UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

ANA CLARA CASTAGNA

Estudo de tolerabilidade da monoterapia com quetiapina no tratamento do transtorno bipolar tipo I

São Paulo

2020

ANA CLARA CASTAGNA

Estudo de tolerabilidade da monoterapia com quetiapina no tratamento do transtorno bipolar tipo I

Versão corrigida

Dissertação para obtenção do título de mestre pelo programa de farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Camarini

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

São Paulo

2020

CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
Serviço de Biblioteca e informação Biomédica
do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

Ficha Catalográfica elaborada pelo(a) autor(a)

Castagna, Ana Clara
Estudo de tolerabilidade da monoterapia com quetiapina no tratamento do transtorno bipolar tipo I / Ana Clara Castagna; orientadora Rosana Camarini; coorientador Ricardo Alberto Moreno. -- São Paulo, 2020.
109 p.

Dissertação (Mestrado)) -- Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas.

1. Quetiapina. 2. Transtorno bipolar. 3. Reações adversas. 4. Farmacovigilância. I. Camarini, Rosana , orientador. II. Moreno, Ricardo Alberto, coorientador. III. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidata: CASTAGNA, Ana Clara

Titulo da Dissertação: Estudo de tolerabilidade da monoterapia com quetiapina no tratamento do transtorno bipolar tipo I

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Camarini

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada a **...../...../.....**, considerou a candidata:

( ) Aprovado(a) ( ) Reprovado(a)

Examinador(a): Assinatura: .....

Nome: .....

Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....

Nome: .....

Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....

Nome: .....

Instituição: .....

Presidente: Assinatura: .....

Nome: .....

Instituição: .....

Aos meus pais, Moacyr e Neyde, por terem me proporcionado o acesso à educação, à arte e à cultura sempre. Ao meu marido, Marcelo, por ter escolhido caminhar ao meu lado e por sua paciência e compreensão ao longo do período de elaboração deste trabalho. Às minhas três filhas, Mariana, Gabriela e Isabela, razão primeira da minha vida e fonte de toda motivação, por todo o amor, apoio, ajuda e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela oportunidade de trabalho e aprendizado neste desafio.

À minha orientadora Profa.Dra.Rosana Camarini por toda ajuda e apoio.

Ao meu co-orientador Prof.Dr.Ricardo Alberto Moreno pela contribuição ao meu crescimento científico e intelectual.

À Profa.Dra.Gabriela Stangenhaus muita gratidão pelo apoio nas análises estatísticas.

A toda a equipe do GRUDA (Grupo de Doenças Afetivas) que me permitiu participar de suas atividades e acompanhar os ambulatórios e muito me ensinou durante a elaboração deste trabalho.

Ao Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP por me acolher como pesquisadora.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas da USP pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

“Primum non nocere”; primeiro não cause dano (Hipócrates (460-370 AC).

“A saúde é nossa herança, nosso direito. É a completa e total união entre alma, mente e corpo. Isto não é um ideal longínquo e difícil de alcançar, mas tão simples e natural que muitos de nós o negligenciamos” (Dr.Edward Bach, 1930).

RESUMO

CASTAGNA, Ana Clara. **Estudo de tolerabilidade da monoterapia com quetiapina no tratamento do transtorno bipolar tipo I.** 2020. 109 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

O transtorno bipolar é um transtorno do humor caracterizado pela alternância de episódios de depressão e de mania ao longo da vida do paciente. O tratamento farmacológico baseia-se no uso crônico de estabilizadores de humor, anticonvulsivantes e antipsicóticos em monoterapia ou em combinação. A quetiapina, um antipsicótico atípico, é indicada como primeira linha. Neste estudo avaliou-se as reações adversas apresentadas durante o tratamento farmacológico com quetiapina em pacientes bipolares tipo I. Foi utilizada uma amostra de conveniência, de estudo realizado no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o ensaio clínico "denominado ARIQUELI". Foram feitas duas abordagens para a análise dos dados. A primeira foi um estudo da variação das reações adversas ao longo das 8 semanas de tratamento. Os dados foram avaliados tomando-se como base a aplicação do instrumento Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU-SERS). Encontramos reações adversas muito comuns (≥10%) e comuns (≥1% - <10%). As muito comuns ocorreram em intensidade moderada e aumento da duração do sono foi a que ocorreu em maior frequência na intensidade grave. A segunda abordagem teve como objetivo comparar os percentuais de reações adversas obtidos neste estudo com os apresentados na monografia do fabricante do medicamento com quetiapina. O resultado foi maior percentual de ocorrência na população deste estudo. Demonstrou que o aumento da dose não acarreta maior percentual de ocorrência para a maioria das reações adversas, com exceção de alteração da acomodação visual, que teve maior percentual nas doses maiores. Concluindo, o presente estudo tem um caráter documental e trata da importância da farmacovigilância, de valor na prática clínica e na atenção farmacêutica.

Palavras-chave: Quetiapina. Transtorno bipolar. Reações adversas. Farmacovigilância.

ABSTRACT

CASTAGNA, Ana Clara**. Tolerability study of quetiapine monotherapy in bipolar I disorder treatment**. 2020. 109 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Bipolar disorder is a mood disorder featured by the alternation of depression and mania episodes throughout patient's life. The pharmacological treatment is based on chronic use of mood stabilizers, anticonvulsants and antipsychotics in monotherapy or in combination. Quetiapine, an atypical antipsychotic, is a first line indication. On this study adverse reactions presented during pharmacological treatment with quetiapine in bipolar I patients was evaluated. Data from a convenience sample from a clinical trial conducted at Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, "named ARIQUELI study", was used. Two approaches were made for data analysis. The first one was a study of the variation of adverse reactions throughout the 8 weeks of treatment. Data were evaluated based on the application of Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU-SERS) instrument. We found very common (≥10%) and common (≥1% - <10%) adverse reactions. The very commons occurred at mild intensity and increased sleep duration was the one that occured in bigger frequency at severe intensity. The second approach had as objective to compare the percentages of adverse reactions of this study with those presented on the drug with quetiapine manufacturer monography. The result was a higher percentage of occurrence on the population of this study. It demonstrated that the increase of dose does not cause higher percentage of occurrence for the majority of adverse reactions, with the exception of change in visual accommodation, witch had higher percentage on higher doses. Concluding, the present study has a documental character and deals with the importance of pharmacovigilance. Its use is valuable in clinical practice and pharmaceutical care.

Key-words: Quetiapine. Bipolar disorder. Tolerability. Adverse reactions. Pharmacovigilance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Farmacodinâmica da quetiapina: tipos de receptores e sua afinidade, ação sobre estes receptores, neurotransmissores envolvidos e efeito advindo desta interação.....26

Tabela 2 - Faixa de dose e dose média de quetiapina utilizada em cada semana de tratamento na fase I do ARIQUELI.....40

Tabela 3 - Reações adversas **muito comuns** (ocorrência maior ou igual a 10%). Maior ocorrência observada entre o total de avaliados, período do tratamento em que ocorreu (visita), intensidade do sintoma e dose média de quetiapina administrada aos sujeitos naquele momento.....46

Tabela 4 - Reações adversas **comuns** (ocorrência maior ou igual a 1% e menor do que 10%). Maior ocorrência observada entre o total de avaliados, tempo de tratamento em que ocorreu (visita), intensidade do sintoma e dose média de quetiapina administrada aos sujeitos naquele momento.....50

Tabela 5 - Ocorrência de cada reação adversa observada no estudo e valores de referência da monografia da quetiapina em percentuais.....54

Tabela 6 - Relação de sujeitos que foram tratados com doses maiores do que 600mg, até no máximo 800mg ao dia ao longo das 8 semanas de tratamento, com os respectivos ajustes de dose.....56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTB: Associação Brasileira de Transtorno Bipolar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância sanitária

ARIQUELI: Denominação representativa dos medicamentos utilizados no estudo (ARIpiprazol, QUEtiapina e LÍtio)

CANMAT: *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*; rede canadense para tratamentos de humor e ansiedade

CYP: citocromo P450

CGI-BP-M: *Clinical Global Impression - for Bipolar Disorder - Modified Version*; Impressão Clínica Global - para Transtorno Bipolar – Versão Modificada

DE50: Dose Eficaz média

DL50: Dose letal média

DoTS: Sistema de classificação das reações adversas dependendo da Dose da droga, do Tempo de curso da reação e dos fatores de Suscetibilidade relevantes

DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition; Manual Diagnóstico e estatístico de Transtornos mentais, quinta Edição

ECT : Eletroconvulsoterapia

FDA: *Food and Drug Administration*; Administração de Alimentos e Medicamentos

GABA: *Gamma-aminobutyric acid*; ácido gama-aminobutírico

GRUDA: Grupo de Doenças Afetivas

HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*; Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão

IMAO: Inibidor da Monoaminooxidase

ISBD: *International Society for Bipolar Disorders*; sociedade internacional para transtornos bipolares

ISRS: Inibidores seletivos de recaptação de serotonina

IT*:* Índice Terapêutico

MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg

mEq/l: miliequivalentes por litro

OMS: Organização Mundial da Saúde

PERI: Programa Estadual de Redução de Iatrogenias

RAM: Reações Adversas a Medicamentos

SCID-I/P: *Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders*; Entrevista Clínica Estruturada para transtornos do eixo I do DSM IV

SCNP: *Scandinavian College of Neuropsychopharmacology*; escola escandinava de neuropsicofarmacologia

TB: Transtorno bipolar

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UKU-SERS: Instrumento udvalg for kliniske undersøgelser side effect rating scale

WHO-QOL-BREF: *World Health Organization - Quality of Life - Brief*; Instrumento abreviado para avaliação da qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde

