (média), n	53	34	44	41	4
Basal (DP)	37.2 (8.4)	37.0 (7.8)	36.5 (8.4)	36.9 (8.8)	33.5 (10.5)
LOCF (DP)	32.9 (10.9)	32.0 (10.0)	33.6 (11.3)	32.3 (9.8)	29.5 (13.3)
Alteração média entre o basal e a LOCF (DP)	-4.2 (10.3)	-5.0 (9.5)	-2.9 (11.8)	-4.6 (11.5)	-3.9 (12.2)
IC 95%	-7.0; -1.4	-8.3; -1.7	-6.5; 0.7	-8.3; -1.0	-7.3; -0.6
p-valor†	0.0001	0.0007	0.0072	0.0100	0.0017
Subescala de ansiedade/depressão (Marder) da PANSS (média)‡, n	53	34	44	41	54
Basal (DP)	9.1 (3.4)	9.5 (3.4)	8.5 (2.7)	9.0 (3.0)	8.9 (3.3)
LOCF (DP)	7.9 (3.4)	7.5 (3.0)	7.7 (3.3)	7.4 (2.6)	7.2 (3.5)
Alteração média entre o basal e a LOCF (DP)	-1.2 (3.0)	-2.1 (3.2)	-0.8 (3.0)	-1.6 (3.2)	-1.7 (3.4)
IC 95%	-2.0; -0.3	-3.2; -0.9	-1.7; 0.1	-2.6; -0.6	-2.6; -0.8
p-valor†	0.0015	0.0002	0.0840	0.0019	0.0003
Pontuação CGI-S (média), n	53	34	44	41	55
Basal (DP)	4.2 (0.9)	3.9 (0.8)	4.0 (1.0)	4.1 (1.0)	3.7 (1.2)
LOCF (DP)	3.8 (1.0)	3.4 (1.0)	3.6 (1.3)	3.6 (1.2)	3.4 (1.3)
Alteração média entre o basal e a LOCF (DP)	-0.4 (1.1)	-0.4 (0.9)	-0.4 (0.9)	-0.5 (1.2)	-0.4 (1.2)
IC 95%	-0.7; -0.1	-0.7; -0.1	-0.7; -0.1	-0.9; -0.1	-0.7; -0.0
p-valor†	0.0076	0.0089	0.0134	0.0065	0.0568

* Foram incluídos apenas pacientes com medidas no início do estudo (basal) e pelo menos uma avaliação posterior.
† Diferenças dentro do grupo foram avaliadas pelo teste *Wilcoxon signed rank*.
‡ Outros fatores Marder foram registrados, mas não estão apresentados aqui.
CGI-S, *Clinical Global Impression Severity*; DP, desvio padrão; IC, intervalo de confiança; LOCF, última avaliação realizada; PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale;* Hal-Dec, decanoato de haloperidol; Fpt-Dec, decanoato de flupentixol; Flu-Dec, decanoato de flufenazina; Zuc-Dec, decanoato de zuclopentixol; RLAT, risperidona injetável de longa ação.

O palmitato de paliperidona (PP) é um antipsicótico atípico de longa ação para uso por via intramuscular (IM) em injeção mensal única (PP-1M), sendo indicado no tratamento de manutenção de pacientes adultos com esquizofrenia.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a resposta e a tolerabilidade do PP injetável de longa ação em pacientes com esquizofrenia sintomática não aguda, após a substituição do tratamento prévio sem sucesso com outros antipsicóticos injetáveis de longa ação.

O estudo *Paliperidone Palmitate Flexible Dosing in Schizophrenia* (PALMFlexS) foi multicêntrico (160 centros, em 21 países), prospectivo, não randomizado, aberto e com 6 meses de seguimento. Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de esquizofrenia não aguda, mas sintomática. Os pacientes deveriam ter apresentado insucesso com o tratamento com risperidona injetável de longa ação ou com antipsicóticos convencionais de depósito (haloperidol, flupentixol, flufenazina, zuclopentixol). O insucesso foi definido como falta de eficácia, falta de tolerabilidade, presença de efeitos adversos clinicamente relevantes, falta de adesão terapêutica ou desejo do paciente em interromper o tratamento.

O desfecho primário foi a mudança de pontuação nas escalas *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) e *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S). Desfechos

http://www.siic.info

secundários incluíram avaliações pelas escalas *Clinical Global Impression-Change* (CGI-C), subescalas da PANSS, *Personal And Social Performance* (PSP), *Subjective Well--being under Neuroleptics-Scale* (SWN-S), *Mini International Classification of Functionality, Disability and Health* (ICF) e a satisfação dos pacientes pela escala *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM). Também foram avaliados o sono e a sonolência diurna. A segurança e a tolerabilidade foram avaliadas pela *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* (ESRS), bem como pelo monitoramento de sinais vitais, índice de massa corpórea e registro de eventos adversos.

Foram incluídos 231 pacientes, dos quais 174 sofreram substituição de antipsicóticos convencionais de depósito por PP, e 57 sofreram substituição da risperidona injetável de longa ação por PP. A idade média variou entre 39.9 e 44.4 anos nos diferentes grupos de tratamento prévio. A dose média de PP utilizada foi de 105 mg a 113.9 mg (Tabela 1).

Também houve melhora significativa nas subescalas negativas e de psicopatologia geral com o PP injetável como substituto de todos os fármacos, além de melhora das subescalas positivas com o PP substituindo haloperidol, flupentixol e zuclopentixol. Ainda, houve uma tendência de melhora nos pacientes nos quais a risperidona injetável de longa ação foi substituída por PP.

No final do seguimento, entre 53.7% (zuclopentixol), 54.7% (haloperidol), 59.1% (flufenazina), 61.8% (flupentixol) e 61.1% (risperidona injetável) dos pacientes apresentaram melhora ≥ 20% da pontuação PANSS com a substituição pelo PP, e entre 17.0% e 31.5% apresentaram melhora ≥ 50% na pontuação PANSS.

Houve melhora significativa da pontuação CGI-S com a substituição dos antipsicóticos convencionais pelo PP (haloperidol: $p = 0.0076$; flupentixol: $p = 0.0089$; flufenazina: $p = 0.0134$; zuclopentixol: $p = 0.0065$), assim como uma tendência de melhora ($p = 0.0568$) com a substituição da risperidona injetável de longa ação pelo PP. A pontuação CGI-C melhorou em todos os grupos ($p < 0.05$).

Houve melhora significativa da escala SWN-S nos pacientes que sofreram substituição do haloperidol, flupentixol e zuclopentixol por PP ($p < 005$). Também houve melhora significativa do TSQM nos grupos haloperidol ($p = 0.0316$) e flupentixol ($p < 0.0001$). Escores de conveniência e efeitos adversos progrediram significativamente nos pacientes que sofreram substituição de flufenazina e zuclopentixol, por PP ($p = 0.0406$ e 0.0011, respectivamente), enquanto houve melhora notável na pontuação de efeitos adversos naqueles que tiveram a risperidona injetável de longa ação substituída ($p = 0.0371$). Ainda, houve melhora do sono e da sonolência diurna em pacientes nos quais o flupentixol ($p = 0.0004$ e 0.0019) e risperidona injetável de longa ação ($p = 0.0166$ e $p = 0.0292$) foram substituídos por PP. Por fim, houve melhora significativa da PSP em todos os pacientes que iniciaram com o PP (5.2; $p = 0.0013$ para haloperidol e 5.2; $p = 0.0163$ para a risperidona e 6.4; $p = 0.0013$ para o zulopentixol) e melhora do ICF, variando de -1.7 (flupentixol) a -4.6 (zuclopentixol), em todos os grupos, com exceção do zuclopentixol.

Em termos de tolerabilidade, a substituição pelo PP se associou à melhora da pontuação do ESRS em todos os grupos, indicando melhora dos sintomas extrapiramidais. Eventos adversos após o início do PP foram, em sua maioria, leves ou moderados.

Esse foi o primeiro estudo designado para explorar a resposta, segurança e tolerabilidade do tratamento com PP em pacientes que realizaram a substituição de seus tratamentos prévios com outros antipsicóticos. Os dados apresentados ilustram que o pacientes com esquizofrenia não aguda considerada estável com tratamento prévio mostram melhora relevante nos sintomas clínicos, no funcionamento ou nos efeitos adversos quando substituíram o tratamento anterior pelo tratamento com PP.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/at_th78_51717.pdf

O palmitato de paliperidona não aumenta o risco de síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia

Journal of Clinical Psychopharmacology 36(3):206-212, 2016

Turín, Italia

A esquizofrenia é uma doença crônica, incapacitante e progressiva, cujo tratamento requer o uso prolongado de antipsicóticos para manejo dos sintomas e evitar recaídas. Os antipsicóticos de segunda geração são geralmente preferíveis aos antipsicóticos típicos ou de primeira geração, pois provocam menos efeitos adversos e, possivelmente promovem melhora superior dos sintomas negativos. Porém, diversos antipsicóticos de segunda geração se associam à maior incidência de efeitos adversos metabólicos e à síndrome metabólica (SM), aumentando o risco de doenças cardiovasculares e de mortalidade.

O palmitato de paliperidona (PP) é um antipsicótico injetável de segunda geração que se mostrou eficaz no tratamento da esquizofrenia. No entanto, existem poucos dados sobre a associação entre o PP e efeitos adversos metabólicos.

O objetivo principal do estudo foi avaliar as alterações de parâmetros metabólicos em pacientes tratados com PP. O objetivo secundário foi avaliar a tolerabilidade e a eficácia do PP no tratamento dos sintomas da esquizofrenia.

O estudo multicêntrico, prospectivo, observacional e com seguimento de 12 meses, incluiu pacientes adultos com esquizofrenia e tratados com PP. O medicamento foi administrado na dose de 150 mg intramuscular (IM) no primeiro dia e 100 mg IM no oitavo dia. Após esse período, foram realizadas administrações mensais na dose de 50 a 150 mg. Foi permitido o uso de outros psicotrópicos para tratamento de comorbidades (ex.: ansiedade, transtornos de humor e indução do sono).

Os participantes foram indicados por clínicos gerais ou por psiquiatras e, alguns, foram candidatos voluntários para o estudo. Por se tratar de um estudo observacional, nenhuma tentativa de influenciar o tratamento foi feita e os pacientes receberam os cuidados como de costume. Para serem considerados elegíveis, os pacientes poderiam ser homens ou mulheres com 18 anos ou mais. Os critérios de inclusão foram: (a) diagnóstico de esquizofrenia de acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-V); (b) ter iniciado

o tratamento com PP; e (c) consentimento em participar do estudo. Os critérios de exclusão foram: (a) diagnóstico principal de outra doença que não a esquizofrenia; (b) doenças físicas ou neurológicas instáveis, ativas ou graves; e (c) histórico de ineficácia ou intolerância a paliperidona.

A SM foi diagnosticada na presença de 3 de 5 critérios modificados recomendados pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*: obesidade abdominal (circunferência abdominal ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres), triglicérides ≥ 150 mg/dl (ou uso de hipolipemiantes), HDLc < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres, pressão arterial sistólica ≥ 130 mm Hg e/ou diastólica ≥ 85 mm Hg (ou uso de anti-hipertensivos) e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl (ou uso de hipoglicemiantes).

Os pacientes foram avaliados no início do estudo (T0), após 6 (T1) e 12 meses (T2) de tratamento com PP. A tolerabilidade foi avaliada pelas escalas *Dosage Record and Treatment Emergent Symptoms Scale* (DOTES) e *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS). A eficácia foi avaliada pelas escalas de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) e *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D).

Foram analisados 60 pacientes (idade: 42.3 ± 14.4 anos; 70% homens) com duração da doença de 19.9 ± 14.3 anos. Comorbidades clínicas estavam presentes em 41.7% dos pacientes (16.7% com doenças endócrinas/metabólicas) e comorbidades psiquiátricas em 31.7% dos pacientes (13.3% com abuso de substâncias).

Um total de 44 pacientes (73.3%) completou 1 ano de seguimento. Um paciente não completou o T1 (perda de seguimento) e quinze não completaram o T2 (cinco: perda de seguimento, três: falta de eficácia e sete: intolerabilidade). A dose média do PP foi de 104.4 ± 31.5 mg no T1 e 100.57 ± 33.88 mg no T2.

A prevalência de SM foi de 33.3% no T0, 39.0% no T1 e 29.5% no T2, sem diferenças estatísticas entre as avaliações. Entre os pacientes sem SM no início do estudo (n = 30), apenas 2 (6.6%) preencheram os critérios para SM no T2. Entre os quatorze pacientes com critérios de SM no início do estudo, 4 (28.5%) não preencheram os critérios para SM no T2.

Não foram observadas diferenças significativas de pressão arterial, glicemia, triglicérides, colesterol total e HDL entre as avaliações. Observou-se discreto aumento do índice de massa corpórea (IMC) entre T0 e T1 (26.3 *vs*. 27.4 g/m^2; p = 0.04) e entre T0 e T2 (26.3 *vs*. 27.1 g/m^2; p = 0.031). Da mesma forma, observou-se discreto aumento da circunferência abdominal entre T0 e T1 (98.2 *vs*. 100.3 cm; p = 0.021) e entre T0 e T2 (98.2 *vs*. 101.1 cm; p = 0.021).

A pontuação da escala DOTES aumentou entre T0 e T1 (13.2 *vs*. 18.7; p = 0.015) e diminuiu entre T1 e T2 (18.7 *vs*. 11.0; p < 0.001). A pontuação AIMS foi de 4.1 ± 5.2, 4.3 ± 4.7 e 4.8 ± 5.7 nos T0, T1 e T2, respectivamente, sem diferenças significativas entre as avaliações.

Ocorreu redução significativa da pontuação PANSS, de 102.7 ± 16.1 no T0 para 78.8 ± 18.9 no T1 e 78.6 ± 17.2 no T2 (p = 0.001 entre T0 e T1 e entre T0 e T2). Houve redução significativa da pontuação HAM-D entre T0 e T1 (15.0 ± 7.7 *vs*. 9.1 ± 4.4; p = 0.001) e entre T0 e T2 (15.0 ± 7.7 *vs*. 8.4 ± 4.0; p = 0.001).

O presente estudo avaliou o PP no tratamento da esquizofrenia em grupo heterogêneo de pacientes, incluindo comorbidades clínicas, psiquiátricas e abuso de substâncias. Deve ser enfatizado que, neste estudo, a maioria dos pacientes estava gravemente doente, com pontuação PANSS basal maior que a dos pacientes incluídos em outros estudos.

Um estudo retrospectivo mostrou aumento da incidência de SM nos pacientes que receberam antipsicóticos de segunda geração, sendo o risco maior com clozapina e olanzapina. No presente estudo, a proporção de pacientes com SM no início não diferiu daquela com 6 meses e 12 meses de tratamento com PP. Houve aumento discreto do IMC e da circunferência abdominal, porém sem outras alterações metabólicas.

O estudo ainda mostrou redução significativa dos sintomas da esquizofrenia, avaliados pela escala PANSS. Como a maioria dos pacientes estava gravemente doente no T0 e com doença de longa duração, merece destaque a redução acentuada (aproximadamente 25 pontos) da pontuação PANSS total em 6 meses.

O uso de PP por doze meses não se associou ao aumento da incidência de SM. Os resultados indicam que PP pode ser considerada como uma boa alternativa terapêutica para pacientes com doença mais severa e com alto potencial de desenvolver sintomas metabólicos.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/at_th78_51717.pdf

Redução significativa da taxa de internação hospitalar com o uso do palmitato de paliperidona

European Psychiatry 37:43-48, 2016

Londres, Reino Unido

Antipsicóticos injetáveis de longa ação têm papel importante no tratamento da esquizofrenia desde a década de 70, inicialmente com os antipsicóticos de primeira geração. O uso da formulação injetável tem como objetivos principais o aumento da adesão terapêutica e a melhora dos desfechos clínicos em longo prazo, como internação hospitalar. Estudos observacionais demonstraram melhora da adesão terapêutica e redução de internação hospitalar com o uso de antipsicóticos injetáveis em comparação ao tratamento por via oral.

O objetivo do presente estudo foi avaliar as taxas de internação hospitalar em dois anos com o uso do palmitato de paliperidona (PP) injetável de longa ação.

Este é um estudo observacional que avaliou pacientes que receberam prescrição de PP de forma independente. Foram obtidos dados demográficos, clínicos, uso prévio de antipsicóticos, dados de internação hospitalar e alta hospitalar, local de início da PP, antipsicótico prescrito imediatamente antes do início da PP e se o paciente era considerado responsivo ao tratamento, assim como de eventos adversos.

O desfecho primário foi o número de internações hospitalares e o número de dias de internação antes e após o tratamento com PP, utilizando o método de "estudo-espelho", que compreendeu uma análise das variáveis 2 anos antes e 2 anos após o início do PP (tanto em internação hospitalar quanto uso em ambiente ambulatorial, no mesmo paciente).

Na análise final, foram incluídos 225 pacientes (idade: 42.8 ± 12.6 anos) que utilizaram PP. Os pacientes foram acompanhados por 2 anos, e foram coletados dados dos 2 anos anteriores ao início do PP.

Os pacientes do estudo receberam diagnósticos de esquizofrenia (69.3%), transtorno esquizoafetivo (18.2%), transtorno bipolar (8%) e outros. O PP foi iniciado na internação hospitalar em 59.1% dos pacientes, e ambulatorialmente em 40.9%. Anteriormente, 41.3% usavam antipsicóticos atípicos orais, 35.1% antipsicóticos atípicos injetáveis, 8% antipsicóticos injetáveis de primeira geração, 0.9% antipsicóticos orais de primeira geração e 0.44% clozapina; 14.2% não faziam uso de antipsicóticos.

Após 2 anos, 41.8% dos pacientes mantiveram o uso do PP, enquanto 58.2% o interromperam. Os motivos para interrupção foram escolha do paciente (40.4%), falta de eficácia (27.5%), eventos adversos (26.7%), outros (4.6%) ou não declarados (0.8%). O tempo mediano até a interrupção do uso foi de 225 dias. Todos os pacientes receberam as duas doses de ataque e 93% receberam pelo menos uma dose de manutenção. A dose média da primeira dose de manutenção foi 100 ± 30.6 mg, enquanto a da última dose foi de 101 ± 34.2 mg.

O número médio de internações hospitalares nos 2 anos anteriores ao início do PP foi de 1.8 ± 1.8 por paciente, o qual foi reduzido para 0.81 ± 1.32 por paciente nos 2 anos posteriores ao início do PP ($p < 0.001$) (Tabela 1).

Tabela 1. (Adaptada). Comparação entre o número de internações hospitalares e días de internação hospitalar antes e após o início do uso do palmitato de paliperidona injetável.

Número médio de internações antes do uso da PP			
	Mediana	Média (DP)	
Todos os pacientes (n = 225)	1	1.80 ± 1.80	
Pacientes que interromperam o uso (n = 131)	2	2.15 ± 2.06	
Pacientes que mantiveram o uso (n = 94)	1	1.32 ± 1.20	
Número médio de internações após o início do uso da PP			
	Mediana	Média (DP)	p
Todos os pacientes (n = 225)	0	0.81 ± 1.32	< 0.0001
Pacientes que interromperam o uso (n = 131)	1	1.20 ± 1.49	0.001
Pacientes que mantiveram o uso (n = 94)	0	0.28 ± 0.77	0.001
Número médio de días de internação antes do uso da PP			
	Mediana	Média (DP)	
Todos os pacientes (n = 225)	41	79.53 ± 97.60	
Pacientes que interromperam o uso (n = 131)	57	94.59 ± 102.20	
Pacientes que mantiveram o uso (n = 94)	30	58.54 ± 87.06	
Número médio de días de internação após o início do uso da PP			
	Mediana	Média (DP)	p
Todos os pacientes (n = 225)	0	46.17 ± 93.29	< 0.0001
Pacientes que interromperam o uso (n = 131)	29	68.75 ± 97.65	0.005
Pacientes que mantiveram o uso (n = 94)	0	14.65 ± 76.91	0.001

O número de dias de internação hospitalar foi reduzido de 79.53 ± 97.6 por paciente nos 2 anos antes do início de PP para 46.17 ± 93.3 nos 2 anos após o início do PP ($p < 0.001$). O número mediano de internações foi de um antes do PP e zero após, enquanto o número mediano de dias de internação diminuiu de 41 dias antes do PP para zero após.

O PP é amplamente aceito e está associado à uma redução significativa do número de internações hospitalares e do número de dias de internação hospitalar em comparação a tratamentos prévios. A redução de dias de internação pode ser vista como um bom retorno, sobrepondo os custo mais elevados do tratamento com PP em relação aos medicamentos convencionais.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/at_th78_51717.pdf

Superação sob o ponto de vista de um psiquiatra

Postgraduate Medicine Special Reports:54-62, Sep 2006

Madison, EE. UU.

Até recentemente, a maioria dos psiquiatras acreditava que a esquizofrenia era uma doença progressiva, com perda do funcionamento e impossibilidade de superação. A superação do estigma da doença mental pode ser tão difícil quanto a superação da doença propriamente dita. O artigo apresenta o conceito de superação na esquizofrenia.

"Superação" é o "ato de superar ou retornar a um estado habitual". Superação não significa cura. Superação é um processo ativo e contínuo em que a pessoa está "retornando" ou "readquirindo" sua funcionalidade e que pode mudar o modo como o indivíduo lida com a esquizofrenia. Essa abordagem de psicorreabilitação não está relacionada à ausência de doença ou de sintomas, mas, sim, em ter a vida mais completa possível, mesmo na presença de sintomas causados pela doença, diferentemente de conceitos prévios.

O termo "superação" se refere a diferentes componentes da "melhora". Superação clínica é a ausência de sintomas. Superação social envolve ter uma ocupação, amigos, bom funcionamento social e evitar comportamentos inadequados. Superação econômica é a capacidade de se sustentar. Superação pessoal é como a pessoa se define e se sente. Embora todas sejam importantes, a "superação" utilizada aqui se refere a uma sensação subjetiva de como a pessoa se define no mundo, envolvendo a redefinição de sua própria vida e inclui mais do que um tratamento para uma doença.

Embora a redução dos sintomas, como por exemplo alucinações auditivas, possa ajudar no processo de superação, essa melhora clínica não é suficiente para o indivíduo iniciar o processo de reintegração. Enquanto a redução de sintomas positivos é importante para alguns indivíduos, outros parecem se incomodar menos com vozes ou crenças não convencionais. Indivíduos podem ter um emprego, serem independentes e terem amigos, mesmo escutando vozes.

A superação significa ter interesse ativo na vida e procurar atingir metas, apesar da presença de sintomas. O processo de superação significa que ser uma pessoa com esquizofrenia não é o único modo pelo qual a pessoa se vê e é vista pelos outros indivíduos. Muitas pessoas com

esquizofrenia ficarão mais estáveis e atingirão objetivos maiores se forem estimulados e tiverem esperança e auxílio para terem uma vida real.

Também depende de condições externas e internas. Condições externas são ações que os profissionais da saúde mental podem executar para acelerar a recuperação, como apoiar o direito de cada pessoa de viver como ela deseja, acreditando que cada indivíduo pode ter uma vida completa. Condições internas se referem àquilo que o indivíduo pode trazer para o processo de superação, sozinho ou com auxílio de outras pessoas. Estão inclusas nesse processo: noção de si independentemente da doença; empoderamento: retomar a própria vida e as decisões; conexão: conectar-se com o mundo em meios que não os relativos à doença e, finalmente, esperança. Esperança talvez seja a condição interna mais importante. "A esperança compreende tanto a crença de que a recuperação é possível quanto um comprometimento para que ela aconteça".

Até recentemente, o tratamento da esquizofrenia esteve focado nos sintomas positivos. Entretanto, os sintomas positivos têm pouca correlação com a capacidade de manter um emprego, uma vida independente ou participar da sociedade. Por outro lado, estudos sugerem que incapacidades associadas à esquizofrenia são atribuíveis, principalmente, à disfunção cognitiva e, também, à depressão após episódios psicóticos.

Nesse sentido, os novos antipsicóticos são vantajosos, pois, além de causarem menos efeitos adversos, parecem ser mais eficazes nos sintomas afetivos e na disfunção cognitiva, os quais são fontes importantes de frustração e sofrimento. Dessa forma, os novos medicamentos podem ajudar no processo de superação, pois aumentam o pensamento efetivo e causam menos efeitos adversos estigmatizantes, como parecer sedado ou "um zumbi". A eficácia dos novos antipsicóticos atípicos sobre os sintomas negativos e cognitivos pode explicar a melhora do funcionamento social e ocupacional.

Um marcador importante de melhora é a capacidade de funcionar bem o suficiente para manter um emprego. O trabalho não é apenas uma fonte de renda, mas também uma forma de estruturar o tempo, encontrar amigos e se sentir produtivo.

Diversos mitos podem interferir negativamente na recuperação:

Mito 1: Esquizofrenia tem evolução negativa inerente. A evolução em longo prazo da esquizofrenia é extremamente heterogênea e é muito difícil prever a evolução individual.

Mito 2: Indivíduos com esquizofrenia só podem ter empregos menos qualificados. A esquizofrenia torna mais difícil desempenhar certos trabalhos, mas existem muitos indivíduos com transtornos psiquiátricos graves que trabalham em funções que exigem alta qualificação.

Mito 3: Os pacientes devem ser aconselhados a tomar medicações para o resto da vida. Uma abordagem melhor é esclarecer que muitos indivíduos necessitam de medicações em um determinado momento. Devemos ajudar os pacientes a entenderem que o medicamento é uma ferramenta que a pessoa pode usar para controlar melhor sua vida.

Mito 4: O único tratamento que pode ajudar a diminuir os sintomas é aquele medicamentoso. Estudos recentes mostraram a utilidade de intervenções psicossociais.

1. Superação não é o mesmo que cura. A superação é um processo.
2. Superação pode ocorrer mesmo na presença de sintomas psicóticos significativos.
3. A superação é um processo individual.
4. A superação não é um processo linear.
5. Superar a dor do estigma associado às doenças psiquiátricas pode ser mais difícil do que a recuperação da doença em si. Devem ser considerados os impactos de estigmatização que os antipsicóticos carregam. Antipsicóticos convencionais (de primeira geração ou típicos) causam sintomas extrapiramidais e outros efeitos que estigmatizam (distúrbios de movimentos, "parecer zumbi" e perda de espontaneidade).

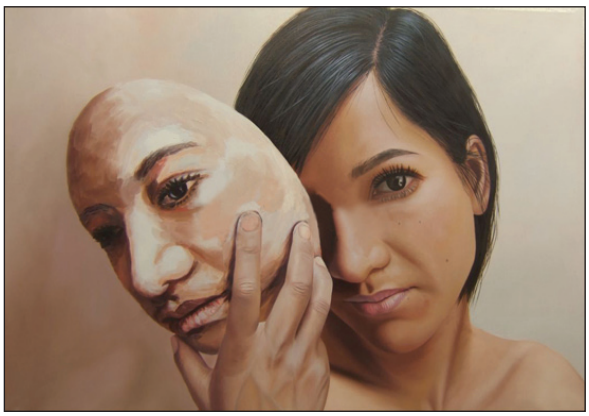
A esperança tem muitos componentes. Pode significar reconhecer e aceitar nossas limitações e focar em nossas virtudes. Esperança significa olhar para frente, em vez do passado. No centro da esperança, está a mudança das prioridades, ou seja, prestar atenção no que está indo bem, em vez de focar no que não vai bem. A esperança é nutrida por uma sensação de otimismo, de que as coisas vão melhorar.

Em suma, superação é o processo pessoal de retomar a própria vida, de encontrar significado na vida e se tornar mais do que um paciente esquizofrênico.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/at_th78_51717.pdf

Fluvoxamina: eficácia e segurança no tratamento da depressão

Salud Pública Mex 55:74-80, 2013



DF, México

O transtorno depressivo maior (TDM) afeta aproximadamente 350 milhões de indivíduos em todo o mundo[1] e é uma das principais causas de incapacidade. Estudos clínicos mostram que a fluvoxamina tem eficácia semelhante à dos demais antidepressivos e representa uma alternativa também eficaz para crianças e adolescentes com fobia social, transtorno de ansiedade de separação e transtorno de ansiedade generalizada.[2,3] Estima-se que o transtorno depressivo maior afete mais de 16% da população adulta em algum momento da vida e pode envolver, entre os fatores incapacitantes, limitações físicas, mentais e sociais, além de se associar ao aumento do risco de morte prematura.[1] O TDM se inicia em idade jovem e é mais comum em mulheres (10,4%) do que em homens.[1]

A doença compromete significativamente o funcionamento habitual dos pacientes e a sua qualidade de vida.[1] Estudos recentes demonstraram que o TDM promove maior incapacidade do que outras doenças crônicas, como diabetes, doenças respiratórias, doenças cardíacas ou artrite.[1] No México, o TDM é a principal causa de perda de anos de vida ajustados pela incapacidade em mulheres e a nova causa entre os homens.[1] Apesar de existirem diversos tipos de psicoterapia, a intervenção farmacológica é a primeira opção no tratamento do TDM, e os antidepressivos desempenham um papel importante.[2,4] Estima-se que aproximadamente 27 milhões de indivíduos recebam terapia antidepressiva nos EUA, sendo os antidepressivos

de segunda geração os mais prescritos, já representando a quarta classe de medicamentos mais vendida.[4]

Os antidepressivos de segunda geração incluem os ISRSs (fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina) e outros fármacos com mecanismos de ação relacionados (bupropiona, mirtazapina, trazodona, nefazodona).[4]

Os ISRSs são diferentes quimicamente entre si e diferentes dos antidepressivos de outras classes, como os tricíclicos e tetracíclicos.[6] A fluvoxamina é o único ISRS com estrutura monocíclica; ela pertence aos éteres de oxima de aminoetilo alquil-cetonas, o que explica o seu perfil farmacológico distinto.[6] Os ISRSs exercem efeito antidepressivo pelo bloqueio seletivo dos transportadores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) no cérebro.[6]

Por sua ação sobre os receptores neuronais sigma-1, a fluvoxamina tem efeito neuroprotetor, o que ajuda a melhorar o desempenho cognitivo dos pacientes com depressão.[7] Foi demonstrado que a fluvoxamina tem alta afinidade pelos receptores sigma-1, que têm papel importante em disfunções como psicose e agressividade.[5] A afinidade pelo receptor sigma-1, acompanhada da baixa afinidade pelos demais receptores, explicaria a maior eficácia da fluvoxamina na depressão psicótica.[5]

O funcionamento normal do sistema cognitivo é um importante mecanismo de defesa contra o estresse e minimiza os sintomas residuais que interferem na remissão da doença e na recuperação do paciente.[7] Uma característica dos indivíduos com TDM é a piora cognitiva causada por atrofia neuronal induzida pelo estresse.[7] Os fármacos que têm ligação específica com receptores sigma-1 apresentam perfil farmacológico único, pois a ativação desses receptores promove a neurogênese e induz a plasticidade neuronal adaptativa como mecanismos de proteção ao estresse.[7] A fluvoxamina é um potente agonista dos receptores sigma-1 que se associou à melhora de modelos animais portadores de psicose, depressão, estresse, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e agressividade, além de ter diminuído a piora cognitiva.[7] Em seres humanos, a fluvoxamina poderia reparar a atrofia do sistema nervoso central e restaurar a função cognitiva.[7]

Embora os antidepressivos de segunda geração, como a fluvoxamina, sejam considerados os fármacos de escolha para o tratamento do TDM, existem controvérsias quando são comparados seus benefícios e riscos com os de diferentes antidepressivos.[4] Foi realizada uma metanálise com 234 estudos clínicos randomizados e controlados para comparar os efeitos benéficos e adversos dos diferentes antidepressivos de segunda geração no tratamento das fases aguda, de continuação e de manutenção do TDM.[4] Demonstrou-se que, apesar de não haver diferenças clinicamente relevantes de eficácia entre os diversos antidepressivos de segunda geração, incluindo a fluvoxamina (Figura 1), existem diferenças significativas quanto ao início da ação e à incidência de efeitos adversos.[4]

O transtorno de ansiedade é a doença psiquiátrica mais frequente em crianças, porém a maioria delas não recebe tratamento.[3] Na população pediátrica, a fobia social, o transtorno de ansiedade de separação e o transtorno de ansiedade generalizada são causas de estresse e angústia que interferem no funcionamento escolar e social.[3] Por outro lado, os transtornos de ansiedade que se iniciam na infância são preditores de aumento do risco de distúrbios psiquiátricos posteriores na ordem de duas a cinco vezes – como TDM, tentativa de suicídio, internação hospitalar por doença psiquiátrica, entre outros.[3] Os ISRSs são fármacos eficazes no tratamento de pacientes adultos com distúrbios do humor e ansiedade; contudo, ainda são limitados os dados sobre a segurança e a eficácia em crianças com transtornos de ansiedade.[3]

Dessa forma, nos EUA, foi realizado um estudo randomizado e duplo-cego que incluiu 128 crianças e adolescentes com idade entre 6 e 17 anos e diagnóstico de fobia social, transtorno de ansiedade de separação ou transtorno de ansiedade generalizada (segundo os critérios da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos

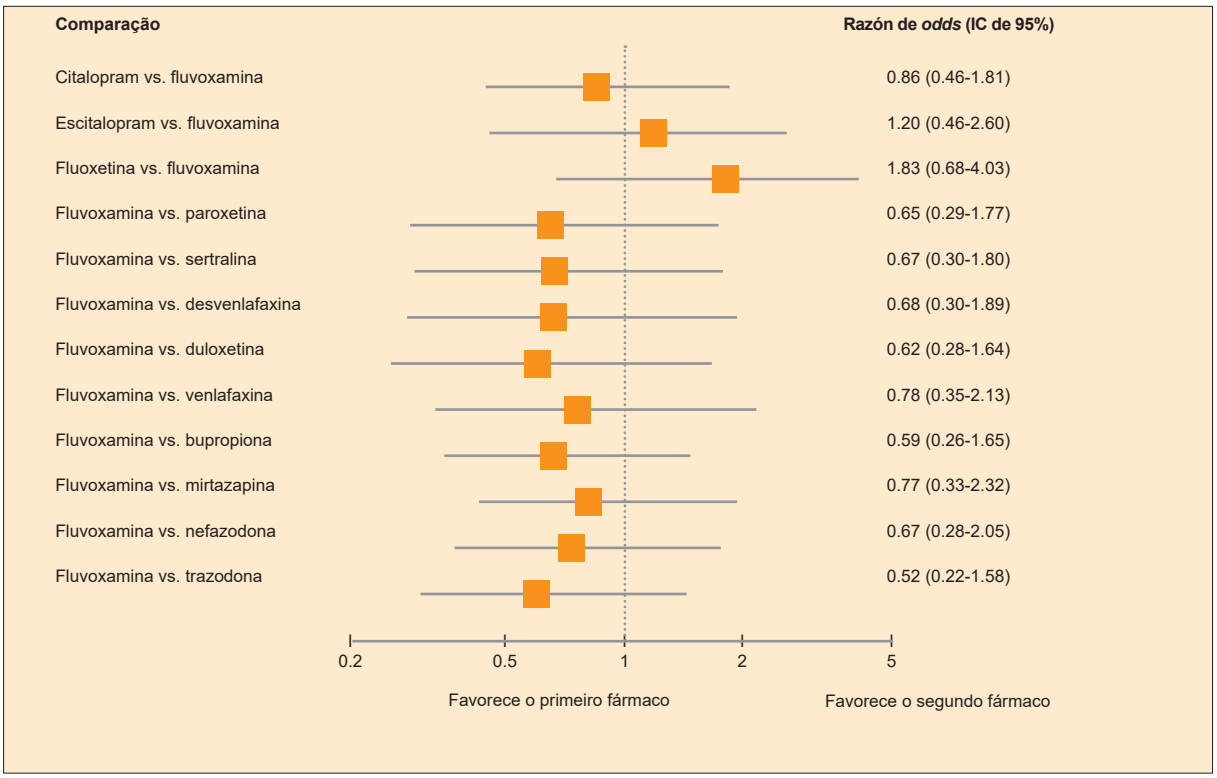
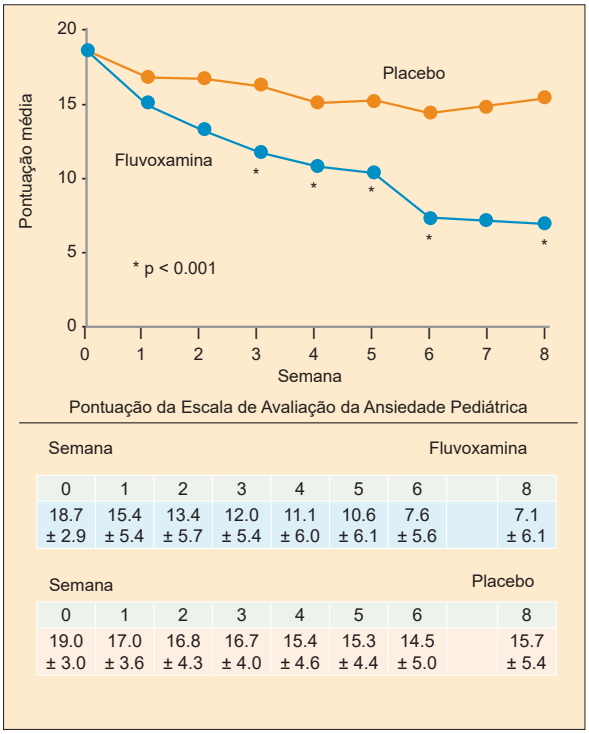