YMRS: *Young Mania Rating Scale*; Escala de Young para Avaliação da Mania

Sumário

1. INTRODUÇÃO 16
1.1 Transtorno bipolar 16
1.1.1 Transtorno bipolar tipo I 16
1.1.2 Epidemiologia do transtorno bipolar 17
1.1.3 Fisiopatologia do transtorno bipolar 18
1.1.4 Tratamento do transtorno bipolar 19
1.2 Quetiapina 25
1.2.1. Reações adversas da quetiapina 28
1.3 Estudo ARIQUELI 28
1.3.1. Entrevista Clínica 30
1.3.2. Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM IV (SCID-I/P) 31
1.3.3. Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D) 31
1.3.4. Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg – MADRS 31
1.3.5. Escala de Young para Avaliação da Mania – YMRS 31
1.3.6. Impressão Clínica Global - para Transtorno Bipolar - Versão Modificada - CGI-BP-M 32
1.3.7. Instrumento Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU-SERS) 32
1.4 Conceitos envolvendo Reação Adversa, Toxicidade, Farmacovigilância, Eficácia e Tolerabilidade 33
2. OBJETIVOS 37
3. JUSTIFICATIVA 37
4. MATERIAIS E MÉTODOS 38
4.1 Amostragem 38
4.2 Coleta de dados 39
4.3 Análises 40
4.3.1. Análise dos percentuais de ocorrência 40
4.3.2 Análise dos *drop-outs* (excluídos) 41
4.3.3 Análise estatística 42
5. RESULTADOS 43
5.1 Frequência das reações adversas 43
5.2 Análise comparativa com valores de referência 52
5.3 Drop-outs (excluídos) 56

6. DISCUSSÃO.....60
7. CONCLUSÃO.....66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....68
ANEXO A – Parecer de Aprovação do comitê de ética.....72
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo ARIQUELI....76
ANEXO C - Questionário do instrumento UKU-SERS para avaliação de reações adversas de psicofármacos.....79
ANEXO D – TABELA DADOS LITERATURA QUETIAPINA.....90
APÊNDICE A.....92
APÊNDICE B.....97
APÊNDICE C.....98
APÊNDICE D.....99
APÊNDICE E.....100

1. INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO BIPOLAR

O transtorno bipolar de humor é uma doença crônica, recorrente, frequente, com elevada morbidade e mortalidade (MIKLOWITZ; JOHNSON, 2006). Em geral, inicia-se na adolescência e no início da vida adulta, podendo se manifestar na infância e raramente na velhice (YOUNGSTRON et al, 2008). Trata-se de uma patologia psiquiátrica complexa que envolve aspectos biológicos, psicológicos e sociais, que se caracteriza por cursar com uma variabilidade de sintomas (diversas formas clínicas), elevada taxa de comorbidade com abuso ou dependência de substâncias, transtornos de ansiedade e outras doenças psiquiátricas e médicas sistêmicas. Muitas vezes, apresenta baixa recuperação funcional entre as fases e outros potenciais desfechos adversos (YATHAM et al, 2018). As elevadas taxas de mortalidade estão associadas com suicídio, com as comorbidades psiquiátricas e clínicas e com os comportamentos de risco característicos das fases, particularmente as de euforia (MILLER; BLACK, 2020). As fases da doença, que são depressão, hipomania, mania e estado misto, acarretam um sofrimento importante para o paciente e sua família, além do prejuízo funcional, laborativo e das relações sociais em geral, o que resulta em elevado ônus da doença, refletindo em sobrecarga do sistema de saúde (YATHAM et al, 2018).

Apresenta-se em duas formas, que são o transtorno bipolar tipo I e tipo II. Na sua forma clássica, o transtorno bipolar tipo I afeta igualmente homens e mulheres, e o tipo II e do espectro bipolar, em proporções variáveis (YATHAM et al, 2018).

1.1.1 TRANSTORNO BIPOLAR TIPO I

Formalmente denominada de doença maníaco-depressiva, é definida pela ocorrência de pelo menos um episódio de mania em qualquer momento da vida, alternada com episódios depressivos. A mania caracteriza-se por um período de humor elevado, expansivo ou irritável, sentimento de grandiosidade, comportamentos impulsivos, pensamentos descontrolados, pressão de fala, distração e fuga de ideias, com sintomas coexistentes de aumento de energia e da

atividade dirigida a um objetivo e menor necessidade de sono. Os critérios diagnósticos estabelecem que a mania pode durar uma semana ou necessitar de hospitalização. Pode também ser induzida por medicamentos, tais como agonistas da dopamina, antidepressivos e estimulantes ou por substâncias de uso abusivo, principalmente cocaína e anfetaminas (MIKLOWITZ; JOHNSON, 2006).

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR

As pesquisas epidemiológicas revelam que o manejo do transtorno bipolar é um desafio e que atinge 1,5% da população (MAGALHÃES; PINHEIRO, 2009). As estimativas de prevalência variam e alguns dos estudos populacionais mais reconhecidos foram feitos nos Estados Unidos, na Grã-Bretanha, alguns no Brasil e em Zurique (LIMA et al, 2005). Segundo estas pesquisas, a prevalência é relativamente baixa, sem diferença entre homens e mulheres. No entanto, com a introdução do conceito de espectro bipolar, que amplia os critérios diagnósticos, as estimativas de prevalência elevaram-se para de 3 a 5% da população (LIMA et al, 2005). Segundo pesquisas da World Mental Health Survey, a prevalência ao longo da vida é de 2,4%, sendo o tipo I 0,6%, o tipo II 0,4% e espectro bipolar 1,4% (YATHAM et al, 2018)

O início da manifestação ocorre entre o final da adolescência e início da idade adulta. Modelos estatísticos mostram um valor médio de idade para o início do transtorno bipolar tipo I, em jovens de 17,24, em idade mediana de 23,93 e mais tardio de 32,20, sendo a proporção de indivíduos em cada categoria de 41,7%, 24,7% e 33,6% respectivamente (YATHAM et al, 2018). Estas médias podem variar dependendo do país. Aqueles com início mais precoce tendem a ter um tratamento mais demorado, maior severidade de sintomas depressivos e níveis mais elevados de comorbidade com ansiedade e abuso de substâncias (YATHAM et al, 2018). Sua frequência é mais alta em pais e filhos dos portadores, devido à sua hereditariedade (MAGALHÃES et al, 2009).

O risco de suicídio deve ser monitorado, sendo de 6 a 7% a taxa de causa de mortes em doentes com transtorno bipolar. Portanto, tanto o risco de suicídio quanto a fatalidade das tentativas são substancialmente maiores em portadores de transtorno bipolar do que na população geral. Mundialmente, 43% dos pacientes reportam ideação suicida, sendo 21% planejamento e 16% tentativa. Homens

mostram um maior risco, com uma taxa estimada de 0,366 por 100 pessoas por ano, comparado com 0,217 das mulheres. Sendo o método mais comum de suicídio o auto envenenamento, o tratamento com associação de vários fármacos deve ser acompanhado mais atentamente nestes pacientes (MILLER; BLACK, 2020).

1.1.3 FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR

Os estudos sobre transtornos de humor focam nas disfunções dos três neurotransmissores: noradrenalina, dopamina e serotonina. Segundo a teoria monoaminérgica, a depressão estaria ligada a baixos níveis de noradrenalina e dopamina, enquanto que a mania estaria ligada a altos níveis de noradrenalina e dopamina. A mania e a depressão supostamente estariam ligadas a baixos níveis de serotonina, um neurotransmissor que ajuda a regular a noradrenalina e a dopamina. Inicialmente as pesquisas acreditavam que os transtornos de humor seriam explicados pelos níveis absolutos dos neurotransmissores na fenda sináptica, que estariam ou muito altos ou muito baixos. As evidencias refutam completamente estas hipóteses, pois o tempo de resposta das drogas indica que mudanças na sensibilidade do receptor são provavelmente mais responsáveis pela estabilização dos sintomas do que as mudanças nos níveis dos neurotransmissores. Portanto, pode ser um caminho para o tratamento farmacológico, mas não são a causa da doença (MIKLOWITZ et al, 2006).

As pesquisas recentes, seja em estudos farmacológicos, de neuroimagem ou genéticos, focam no funcionamento dos sistemas de neurotransmissores, um deles expresso pela sensibilidade aumentada dos receptores pós-sinápticos. Acredita-se que a desregulação dos sistemas de dopamina e serotonina interajam com déficits em outros sistemas de neurotransmissores tais como o GABA e a substância P, para produzir os sintomas dos transtornos de humor (MIKLOWITZ et al, 2006).

Dopamina: Em pacientes bipolares, diversas drogas dopaminérgicas parecem desencadear sintomas maníacos como humor elevado, aumento de energia e da fala. Estes pacientes mostram efeitos comportamentais pronunciados com uso de anfetamina, mesmo na ausência de ligação aumentada da dopamina aos receptores. Em pacientes com histórico de mania, a privação do sono desencadeia sintomas maníacos na manhã seguinte, sendo provável que interfira na

normalização da sensibilidade dos receptores dopaminérgicos (MIKLOWITZ et al, 2006).

Algumas teorias enfatizam a ligação entre transtornos de humor e receptores dopaminérgicos em regiões especificas do cérebro que acredita-se estarem envolvidas na motivação de recompensa incluindo o núcleo acúmbens, o tegmento ventral e o estriado. O paradigma da sensibilização comportamental abre portas para o estudo destes circuitos. A sensibilização comportamental se refere ao fato de organismos expostos a doses repetidas e intermitentes de estimulantes psicomotores tornam-se mais responsivos aos seus efeitos (MIKLOWITZ et al, 2006).