Figura 1. Comparação da eficácia na fase aguda do tratamento do TDM: fluvoxamina *versus* outros antidepressivos de segunda geração. Adaptado de Gartlehner G y cols. *Ann Intern Med* 2011.[1]

http://www.sic.info



Pontuação da Escala de Avaliação da Ansiedade Pediátrica

Semana							Fluvoxamina
0	1	2	3	4	5	6	8
18.7 ± 2.9	15.4 ± 5.4	13.4 ± 5.7	12.0 ± 5.4	11.1 ± 6.0	10.6 ± 6.1	7.6 ± 5.6	7.1 ± 6.1

Semana							Placebo
0	1	2	3	4	5	6	8
19.0 ± 3.0	17.0 ± 3.6	16.8 ± 4.3	16.7 ± 4.0	15.4 ± 4.6	15.3 ± 4.4	14.5 ± 5.0	15.7 ± 5.4

Figura 2. Escala de Avaliação da Ansiedade Pediátrica durante oito semanas de tratamento: fluvoxamina versus placebo
Adaptado de Walkup JT y cols. *New England Journal of Medicine* , 2001.[7]

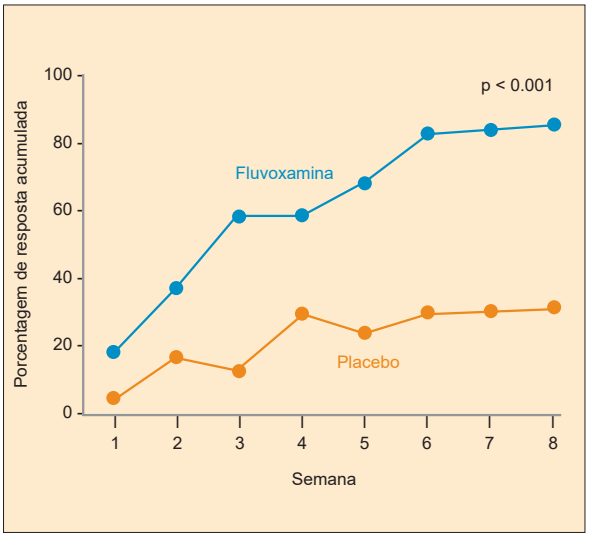


Figura 3. Ansiedade na população pediátrica: avaliação da melhora clínica global durante oito semanas: fluvoxamina *versus* placebo.
Adaptado de Walkup JT y cols. *New England Journal of Medicine* , 2001.[7]

Transtornos Mentais [DSM]) que não haviam apresentado melhora após três semanas de tratamento psicológico.[3] Os pacientes foram randomizados para receber fluvoxamina (n = 63) ou placebo (n = 65) por oito semanas; a cada sete dias foi aferida a pontuação da Escala de Avaliação da Ansiedade Pediátrica, que variou de zero a 25, sendo 25 o maior grau de ansiedade; ao final do estudo, também foi medida a evolução pela escala de Impressão Clínica Global de Melhora, com pontuação total variando de 1 a 87. A dose da fluvoxamina foi aumentada em 50 mg/semana até o máximo de 300 mg/dia em adolescentes e de 250 mg/dia em crianças com menos de 12 anos de idade.[3]

O grupo fluvoxamina apresentou redução média de 9.7 ± 6.9 pontos na Escala de Avaliação da Ansiedade Pediátrica, enquanto o grupo placebo exibiu redução média de 3.1 ± 4.8 pontos (p < 0.001).[3] A superioridade da fluvoxamina foi observada a partir da terceira semana de tratamento, com aumento progressivo até a sexta semana e, então, manutenção do efeito até o final do estudo (Figura 2).[3] Pela escala de Impressão Clínica Global de Melhora, 76% das crianças do grupo fluvoxamina apresentam resposta ao tratamento, definida como pontuação menor que 4, enquanto que no grupo placebo o índice foi de apenas 29% (p < 0.001) (Figura 3).[3] A fluvoxamina é um fármaco eficaz em crianças e adolescentes com fobia social, transtorno de ansiedade de separação ou transtorno de ansiedade generalizada.[3]

Estudos clínicos e relatos de farmacovigilância demonstraram que a fluvoxamina é tão eficaz quanto os demais fármacos de seu grupo no tratamento do TDM, sendo eficaz também no tratamento dos transtornos de ansiedade.

Referências bibliográficas

1. Berenzon S, Lara MA, Robles R, Medina-Mora ME. Depression: state of the art and the need for public policy and action plans in Mexico. Salud Pública Mex 2013;55:74- 80.
2. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. J Psychopharmacol 2009;23:539-550.
3. Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, y cols.; The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. N Engl J Med 2001;344:1279-1285.
4. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Thieda P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfader U, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med 2011;155:772-785.
5. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract 2006;60:482-491.
6. Arima Y, Kubo C, Tsujimoto M, Ohtani H, Sawada Y. Improvement of dry mouth by replacing paroxetine with fluvoxamine. Ann Pharmacother 2005;39:567-571.
7. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum Psychopharmacol 2010;25:193-200.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/pc_fluvoxamina1_o2917.pdf

Perfil de segurança e tolerabilidade da fluvoxamina

Salud Pública Mex 55:74-80, 2013

DF, Mexico

O transtorno depressivo maior (TDM) afeta até 16% da população adulta em algum momento da vida, sendo uma das principais causas de incapacidade.[1] As propriedades farmacológicas da fluvoxamina, como a baixa afinidade pelos receptores muscarínicos e histaminérgicos, a diferenciam de outros antidepressivos e conferem a ela o atributo da incidência reduzida de efeitos adversos.[2] O tratamento farmacológico é a primeira opção no TDM, com destaque para os fármacos antidepressivos.[2,4] Desde o desenvolvimento dos clássicos antidepressivos

tricíclicos, tem sido crescente o uso de outros fármacos dessa natureza, especialmente depois do surgimento dos antidepressivos de segunda geração, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), que são mais bem tolerados que os tricíclicos.[3]

Os ISRSs exercem efeito antidepressivo pelo bloqueio seletivo dos transportadores de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) no cérebro.[2] Contudo, seu espectro de ação se estende para além do bloqueio serotoninérgico, podendo envolver a inibição de receptores para outros neurotransmissores, o que contribui para o surgimento de efeitos adversos.[2]

Dessa forma, a sertralina apresenta certa potência sobre o receptor α1-adrenérgico, enquanto a fluoxetina tem afinidade significativa pelos receptores 5-HT2 C.[2] Em comparação com outros ISRSs, a paroxetina possui maior seletividade pelo receptor muscarínico, motivo pelo qual, em doses altas, ou doses baixas em indivíduos com metabolismo lento, ela pode causar efeitos adversos colinérgicos, como boca seca, constipação, tontura, taquicardia, embaçamento visual, retenção urinária e fadiga (Figura 1).[2] Outros efeitos colinérgicos não desejados são problemas de memória, confusão, dificuldade de concentração e disfunção sexual.[2] A paroxetina ainda apresenta alta afinidade pelos transportadores de noradrenalina (Figura 2).[2]

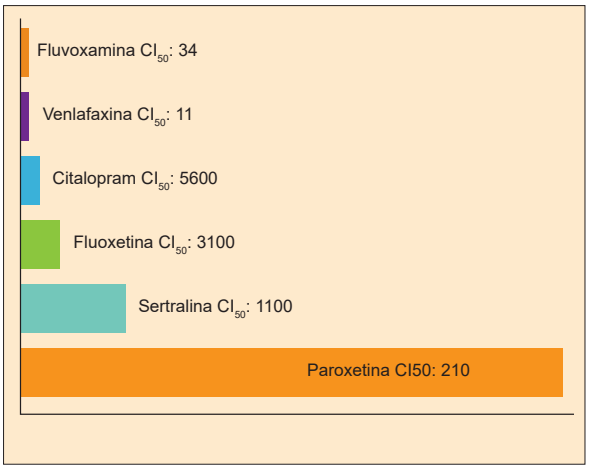


Figura 1. Potência relativa de ligação a receptores muscarínicos. Valores comparativos da concentração inibitória média (CI_{50}): fluvoxamina *versus* outros antidepressivos.
Adaptado de Westenberg HG e Sandner C. *Int J Clin Pract,* 2006.[4]

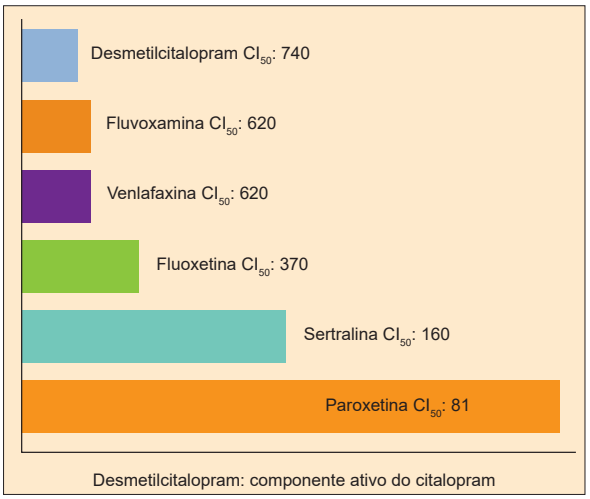


Figura 2. Potência relativa de ligação ao transportador de noradrenalina. Valores comparativos da concentração inibitória média (CI_{50}): fluvoxamina *versus* outros antidepressivos.
Adaptado de Westenberg HG e Sandner C. *Int J Clin Pract* ,2006.[4]

Os antidepressivos com afinidade pelos receptores muscarínicos e histamínicos frequentemente se associam a efeitos adversos.[2] A fluvoxamina é o único ISRS com estrutura monocíclica; ela pertence aos éteres de oxima de aminoetilo alquil-cetonas, o que explica o seu perfil farmacológico distinto.[2] Por outro lado, a fluvoxamina exibe baixa ligação com os receptores muscarínicos e histamínicos H1 e com os transportadores de noradrenalina.[2] Um estudo demonstrou que a substituição da paroxetina pela fluvoxamina 50 mg/dia melhora o sintoma de boca seca desde o primeiro mês.[5]

Entre os ISRSs, o citalopram tem a maior afinidade pelos receptores histamínicos H1 (Figura 3).[2] Frequentemente, essa propriedade é associada a sonolência, sedação, disfunção sexual, ganho de peso, problemas de memória, déficit de atenção e alterações psicomotoras.[2]

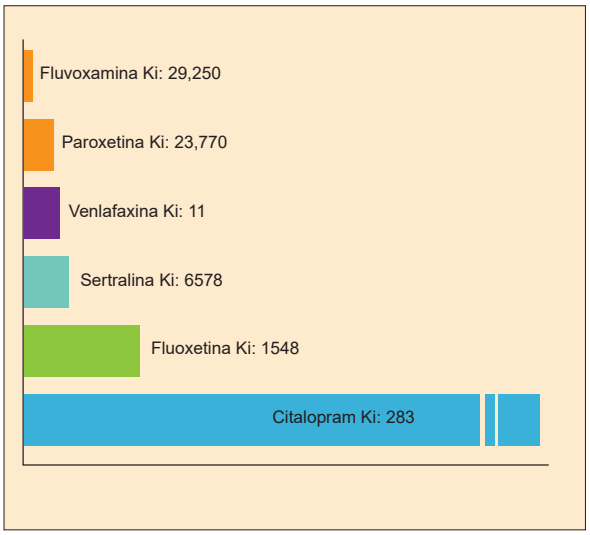


Figura 3. Potência relativa de ligação a receptores histamínicos H1. Valores comparativos de Ki (constante de dissociação): fluvoxamina *versus* outros antidepressivos.
Adaptado de Westenberg HG e Sandner C. *Int J Clin Pract,* 2006.[4]

Ainda, diversos antidepressivos podem provocar piora cognitiva relevante devido a suas ações α-adrenérgicas, anticolinérgicas e anti-histamínicas.[6] Por sua vez, a fluvoxamina, por ação agonista sobre os receptores sigma-1, se associa a redução da piora cognitiva.[6]

Desde o início da comercialização, os ISRSs e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) apresentaram diversas vantagens sobre os antigos antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoaminoxidase, especialmente em relação à segurança e à tolerabilidade.[2] Apesar de serem os fármacos de primeira linha para o tratamento do TDM e dos transtornos de ansiedade, os antidepressivos de segunda geração não estão isentos de efeitos adversos.[2,4] Em pacientes com TDM e doença cardiovascular, foi demonstrado que os ISRSs são mais adequados que os antidepressivos tricíclicos devido ao melhor perfil de segurança cardiovascular.[2]

A fluvoxamina foi amplamente estudada, e os resultados indicam que ela não apresenta efeitos cardiovasculares em indivíduos sem doença cardiovascular e é segura nos pacientes com doença cardiovascular.[2] Por outro lado, a venlafaxina foi associada ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial.[2]Em estudo com 3744 pacientes com TDM, a venlafaxina provocou aumento dose-dependente da pressão arterial diastólica e favoreceu a ocorrência de crises hipertensivas, o que obrigou a monitoração regular da pressão arterial dos participantes e suscitou a recomendação de sua interrupção nos pacientes que apresentaram aumento sustentado da pressão arterial.[2]

http://www.siic.info

Evento adverso	Comparador	Participantes	Riesgo relativo (IC de 95%)
Cardiovascular			
Hipotensión/Bradicardia	Tricíclicos	930	0.50 (0.27-0.92)
Hipertensión/Taquicardia	Milnaciprán	241	0.42 (0.19-0.93)
Dermatológico			
Sudoración	Paroxetina	60	0.30 (0.09-0.98)
Gastrointestinal			
Constipación	Tricíclicos	1357	0.68 (0.49-0.94)
Boca seca	Tricíclicos	1427	0.47 (0.36-0.63)
Neuropsiquiátrico			
Agitación/Ansiedad	Mirtazapina	412	0.19 (0.05-0.63)
Somnolencia	Mirtazapina	412	0.55 (0.38-0.81)
Temblor	Tricíclicos	1247	0.62 (0.44-0.88)
Mareo/Vértigo	Tricíclicos	1283	0.31 (0.22-0.44)

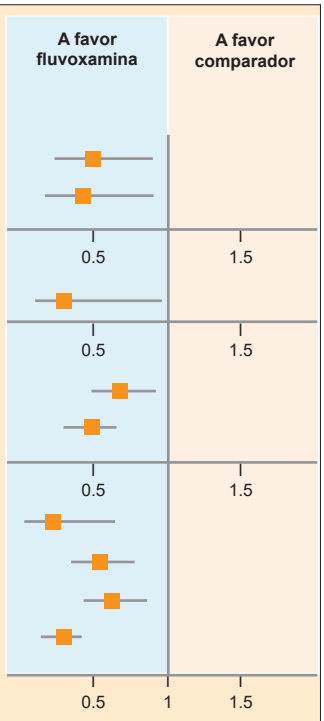


Figura 4 . Perfil de segurança no tratamento do transtorno depressivo maior: fluvoxamina *versus* outros antidepressivos. Adaptado de Omori IM y cols. *J Psychopharmacol*, 2009.[3]

Por sua vez, os antidepressivos tricíclicos se associara a maior número de casos de hipotensão ou bradicardia do que a fluvoxamina, enquanto que hipertensão ou taquicardia foram mais frequentes nos indivíduos que receberam milnaciprana do que naqueles que receberam fluvoxamina.[3] Devido ao seu perfil de segurança cardiovascular, a fluvoxamina é uma opção segura nos pacientes com doença cardiovascular.[2]

Entre as reações adversas dermatológicas, foi observada maior incidência de sudorese nos pacientes tratados com paroxetina, em comparação àqueles do grupo fluvoxamina.[3] Efeitos adversos gastrointestinais, como constipação e boca seca, foram menos frequentes no grupo fluvoxamina do que com os antidepressivos tricíclicos.[3]

Também foi observado melhor perfil de segurança neuropsiquiátrica com a fluvoxamina, em termos de ansiedade, agitação e sonolência, do que com a mirtazapina.[3] O uso de antidepressivos tricíclicos foi associado à maior incidência de tremores, tontura ou vertigem do que o uso da fluvoxamina (Figura 4).[3]

Pode-se dizer que um dos fatores decisivos para a aderência terapêutica é o impacto que ele provoca sobre a função sexual do paciente.[2] Foi demonstrado que pacientes com TDM têm probabilidade duas vezes maior de apresentar disfunção erétil. Além desse inconveniente, os pacientes tratados com ISRSs podem apresentar disfunção sexual como efeito adverso da medicação.[2] Nesse sentido, foi relatado que a paroxetina, a sertralina e o citalopram acarretam retardo na ejaculação.[2] Em estudo randomizado, duplo-cego e comparativo que incluiu sessenta pacientes com ejaculação precoce, observou-se que nem a fluvoxamina, nem o placebo, tiveram efeitos sobre o tempo de ejaculação durante as seis semanas de tratamento, enquanto a paroxetina, a fluoxetina e a sertralina aumentaram significativamente o tempo de latência para a ejaculação ($p < 0.05$).[2] Assim, os ISRSs foram associados à disfunção sexual na seguinte ordem decrescente de indução: paroxetina, fluoxetina, citalopram, sertralina e fluvoxamina.[2]

Dados de farmacovigilância pós-comercialização indicam que a administração de fluvoxamina é segura e bem tolerada no tratamento do transtorno depressivo maior.[7] A farmacovigilância pós-comercialização oferece vantagens por avaliar a segurança de um medicamento nas condições clínicas cotidianas; trata-se de uma ferramenta útil para a detecção de efeitos adversos com incidência menores, de até 1:10 000.[7] Foi realizado um estudo do perfil de segurança da fluvoxamina com base em dados obtidos durante dezessete anos de vigilância pós-comercialização sobre uma população estimada de 28 milhões de pacientes em todo o mundo.[7] Foi confirmado o perfil de segurança favorável da fluvoxamina observado em estudos clínicos:[7] há níveis muito reduzidos de tendência suicida, alteração para estado de mania ou disfunção sexual.[7] A síndrome serotoninérgica é uma complicação muito raramente associada ao tratamento com fluvoxamina e não foram relatados casos de síndrome de abstinência após sua interrupção.[7]

Os antidepressivos de segunda geração apresentam diferenças em seu perfil de segurança e tolerabilidade, os quais determinar a escolha de um antidepressivo específico. Resultados de estudos clínicos e relatos de farmacovigilância mostraram que a fluvoxamina apresenta baixo risco de efeitos adversos, devido a suas propriedades farmacocinéticas e à baixa seletividade pelos receptores muscarínicos e histamínicos, que a diferenciam dos demais antidepressivos. Assim, a fluvoxamina é um fármaco seguro no tratamento do TDM.

Referências bibliográficas

1. Berenzon S, Lara MA, Robles R, Medina-Mora ME. Depression: state of the art and the need for public policy and action plans in Mexico. Salud Pública Mex 2013;55:74-80.
2. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fl uvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract 2006;60:482-491.
3. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Effi cacy, tolerability and side-eff ect profi le of fl uvoxamine for major depression: meta-analysis. J Psychopharmacol 2009;23:539-550.
4. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Thieda P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfader U,

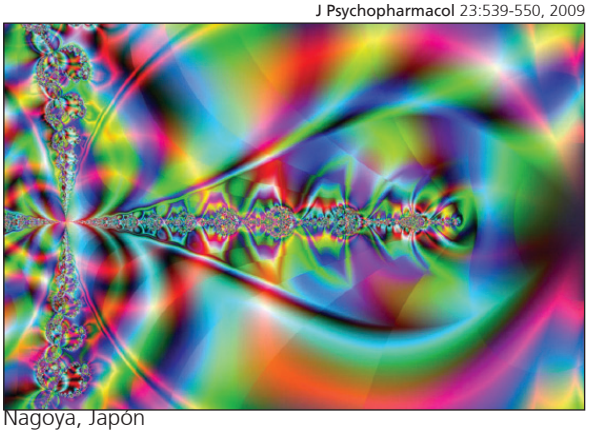
http://www.siic.info

Lohr KN. Comparative benefi ts and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. Ann Intern Med 2011;155:772-785.
5. Arima Y, Kubo C, Tsujimoto M, Ohtani H, Sawada Y. Improvement of dry mouth by replacing paroxetine with fl uvoxamine. Ann Pharmacother 2005;39:567-571.
6. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the eff ects of fl uvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum Psychopharmacol 2010;25:193-200.
7. Buchberger R, Wagner W. Fluvoxamine: safety profi le in extensive post-marketing surveillance. Pharmacopsychiatry 2002;35:101-108.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/pc_fluvoxamina1_o2917.pdf

Segurança no tratamento antidepressivo

J Psychopharmacol 23:539-550, 2009



Nagoya, Japón

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das principais causas de incapacidade e piora da qualidade de vida em todo o mundo.[1] Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) compõem, atualmente, o tratamento farmacológico de primeira linha para o TDM.[2] A fluvoxamina, quando comparada a outros fármacos do mesmo grupo, demonstra ser um antidepressivo eficaz e com boa margem de segurança.[2-4]

O transtorno depressivo maior é a terceira doença mais comum em todo o mundo, atrás das infecções das vias aéreas e do HIV/AIDS, e afeta 4.5% da população.[1] A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que haverá um aumento da incidência do TDM nos próximos vinte anos.[1] O TDM está associado a importante morbidade individual, social e econômica, com perda de rendimento e produtividade da pessoa afetada, o que causa grande demanda e sobrecarga dos serviços de saúde.[1] Embora os antidepressivos clássicos sejam eficazes no tratamento do TDM, eles frequentemente são associados a efeitos adversos como boca seca, tremores, diminuição da pressão arterial e eventos cardiovasculares; isso dificulta a aderência terapêutica e pode trazer prejuízos à saúde.[2] Por outro lado, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina são considerados, atualmente, a opção farmacológica de primeira linha para o tratamento do TDM, pois, além de apresentar eficácia comparável à dos antidepressivos tricíclicos, eles estão associados ao melhor perfil de segurança e tolerabilidade.[2] Apesar disso, existem poucos estudos clínicos que tenham comparado diretamente a eficácia e a segurança dos diferentes ISRSs entre si e destes com outras classes de antidepressivos.[2]

Os ISRSs apresentam eficácia semelhante à dos antidepressivos tricíclicos, porém com a vantagem de melhor perfil de segurança e tolerabilidade, especialmente em termos de cardiotoxicidade e piora cognitiva.[3]

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

Dados indicam que existem diferenças na eficácia dos vários ISRSs e que os pacientes que respondem a determinado ISRS não necessariamente responderão de forma semelhante a outro ISRS.[3]

Estudo clínico multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego e prospectivo comparou diretamente a eficácia da fluvoxamina com a da fluoxetina em 184 pacientes ambulatoriais com episódio de TDM e pontuação ≥ 17 na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) de dezessete itens.[2] Os pacientes foram randomizados para receber fluvoxamina 100 mg/dia (n = 90) ou fluoxetina 20 mg/dia (n = 94) durante seis semanas.[2] O desfecho primário de eficácia foi a área sob a curva (AUC) correspondente à variação da pontuação total da HAM-D em comparação com a área no nível basal.[2] Os desfechos secundários foram o número de pacientes com resposta ao tratamento (definida como uma redução ≥ 50% da pontuação HAM-D), pontuação na escala impressão clínica global, pontuações nas subescalas de irritabilidade, depressão e ansiedade e avaliação do sono.[2]

No final do estudo, ambos os grupos apresentaram eficácia semelhante no controle dos sintomas depressivos, sem diferenças significativas nas AUCs entre os tratamentos.[2] Entretanto, na semana 2, a porcentagem de pacientes com resposta ao tratamento foi significativamente maior no grupo fluvoxamina (29% *vs*. 16%; $p < 0.05$),

o que indica início de ação mais rápido deste fármaco (Figura 1).[2] A fluvoxamina foi superior à fluoxetina na pontuação da melhora clínica global na semana 2 de tratamento ($p < 0.05$) (Figura 2).[2] Em pacientes com episódio de TDM, a fluvoxamina apresenta vantagens em relação à fluoxetina durante as fases iniciais do tratamento. Ainda, observou-se redução na pontuação total da escala de irritabilidade, depressão e ansiedade de ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles.[2] Contudo, a análise da subescala de depressão nas semanas 1 (-1.2 *vs*. -0.4; $p < 0.05$), 2 (-2.3 *vs*. -0.8; $p < 0.05$) e 4 (-1.2 *vs*. -0.4; $p < 0.05$) mostrou melhora significativamente mais acentuada com a fluvoxamina.[2] A fluvoxamina também apresentou eficácia superior na melhora dos distúrbios do sono durante as últimas semanas do estudo (semana 4: -2.3 *vs*. -1.6; $p < 0.05$; e semana 6: -2.4 *vs*. -1.8; $p < 0.05$) (Figura 3).[2] Assim, o tratamento antidepressivo com fluvoxamina foi associado à melhora da qualidade do sono, em comparação com o uso de fluoxetina.[2] Concluindo, embora a fluvoxamina e a fluoxetina apresentem eficácia e perfil de segurança semelhantes no tratamento do TDM, observou-se que a fluvoxamina tem início de ação mais rápido e promove melhora mais acentuada da qualidade do sono.[2] As diferenças estruturais, farmacocinéticas e farmacológicas –a fluoxetina tem meia-vida mais longa: de dois a quatro dias contra o intervalo de 17 a 22 horas da fluvoxamina; e a fluvoxamina diminui a síntese de dopamina e possui um metabólito com atividade clínica significativa– são aspectos que explicariam a superioridade clínica da fluvoxamina.[2]

O TDM é uma doença psiquiátrica frequente na população idosa e causa incapacidade, redução da função cognitiva, diminuição do funcionamento social, maiores taxas de suicídio e aumento da utilização dos serviços de saúde.[3] A esse respeito, Rossini e cols. realizaram um estudo duplo-cego que incluiu 88 indivíduos hospitalizados com idade ≥ 60 anos, com o objetivo de comparar a eficácia e a tolerabilidade da fluvoxamina (n = 40) com as da sertralina (n = 48), um ISRS com eficácia comprovada no tratamento do TDM em idosos.[3] Os pacientes tiveram o diagnóstico de TDM feito pelos critérios da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) e foram randomizados para receber fluvoxamina (200 mg/dia) ou sertralina (150 mg/dia) durante sete semanas.[3] A

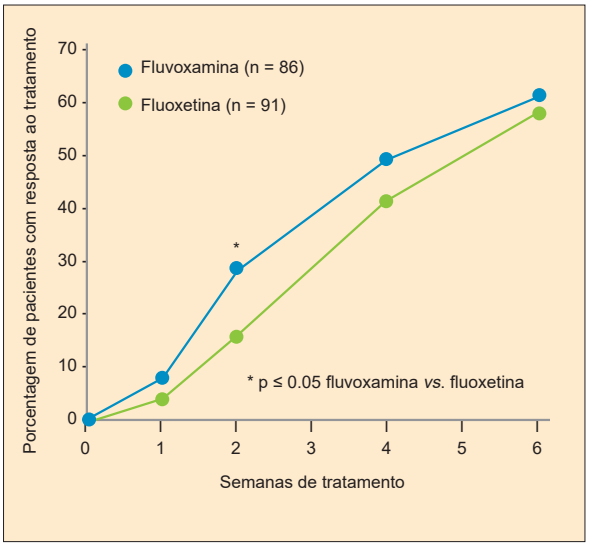


Figura 1. Resposta ao tratamento antidepressivo pela HAM-D: fluvoxamina *versus* fluoxetina.
Adaptado de Dalery J y Honig A. *Hum Psychopharmacol*, 2003.[2]

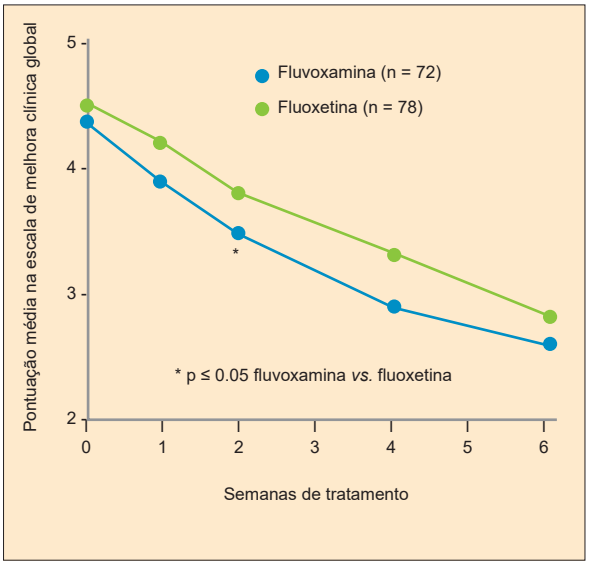


Figura 2. Melhora clínica global em pacientes com episódio de TDM: fluvoxamina *versus* fluoxetina.
Adaptado de Dalery J y Honig A. *Hum Psychopharmacol*, 2003.[2]

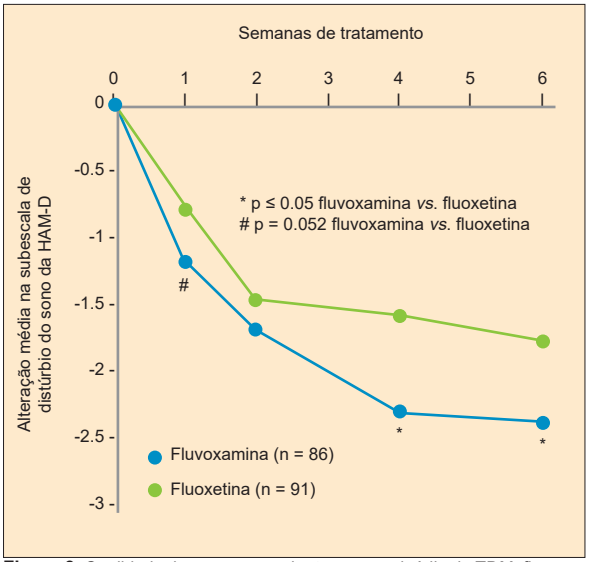


Figura 3. Qualidade do sono em pacientes com episódio de TDM: fluvoxamina *versus* fluoxetina
Adaptado de Dalery J y Honig A. *Hum Psychopharmacol*, 2003.[2]

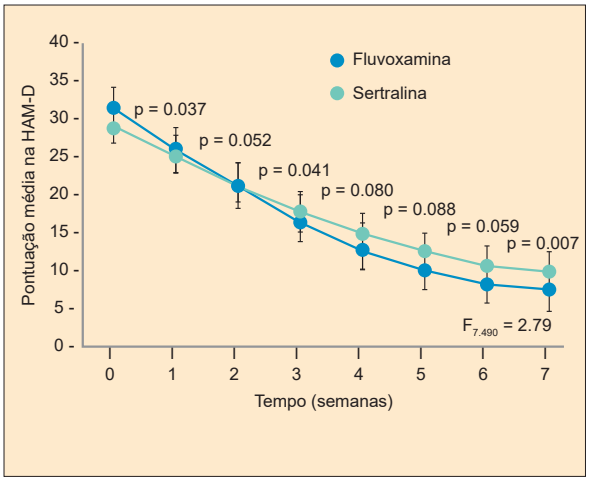


Figura 4. Pacientes ≥ 60 anos com TDM. Resposta clínica em função do tempo: fluvoxamina *versus* sertralina.
Adaptado de Rossini D y cols. *J Clin Psychopharmacol*, 2005.[3]

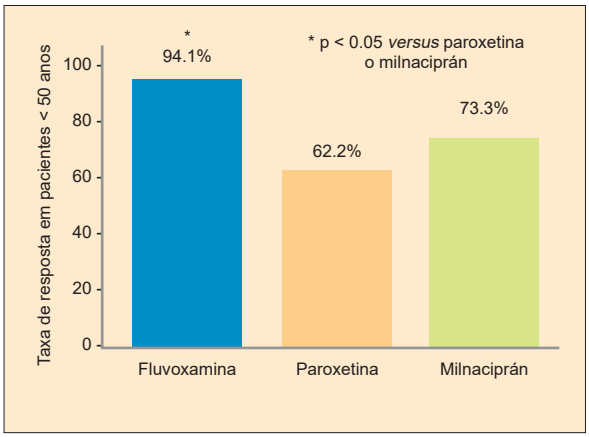


Figura 5. Resposta ao tratamento antidepressivo em pacientes < 50 anos: fluvoxamina *versus* paroxetina *versus* milnaciprana.
Adaptado de Morishita S y Arita S. *Hum Psychopharmacol*, 2004.[4]

resposta clínica foi definida como a redução de 8 pontos ou mais na HAM-D de 21 itens.[3] No final do estudo, as taxas de resposta foram de 71.8% e 55.6% com fluvoxamina e sertralina, respectivamente.[3] A análise de variância de medidas repetidas demonstrou efeito relevante do tempo nos sintomas depressivos ($F7.574 = 189.55$; $p < 0.00001$) e interação significativa entre as variáveis tempo x grupo ($F7.490 = 2.79$; $p = 0.007$) a favor da fluvoxamina, o que indica que as variações da pontuação HAM-D não correspondem a curvas paralelas (Figura 4).[3]

Os resultados do estudo estabeleceram que a fluvoxamina é um antidepressivo com eficácia semelhante à da sertralina, mas que se associa a resposta mais rápida no tratamento do TDM em pacientes idosos.[3] Desta forma, foi demonstrado que a fluvoxamina é um antidepressivo eficaz e de rápida resposta em pacientes idosos.[3] A diferença entre a fluvoxamina e a sertralina ocorreu no início do estudo e permaneceu estável durante todo o seguimento.[3]

A maior afinidade da fluvoxamina pelos receptores sigma-1, envolvidos na ansiedade, na depressão e no desempenho cognitivo, poderia explicar sua superioridade clínica em comparação a outros antidepressivos.[3] Os ISRSs e os inibidores da receptação de noradrenalina e serotonina (IRSNs) são os antidepressivos mais utilizados atualmente; porém pouco se sabe a respeito da eficácia comparativa entre os fármacos desses dois grupos, pois eles não apresentam o mesmo efeito em todos os indivíduos em qualquer momento da vida.[4] Conhecer as características dos pacientes seria uma ferramenta útil para determinar quais deles poderiam obter maior benefício com um fármaco antidepressivo.[4]

http://www.siic.info

Estudo retrospectivo que incluiu 159 pacientes ambulatoriais com TDM teve como objetivo comparar a resposta antidepressiva com fluvoxamina (n = 42), paroxetina (n = 62) e milnaciprana (n = 55), em função da idade dos pacientes.[4] Todos eles tiveram o diagnóstico de TDM feito pelo DSM-IV e exibiram pontuação de 22 a 32 na HAM-D de 21 itens antes do início do tratamento, que teve duração de dez semanas.[4] Foram utilizadas doses diárias de 75-150 mg de fluvoxamina, 20-40 mg de paroxetina e 30-100 mg de milnaciprana.[4] Consideraram-se respondedores aqueles que tiveram redução ≥ 50% da pontuação HAM-D em comparação com os valores basais.[4] Foram avaliadas as taxas de resposta global ao final do estudo e a resposta conforme a idade (< 50 anos ou ≥ 50 anos).[4] Após dez semanas de tratamento, não foram observadas diferenças significativas entre as taxas de resposta global dos três antidepressivos (X2 [qui quadrado] = 2.477; df [graus de liberdade] = 2; p = 0.2898).[4] No entanto, na análise conforme a idade, observou-se que em indivíduos com idade < 50 anos, a taxa de resposta do grupo fluvoxamina (94.1%) foi significativamente maior do que a dos grupos paroxetina (62.2%) e milnaciprana (73.3%) (X2 = 5.994; df = 2; p < 0.05) (Figura 5).[4] Assim, em pacientes com TDM e idade menor que 50 anos, a administração de fluvoxamina se associa a maiores a taxas de resposta do que a paroxetina ou a milnaciprana.[4]

Evidências clínicas mostram que a fluvoxamina tem eficácia semelhante à de outros antidepressivos e apresenta vantagens em termos de rapidez de ação, segurança e tolerabilidade no tratamento do TDM.[2-4] A fluvoxamina promove resposta significativamente melhor em pacientes jovens, em comparação com a paroxetina e a milnaciprana, e resposta mais rápida em pacientes idosos, quando comparada à fluoxetina.[2,4]

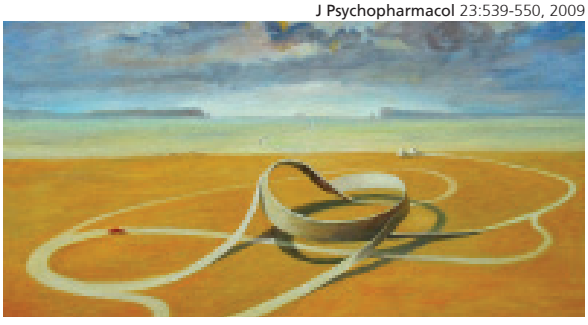
Referências bibliográficas

1. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. J Psychopharmacol 2009;23:539-550.
2. Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double- blind randomised comparison. Hum Psychopharmacol 2003;18:379-384.
3. Rossini D, Serretti A, Franchini L, Mandelli L, Smeraldi E, De Ronchi D, Zanardi R. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a doubleblind, randomized trial. J Clin Psychopharmacol 2005;25:471-475.
4. Morishita S, Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age. Hum Psychopharmacol 2004;19:405-408.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/pc_fluvoxamina2_o2917.pdf

Fluvoxamina na depressão maior

J Psychopharmacol 23:539-550, 2009



Nagoya, Japón

O transtorno depressivo maior (TDM) é a terceira doença mais comum em todo o mundo, atrás das infecções das vias aéreas e do HIV/AIDS[1]. O TDM está associado a importante morbidade individual, social e econômica, com perda de rendimento e produtividade da pessoa afetada, o que causa grande demanda e sobrecarga dos serviços de saúde.[1] Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são considerados uma opção farmacológica de primeira linha para o tratamento do TDM, porém nem todos os ISRSs são iguais.