Serotonina: Estudos de neuroimagem indicam que os transtornos de humor estão geralmente associados com sensibilidade diminuída dos receptores de serotonina. Os sistemas serotoninérgicos podem ainda ser alterados pela manipulação nos níveis de triptofano, o precursor da serotonina. Confirmando a teoria de que a sensibilidade diminuída dos receptores serotoninérgicos está envolvida no transtorno bipolar, indivíduos com historia familiar de bipolares desenvolvem mais déficits cognitivos após depleção de serotonina do que indivíduos sem histórico familiar. Apesar de consistente, a natureza da desregulação do sistema serotoninérgico ainda não é conhecida. Pesquisas verificam a modulação dos genes dos transportadores de serotonina na membrana pré-sináptica, regulando os níveis de serotonina na fenda (MIKLOWITZ et al, 2006). Mais recentemente os estudos de neurociências apontam para os aspectos genéticos, as alterações estruturais e funcionais da conectividade cerebral, alterações moleculares, ritmos circadianos e metabólicos, além da participação de inflamação, imunidade, estresse oxidativo, disfunção glutamatérgica e trofismo neuronal (SCAINI et al, 2020).

1.1.4 TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

Devido à complexidade da doença bipolar e à variabilidade de características de suas formas clínicas e de curso entre os pacientes, não há um tratamento único ou uma combinação de tratamentos que funcione para todos os pacientes, bem como para tratar todo o espectro do transtorno bipolar. Além disso, as terapias de primeira linha disponíveis para o tratamento da depressão bipolar são limitadas, sendo que a resistência ao tratamento apresenta-se duas vezes maior comparada à depressão unipolar. Entretanto, um tratamento adequado pode reduzir

drasticamente a incapacitação funcional e a grande taxa de mortalidade associada ao transtorno. Considerando a demora no diagnóstico e início de tratamento dos pacientes e as formas de início precoce que parecem estar associadas com pior desfecho ao longo do tempo, sua abordagem torna-se um desafio.

O tratamento farmacológico baseia-se no uso de estabilizadores de humor, alguns anticonvulsivantes e antipsicóticos em monoterapia ou em combinação. Drogas antidepressivas, ao contrario de seu uso na depressão unipolar, apresentam eficácia limitada e efeitos adversos na depressão bipolar. Por ser uma doença crônica, estes medicamentos são utilizados por longos períodos, o que expõe o paciente prolongadamente às reações adversas por eles causadas, podendo levar ao surgimento de comorbidades clínicas e dificuldades na adesão ao tratamento. Apesar de todo tratamento apresentar reações adversas, deve-se considerar que o tratamento ideal é aquele com o máximo de eficácia e o mínimo de reações adversas (MIKLOWITZ et al, 2006).

O CANMAT (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) é uma rede de especialistas acadêmicos e clínicos dedicados em melhorar o tratamento clínico para os transtornos de humor e ansiedade. Elaboram e publicam as orientações de tratamento (*treatment guidelines*), além de oferecer atividades educacionais para profissionais da saúde. As últimas atualizações das publicações de orientações para o tratamento do transtorno bipolar foram publicadas com a colaboração da ISBD (*International Society for Bipolar Disorders*). Estas orientações, elaboradas em 2018, representam avanços significativos na área, desde que a ultima edição completa foi publicada em 2005.

Segundo o CANMAT, a conduta clínica adotada para o tratamento depende da manifestação dos sintomas e é dividida em mania, depressão e manutenção. Mas pode-se também considerar as fases da doença, que são a aguda, a continuação e a profilaxia ou manutenção. O objetivo principal do tratamento na fase aguda é o rápido e efetivo controle dos sintomas, alcançando a remissão da fase maníaca, hipomaníaca, depressiva ou mista, além de minimizar os efeitos colaterais (SUSSMAN et al, 2007).

Para os episódios maníacos agudos, as estratégias de tratamento farmacológico estudadas incluem lítio, divalproato, outros anticonvulsivantes e antipsicóticos típicos e atípicos, tendo sido avaliados quanto à eficácia e tolerabilidade. Os agentes para escolha de primeira e segunda linha são listados

hierarquicamente baseados não só em sua eficácia na mania aguda, mas também na eficácia em prevenir mania e depressão, ou seja, o tratamento da doença como um todo e não só as fases. Assim, os medicamentos constantes no topo da lista devem ser considerados primeiro antes de partir para o seguinte, a menos que fatores como história prévia de não resposta ou preferência do paciente sejam relevados (YATHAM et al, 2018).

O fato do tratamento envolver longos prazos deve ser levado em consideração no momento da escolha do tratamento, se monoterápico ou em combinação. Deve-se considerar qual o mais adequado para cada paciente, conhecendo-se o perfil de reações adversas a curto, médio e longo prazo.

O tratamento da mania aguda deve seguir os seguintes passos:

Passo 1: avaliação geral dos riscos de comportamentos agressivos e suicídio, condições para aderência ao tratamento, comorbidades (incluindo uso de substâncias) e o suporte psicossocial. Antes do início da farmacoterapia deve-se descartar sintomas secundários a drogas de abuso, outras medicações (como antidepressivos, que deverão ser suspensos) ou condições neurológicas. Os agentes antimaníacos serão iniciados naqueles pacientes com diagnóstico confirmado de transtorno bipolar. Após a remissão dos sintomas maníacos serão aplicadas estratégias educacionais e comportamentais para garantir a aderência ao tratamento medicamentoso e reduzir os sintomas residuais (YATHAM et al, 2018).

Passo 2: Iniciar ou otimizar a terapia com um tratamento de primeira linha para monoterapia ou terapia combinada e checar a aderência. Aproximadamente 50% dos pacientes respondem à monoterapia. Litio, quetiapina, divalproato, asenapina e aripiprazol são opções de primeira linha.

As terapias combinadas de primeira linha incluem os antipsicóticos atípicos quetiapina, aripiprazol, riperidona ou asenapina com lítio ou divalproato. As evidências mostram a superioridade da terapia combinada sobre os estabilizadores de humor ou antipsicóticos atípicos em monoterapia. Especificamente, a associação de lítio e quetiapina mostrou superioridade à quetiapina sozinha. Alguma resposta deve ser observada em até duas semanas (YATHAM et al, 2018).

Estudos demonstram possível superioridade da terapia combinada, comparada à monoterapia em relação à prevenção da recorrência e seu uso nas

fases de continuação e manutenção. Com algumas exceções, as associações medicamentosas para o tratamento de transtorno bipolar ainda têm pouca evidência e raramente se considera a monoterapia como primeira opção (TAMAYO, 2010).

Diversos estudos indicam que a associação de medicamentos no transtorno bipolar apresenta mais reações adversas e consequentemente menor adesão ao tratamento em longo prazo que as monoterapias (TAMAYO, 2010). Quetiapina tem sido indicada com elevado grau de evidência para o tratamento em todas as fases do transtorno bipolar em monoterapia e sua associação com lítio nas fases de mania ou manutenção (YATHAM, 2011).

A monoterapia ou a terapia combinada devem ser consideradas baseado na necessidade de rapidez de resposta, no fato do paciente ter histórico de resposta parcial à monoterapia, na severidade da mania, na tolerabilidade envolvida nas terapias combinadas e na vontade do paciente em utilizar terapias combinadas (YATHAM et al, 2018).

Passo 3: se a terapia com um único ou combinação de agentes de primeira linha (lítio, divalproato e/ou antipsicóticos atípicos) em doses otimizadas não está adequada ou não tolerada, o próximo passo é a troca ou adição de outro agente de primeira linha.

Passo 4: para os pacientes que não respondem adequadamente aos agentes de primeira linha, as opções de segunda linha incluem a monoterapia com olanzapina, carbamazepina, ziprasidona e haloperidol ou terapia combinada de olanzapina com lítio ou divalproato, que são considerados de segunda linha devido à segurança e tolerabilidade. A ECT (eletroconvulsoterapia) também é considerada uma opção de segunda linha.

Passo 5: se os pacientes não respondem adequadamente aos agentes de primeira e segunda linha sozinhos ou em combinação, as recomendações como terceira linha para o tratamento da mania aguda são monoterapia com clorpromazina, clonazepan, tamoxifeno e monoterapia ou terapia adjuvante com clozapina. A estimulação magnética transcraniana repetitiva como adjuvante à farmacoterapia é considerada como terceira linha também (YATHAM et al, 2018).

O tratamento da depressão aguda deve seguir os seguintes passos:

Passo 1: deve-se avaliar a natureza e gravidade da depressão e sintomas

associados, risco de suicídio, aderência ao plano de tratamento, disponibilidade de suporte psicossocial e prejuízo funcional. Antes da escolha e do início da farmacoterapia para o episódio depressivo é importante desconsiderar qualquer sintoma secundário ao uso de drogas ou álcool, e o histórico farmacoterapêutico geral, atual e pregresso. Estratégias psicoeducacionais são importantes para garantir a aderência ao tratamento farmacológico, bem como reduzir sintomas residuais e comportamento suicida.

Passo 2: a farmacoterapia do episódio depressivo do transtorno bipolar deve iniciar com agentes de primeira linha como quetiapina, lítio, lamotrigina e lurasidona, eficazes em monoterapia. Lurasidona e lamotrigina também são indicados como tratamentos adjuvantes de primeira linha.

Passo 3: na farmacoterapia da depressão bipolar as evidencias mostram que a melhora precoce é preditora de resposta. A lamotrigina é uma exceção, necessitando de titulação mais lenta da dose. Os medicamentos devem ser trocados ou adicionados levando em consideração os objetivos a serem atingidos no tratamento, sendo que a troca é preferencial em relação à adição para evitar o excesso de medicamentos juntos.

Passo 4: nos pacientes com resposta inadequada aos agentes de primeira linha, o divalproato em monterapia é indicado como opção de segunda linha. O uso de antidepressivos (ISRS e bupropiona) como adjuvantes à associação de lítio e divalproato ou antipsicóticos atípicos pode ser considerado um tratamento aditivo de segunda linha, porém utilizado com cautela devido aos riscos de indução de mania/ hipomania ou ciclagem. O ECT é considerado como terapia de segunda linha, principalmente para os não respondedores e quando há a necessidade de resposta rápida.