Em diversas ocasiões, foi demonstrado que a resposta do TDM ao tratamento pode ser menor que a esperada.[2] Dessa forma, a identificação de fatores que afetam o prognóstico é importante para melhorar a eficácia do esquema terapêutico.[2] O tempo de duração da doença sem tratamento é um dos fatores que influenciam no prognóstico do TDM.[2] Foi demonstrado que, quando o tratamento é iniciado logo após o surgimento dos primeiros sintomas, aproximadamente 20% dos pacientes se recuperam na primeira semana.[2] Por outro lado, se os sintomas persistirem por seis meses devido à falta de intervenção, a probabilidade de recuperação na semana posterior ao diagnóstico é menor que 1%.[2]

Com o objetivo de avaliar a relação entre o tempo de duração da doença não tratada e os índices de resposta e de remissão com a fluvoxamina, foi realizado um estudo com 133 pacientes ambulatoriais com um primeiro episódio de TDM.[2] Os indivíduos foram diagnosticados segundo os critérios da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), sendo excluídos pacientes com episódios depressivos recorrentes, além daqueles já em tratamento antidepressivo.[2] A duração da doença foi medida desde o início do desenvolvimento do humor depressivo até o início do tratamento.[2] Foi realizada uma avaliação basal e outra após oito semanas de tratamento com fluvoxamina pela escala HAM-D de 17 itens.[2] A resposta ao tratamento foi definida como uma redução ≥ 50% na pontuação HAM-D na semana 8, em comparação com a pontuação basal, enquanto que remissão foi definida como a redução de 7 pontos ou menos na HAM-D na semana 8 de tratamento.[2]

A duração média da doença sem tratamento foi de 19.4 ± 22.4 semanas.[2] Ao final do estudo, verificou-se que 56.4% dos pacientes responderam ao tratamento com fluvoxamina, enquanto 43.6% atingiram a remissão.[2] Análise de regressão mostrou que houve associação entre o tempo de duração da doença e a resposta ao tratamento (*odds ratio*: 1.07; intervalo de confiança [IC] 95%: 1.04-1.10; p < 0.0001).[2] As porcentagens de remissão atingidas foram: 70.8% se a duração foi menor que um 1 mês; 65.2% se ficou entre um e dois meses (*odds ratio*: 3.00; IC 95%: 0.691- 13.02; p = 0.043); 57.1% se foi de dois a três meses (*odds ratio*: 1.20; IC 95%: 0.93-2.06; p = 0.023); 24.1% entre três e seis meses (*odds ratio*: 1.68; IC 95%: 0.88-3.35; p = 0.014) e 10,3% se durou mais que seis meses (*odds ratio*: 1.86; IC 95%: 0.96-6.52; p < 0.0001) (Figura 1).[2] Assim, foi demonstrado que tratamento precoce dos primeiros episódios depressivos com fluvoxamina está associado à obtenção de melhores taxas de resposta e remissão da doença.[2]

A depressão grave afeta significativamente o funcionamento social e ocupacional dos pacientes, e existe uma relação direta entre a gravidade da depressão e tentativas de suicídio.[3] O TDM é uma doença crônica, recidivante e recorrente, em que cada episódio tende a ser mais grave.[3] Apesar de os ISRSs apresentarem melhor perfil de segurança e tolerabilidade que os antidepressivos tricíclicos, sua eficácia na depressão grave ainda está sendo estudada.[3] Alguns estudos relataram que os antidepressivos tricíclicos foram mais eficazes que a fluoxetina em pacientes com pontuação inicial elevada na HAM-D e que a paroxetina em indivíduos hospitalizados pelo TDM.[3]

http://www.siic.info

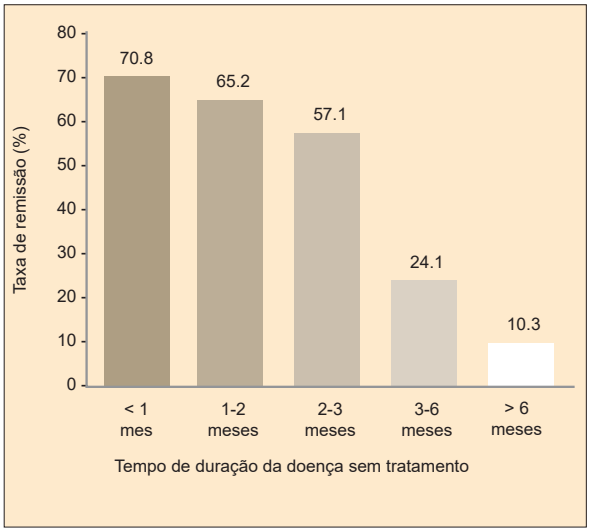


Figura 1. Fluvoxamina: taxa de remissão do TDM em função do tempo de doença sem tratamento.
Adaptado de Okuda A y cols. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010.[5]

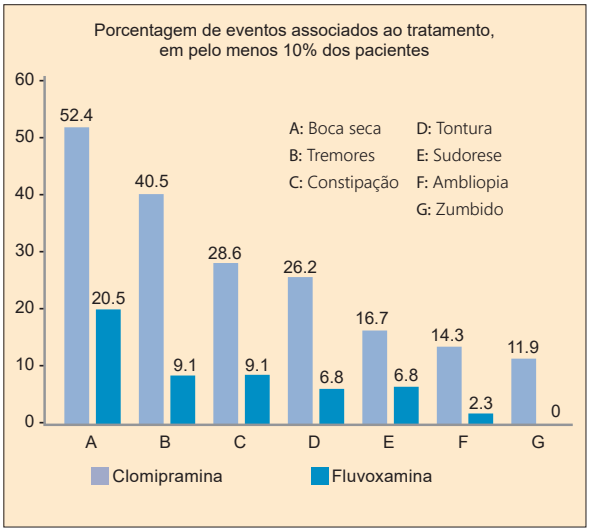


Figura 2. Efeitos adversos associados ao tratamento antidepressivo: fluvoxamina *versus* clomipramina.
Adaptado de Zohar J y cols. *Hum Psychopharmacol*, 2003.[6]

Nesse sentido, foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego que incluiu 86 pacientes hospitalizados com diagnóstico de episódio grave de TDM. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia e a segurança da fluvoxamina com o desempenho da clomipramina, um antidepressivo tricíclico comprovadamente eficaz no TDM grave.[3] O episódio grave de TDM foi definido por pontuação ≥ 25 na HAM-D de 17 itens.[3] Após um período de adaptação de sete dias com placebo, os pacientes foram randomizados para receber fluvoxamina (100-250 mg/dia) ou clomipramina (100-250 mg/dia) durante oito semanas.[3] A fluvoxamina apresentou eficácia semelhante à da clomipramina no tratamento da de pressão grave, sem diferenças significativas na redução média da pontuação HAM-D (fluvoxamina: -17.2; clomipramina: -18.2) ou da gravidade da doença (-2.8 com fluvoxamina e -2.9 com clomipramina).[3] Da mesma forma, ambos os fármacos foram semelhantes na avaliação pela escala de depressão de Montgomery-Asberg (fluvoxamina: -13.5 pontos e clomipramina: -12.7).[3] Ao final do estudo, não foram observadas diferenças significativas na porcentagem de pacientes com resposta ao tratamento –definida como melhora ≥ 50% na HAM-D (fluvoxamina: 71% e clomipramina: 69%).[3]

Por outro lado, em termos de segurança, a fluvoxamina foi associada à menor incidência de eventos adversos do que a clomipramina (Figura 2).[3] A porcentagem de pacientes que abandonou o tratamento devido aos efeitos adversos foi duas vezes maior no grupo clomipramina (24% *vs*. 11%).[3] Em pacientes com depressão grave, o tratamento com fluvoxamina teve eficácia semelhante à clomipramina, mas com melhor perfil de segurança e tolerabilidade.[3] Diferente do que observado com a fluvoxamina, a falta de seletividade farmacológica da clomipramina poderia explicar sua ação sobre os receptores colinérgicos, histamínicos e α1-adrenérgicos e ser a causa dos efeitos adversos significativos dos antidepressivos tricíclicos.[3]

Na depressão grave, a fluvoxamina se mostrou tão eficaz quanto a clomipramina, porém com melhor perfil de segurança e tolerabilidade.[3] Quando a fluvoxamina é administrada precocemente nos primeiros episódios depressivos, há melhora significativa das taxas de remissão da doença.[2]

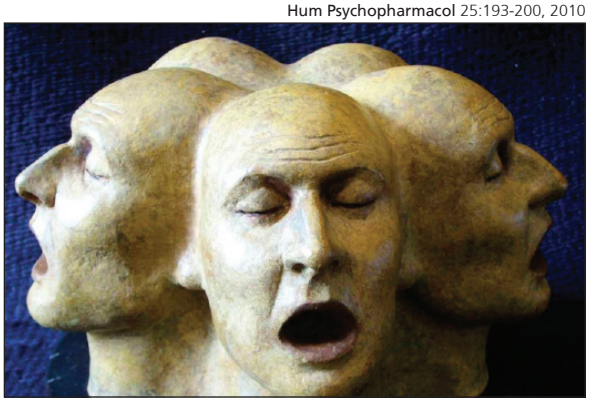
Referências bibliográficas

1. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. J Psychopharmacol 2009;23:539-550.
2. Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double- blind randomised comparison. Hum Psychopharmacol 2003;18:379-384.
3. Rossini D, Serretti A, Franchini L, Mandelli L, Smeraldi E, De Ronchi D, Zanardi R. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a doubleblind, randomized trial. J Clin Psychopharmacol 2005;25:471-475.
4. Morishita S, Arita S. Differential effects of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression, especially with regard to age. Hum Psychopharmacol 2004;19:405-408.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/pc_fluvoxamina2_o2917.pdf

Antidepresivos e função cognitiva

Hum Psychopharmacol 25:193-200, 2010



Guilford, Reino Unido

O comprometimento da função cognitiva é causa e sintoma do transtorno depressivo maior (TDM) e está associado a alterações comportamentais e do desempenho dos pacientes.[1] Apesar de sua ação terapêutica, os fármacos antidepressivos podem provocar efeitos deletérios sobre a função cognitiva.[1] Foi demonstrado que os receptores sigma-1 têm ação antidepressiva e também neuroprotetora.

Função cognitiva adequada é uma condição fundamental para o bem-estar psicológico e para enfrentar o estresse.[1] Uma característica primária dos pacientes com TDM é a piora da função cognitiva, que pode se manifestar como retardo psicomotor, perda de memória, confusão, julgamento prejudicado, medos, pensamentos psicóticos, tomada de decisões de risco, redução da aprendizagem e, em alguns indivíduos, maior risco de suicídio.[1]

A disfunção cognitiva altera a resposta ao estresse, diminuindo o metabolismo cerebral e induzindo a atrofia

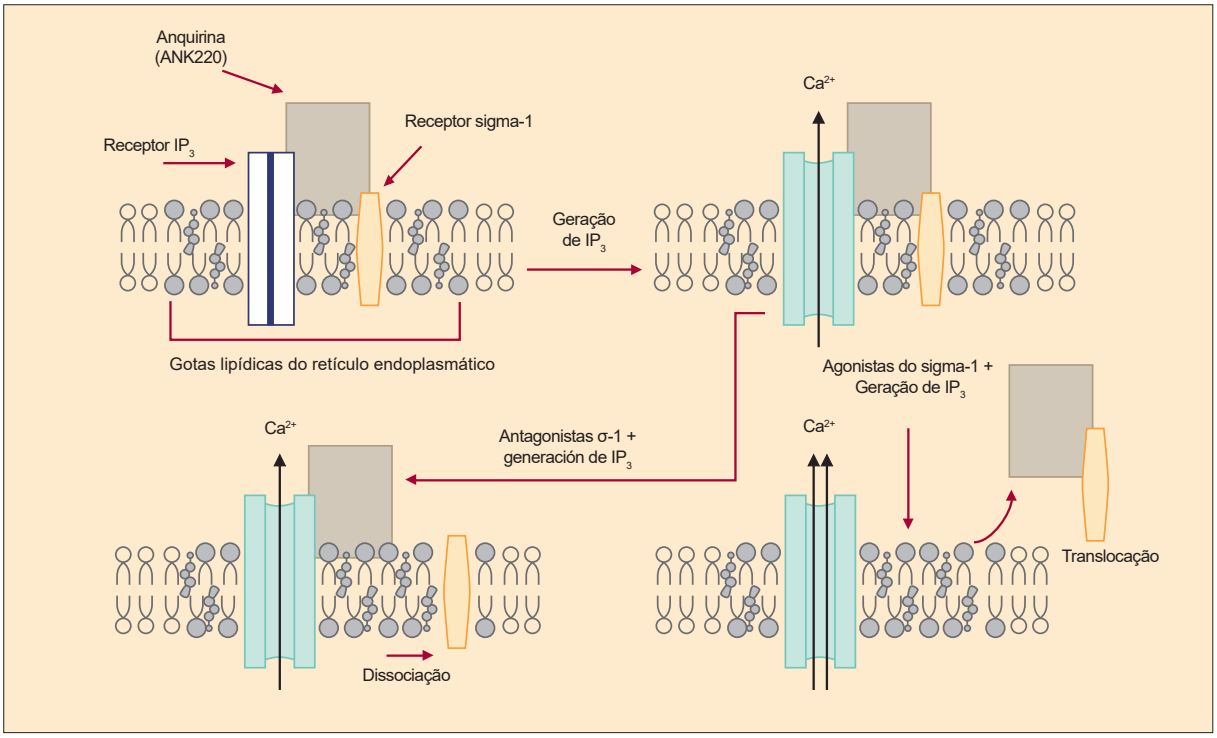


Figura 1. Aspectos moleculares da função do receptor sigma-1.
IP3, inositol trifosfato.
Adaptado de Cobos EJ y cols. *Curr Neuropharmacol*, 2008.[2]

neuronal, particularmente no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, sendo um fator etiológico essencial no desenvolvimento da depressão.[1] Estas alterações podem persistir como sintomas residuais apesar da terapia antidepressiva, ou surgir como efeito adverso de algum antidepressivo, associando-se ao maior risco de recidiva e ao baixo rendimento psicossocial.[1] É importante que os fármacos antidepressivos não causem ou não acentuem a piora do funcionamento cognitivo dos pacientes com TDM, especialmente daqueles com idade avançada ou com capacidade cognitiva já reduzida.[1]

Os receptores sigma-1 estão localizados principalmente no cerebelo, giro cingulado, hipocampo e hipotálamo, também nas regiões afetadas pela depressão ou em regiões que apresentam atrofia cerebral induzida pelo estresse.[1] Esses receptores possuem sensibilidade única aos fármacos, pois estarem localizados na membrana celular e no retículo endoplasmático, e funcionam como proteínas dinâmicas que afetam os sistemas de segundos mensageiros intracelulares, particularmente da mobilização do cálcio intracelular.[1] Junto com o receptor IP3 (inositol trifosfato) e a proteína anquirina, o receptor sigma-1 forma um complexo ternário localizado nas gotas lipídicas do retículo endoplasmático.[2]

Na presença de um agonista sigma-1, o complexo do receptor sigma-1-anquirina se dissocia e se transloca do receptor IP3.[2] Sob essas condições, é potencializada a saída de cálcio quando o IP3 se une a seu receptor.[2] Por outro lado, na presença de um antagonista sigma-1, a anquirina permanece acoplada ao receptor IP3, porém o receptor sigma-1 se dissocia do complexo, impedindo a potencialização do efluxo de cálcio (Figura 1).[2]

A ativação dos receptores sigma-1 contribui para o funcionamento adequado dos canais iônicos e das vias de sinalização que são essenciais para o bom funcionamento neuronal.[1]

Os receptores sigma-1, que se expressam na membrana mitocondrial associada ao retículo endoplasmático, regulam a entrada de cálcio dependente do IP3, desde o retículo até a mitocôndria.[1] Esse cálcio mitocondrial proveniente do retículo endoplasmático é um ativador-chave de três

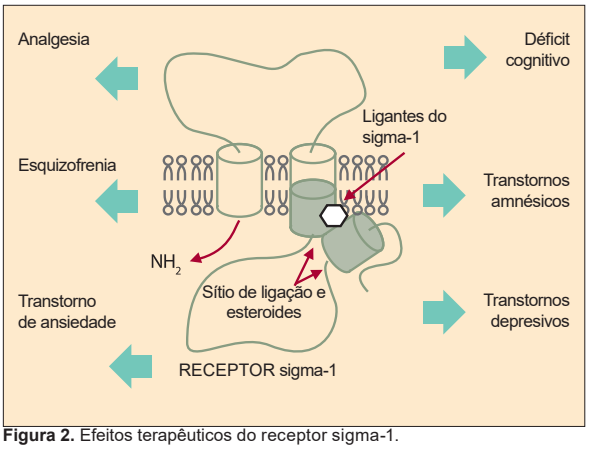


Figura 2. Efeitos terapêuticos do receptor sigma-1.
Adaptado de Cobos EJ e cols. *Curr Neuropharmacol*, 2008.[2]

desidrogenases do ciclo de Krebs, motivo pelo qual os receptores sigma-1 atuam como reguladores da produção bioenergética do ATP celular.[1]

Diversos sistemas neurotransmissores participam da fisiopatologia do TDM.[2] Os receptores sigma-1 são capazes de regular a atividade de alguns desses sistemas, incluindo os sistemas glutamatérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico.[1] Os agonistas sigma-1 possuem efeito antidepressivo pela regulação da neurotransmissão serotoninérgica e glutamatérgica.[2]

Nesse sentido, foi comprovado que os agonistas sigma-1 potencializam a atividade dos neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rase com dois dias de tratamento, enquanto os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) só potencializam após semanas. Esse rápido efeito, decorrente da ativação do sigma-1, explica a eficácia antidepressiva mais imediata da fluvoxamina –um agonista sigma-1, em comparação a outros antidepressivos.[2]

Por outro lado, a modulação glutamatérgica por esses receptores promove a neurogênese através do fator de crescimento nervoso (FCN), que, por sua vez, leva à

http://www.siic.info

Tabela 1. Afinidade dos diferentes ISRSs pelos transportadores de serotonina, noradrenalina e dopamina, e por receptores dopaminérgicos.

Agentet	Transportador de serotonina (K_D)	Receptor 5-HT_{1A} (K_i)	Receptor 5-HT_{2A} (Ki)	Receptor 5-HT_{2C} (K_i)	Transportador de noradrenalina (K_D)	Transportador de dopamina (K_D)
Fluvoxamina	2.2	Nd	Nd	5796	1300	9200
Paroxetina	0.13	21 168	6320	9034	40	490
Sertralina	0.29	3663	2207	2298	420	25
Citalopram	1.15	Nd	Nd	2051	4070	28 100
Fluoxetina	0.81	8313	141	72	240	3600

K_D, constante de dissociação; K_i, constante de inibição; Nd, não determinado. Adaptado de Renoir T. Front Pharmacol, 2013.[7]

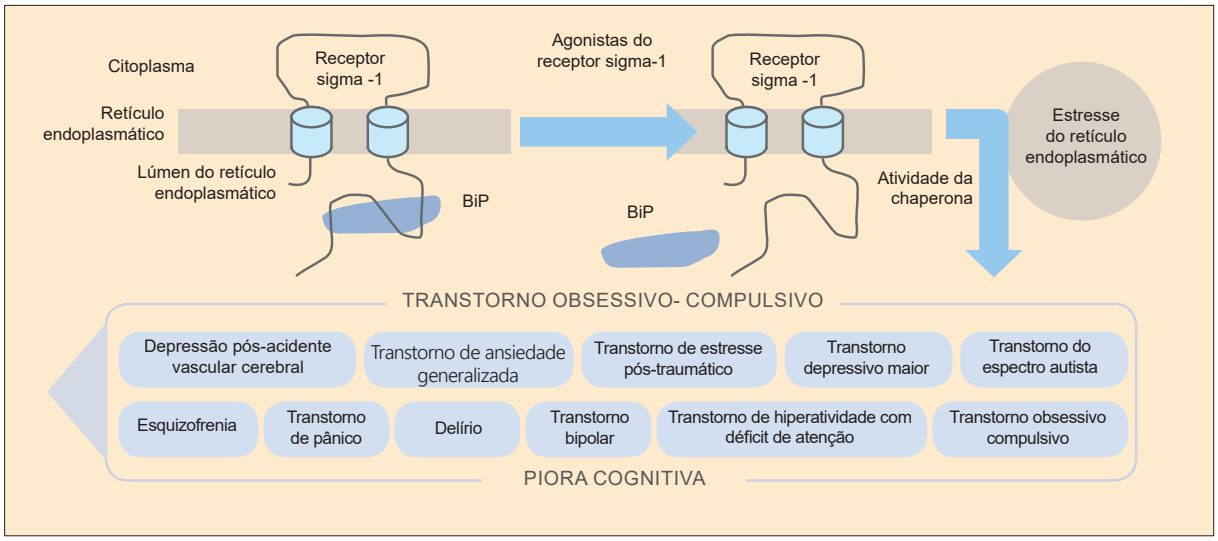


Figura 3. Efeitos terapêuticos de agonistas sigma-1 em pacientes com transtornos neuropsiquiátricos. Adaptado de Hashimoto K. J. Pharmacol Sci, 2015.

plasticidade neuronal adaptativa como mecanismo de proteção diante do estresse.[1]Adicionalmente, a ativação e a regulação dos receptores sigma-1 proporcionam a diferenciação neuronal e têm ação antiapoptótica.[1] Os agonistas sigma-1 também estão associados à melhora da memória e da aprendizagem, e dos quadros de depressão, ansiedade, psicose, estresse, agressividade e farmacodependência (Figura 2).[1]

Existem no mercado diversos fármacos antidepressivos que apresentam eficácia bastante semelhante para o tratamento do TDM.[3] Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são considerados os fármacos de primeira linha em razão de sua menor toxicidade e facilidade de dosagem e por propiciarem maior tolerabilidade ao paciente em tratamento.[3-5]

Seis ISRSs estão disponíveis atualmente: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Eles compartilham a capacidade de inibir o transportador de serotonina, embora apresentem diferentes propriedades farmacodinâmicas secundárias.[5] A fluvoxamina é o ISRS que tem maior afinidade pelo transportador de serotonina, e seus efeitos dopaminérgicos e noradrenérgicos são mínimos (Tabela 1).[6,7] Além disso, a fluvoxamina se destaca pela menor interação com receptores histaminérgicos H1 e com receptores muscarínicos.[6,8] A ausência de efeitos inespecíficos de interação com esses receptores é importante clinicamente, já que isso evita a ocorrência de eventos adversos relacionados ao seu bloqueio, incluindo boca seca, constipação, tontura, taquicardia, embaçamento visual, retenção urinária, piora da memória, confusão, problemas de concentração, disfunção sexual, sonolência, sedação e ganho de peso corporal.[8]

Nos últimos anos, foi demonstrado que alguns ISRSs apresentam afinidade moderada ou alta pelo receptor do retículo endoplasmático sigma-1 (σ-1), que por sua vez exerce atividade chaperona única no sistema nervoso central, influenciando diferentes sistemas de neurotransmissão.[9] Em 2007, o receptor sigma-1 foi identificado como uma proteína chaperona localizada no retículo endoplasmático. Em seu estado dominante, o receptor sigma-1 forma um complexo com a proteína de ligação à imunoglobulina (BiP, *binding imunoglobulin protein*) no lúmen do retículo endoplasmático.[9]

A ativação do receptor sigma-1 por agonistas promove a dissociação da proteína da BiP, estimulando, assim, sua atividade chaperona e a indução de diversos efeitos neuroprotetores. Evidências pré-clínicas sugerem que os receptores sigma-1 regulam diversas funções neuronais, como a sinalização do cálcio mediada pelo IP3 (inositol 1,4,5-trifosfato), a ativação de canais iônicos, a localização de proteinoquinases, o estado redox celular, a liberação de neurotransmissores, a sobrevida neuronal e a sinaptogênese.[9] Foi demonstrado que diversos estímulos, como o estresse oxidativo, a inflamação e as alterações da homeostase do cálcio, causam o desgaste do retículo endoplasmático, resultado do acúmulo de proteínas desenroladas, o que promove o desenvolvimento de diversos transtornos neuropsiquiátricos (Figura 3).[9]

Considerando o papel regulador do receptor sigma-1 sobre a degradação e o enrolamento das proteínas do retículo sarcoplasmático, a ativação dessa chaperona com fármacos agonistas poderia prevenir o desenrolamento das proteínas e, assim, exercer função neuroprotetora, com benefícios potenciais no alívio de diferentes transtornos neurológicos (Figura 3).[9] A afinidade e a atividade dos diferentes ISRSs são variáveis e incluem a ação antagônica promovida pela sertralina e a estimulação por outros ISRSs. A fluvoxamina é o ISRS com maior capacidade de estimulação da chaperona, mecanismo que seria responsável pelos efeitos pró-cognitivos e antipsicóticos em pacientes com depressão psicótica e indivíduos com esquizofrenia e piora cognitiva associada.[6,9]

http://www.siic.info

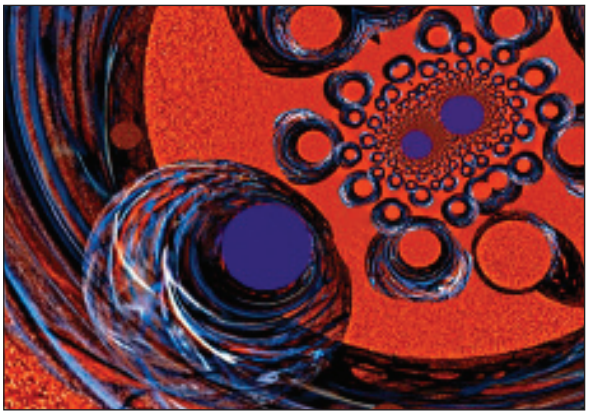
Os receptores sigma-1 possuem efeito antidepressivo pela regulação da neurotransmissão serotoninérgica e glutamatérgica. Fármacos agonistas sigma-1 potencializam a atividade dos neurônios serotoninérgicos aumentado a eficácia.

Referências bibliográficas
1. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum Psychopharmacol 2010;25:193-200.
2. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. Curr Neuropharmacol 2008;6:344-366.
3. Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Depresivo, México, Secretaría de Salud 2009. Disponível em: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html.
4. Soler Insa PA, Simón Martín O, Safont Lacal G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. Psiq Biol 2008;15:101-108.
5. Telles-Correia D, Guerreiro DF, Oliveira S, Figueira ML. Differences between SSRI's pharmacokinetics and pharmacodinamics. Acta Med Port 2007;20:167-174.
6. Altamura AC, Caldiroli A, Buoli M. Pharmacokinetic evaluation of fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2015;11:649-660.
7. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. Front Pharmacol 2013;4:45.
8. Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract 2006;60:482-491.
9. Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. J Pharmacol Sci 2015;127:6-9.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/pc_fluvoxamina3_o2917.pdf

Fluvoxamina e o agonismo SIGMA-1

Hum Psychopharmacol 25:193-200, 2010



Guilford, Reino Unido

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das causas principais de incapacidade em todo o mundo.[1] Apesar de sua ação terapêutica, os fármacos antidepressivos podem provocar efeitos deletérios sobre a função cognitiva.[1] A fluvoxamina atua sobre os receptores sigma-1 e, assim, contribui para a melhora significativa do desempenho cognitivo em pacientes com episódio de TDM.[1] O transtorno depressivo maior é o distúrbio mais comum entre as doenças psiquiátricas, e a falta de tratamento adequado é evidenciada pelo aumento dos níveis de morbimortalidade, diminuição da qualidade de vida e altas taxas de suicídio.[1]

Para a remissão clínica adequada dos sintomas depressivos, é necessário um sistema cognitivo íntegro.[1] Para isso, é fundamental que a terapia antidepressiva utilizada não desencadeie efeitos adversos sobre as funções cognitiva e psicomotora[1]. A disfunção cognitiva diminui o metabolismo cerebral e promove atrofia neuronal.[1] Diversos antidepressivos podem causar efeitos deletérios sobre a função cognitiva por ações anti-histamínicas, anticolinérgicas e alfa-adrenérgicas.[1] Por exemplo, a ação anticolinérgica da paroxetina é responsável pela piora cognitiva, caracterizada por problemas de memória, confusão e déficit de concentração.[1] Por outro lado, o perfil favorável da fluvoxamina sobre a função cognitiva está associado à sua capacidade de ligação e ativação dos receptores sigma-1. Tais propriedades se mostraram eficazes na reversão da disfunção cognitiva dos pacientes com esquizofrenia.[1]

Diversos estudos demonstraram o papel do receptor sigma-1 no mecanismo de ação da fluvoxamina.[1] Estudos experimentais realizados com diferentes antidepressivos indicam que a fluvoxamina apresenta a maior afinidade pelo receptor sigma-1 cerebral (Figura 1),[2] com alta ligação do fármaco aos receptores sigma-1 cerebrais após sua administração em doses terapêuticas (50-200 mg).[1] Além disso, foi demonstrado através de tomografia por emissão de pósitrons que, em comparação com a paroxetina 20 mg/dia, uma única administração de fluvoxamina 200 mg diminui o volume de distribuição cerebral de [11C]-SA4503, um ligante seletivo para o receptor sigma-1. Essa alta afinidade da fluvoxamina pelo receptor sigma-1 explicaria os efeitos benéficos do fármaco em modelos experimentais de psicose, depressão, estresse, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, agressividade e problemas.[1]

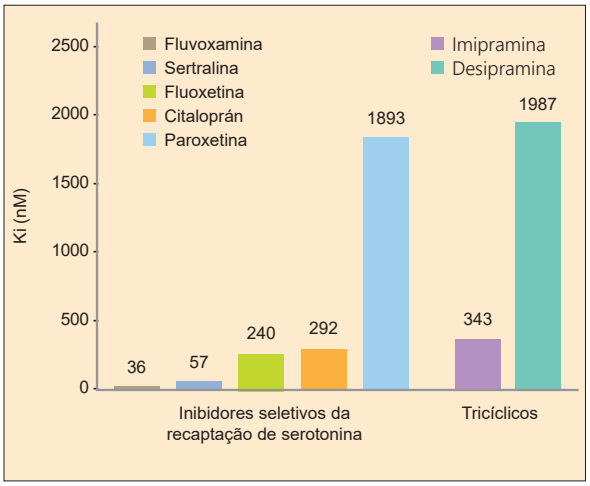


Figura 1. Antidepressivos e afinidade pelo receptor sigma-1 cerebral. Adaptado de Hindmarch I e Hashimoto K. Hum Psychopharmacol, 2010.[1]

Foi descrito que a fluvoxamina, em comparação com a sertralina e a paroxetina, potencializa o crescimento de neurônios induzido pelo fator de crescimento nervoso (FCN) na linhagem celular PC-12 (Figura 2).[1] Esse efeito é bloqueado na presença de NE-100, um antagonista seletivo do receptor sigma-1, o que demonstra que a ação agonista sobre o receptor sigma-1 melhora o crescimento neuronal induzido pelo FCN; demonstra também a possível participação da fluvoxamina nos mecanismos de neuroplasticidade.[1]

Além disso, a ativação crônica desses receptores contribui para a formação e a recomposição de microdomínios lipídicos da membrana celular, com consequências diretas sobre a neuroplasticidade.[1] A ativação dos receptores sigma-1 potencializa a sinalização do fator neurotrófico e a diferenciação e sobrevida celular.[1]

Foi demonstrado que transtornos psiquiátricos podem afetam os testes que avaliam a inteligência, como a Escala de Inteligência de Wechsler Revisada, da mesma forma que os sintomas depressivos têm grande impacto sobre os testes de desempenho cognitivo.[3] No TDM, os problemas de memória estão relacionados com uma disfunção na região do hipocampo e o comprometimento na execução de

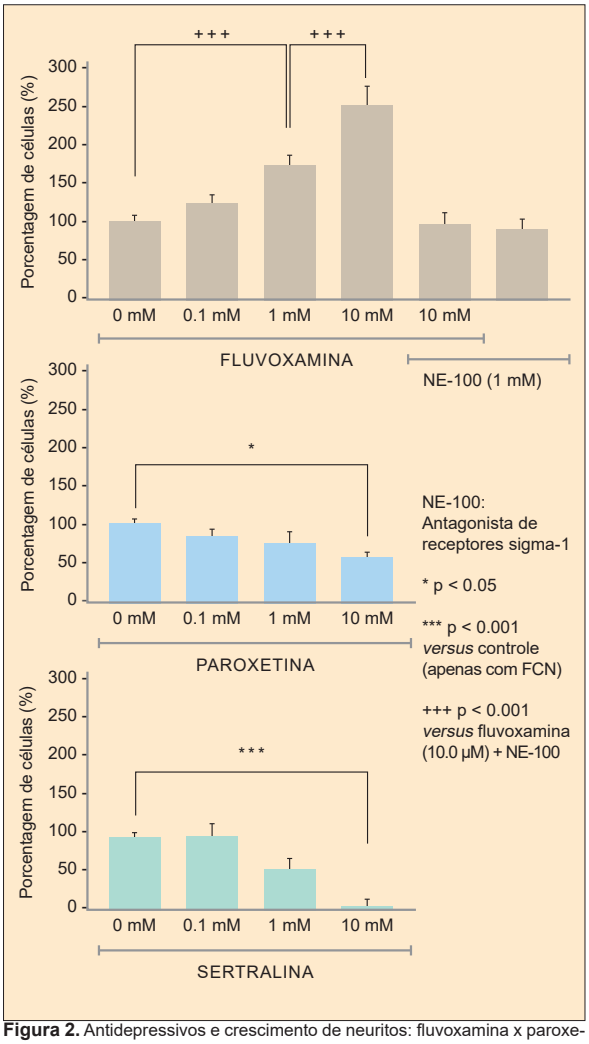


Figura 2. Antidepressivos e crescimento de neuritos: fluvoxamina x paroxetina x sertralina.
Adaptado de Hindmarch I e Hashimoto K. Hum Psychopharmacol, 2010.[1]