Passo 5: nos pacientes que não respondem a múltiplos agentes de primeira e segunda linha, uma terceira escolha inclui monoterapia com carbamazepina ou olanzapina. Como adjuvantes podem ser incluídos aripiprazol, armodafinil, asenapina, levotiroxina, modafinil e pramipexolem além da estimulação magnética transcraniana repetitiva (YATHAM et al, 2018).

É importante considerar que a farmacoterapia para o transtorno bipolar provoca efeitos colaterais que podem prejudicar a aderência ideal ao tratamento e

produzir comorbidades clínicas a longo prazo. Estes problemas realçam a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas combinando eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade.

Com relação à resistência ao tratamento, há a necessidade da aplicação de estratégias terapêuticas adjuvantes não farmacológicas, tais como a estimulação magnética transcraniana, psicoterapia, terapia ocupacional entre outras.

1.2 QUETIAPINA

O mecanismo de ação para a quetiapina e seu metabólito ativo, a norquetiapina, é diverso, pois interagem com uma ampla gama de receptores de neurotransmissores. A tabela 1 resume os principais alvos de ação do fármaco, efeitos clínicos e adversos. Apresentam afinidade pelos receptores de serotonina 5-HT2A e pelos receptores de dopamina D1 e D2, sendo menor pelos receptores da família D1 e D2, e entre estes, uma afinidade maior por D2 (PRIETO et al, 2010). Acredita-se que, esta combinação de antagonismo ao receptor com alta seletividade para receptores 5-HT2A em relação ao receptor de dopamina D2, contribui para as propriedades antipsicóticas e reduz a suscetibilidade aos efeitos extrapiramidais. Além disso, a norquetiapina tem alta afinidade pelo transportador de norepinefrina (LÓPEZ; ÁLAMO, 2013). O antagonismo dopaminérgico em áreas de elevada densidade de receptores D2, como o sistema límbico e os gânglios da base, está diretamente relacionado com os efeitos antipsicóticos e antimaníacos desta substância, sendo que, a baixa afinidade explica a necessidade de doses maiores para se atingir este efeito (PRIETO et al, 2010). Ao mesmo tempo em que faz um importante, mas intermitente bloqueio D2, tem a capacidade de aumentar a liberação de dopamina no córtex pré-frontal pelo antagonismo de receptores 5-HT2A e agonismo parcial de 5-HT1A. O antagonismo em 5-HT2A modula os efeitos derivados do bloqueio D2 em diferentes áreas. Nas vias serotoninérgicas, o agonismo de 5-HT1A está envolvido na eficácia do tratamento antidepressivo e ansiolítico. A quetiapina e a norquetiapina apresentam também alta afinidade pelos receptores histamínicos H1 e α1 adrenérgicos e afinidade mais baixa pelos receptores α2 adrenérgicos (LÓPEZ; ÁLAMO, 2013), além de ação no sistema GABA (PRIETO et al, 2010).

Tabela 1 - Farmacodinâmica da quetiapina: tipos de receptores e sua afinidade, ação sobre estes receptores, neurotransmissores envolvidos e efeito advindo desta interação.

Neurotransmissor envolvido	Tipo de receptor/ afinidade	Ação	Efeito
Dopamina	D1/-	Antagonismo	Nenhum efeito notável
	D2/+	Antagonismo	Antipsicótico e antimaníaco - Poucos efeitos extrapiramidais
Serotonina	5-HT1A/+	Agonismo parcial	Antidepressivo e ansiolítico Agitação
	5-HT2A/+	Antagonismo	Reduz efeitos colaterais motores, melhora cognitiva e afetiva. Ganho de peso
Adrenérgico	α1A/-	Antagonismo	Tontura, hipotensão, sedação.
	α2A/+++	Antagonismo	Hipotensão ortostática
Muscarínico	M1/+	Antagonismo	Boca seca, constipação
Histamina	H1/-	Antagonismo	Sedação e estimulação do apetite

Autoria própria

A quetiapina em monoterapia mostrou-se mais eficaz que o lítio no tratamento da depressão quando utilizada em doses que variam de 150 à 600mg (YOUNG et al, 2010; ZHORNITSKY et al, 2011), não havendo significativa diferença entre as doses de 300 e 600mg com relação à eficácia (GAJWANI et al, 2007). Também é eficaz no

tratamento da mania com doses entre 600 e 800mg, semelhante ao lítio após 4 semanas e ao haloperidol após 84 dias de tratamento, apesar da resposta na mania ser mais lenta quando comparada com haloperidol (BRAHM et al, 2007). É indicada em monoterapia como droga de primeira escolha no tratamento da depressão bipolar (NIVOLI et al, 2011; TAMAYO et al, 2010). Assim, as doses recomendadas de quetiapina variam de acordo com a fase do humor que se pretende tratar: a faixa terapêutica que produz efeitos sedativos varia de 12,5 a 75 mg/dia; a antidepressiva de 200 a 400 mg/dia; e a antimaníaca/antipsicótica de 600 a 800 mg/dia. A dose deve ser individualizada, sendo recomendado na mania e na psicose, iniciar com 50 mg duas vezes ao dia, até atingir 200mg no quarto dia, e realizar aumentos subsequentes de 200 mg/dia a cada sete dias até 800 mg/dia. Na depressão, recomendam-se doses únicas à noite, iniciando com 50 mg/dia até atingir a dose de 300 mg/dia no quarto dia. No tratamento de manutenção, adota-se a dose com a qual se obteve a remissão. Na depressão bipolar, inicia-se com 100 mg/dia à noite no primeiro dia, 200 mg/dia à noite no segundo dia e 300 mg/dia do terceiro dia em diante (SUTTAJIT et al, 2014).

Quanto à farmacocinética, a quetiapina apresenta concentrações médias dos picos plasmáticos em 5 a 8 horas após sua absorção, tendo biodisponibilidade no plasma de 100%. A ingestão concomitante com alimentos não tem influência significativa nas taxas de absorção. A ligação a proteínas plasmáticas é de 83%. O estado de equilíbrio é atingido em dois dias. A biotransformação por oxidação é a mais importante e ocorre no fígado. É metabolizada pela isoenzima 3A4 do citocromo P450. A meia vida média de eliminação da substância e de seu metabótilo ativo (norquetiapina) é de 7 a 12 horas, respectivamente. A excreção ocorre 73% pela urina e 21% pelas fezes (PRIETO et al, 2010).

Sendo a quetiapina metabolizada pela isoenzima 3A4, as substâncias que inibem a CYP3A4 elevam os seus níveis séricos. Entre os inibidores mais potentes estão: cetoconazol, eritromicina, nefazodona, toranja na categoria alimento e ritonavir. Entre os inibidores moderados estão: fluvoxamina e os bloqueadores dos canais de cálcio verapamil e diltiazem. Já as substâncias que induzem a CYP3A4 reduzem os níveis séricos da quetiapina. Entre os indutores mais potentes estão: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital. A oxcarbazepina é um indutor moderado (PRIETO et al, 2010).

1.2.1. REAÇÕES ADVERSAS DA QUETIAPINA

As principais reações adversas da quetiapina são comuns aos demais antipsicóticos atípicos, como boca seca, sonolência, tontura, hipotensão ortostática, constipação intestinal, taquicardia, visão turva, discreta diminuição do limiar convulsivo, além de alterações pressóricas e metabólicas como dislipidemia, intolerância à glicose e ganho ponderal de cerca de 7% (CALABRESE et al, 2005). Este ganho ponderal é resultado da ação causada pelo antagonismo central dos receptores H1 de histamina que, além da sedação, provocam estimulação do apetite. Os receptores H1 estão associados aos neurônios e outras estruturas não neuronais, tais como a glia, células sanguíneas e vasos, e são encontrados em concentrações maiores nas regiões que controlam a função neuroendócrina, o comportamento e o estado nutricional, sendo a razão de sua ação inibitória do apetite (PRIETO et al, 2010).

1.3 ESTUDO ARIQUELI

ARIQUELI é uma denominação representativa dos medicamentos utilizados no estudo (ARIpiprazol, QUEtiapina e LÍtio), que tem como objetivo a potencialização da quetiapina em pacientes bipolares tipo I não respondedores, com a associação de lítio ou aripiprazol em um estudo clínico randomizado, em grupos paralelos (MISSIO et al, 2013).

Este estudo clínico foi desenvolvido no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foi um estudo não controlado por placebo, unicêntrico, randomizado através de um programa de computador, simples cego, com grupos paralelos. O objetivo foi comparar a eficácia e tolerabilidade a longo prazo, da associação de quetiapina e litio ou quetiapina e aripiprazol, no tratamento agudo e de manutenção do transtorno bipolar em pacientes respondedores parciais ou não respondedores. A associação dos fármacos é realizada quando os pacientes não respondem à monoterapia com quetiapina.

O estudo ARIQUELI estabelece as diferenças entre os grupos e as fases de tratamento quanto a: 1) Resposta a tratamento; 2) Segurança e tolerabilidade; 3) Qualidade de vida e adequação social; 4) desempenho cognitivo; 5) Avaliar a resposta precoce como preditor de remissão ou boa resposta a longo prazo.

O estudo foi realizado em três fases sendo 1: aguda, com duração de 8 semanas; fase 2: potencialização com lítio ou aripiprazol por 8 semanas; fase 3: manutenção por 1 ano e 8 meses.

A primeira fase do estudo envolve o tratamento monoterápico com quetiapina. Nos casos de resposta positiva ao tratamento com quetiapina e boa tolerabilidade, o paciente permanecia com quetiapina, ou seja, a monoterapia com este fármaco era mantida (fase 3). A ausência de resposta à quetiapina implicou em direcionar o paciente para a fase 2, como descrito abaixo.

Em relação aos métodos usados no estudo ARIQUELI, duas abordagens foram feitas. Para a primeira, o transtorno foi considerado como um todo, ou seja, os pacientes apresentavam-se com diferentes estados clínicos, tais como depressão, mania/hipomania ou misto. Eles receberam o mesmo tratamento, ou seja, quetiapina. O foco do tratamento era a prevenção de recorrência e recaídas, em oposição ao tratamento de uma fase em particular. Para a segunda abordagem, o foco foi a comparação da estratégia de potencialização usando quetiapina mais lítio versus quetiapina mais aripiprazol para avaliar o sinergismo da combinação desses fármacos na resposta ao tratamento do transtorno bipolar.

Na fase I do estudo ARIQUELI os pacientes foram devidamente diagnosticados e iniciaram o tratamento monoterápico com quetiapina, que durou 8 semanas. A dose inicial foi de 100mg. No terceiro dia de tratamento, a dose aumentou para 300mg. Em caso de ausência de resposta ao longo do tratamento de acordo com os critérios clínicos, a dose foi ajustada até atingir a mais efetiva. Este processo foi determinado de acordo com a tolerabilidade individual e a dose máxima permitida foi de 800mg.

Os pacientes que mostraram remissão ou mais de 50% de redução, comparado com a pontuação inicial da escala Hamilton para depressão e escala Young de mania, seguiriam para a fase de manutenção (Fase III) de mais 18 meses.

Os pacientes que mostraram redução menor do que 50% foram alocados em um dos braços da fase de potencialização. Esses pacientes não foram avaliados no estudo em questão. Brevemente, o grupo I recebeu carbonato de lítio na dose padrão, começando com 300mg duas vezes ao dia, sendo ajustada semanalmente de acordo com o nível sérico (entre 0,5 e 0,8 mEq/l) de acordo com a eficácia e tolerabilidade. Já o grupo II foi tratado com aripiprazol em dose inicial de 10mg, que

pode ser ajustada para 15mg conforme eficácia e tolerabilidade. Foram permitidos lorazepan entre 0,5 a 4mg /dia e biperideno entre 2 a 8 mg/dia.

Resumidamente, o estudo ARIQUELI constitui 3 fases:

Fase I: tratamento agudo: 8 semanas em monoterapia com quetiapina.

Fase II: tratamento de potencialização: Dois grupos, sendo um com associação de quetiapina mais lítio e outro com associação de quetiapina mais aripiprazol por 8 semanas.

Fase III: Manutenção: Cada paciente mantendo a terapia recebida até o final do estudo em 2 anos.

Apenas os pacientes que responderam, de acordo com os sintomas iniciais na fase I, passaram para a fase III. Os pacientes na fase III usando quetiapina sozinha que apresentaram um novo episódio de alguma polaridade, detectada em duas visitas consecutivas, iniciaram novamente a fase II (potencialização). Pacientes que não mostraram nenhuma resposta após a fase II foram eliminados do estudo.

O estudo ARIQUELI utilizou os seguintes instrumentos para a coleta dos dados:

a. Entrevista clínica para a obtenção dos dados sociodemográficos.
b. Entrevista Clínica Estruturada para transtornos do eixo I do DSM IV (SCID-I/P)
c. Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D)
d. Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS)
e. Escala de Young para Avaliação da Mania (YMRS)
f. Impressão Clínica Global - para Transtorno Bipolar-CGI-BP-M
g. Instrumento UKU para a investigação dos efeitos adversos.

1.3.1. ENTREVISTA CLÍNICA

Foi feita a análise sociodemográfica dos indivíduos, através dos dados coletados na entrevista clínica, que é uma entrevista padronizada, utilizada pela Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB), realizada por psiquiatra e utilizada para coleta de informações sobre a identificação, dados demográficos, história médica geral, hábitos de vida, história pessoal de tratamento psiquiátrico prévio e história familiar de transtorno psiquiátrico.

1.3.2. ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA TRANSTORNOS DO EIXO I DO DSM IV (SCID-I/P)

É um instrumento útil para o aprimoramento da confiabilidade do diagnóstico psiquiátrico, baseado no DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014) que, apesar de ser estruturada, permite ao entrevistador avaliar dimensões de sintomas específicos (FIRST et al, 2002; DEL-BEM et al, 2001).

1.3.3. ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO (HAM-D)

Esta é a escala de avaliação de depressão mais usada no mundo e considerada padrão ouro para validação de outras escalas. Inicialmente composta de 17 itens foi posteriormente reformulada com 21 itens na tentativa de discriminar o subtipo de depressão (HAMILTON, 1960). Deve ser aplicada por um clínico treinado apesar de entrevistas semi-estruturadas estarem disponíveis para utilização (WILLIANS, 1988). Avalia os sintomas depressivos que ocorreram na última semana e pretende mensurar a gravidade dos sintomas (ZIMMERMAN et al, 2004).

1.3.4. ESCALA DE CLASSIFICAÇÃO DA DEPRESSÃO DE MONTGOMERY-ASBERG – MADRS

Aplicada por um clínico treinado, ela é composta por 10 itens, 9 baseados no relato do paciente e 1 na aparência observada pelo examinador. Seu principal objetivo é acessar a mudança na sintomatologia que se segue ao tratamento antidepressivo e enfatiza mais os sintomas psicológicos que os físicos da depressão. Tem sido amplamente utilizada nos ensaios clínicos de eficácia de antidepressivos e o ponto de corte que define a remissão corresponde a um valor menor ou igual a 10, apesar de outros valores terem sido considerados em determinados estudos (MONTGOMERY; ASBERG, 1979; DRACTU et al, 1987).

1.3.5. ESCALA DE YOUNG PARA AVALIAÇÃO DA MANIA – YMRS

Composta de 11 itens e aplicada por um clínico, avalia a presença de sintomas maníacos utilizando informações fornecidas pelo paciente de sintomas presentes nas últimas 48 horas e observados no momento da entrevista. É apropriada para averiguar tanto a gravidade dos sintomas como a sua modificação ao longo do tempo, porém não acessa a presença de sintomas depressivos concomitantemente, sendo necessária a utilização de outra escala para esse fim. Uma pontuação menor ou igual a 12 indica remissão dos sintomas (YOUNG et al,

1978; VILELA et al, 2005).

1.3.6. IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL - PARA TRANSTORNO BIPOLAR - VERSÃO MODIFICADA - CGI-BP-M

Esta é uma versão modificada da Escala de Impressão Clínica Global para Transtorno Bipolar, que é uma versão da escala de Impressão Clínica Global aplicável a qualquer paciente psiquiátrico utilizada para avaliar a resposta ao tratamento. A CGI-BP-M é composta de 3 sub-escalas. Duas delas avaliam a gravidade dos sintomas agudos de mania e depressão e a terceira avalia a gravidade longitudinal da doença (VIETA et al, 2002).

1.3.7. INSTRUMENTO UDVALG FOR KLINISKE UNDERSØGELSER SIDE EFFECT RATING SCALE (UKU-SERS)

Escala padronizada especificamente para investigação de eventos adversos de medicamentos psicotrópicos, traduzida e validada, amplamente utilizada em estudos que envolvem o processo terapêutico com medicamentos (BECH; BAN, 2014).

Esta escala avalia as reações adversas relacionadas com a utilização de psicotrópicos e está dividida em 4 seções: sintomas psiquiátricos (10 itens), sintomas neurológicos (8 itens), sintomas autonômicos (11 itens) e outros efeitos (19 itens). A gravidade de cada item varia em níveis de 0 a 3 (Anexo 2).

O nome deste instrumento é a representação do comitê estabelecido em 1968 para pesquisa clínica pela SCNP (Scandinavian College of Neuropsychopharmacology) para facilitar o desenvolvimento de metodologia clínica para a avaliação de drogas psicotrópicas. Este comitê denominado UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) era representado por pesquisadores clínicos e a indústria farmacêutica e era, na verdade, um subcomitê da SCNP (BECH; BAN, 2014).

Nas décadas de 1970 e 1980, o UKU fez contribuições importantes para o desenvolvimento das drogas psicotrópicas. O objetivo era avaliar a eficácia das drogas através de escalas de classificação de sintomas, focando em sintomas alvo, visando um maior consenso nos resultados. Como exemplo, o UKU foi instrumental para a demonstração da eficácia do lítio na depressão endógena e no desenvolvimento de instrumentos de avaliação para o uso nas investigações clínicas, tais como a escala UKU de efeitos colaterais e as escalas UKU para o

diagnóstico e severidade dos transtornos mentais. O comitê UKU foi abolido na década de 1990, quando a influência da US Food and Drug Administration (FDA) cresce significantemente (BECH; BAN, 2014).

A qualidade de vida e ajustamento social foram medidos pelas escalas WHO-QOL-BREF e a escala de ajustamento social, as quais foram traduzidas e validadas para o português.

O déficit cognitivo foi avaliado através de testes neuropsicológicos.

O ARIQUELI encontra-se atualmente em progresso, com pacientes nas fases I, II ou III.

1.4 CONCEITOS ENVOLVENDO REAÇÃO ADVERSA, TOXICIDADE, FARMACOVIGILÂNCIA, EFICÁCIA E TOLERABILIDADE

Todos os fármacos apresentam um risco potencial de reações adversas, que levam a complicações em 5 a 15% dos tratamentos farmacológicos, com consequências no mínimo na qualidade de vida. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define *reação adversa* como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, a qual se manifesta após a administração de doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de função fisiológica”. Correspondem a esta definição, os termos *reação adversa*, *efeito indesejável* e *doença iatrogênica*. Não são consideradas *reações adversas* a medicamentos (RAM) efeitos que ocorrem após uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta). Também não incluem reações indesejáveis as determinadas por falha terapêutica, abuso, erros de administração e não adesão ao tratamento (uso maior ou menor do que o prescrito).