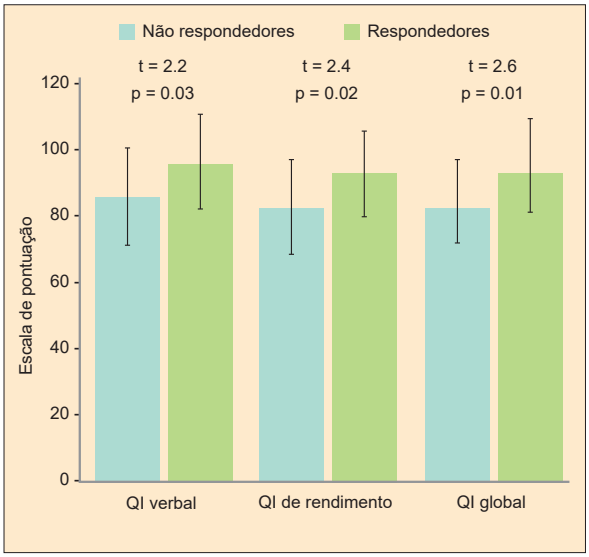


Figura 3. Quocientes de inteligência (QI) em pacientes com TDM após tratamento com fluvoxamina.
Adaptado de Mandelli L e cols. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006.[10]

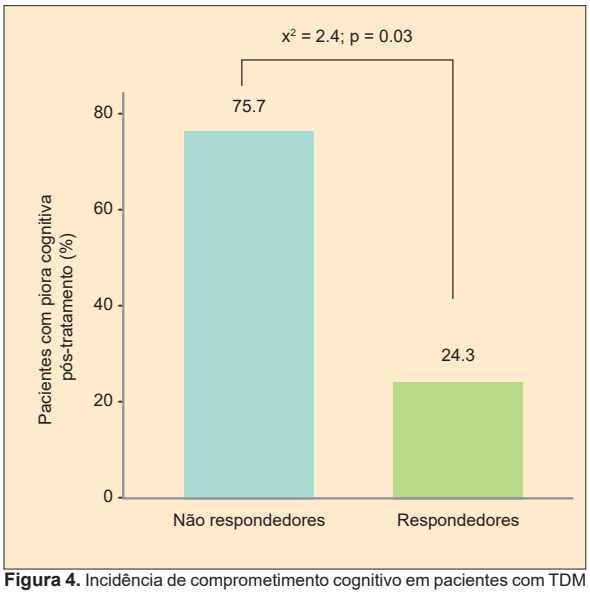


Figura 4. Incidência de comprometimento cognitivo em pacientes com TDM após tratamento com fluvoxamina.
Adaptado de Mandelli L e cols. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006.[10]

tarefas está relacionado com a memória de trabalho.[3] Após a remissão, há certa melhora do desempenho cognitivo, embora ainda não se conheça a relação temporal entre a recuperação cognitiva e a sintomatologia depressiva.[3]

A resposta ao tratamento antidepressivo com fluvoxamina está relacionada com a rápida melhora da função cognitiva e com a menor incidência de comprometimento.[3] Alguns estudos relatam a melhora de determinadas funções cognitivas com o tratamento antidepressivo, como memória e atenção.[3]

Nesse sentido, um estudo que incluiu 51 pacientes com episódio de TDM avaliou a função cognitiva pela Escala de Inteligência de Wechsler Revisada e sua relação com a melhora precoce da sintomatologia depressiva durante o tratamento com fluvoxamina.[3] Todos os pacientes foram avaliados pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) de 21 itens no início do estudo e após quatro semanas.[3] Após um período de washout de sete dias, foi iniciada a administração de fluvoxamina, titulada até a dose de 300 mg/dia.[3] Considerou-se resposta a redução de 7 ou mais pontos na HAM-D no final do estudo.[3] Os pacientes foram divididos em dois grupos: respondedores e não respondedores, e foi avaliada a melhora da função cognitiva. Ao final do estudo, percebeu-se que 66.7% dos pacientes responderam à fluvoxamina. Os pacientes não respondedores apresentavam maior gravidade dos sintomas depressivos pela HAM-D no período pré-tratamento (32.1 ± 6.5 *vs*. 26.4 ± 4.2; p = 0.0004).[3] Os pacientes respondedores tiveram pontuações mais altas que os não respondedores na subescala de compreensão de Wechsler (9.8 ± 3.0 *vs*. 7.1 ± 3.2; p = 0.04) e maiores quocientes de inteligência verbal (98.0 ± 14.8 *vs*. 87.5 ± 14.6; p = 0.03), de desempenho (94.3 ± 13.4 *vs*. 83.9 ± 14.4; p = 0.02) e global (97.4 ± 14.3 *vs*. 86.4 ± 13.2; p = 0.01) (Figura 3).[3]

As pontuações obtidas pelo grupo respondedor foram diferentes das alcançadas pela população sadia (t = 1.0; df [graus de liberdade] = 1.665; p = 0.32), ao passo que os não respondedores obtiveram pontuações significativamente mais baixas (t = 3.7; df = 1.645; p = 0.0001).[3] Foi observada menor incidência de comprometimento cognitivo entre os pacientes respondedores ao tratamento com fluvoxamina (Figura 4).[3] Por fim, os benefícios observados no desempenho intelectual tiveram correlação significativa com a resposta ao tratamento com fluvoxamina (correlação da pontuação HAM-D pós-tratamento com o quociente de inteligência de desempenho: coeficiente de Spearman = -0.39; p = 0.04). Por sua vez, a pontuação obtida na HAM-D pós-tratamento teve correlação com a piora cognitiva (t = -2.52; p = 0.01).[3]

http://www.siic.info

Outro estudo, randomizado e duplo-cego, demonstrou que a fluvoxamina melhorou significativamente o desempenho em um teste de substituição de símbolos e dígitos ($p = 0.02$).[1]

Existem cada vez mais evidências sobre a participação dos receptores sigma-1 no mecanismo de ação de alguns antidepressivos. Os ligantes do receptor sigma-1, como a fluvoxamina, demonstraram ter ação neuroprotetora e podem exercer papel neuromodulador, com implicações nos níveis de ansiedade, estresse, depressão e psicose. A fluvoxamina é um potente agonista do receptor sigma-1, com vantagens particulares no tratamento de pacientes com TDM, como a rápida melhora da função cognitiva.

Referências bibliográficas

1. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the eff ects of fl uvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum Psychopharmacol 2010;25:193-200.
2. Soler Insa PA, Simón Martín O, Safont Lacal G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. Psiq Biol 2008;15:101-108.
3. Mandelli L, Serretti A, Colombo C, Florita M, Santoro A, Rossini D, Zanardi R, Smeraldi E. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patientswith depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. Psychiatry Clin Neurosci 2006;60:598-604.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/pc_fluvoxamina3_o2917.pdf

Valproato de sódio e terapia farmacológica da epilepsia

Expert Opin Pharmacother 15:1543-1551, 2014

Liverpool, Reino Unido

A epilepsia é uma doença neurológica frequente e grave, associada a alterações psicossociais e altas taxas de morbidade e mortalidade, daí a importância de ser corretamente diagnosticada para que o paciente receba o tratamento adequado. A terapia farmacológica é fundamental para o enfrentamento dessa doença, já que o controle das convulsões está ligado à redução da morbimortalidade e à melhora da qualidade de vida. Entre os diferentes anticonvulsivantes de primeira geração, destaca-se o divalproato de sódio, que apresenta amplo espectro de ação e tem sido utilizado há mais de 35 anos. Ele se caracteriza pela combinação de múltiplos mecanismos neuroquímicos e neurofisiológicos, agindo em diversas regiões neuronais envolvidas na geração e propagação de crises convulsivas. Além da eficácia para conter crises parciais e generalizadas, o divalproato de sódio mostrou bons resultados no tratamento de síndromes altamente refratárias, como a doença de Lennox-Gastaut e a síndrome de West. Com o desenvolvimento de novos anticonvulsivantes, estudos clínicos controlados procuraram estabelecer um paralelo entre os efeitos desses medicamentos e os do valproato de sódio no tratamento de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada.

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes, com incidência de 50.4 novos casos a cada 100 000 indivíduos/ano e prevalência de 0.5%-1.0% na população.[1] Afeta em especial crianças e idosos, principalmente em países em desenvolvimento.[1] Em todo o mundo, existem 65 milhões de pessoas com essa afecção, o que faz dela o segundo distúrbio neurológico mais comum (o primeiro é o acidente vascular cerebral), além de representar importante sobrecarga nos sistemas de saúde.[2] O impacto da epilepsia, estimado pelos anos de vida ajustada pela incapacidade, aumentou 30% entre 1990 e 2010 –foi maior, inclusive, que o de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, a esclerose múltipla e o Parkinson.[2] Do ponto de vista dos pacientes, a epilepsia se associa a um aumento significativo de outras comorbidades, entre as quais lesões, afogamento, depressão, ansiedade e tendência ao suicídio. O risco de óbito de quem sofre desse distúrbio é três vezes maior que o da população geral, em parte por morte súbita (Sudden Unexplained Death in Epilepsy – SUDEP).[2] A doença ainda está associada a uma sobrecarga oculta adicional pela estigmatização e discriminação a que os pacientes e familiares são expostos. Isolamento social, sofrimento emocional, dependência da família, redução das oportunidades de emprego e possível ocorrência de lesões aumentam as dificuldades dos indivíduos portadores desse mal.[2] Considerando a gravidade da epilepsia e suas consequências psicossociais, são muito importantes o diagnóstico correto e o tratamento adequado.

A epilepsia é uma doença heterogênea composta de mais de quarenta tipos de síndrome, que se classificam conforme a localização do início da convulsão. Em termos gerais, as principais categorias envolvem crises parciais, que começam em uma parte do hemisfério cerebral (mais frequentemente nos lobos temporal ou frontal), e generalizadas, com início bilateral simétrico.[1,3] As convulsões parciais são subdivididas em simples (sem perda da consciência), complexas (com alteração da consciência) e com generalização secundária.[1] Entre as de início generalizado, por sua vez, destacam-se os episódios tônico-clônicos, as crises de ausência e as convulsões mioclônicas. Essa segunda forma de epilepsia afeta de 30% a 40% dos pacientes e, na maioria dos casos, é idiopática, com surgimento por predisposição genética.[4] As diferentes manifestações de epilepsia ou síndromes epilépticas podem ser classificadas também de acordo com o tipo de convulsão, etiologia, idade de início e padrão descritos pela eletroencefalografia.[3] A International League Against Epilepsy (ILAE) inclui ainda uma subdivisão ligada à causa subjacente, que abrange origem genética, estrutural, metabólica, imunológica, infecciosa ou desconhecida (previamente chamada de criptogênica/idiopática).[5]

A terapia farmacológica é fundamental para o tratamento da epilepsia, já que o controle das convulsões está associado à redução da morbidade e mortalidade, além de propiciar melhora da qualidade de vida.[6] Os anticonvulsivantes atuais são capazes de suprimir as crises, apresentando eficácia em 60%-70% dos pacientes, embora não alterem a tendência subjacente de gerar esses episódios. Hoje, estão disponíveis mais de vinte fármacos anticonvulsivantes, que se diferenciam quanto ao espectro anticonvulsivo, mecanismo de ação, perfil de eventos adversos e potencial de interações medicamentosas. Assim, um dos principais determinantes na escolha do medicamento é o diagnóstico correto do tipo de convulsão por avaliação clínica, neurofisiológica e exames de imagem.[6] A disponibilidade de muitas opções farmacológicas tem dificultado a definição sobre a terapia inicial, já que cada fármaco oferece perfil de vantagens e limitações diverso. Entre os anticonvulsivantes de primeira linha, destaca-se, entre outros, o valproato de sódio (Tabela 1).[2]

Tabela 1. Anticonvulsivantes de escolha para o início do tratamento. Adaptado de Schmidt D e Schachter SC. BMJ, 2014.[2]

Crises parciais	Crises generalizadas
Carbamazepina	Lamotrigina
Lamotrigina	Topiramato
Oxcarbazepina	Valproato
Topiramato	
Valproato	

Numerosos estudos clínicos estabeleceram que o divalproato de sódio, fármaco utilizado há mais de 35 anos, é, provavelmente, o anticonvulsivante com o maior espectro de atividade antiepiléptica para o controle dos episódios convulsivos, tanto em crianças como em adultos.[3] Além de ser eficaz no controle das crises parciais e generalizadas, o medicamento mostrou-se eficiente no tratamento de síndromes altamente refratárias, incluindo a doença de Lennox-Gastaut e a síndrome de West.[3] Em razão disso, o divalproato de sódio é útil em pacientes com convulsões mistas, que apresentam sintomas muito resistentes. Diferentemente de outros anticonvulsivantes, ele não é contraindicado em nenhum tipo de epilepsia.[3]

O amplo espectro anticonvulsivante do divalproato de sódio é explicado pela combinação de múltiplos mecanismos neuroquímicos e neurofisiológicos, associados à ação em diversas regiões neuronais envolvidas na geração e propagação das crises convulsivas.[3] Nesse contexto, o fármaco é capaz de potencializar a atividade inibitória gabaérgica por variados processos, incluindo o aumento da síntese e liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) e a retração da degradação de neurotransmissores pelo bloqueio da GABA-transaminase.[3] O divalproato de sódio diminui a neurotransmissão excitatória através da supressão da despolarização neuronal evocada pelo receptor glutamatérgico NMDA e da redução da síntese dos neurotransmissores glutamato e aspartato.[7] Em conjunto, a potencialização gabaérgica e a inibição do glutamato e do receptor NMDA explicam a proteção contra crises parciais e generalizadas, embora não esclareçam a ação contra as crises de ausência. O fármaco interage com o metabolismo do gama-hidrobutirato, um metabólito do GABA. A redução da liberação do gama-hidrobutirato induzida pelo divalproato de sódio poderia elucidar sua eficácia nas crises de ausência, considerando que tal metabolismo tem papel central nesse tipo de epilepsia. Outro mecanismo benéfico do remédio é a redução dos impulsos epileptiformes pela inibição dos neurônios com alta frequência de impulsos.[7]

Estudos clínicos controlados demonstraram que o divalproato de sódio tem eficácia semelhante à da etossuximida no tratamento das crises de ausência e à da carbamazepina, fenitoína e fenobarbital no controle das convulsões parciais e generalizadas tônico-clônicas.[3] Ele apresenta, ainda, perfil de eficácia e segurança favorável em comparação ao dos novos anticonvulsivantes, incluindo a vigabatrina e a oxcarbazepina.[3] É bem tolerado pelos pacientes com epilepsia –a maioria dos efeitos adversos é de intensidade leve ou moderada, com reação de hipersensibilidade pouco frequente.[3] O medicamento está associado a menos eventos adversos neurológicos e de rash cutâneo quando comparado a fenitoína, fenobarbital e primidona, com perfil de segurança equivalente ao da carbamazepina.[3]

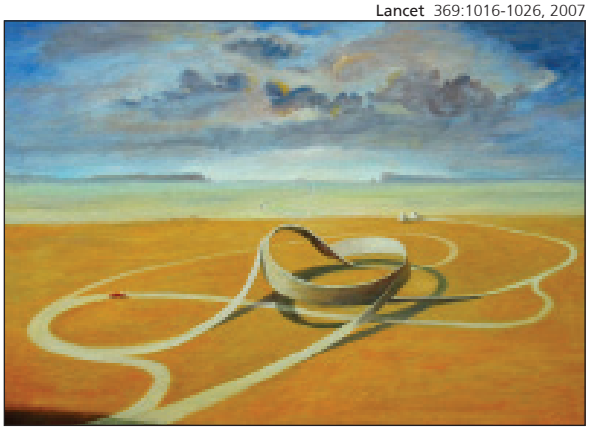
A escolha da terapia de primeira linha é a decisão clínica mais importante no manejo da epilepsia. O valproato de sódio representa o anticonvulsivante com o maior espectro terapêutico, sendo recomendado como tratamento de primeira linha nos casos de pacientes com crises convulsivas generalizadas recém-diagnosticadas.

Referências bibliográficas
1. Iyer A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2014;15:1543-1551.
2. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ 2014;348:254.
3. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. CNS Drugs 2002;16:669-694.
4. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, y cols. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007;369:1016- 1026.
5. Fisher RS, Cross JH, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017;58(4):531–542.
6. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. Lancet 2006;367:1087-1100. 7. Johannessen CU, Johannessen SI. Valproate: past, present, and future. CNS Drug Rev 2003;9:199-216.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/pc_divalproato1_d1117.pdf

Comparação da eficacia e da segurança do valproato de sódio com os parâmetros de novos anticonvulsionantes em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada

Lancet 369:1016-1026, 2007



Liverpool, Reino Unido

O divalproato de sódio é um anticonvulsivante com amplo espectro de ação utilizado com sucesso há mais de 35 anos no tratamento da epilepsia. Comprovou-se que esse fármaco permanece como uma opção terapêutica de primeira linha no caso de crises generalizadas ou de difícil classificação, sendo mais bem tolerado que o topiramato e mais eficiente que a lamotrigina. Em comparação com o levetiracetam, o valproato de sódio tem perfil semelhante de tolerabilidade e uma tendência a melhor controle das crises convulsivas nos pacientes com epilepsia de início recente. Ele ainda promove melhora mais acentuada das alterações eletrofisiológicas em crianças com epilepsia rolândica do que o levetiracetam.

A eficácia e a segurança do divalproato de sódio também foram confrontadas com as dos novos anticonvulsivantes de primeira linha –lamotrigina e levetiracetam– em pesquisas clínicas controladas. O estudo SANAD comparou a eficiência a longo prazo do valproato, topiramato e lamotrigina em pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação.[1] O estudo foi randomizado e controlado e incluiu 716 pessoas com epilepsia recém-diagnosticada que não responderam à monoterapia e apresentaram recidiva após a descontinuação do tratamento prévio.

Os pacientes foram randomizados para receber os três medicamentos.[1] Os desfechos primários foram o tempo até o insucesso terapêutico, definido por abandono do tratamento devido ao controle inadequado das crises convulsivas; a presença de eventos adversos ou a associação de um segundo anticonvulsivo; e o tempo até atingir um ano de remissão das crises convulsivas. Já os objetivos

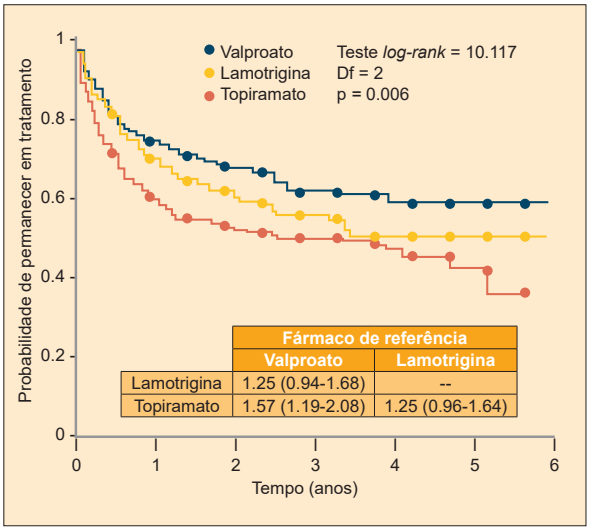


Figura 1. Estudo SANAD: tempo até o insucesso terapêutico em pacientes com epilepsia tratados com valproato, lamotrigina ou topiramato.
Adaptado de Marson AG y cols. Lancet, 2007.[1]

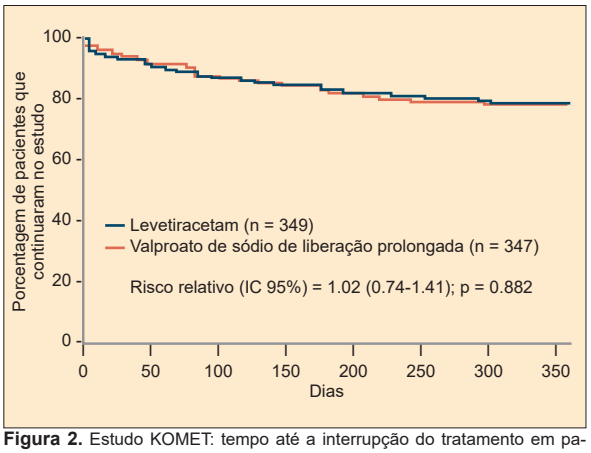


Figura 2. Estudo KOMET: tempo até a interrupção do tratamento em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com valproato de sódio ou levetiracetam.
Adaptado de Trinka E e cols. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013.[2]

secundários foram o tempo até atingir dois anos de remissão e a frequência de eventos adversos.[1]

A análise do tempo até o insucesso terapêutico mostrou que o valproato é a melhor opção no caso de pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação. A probabilidade de eles permanecerem em tratamento foi significativamente superior com o valproato em relação ao topiramato (Figura 1).[1]

A pesquisa ainda comprovou que a lamotrigina é significativamente inferior ao valproato em termos de abandono do tratamento por controle inadequado, com taxa de insucesso terapêutico daquele fármaco duas vezes maior que a do valproato (risco relativo [RR]: 1.95; intervalo de confiança [IC] 95%: 1.28-2.98).[1] Uma subanálise dos achados do estudo SANAD, incluindo apenas pacientes com diagnóstico de epilepsia generalizada, demonstrou que a superioridade do valproato foi ainda mais acentuada em comparação ao topiramato e à lamotrigina.[1]

Em seguimento de quatro anos, uma alta taxa de pacientes (> 80%) do estudo SANAD apresentou remissão das crises convulsivas por pelo menos um ano.[1] Na análise por intenção de tratar, observou-se que as taxas de remissão em um ano foram significativamente superiores com o valproato em contraposição à lamotrigina.[1] A análise por protocolo mostrou que o valproato de sódio tem eficácia superior à da lamotrigina e do topiramato.[1]

Em termos de tolerabilidade, o valproato obteve melhores resultados que o topiramato.[1] A porcentagem de pacientes que apresentaram pelo menos um evento adverso foi numericamente superior no grupo topiramato (45%) em comparação ao grupo lamotrigina (37%) e ao valproato (36%).[1] Os principais efeitos prejudiciais relatados foram cansaço/fadiga, sintomas psiquiátricos (mais frequentes com o topiramato), ganho de peso (associado ao valproato) e rash cutâneo (especialmente com a lamotrigina).[1] Por esses achados, os autores concluíram que o valproato deve ser considerado a primeira opção terapêutica em pessoas com crises generalizadas ou epilepsia não classificada, devido à sua melhor tolerabilidade, em comparação ao topiramato, e maior eficácia, em comparação à lamotrigina.[1]

Nos últimos anos, os estudos clínicos se concentraram na comparação da eficácia e da segurança entre o valproato e o levetiracetam, um novo anticonvulsivante que tem mecanismo de ação único e amplo espectro, incluindo crises parciais e generalizadas.[2] Nesse contexto, o grupo de estudo KOMET *(Keppra versus Older Monotherapy in Epilepsy Trial)* confrontou a eficiência do levetiracetam com a do valproato de sódio de liberação prolongada em pacientes com epilepsia recém-diagnosticada.[2] A pesquisa foi randomizada e aberta e incluiu 696 pessoas, que receberam levetiracetam ou valproato de sódio, com dose inicial de 500 mg/dia.[2] A dose foi aumentada em duas semanas para até 1000 mg/dia de um dos fármacos, sendo permitidos aumentos posteriores até a dose máxima de 3000 mg/dia de levetiracetam ou 200 mg/dia de valproato de sódio, caso não houvesse controle das convulsões com doses menores.[2] O desfecho primário envolveu o tempo até o abandono do tratamento. O tempo até a primeira crise convulsiva e a taxa de ausência de crises em seis e doze meses foram objetivos secundários do estudo.[2] A tolerabilidade às terapias foi avaliada pelo registro de eventos adversos relacionados ao tratamento e pela intensidade/gravidade desses episódios.[2] Consideraram-se efeitos adversos graves aqueles que afetaram a capacidade do paciente de trabalhar ou de realizar atividades cotidianas, além dos que tiveram consequências clínicas. Já muito graves foram considerados os que resultaram em óbito, internação hospitalar ou incapacidade persistente ou significativa.[2]

Entre os pacientes incluídos, 65.8% apresentaram crises convulsivas generalizadas primárias.[2] O tempo até o abandono do tratamento foi semelhante nos grupos levetiracetam e ácido valproico (RR: 1.02; IC 95%: 0.74-1.41; p = 0.0882) (Figura 2).[2]

A terapia com ácido valproico mostrou tendência de menor risco de abandono do tratamento no subgrupo de pessoas com crises generalizadas (RR: 1.16; IC 95%: 0.79-1.70).[2] A taxa de abandono do tratamento em seis e doze meses foi semelhante nos pacientes que receberam levetiracetam e valproato de sódio.[2] Embora sem atingir significância estatística, a análise do tempo até a primeira crise convulsiva favoreceu o valproato de sódio, em comparação ao levetiracetam (RR: 1.19; IC 95%: 0.93-1.54) (Figura 3).[2] Como resultado, a taxa de pacientes livres de convulsão em seis e doze meses foi numericamente maior com o valproato de sódio do que com o levetiracetam, tanto na análise global como no subgrupo de pacientes com crises convulsivas generalizadas (Figura 4).[2]

Em termos de tolerabilidade, a porcentagem de pacientes que relataram pelo menos um efeito colateral emergente do tratamento foi semelhante nos grupos valproato e levetiracetam. Entretanto, a incidência de eventos adversos graves e muito graves foi superior no grupo levetiracetam em comparação com o grupo valproato de sódio (Tabela 2).[2]

Um total de 6.1% dos integrantes do grupo levetiracetam e 4.7% do grupo valproato necessitaram

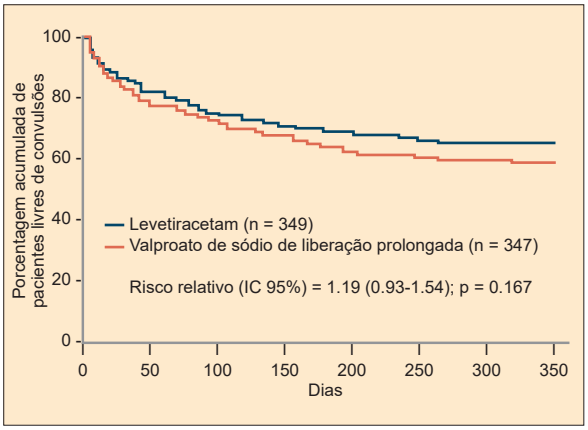


Figura 3. Estudo KOMET: porcentagem de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com levetiracetam ou valproato de sódio que se mantiveram livres de convulsões.
Adaptado de Trinka E e cols. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013.[2]

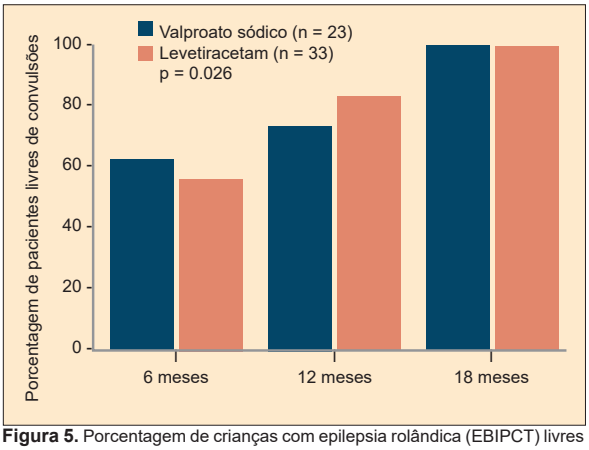


Figura 5. Porcentagem de crianças com epilepsia rolândica (EBIPCT) livres de crises convulsivas com o tratamento com valproato de sódio ou levetiracetam.
Adaptado de Xiao F y cols. Seizure, 2014.[3]

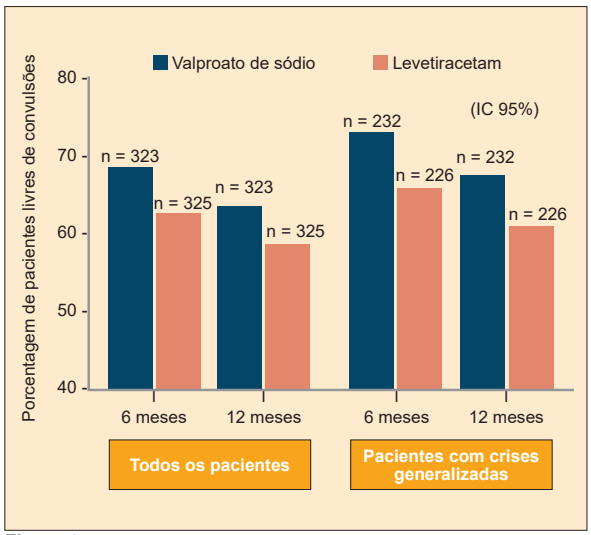


Figura 4. Estudo KOMET: porcentagem de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada tratados com levetiracetam ou valproato de sódio que se mantiveram livres de convulsões em seis e doze meses.
Adaptado de Trinka E e cols. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013.[2]

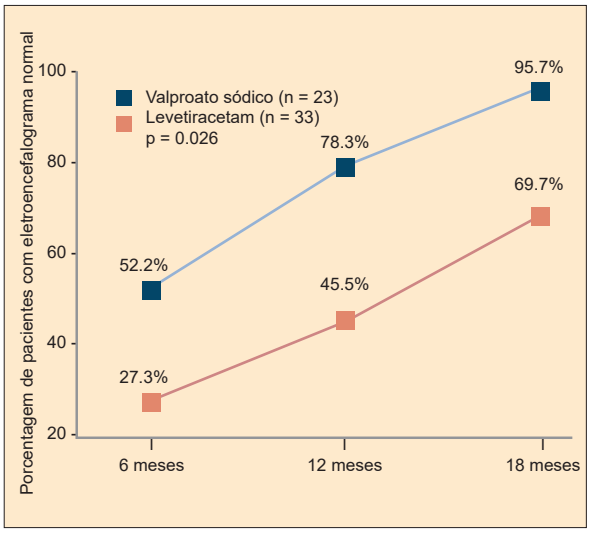


Figura 6. Porcentagem de crianças com epilepsia rolândica (EBIPCT) que atingiram normalização do eletroencefalograma com o tratamento com valproato de sódio ou levetiracetam.
Adaptado de Xiao F y cols. Seizure, 2014.[3]

Tabela 2. Eventos adversos relatados por pacientes com epilepsia tratados com valproato de sódio ou levetiracetam.
Adaptado de Trinka E y cols. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013.[2]

Tipo de evento	Levetiracetam (n = 345)	Valproato sódico de sódio
Porcentagem de pacientes com um ou mais eventos adversos emergentes do tratamento	62.0%	66.1%
Eventos adversos que resultaram em interrupção permanente do tratamento	6.1%	4.7%
Eventos adversos relacionados com a medicação	44.1%	45.9%
Eventos adversos graves	13.3%	6.4%
Eventos adversos muito graves	11.3%	5.8%
Óbito	0.6%	0.3%

interromper permanentemente a medicação devido a efeitos prejudiciais (Tabela 2).[2] Em resumo, os achados do estudo KOMET mostraram que o levetiracetam não é superior ao valproato de sódio como terapia de primeira linha para o controle da epilepsia recém diagnosticada.[2] Além disso, o valproato de sódio de liberação prolongada associou-se à tendência de maior taxa de pacientes livres de eventos convulsivos e menor incidência de efeitos adversos graves e muitos graves em comparação ao anticonvulsivante levetiracetam.[2]

Em um estudo retrospectivo, Xiao e cols. compararam a eficácia do levetiracetam e do valproato de sódio em crianças com epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais (EBIPCT), também chamada de epilepsia rolândica.[3] Essa é a síndrome epiléptica mais frequente na infância e se caracteriza por crises parciais que ocorrem preferencialmente durante o sono.[4] A manifestação clássica é marcada por movimentos clônicos hemifaciais que podem ser precedidos de sintomas somatossensoriais nos lábios, língua e bochechas, ocasionalmente associados a movimentos clônicos dos membros superior e inferior ipsilaterais.[4] Embora esse quadro neurológico tenha evolução benigna, com remissão espontânea antes dos 16 anos de idade, a recidiva das crises convulsivas, associada ao desenvolvimento de disfunção neuropsicológica e anomalias do comportamento, determina a importância da profilaxia com anticonvulsivantes.[3] Foram incluídas 56 crianças com EBIPCT típica, que receberam monoterapia com levetiracetam ou valproato de sódio durante dezoito meses.[3] Os pacientes passaram por avaliação semestral que incluiu videoeletroencefalografia, estimativa do número de crises convulsivas e registro de possíveis eventos adversos.[3] Os desfechos primários do estudo foram a taxa

http://www.siic.info

de controle completo das convulsões, a normalização do eletroencefalograma e o perfil de efeitos adversos.[3]

Tanto o valproato de sódio como o levetiracetam se mostraram eficazes na prevenção da EBIPCT, já que todas as crianças incluídas atingiram a remissão das crises convulsivas em dezoito meses de terapia (Figura 5).[3] Contudo, houve maior porcentagem de crianças tratadas com o valproato de sódio que apresentaram normalização do eletroencefalograma, em comparação com as que receberam levetiracetam (Figura 6).[3]

O estudo ainda constatou que ambos os fármacos são bem tolerados pelas crianças.[3] Em dezoito meses, não se observaram eventos adversos hematológicos, bioquímicos ou comportamentais; nenhum paciente teve piora das crises convulsivas.[3] No grupo levetiracetam, ocorreram episódios transitórios de tontura e sonolência em 18.2% e irritabilidade em 5.4% das crianças.[3] Os eventos adversos relatados com o levetiracetam foram leves e transitórios, sem a necessidade de interrupção do tratamento. O uso de valproato de sódio associou-se a sonolência leve (17.4%) e discreto ganho de peso (4.3%).[3] Esses efeitos adversos não interferiram nas atividades diárias da vida das crianças, motivo pelo qual não houve necessidade da interrupção do medicamento.[3]

Resumindo, tanto o valproato de sódio quanto o levetiracetam são bem tolerados e eficazes no controle das crises convulsivas em crianças com epilepsia rolândica, embora o valproato de sódio de liberação prolongada tenha se associado a uma melhora mais acentuada das anomalias eletrofisiológicas.

Diversos estudos clínicos controlados compararam a eficácia e a tolerabilidade desse fármaco e de novos anticonvulsivantes, incluindo o topiramato, a lamotrigina e o levetiracetam. O estudo SANDA demonstrou que o valproato de sódio é mais bem tolerado do que o topiramato e mais eficiente que a lamotrigina em pacientes com crises generalizadas ou de difícil classificação. Por sua vez, o estudo KOMET atestou que o valproato de sódio apresenta tendência de melhor controle das crises convulsivas de pacientes com crises generalizadas ou parciais, além de perfil de tolerabilidade comparável ao do levetiracetam.

Referências bibliográficas

1. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, y cols. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet. 2007;369:1016-1026.
2. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kalviainen R, Marovac J, Duncan B, y cols. KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised,two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:1138-1147.
3. Xiao F, An D, Deng H, Chen S, Ren J, Zhou D. Evaluation of levetiracetam and valproic acid as low-dose monotherapies for children with typical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). Seizure 2014;23:756-761.
4. Ibanez Mico S, Casas Fernandez C, Alarcon Martinez H, Martinez Salcedo E, Valera Parraga F. Rolandic epilepsy clinical variants and their influence on the prognosis. Neurologia 2012;27:212-215.
5. Fisher RS, Cross JH, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. Epilepsia 2017;58(4):531–542.

Información adicional en
www.siicsalud.com/pdf/pc_divalproato1_d1117.pdf

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

Eventos recomendados

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

- **23rd Congress of the EAHP: Hospital Pharmacists**
  Gothenburg, Suecia
  21 al 23 de marzo de 2018

- **XXXIII Congreso Argentino de Psiquiatría - APSA**
  Mar del Plata, Argentina
  18 al 21 de abril de 2018
  www.apsa.org.ar/apsa2018

- **18th Annual Meeting of the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics - ASPET**
  San Diego, EE.UU.
  21 al 25 de abril de 2018
  www.aspet.org

- **VIII Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios y 1° Reunión Internacional de Farmacéuticos Comunitarios - SEFAC 2018**
  Alicante, España
  24 al 26 de mayo de 2018

- **18th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology - WCP2018**
  Kyoto, Japón
  1 al 8 de julio de 2018
  www.wcp2018.org

- **World Congress on Pain - Boston 2018**
  Boston, Estados Unidos
  12 al 16 de septiembre de 2018
  www.iaspworldcongressonpain.org

- **XXX Congreso Nacional SEFC 2018**
  Santander, España
  3 al 5 de octubre de 2018
  www.se-fc.org

- **31st Congress of the European College of Neuropsychopharmacology - ECNP**
  Barcelona, España
  6 al 9 de octubre de 2018
  www.ecnp.eu/meetings/congresses.aspx

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

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

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

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

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