Já, *evento adverso* é diferenciado e definido como qualquer ocorrência desfavorável passível de aparecer enquanto o paciente está usando o medicamento, mas que pode ou não ser atribuída ao mesmo. Pode ser causado por incorreções de dose, via ou intervalo de administração ou omissão de doses. Nos ensaios clínicos, nem todos os eventos adversos são necessariamente relacionados a medicamentos

e nem sempre é possível estabelecer relações de causalidade. Vários efeitos indesejados e graves de fármacos ocorrem tão raramente, talvez só um em vários milhares de pacientes, que eles permanecem não detectados na população relativamente pequena (poucas centenas) na fase III de ensaio clínico padrão. Em geral o verdadeiro espectro e a incidência de efeitos indesejados se tornam conhecidos somente após o fármaco ser liberado ao comércio amplo e usado por um grande número de pessoas (fase IV, vigilância pós-comercialização) (COLEMAN; PONTEFRACT, 2016).

As *reações adversas* a medicamentos constituem um grave problema de saúde pública e devem ser relatadas nos sistemas de notificação voluntária pelos profissionais da saúde e comunidade em geral.

As reações indesejáveis a fármacos podem ser classificadas em:

Superdosagem relativa, que ocorre quando um fármaco é administrado em doses terapêuticas, mas, apesar disso, atinge concentrações superiores às habituais, por modificações farmacocinéticas.

Efeitos colaterais são aqueles inerentes à própria ação do fármaco, porém seu aparecimento é indesejável em determinada situação.

Efeitos secundários, não se devem à ação farmacológica principal do medicamento; são sim consequências do efeito desejado.

Idiossincrasia é a sensibilidade peculiar a certo produto, motivada pela estrutura singular de algum sistema enzimático, tendo geralmente base genética.

Hipersensibilidade decorre de sensibilização prévia do indivíduo a substância estranha ao organismo, mediada por mecanismo imunológico.

Tolerância é o fenômeno pelo qual a administração repetida de um medicamento, na mesma dosagem, diminui progressivamente a intensidade dos efeitos farmacológicos.

Apesar desta forma de classificação ser mais didática, a mais utilizada atualmente divide as reações adversas em dois tipos:

Reações do tipo A ou previsíveis resultam de ação ou efeito farmacológico de medicamento administrado em dose terapêutica habitual. São comuns, podem ocorrer em qualquer indivíduo, farmacologicamente previsíveis e dependentes da

dose administrada, sendo de baixa letalidade. Englobam reações produzidas por superdosagem relativa, efeitos colaterais e secundários, citotoxicidade, interações medicamentosas e características específicas da forma farmacêutica empregada.

Reações do tipo B ou imprevisíveis são inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento e observadas no pós-registro em indivíduos susceptíveis.

Ainda existem as reações independentes de dose e tempo, as reações tardias, as síndromes de retirada e as reações que produzem falhas terapêuticas.

Um esquema alternativo de classificação e talvez mais compreensivo é o "DoTS", que classifica as reações dependendo da Dose da droga, do Tempo de curso da reação e fatores de Suscetibilidade relevantes (tais como genética, patológica e outras diferenças biológicas). Além de classificar as reações, o "DoTS" tem a vantagem de ser útil no diagnóstico e na prevenção das reações adversas a drogas, na prática (ARONSON; FERNER, 2003).

Os procedimentos relacionados à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos definem a *Farmacovigilância.* Seu objetivo principal é a redução das taxas de morbidade e mortalidade associadas ao uso de medicamentos, através da detecção precoce de problemas de segurança envolvidos. Historicamente, a preocupação com este tema já pode ser observada desde o pensamento de Hipócrates (460-370 AC): "Primum non nocere" (Primeiro não cause dano). Assim, os primeiros relatos de eventos adversos descritos datam de 1775 a 1778, quando William Withering descreve os eventos adversos dos digitálicos. Seguido por muitos outros relatos, esta preocupação tem o seu ápice entre 1959 a 1961, quando ocorre uma epidemia de focomelia causada pelo medicamento talidomida, indicado na época como sedativo, hipnótico e antiemético. Em 1970 é proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) o projeto de monitoração internacional de medicamentos. No Brasil, é criada a Política Nacional de Medicamentos em 1998, que envolve ações prioritárias quanto ao uso racional de medicamentos e incentivo à Farmacovigilância; a criação do Programa Estadual de Redução de Iatrogenias (PERI) e em 1999 a criação da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância sanitária), que tem como função, entre outras, centralizar a monitoração de Medicamentos.

A farmacovigilância utiliza como ferramenta a notificação espontânea, a fim de monitorar a ocorrência dos efeitos adversos, com o objetivo de garantir que os benefícios do uso do fármaco sejam maiores que os riscos por ele causados (BENINGER, 2018). As notificações espontâneas são a única forma prática de detectar eventos raros, eventos que ocorrem após uso prolongado, efeitos adversos retardados e várias interações medicamentosas. As fontes de notificação podem vir de profissionais da saúde durante a prática clínica e advindas de comissões de farmácia e de terapêutica, situadas em hospitais e encarregadas da monitoração de efeitos adversos em pacientes hospitalizados (VARALLO; PLANETA; MASTROIANNI, 2017).

A farmacologia intercepta a toxicologia quando a resposta fisiológica ao fármaco é um *efeito adverso*. Assim, cada fármaco possui sua toxicidade em potencial e fatores individuais ou relacionados com dose, situações, ambiente ou genéticos contribuem para a capacidade de produzir seu efeito adverso potencial.

O conceito de *toxicidade* de um fármaco está relacionado com a avaliação da relação dose-resposta, que pode ser gradual nos indivíduos e quântica na população, à medida que as doses são elevadas. Assim, a determinação da *dose letal média* (DL50) é feita em animais, com a administração da substância em diversas doses na faixa letal.

O *índice terapêutico* (IT) de um fármaco quantifica a sua segurança relativa, ou seja, quanto maior, mais seguro é o fármaco. Este índice é determinado pela relação entre a curva dose-resposta para o efeito letal (DL50) e a curva dose-resposta quantal do efeito terapêutico de um fármaco para gerar a dose eficaz média (DE50), ou seja, a concentração de um fármaco para a qual 50% da população tem a resposta desejada.

Um fármaco geralmente produz vários efeitos, mas apenas um é desejável como objetivo primário do tratamento; a maioria dos outros efeitos são efeitos indesejáveis em tal indicação terapêutica. Destes efeitos indesejáveis, existem os não prejudiciais (Efeitos adversos) e os prejudiciais (Efeitos tóxicos).

A *toxicidade* dos fármacos terapêuticos se dá através dos tipos de efeitos prejudiciais que eles provocam. Assim, pode ser por toxicidade farmacológica, patológica, efeitos genotóxicos, reações alérgicas, reações idiossincráticas e

interações fármaco-fármaco (HOFFMANN et al, 2017).

A *eficácia* é entendida como a proporção da alteração funcional produzida por um sistema de resposta mediada por receptores depois da ligação de um fármaco. Assim, um fármaco com grande afinidade pelo receptor pode ser um agonista pleno e em determinada concentração, produzir uma resposta completa. Outro fármaco com menos eficácia no mesmo receptor pode não produzir uma resposta plena em qualquer dose. Já, quando é possível descrever a eficácia relativa dos fármacos em determinado receptor, o composto com eficácia intrínseca baixa é um agonista parcial. O fármaco que se liga ao receptor e demonstra eficácia nula é um antagonista.

A *Tolerabilidade* pode-se definir como sendo o limite de cada organismo para suportar sem rejeições os efeitos colaterais, danosos e prejudiciais de um medicamento.

Neste estudo vamos avaliar a tolerabilidade da quetiapina, utilizada em monoterapia no tratamento inicial de pacientes com transtorno bipolar tipo I, coletando e analisando a ocorrência de reações adversas previsíveis e imprevisíveis pela escala do instrumento UKU-SERS. Este estudo mostra-se importante para a prática clinica médica e farmacêutica, pois as reações adversas provocadas pelos fármacos utilizados no tratamento do transtorno bipolar podem comprometer a adesão ao tratamento, aumentando os riscos para o paciente.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar as reações adversas apresentadas por pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar tipo I em tratamento da fase aguda com quetiapina em monoterapia.

No presente estudo, foi analisada a tolerabilidade dos pacientes à quetiapina, ou seja, o estudo se restringiu à fase I do ARIQUELI.

3. JUSTIFICATIVA

A incidência e gravidade das reações adversas apresentadas ao longo do tratamento com medicamentos antidepressivos, antipsicóticos e estabilizadores de humor mostra-se um fator determinante de abandono do tratamento, decréscimo da qualidade de vida, além de riscos metabólicos para o paciente. Portanto, a sua

identificação, quantificação e relação com o tratamento são fundamentais para garantir a segurança do paciente e estabelecer critérios de conduta na prática clínica através do conhecimento da estimativa de incidências destas reações adversas.

Por ter como objetivo identificar, avaliar e compreender as reações adversas apresentadas, este estudo tem sua relevância na farmacovigilância do medicamento na fase de pós-venda. Na atenção farmacêutica, estes dados embasam a orientação do paciente, bem como a tomada de medidas preventivas em relação às reações adversas a médio e longo prazo.

Portanto, trata-se de um estudo que irá auxiliar na comparação dos relatos de estudos controlados por placebo, constantes nas literaturas de referência, com os dados da amostra utilizada, que representa a população real acessada na prática clinica. Fornecerá embasamento para a melhor orientação farmacêutica e melhor conduta na prática clínica.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 AMOSTRAGEM

Os sujeitos do estudo foram constituídos de 121 pacientes bipolares tipo I, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 40 anos, ambulatoriais ou internados, em qualquer fase da doença, que procuraram tratamento no Programa de Transtornos do Humor (GRUDA), do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em qualquer apresentação. Pacientes com comorbidades foram aceitos, para que o estudo fosse mais naturalístico, com exceção de esquizofrenia, retardo mental ou condições clínicas instáveis. Os pacientes que já fizeram uso prévio de quetiapina e lítio ou quetiapina e aripiprazol não foram incluídos. Aqueles tratados com antidepressivos, antipsicoticos, lítio, valproato e carbamazepina precisaram passar por uma fase de “washout” (retirada do fármaco) de 1 semana, com IMAO irreversível por 2 semanas e fluoxetina e clozapina por 4 semanas.

A amostragem foi feita com os sujeitos na fase I do estudo ARIQUELI, onde o tratamento monoterápico com quetiapina durou 8 semanas. A dose inicial foi de 100mg, com aumento progressivo diário até atingir 300mg no terceiro dia. Em caso

de ausência de resposta ao longo do tratamento de acordo com os critérios clínicos, a dose foi ajustada até atingir a mais efetiva. Este processo foi determinado de acordo com a tolerabilidade individual e a dose máxima permitida foi de 800mg.

A tabela 2 mostra a faixa de dose e a dose média que foi utilizada em cada semana de tratamento.

Tabela 2 - Faixa de dose e dose média de quetiapina utilizada em cada semana de tratamento na fase I do ARIQUELI.

ST	FD	DM
V1	100-600	300
V2	200-800	400
V3	300-800	500
V4	200-800	550
V6	300-800	550
V8	200-800	550

ST: semana de tratamento (visitas – V); FD: faixa de dose ao dia (mg); DM: dose média utilizada nesta semana (mg).

4.2 COLETA DE DADOS

Foram utilizados os dados da amostra de conveniência de estudo realizado no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o estudo ARIQUELI. O nome atribuído a este estudo é uma denominação representativa dos medicamentos utilizados (**ari**piprazol, **que**tiapina e **lí**tio), e tem como objetivo a potencialização da quetiapina em bipolares tipo I não respondedores, com lítio versus aripiprazol em um estudo clínico randomizado, em grupos paralelos (MISSIO et al, 2013).

Neste estudo, foram analisados somente os dados referentes à fase I do estudo ARIQUELI, de 8 semanas, ou seja, a tolerabilidade a um tratamento monoterápico com quetiapina. Foram analisados os resultados obtidos da aplicação do instrumento Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU-SERS), escala padronizada especificamente para investigação de reações adversas de medicamentos psicotrópicos e amplamente utilizada em estudos que envolvem o processo terapêutico com medicamentos.

Foi feita a análise sociodemográfica dos indivíduos, através dos dados coletados na entrevista clínica, que é uma entrevista padronizada, utilizada pela

Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB), realizada por psiquiatra e utilizada para coleta de informações sobre a identificação, dados demográficos, história médica geral, hábitos de vida, história pessoal de tratamento psiquiátrico prévio e história familiar de transtorno psiquiátrico.

4.3 ANÁLISES

Foram analisados os resultados obtidos da aplicação do instrumento Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU-SERS).

Foi feita a analise sociodemográfica dos indivíduos, através dos dados coletados na entrevista clínica.

O foco deste estudo foi a fase I do ARIQUELI. Para a análise desta amostra de conveniência, foram coletados e tabulados os dados dos sujeitos que receberam monoterapia com quetiapina durante as 8 semanas. Portanto, foram filtrados os resultados da aplicação do instrumento UKU de reações adversas nos vários momentos em que o questionário foi aplicado, ou seja, nas semanas de visitas V0, V1, V2, V3, V4, V6 e V8 dos pacientes ao ambulatório. As visitas V0 a V6 foram semanais, exceto as duas últimas visitas, que foram espaçadas por 15 dias (V6 e V8).

4.3.1. ANÁLISE DOS PERCENTUAIS DE OCORRÊNCIA

Da filtragem e tabulação dos dados, foi obtida uma tabela com os resultados de cada questão da UKU, aplicada em todas as visitas, para cada sujeito avaliado. No apêndice A encontra-se um exemplo de como foi feita esta etapa.

Foram feitas duas abordagens para a análise dos dados. Assim, a primeira foi um estudo da variação de cada reação adversa ao longo das 8 semanas de tratamento, inclusive em termos de intensidade de ocorrência (leve, moderada e grave). Assim, primeiramente foi feito o cálculo do número de sujeitos que apresentou cada sintoma, em cada uma das intensidades, para todas as 8 semanas do estudo. Para cada coluna das questões da UKU foi contabilizado o “n” total de indivíduos avaliados. Isto foi feito porque o número de avaliados não foi o mesmo em todos os tempos das visitas devido aos indivíduos retirados do estudo ao longo das semanas de tratamento, além de ocasiões em que o questionário simplesmente

não foi aplicado. No apêndice B encontra-se um exemplo de como foi feita esta etapa.

A etapa seguinte foi considerar-se o “n” total de indivíduos avaliados como 100% e assim foi calculado o percentual de indivíduos que apresentaram cada sintoma de reação adversa, desmembrando as intensidades em percentual de ocorrência leve, moderada e grave, bem como a não ocorrência, em relação ao total de indivíduos avaliados. Foi feito isto para cada tempo de aplicação do questionário. No apêndice C encontra-se um exemplo de como foi feita esta etapa.

No caso de questões direcionadas especificamente a um dos sexos como, por exemplo, a questão 4.7 e 4.8, menorragia e amenorreia respectivamente, direcionadas apenas aos indivíduos do sexo feminino, o “n” foi calculado baseado no total de mulheres avaliadas. Do mesmo modo, as questões 4.13 e 4.14, disfunção erétil e disfunção ejaculatória respectivamente, direcionadas apenas aos indivíduos do sexo masculino, o “n” total foi calculado baseado no total de homens avaliados. No apêndice D encontra-se um exemplo de como foi feita esta etapa.

Em seguida foram analisados cada sintoma individualmente, observando o seu comportamento ao longo das semanas de tratamento, em termos de percentual de ocorrência em relação ao número total de avaliados. Esta análise pode ser visualizada no apêndice E, onde são mostrados gráficos dos resultados obtidos para os sintomas de maior ocorrência.

Esta análise levou à classificação dos sintomas observados em termos de percentual de ocorrência sendo, **muito comum** (≥10%), **comum** (≥1% -<10%), **incomum** (≥0.1% -<1%) e **raro** (≥0.01% -<0.1%).

Foi isolada então a maior ocorrência de cada sintoma em termos de percentual em relação ao número total de sujeitos avaliados e dentro deste valor, as ocorrências de cada intensidade (leve, moderada e grave) deste sintoma. Foi relatada a semana de tratamento em que houve a maior ocorrência, bem como a faixa de dose e a média de dose de quetiapina que estava sendo administrada naquela semana (tabelas 3 e 4).

4.3.2 ANÁLISE DOS *DROP-OUTS* (EXCLUÍDOS)

Foram relacionados e descritos todos os *drop-outs* ocorridos e os motivos causadores.

Os critérios utilizados para *drop-out* foram:

1. Intolerância à quetiapina.
2. Alteração de exames laboratoriais (após discussão em equipe – critério clínico).
3. Evento adverso grave.
4. Recaída, recorrência, não resposta na fase III.
5. Duas faltas consecutivas não justificadas.
6. Retirada no termo de consentimento do estudo.

Somente os *drop-outs* por não tolerabilidade às reações adversas foram analisados neste estudo.

Os indivíduos que descontinuaram o estudo, exceto por abandono de tratamento (duas faltas consecutivas não justificadas), foram encaminhados para seguimento no ambulatório assistencial da instituição.

4.3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Numa segunda abordagem da análise dos dados, o objetivo foi comparar os percentuais de reações adversas obtidos neste estudo com os apresentados na monografia do fabricante do medicamento com quetiapina (anexo D). Para isso foi contabilizado, para cada reação adversa, o número de sujeitos que apresentou o sintoma pelo menos uma vez ao longo das 8 semanas de tratamento. Neste caso não foi levado em consideração as intensidades, apenas a apresentação do sintoma uma única vez pelo menos, ao longo do estudo.

O “n” total foi o mesmo para todas as reações adversas, sendo o número total de sujeitos avaliados pelo instrumento UKU no início do estudo. Assim, foi determinado o percentual de ocorrência de cada sintoma. Esta segunda abordagem foi feita para que se pudesse fazer a correlação destes percentuais com os dados da literatura, contidos na monografia do fabricante do medicamento com quetiapina, que fornece uma revisão de estudos feitos com este fármaco e comparados com placebo (ASTRAZENECA, 2018).

Foi empregado o teste exato de Fisher para observar a evidência de diferenças estatisticamente significantes entre as porcentagens comparadas de cada reação adversa. O critério para significância estatística nas comparações foi o $p \leq 0,05$.

Também foi feita uma correlação das doses utilizadas com as reações adversas. Assim, foram separados os sujeitos que utilizaram doses até 600mg ao dia, dos sujeitos que utilizaram doses maiores do que 600mg ao dia, até no máximo 800mg. Foi realizado o teste do Qui-Quadrado para comparar as proporções dos grupos de dose (≤ 600 e > 600 até 800) para cada reação adversa reportada nos dados obtidos neste estudo.

5. RESULTADOS

5.1 FREQUÊNCIA DAS REAÇÕES ADVERSAS

Da filtragem e tabulação dos dados extraídos da planilha completa do estudo ARIQUELI, foram obtidas tabelas com os resultados de cada questão da UKU, aplicada em todas as visitas, para cada sujeito avaliado. Estas tabelas podem ser visualizadas no apêndice A, onde está apresentado um exemplo dos resultados obtidos na visita número 1 (uma semana de tratamento) para todas as sessões de questionário.

Na primeira abordagem o objetivo foi observar como cada reação adversa variou ao longo das 8 semanas de tratamento. No apêndice B podem ser visualizadas as planilhas de ocorrência de intensidades leve, moderada e grave ou ausência da reação adversa, para cada questão (cada sintoma de reação adversa) e para cada tempo em que o questionário foi aplicado (V0, V1, V2, 3, V4, V6 e V8), em número de indivíduos. Neste apêndice encontra-se um exemplo dos resultados obtidos em uma das visitas, a número 1, ou seja, uma semana de tratamento (V1), para todas as sessões de questões do instrumento UKU aplicadas.

A partir destes dados foram montadas as planilhas com o resultado em percentual de indivíduos que apresentaram cada sintoma de reação adversa, considerando-se o “n” total de indivíduos avaliados como 100%, desmembrando as intensidades em percentual de ocorrência leve, moderada e grave, bem como a não ocorrência. Cálculo feito para cada questão (cada sintoma de reação adversa) e para cada tempo em que o questionário foi aplicado (V0, V1, V2, 3, V4, V6 e V8). No apêndice C encontra-se um exemplo dos resultados obtidos na visita número 1, ou

seja, uma semana de tratamento (V1), para todas as sessões de questões do instrumento UKU aplicadas.

Com relação às questões direcionadas especificamente a um dos sexos, para o resultado do percentual de indivíduos que apresentou o sintoma da reação adversa, considerou-se o “n” total de indivíduos avaliados como 100%, sendo o total de sujeitos do sexo feminino e total de sujeitos do sexo masculino. As porcentagens de ocorrência leve, moderada e grave, bem como a não ocorrência, em relação ao total de indivíduos avaliados de cada sexo, foram desmembradas. Foi feito isto nestas questões para cada tempo em que o questionário foi aplicado (V0, V1, V2, 3, V4, V6 e V8). No apêndice D encontra-se um exemplo dos resultados obtidos na visita número 1, ou seja, uma semana de tratamento (V1), para estas questões específicas do instrumento UKU.

As reações adversas são reportadas de acordo com o seu percentual de ocorrência sendo, **muito comum** (≥10%), **comum** (≥1% -<10%), **incomum** (≥0.1% -<1%) e **raro** (≥0.01% -<0.1%) (ASTRAZENECA, 2018).

Esta foi a primeira abordagem feita com a análise dos dados e como resultado foram observadas reações adversas **muito comuns** e **comuns**.

As reações adversas **muito comuns** estão apresentadas na tabela 3. Esta tabela foi montada seguindo a sequência de questões do UKU, independente de uma ordem de maior para menor percentual e seguindo a classificação dos sintomas da forma como se apresenta neste questionário.

Foram observados 23 sintomas de reações adversas **muito comuns**, cuja ocorrência foi maior ou igual a 10%, em qualquer das intensidades (leve, moderado ou grave), em pelo menos uma ou mais das ocasiões em que o questionário foi aplicado. Estes sintomas foram: boca seca (50%), sonolência (48,49%), dificuldade de concentração (43,66%), astenia ou aumento do cansaço (40,24%), tensão ou inquietação (38,36%), taquicardia (37,04%), dificuldade de memória (35,81%), aumento da duração do sono (29,63%), indiferença emocional (29,11%), constipação (27,78%), tremor (25,94%), ganho de peso (25,76%), depressão (24,70%), tontura ortostática (24,32%), náuseas (21,25%), aumento da atividade onírica (21,25%), diminuição do desejo sexual (16,44%), diminuição da duração do sono (16,44%), cefaleia tipo tensão (16,25%), alteração da acomodação visual (16,22%), amenorreia (13,51%), outras formas de cefaleia (11,10%) e aumento da sudorese (10,81%).

Tabela 3 - Reações adversas **muito comuns** (ocorrência maior ou igual a 10%). Maior ocorrência observada entre o total de avaliados, período do tratamento em que ocorreu (visita), intensidade do sintoma e dose média de quetiapina administrada aos sujeitos naquele momento.

REAÇÕES ADVERSAS PSÍQUICAS					
Sintoma (RA)	Maior ocorrência observada (%)	n total de avaliados	Intensidade (%)	Visita	Faixa de dose/ Dose média (mg)
Dificuldade de concentração	43,66	71	21,13 leve 15,49 Moderada 7,04 grave	V3	300-800/ 500
Astenia/ aumento do cansaço	40,24	82	18,29 Leve 13,41 moderada 8,54 grave	V1	100-600/ 300
Sonolência	48,49	66	25,76 Leve 16,67 moderada 6,06 grave	V6	300-800/ 550
Dificuldades de memória	35,81	81	16,05 Leve 9,88 moderada 9,88 grave	V1	100-600/ 300
Depressão	24,70	81	7,41 Leve 7,41 moderada 9,88 grave	V1	100-600/ 300
Tensão/inquietação	38,36	73	16,44 Leve 16,44 moderada 5,48 grave	V2	200-900/ 400
Aumento da duração do sono	29,63	81	13,58 Leve 4,94 moderada 11,11 grave	V1	100-600/ 300
Diminuição da duração do sono	16,44	73	10,96 Leve 5,48 moderada	V2	200-900/ 400
Atividade onírica	21,25	80	6,25 leve 10 Moderada 5 grave	V1	100-600/ 300
Indiferença emocional	29,11	79	15,19 Leve 8,86 moderada 5,06 grave	V1	100-600/ 300

Continua

Continuação

Tabela 3 - Reações adversas **muito comuns** (ocorrência maior ou igual a 10%). Maior ocorrência observada entre o total de avaliados, período do tratamento em que ocorreu (visita), intensidade do sintoma e dose média de quetiapina administrada aos sujeitos naquele momento

REAÇÕES ADVERSAS NEUROLÓGICAS					
Sintoma (RA)	Maior ocorrência observada (%)	n total de avaliados	Intensidade (%)	Visita	Faixa de dose/ Dose média (mg)
Tremor	25,94	81	20,99 Leve 4,95 moderada	V1	100-600/ 300

Continua

Continuação

Tabela 3 - Reações adversas **muito comuns** (ocorrência maior ou igual a 10%). Maior ocorrência observada entre o total de avaliados, período do tratamento em que ocorreu (visita), intensidade do sintoma e dose média de quetiapina administrada aos sujeitos naquele momento

REAÇÕES ADVERSAS AUTONÔMICAS					
Sintoma (RA)	Maior ocorrência observada (%)	n total de avaliados	Intensidade (%)	Visita	Faixa de dose/ Dose média (mg)
Alteração da acomodação visual	16,22	74	8,11 Leve 6,76 moderada 1,35 grave	V2	200-900/ 400
Boca seca	50	80	17,50 leve 18,75 Moderada 13,75 grave	V1	100-600/ 300
Náuseas/Vômitos	21,25	80	16,25 Leve 3,75 moderada 1,25 grave	V1	100-600/ 300
Constipação	27,78	72	13,89 leve 9,72 Moderada 4,17 grave	V3	300-800/ 500
	27,78	72	6,94 leve 15,28 moderada 5,56 grave	V8	200-800/ 550
Tontura ortostática	24,32	74	10,81 Leve 10,81 moderada 2,70 grave	V2	200-900/ 400
Palpitações/ taquicardia	37,04	81	18,52 Leve 12,35 moderada 6,17 grave	V1	100-600/ 300
Aumento da sudorese	10,81	74	4,05 Leve 5,41 moderada 1,35 grave	V4	200-800/ 550

Continua

Conclusão

Tabela 3 - Reações adversas **muito comuns** (ocorrência maior ou igual a 10%). Maior ocorrência observada entre o total de avaliados, período do tratamento em que ocorreu (visita), intensidade do sintoma e dose média de quetiapina administrada aos sujeitos naquele momento

OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS					
Sintoma (RA)	Maior ocorrência observada (%)	n total de avaliados	Intensidade (%)	Visita	Faixa de dose/ Dose média (mg)
Ganho de peso	25,76	66	16,67 Leve 6,06 moderada 3,03 grave	V6	300-800/ 550
Amenorreia (somente mulheres avaliadas)	13,51	37	Leve	V6	300-800/ 550
Diminuição do desejo sexual	16,44	73	6,85 leve 2,74 moderada 6,85 grave	V4	200-800/ 550
Cefaleia tipo tensão	16,25	80	6,25 leve 7,50 moderada 2,50 grave	V1	100-600/ 300
Outras formas de cefaleia	11,10	81	6,17 leve 3,70 moderada 1,23 grave	V1	100-600/ 300

Autoria própria

As reações adversas **comuns** estão apresentadas na tabela 4. Foram observados 33 reações adversas **comuns**, cuja ocorrência foi maior ou igual a 1% e menor do que 10%. Estas reações adversas foram: secura vaginal (9,99%), parestesias (9,86%), poliúria ou polidipsia (9,86%), diarreia (9,59%), hipercinesia (9,46%), aumento do desejo sexual (9,45%), ginecomastia (9,09%), aumento da salivação (8,57%), cefaleia tipo enxaqueca (8,34%), disfunção orgástica (7,89%), rigidez (7,40%), perda de peso (6,95%), prurido (5,64%), hipocinesia ou acinesia (5,56%), fotossensibilidade (5,41%), menorragia (5,41%), aumento de pigmentação (5,0%), disfunção erétil (4,76%), disfunção ejaculatória (4,76%), distúrbios da micção

(4,17%), eritema não classificado (4,17%), acatisia (4,05%), distonia (2,7%), eritema urticariforme (2,7%), galactorréia (1,43%), eritema morbiliforme (1,41%), convulsões epilépticas (1,35%) e eritema psoriático (1,35%).

Tabela 4 - Reações adversas **comuns** (ocorrência maior ou igual a 1% e menor do que 10%). Maior ocorrência observada entre o total de avaliados, tempo de tratamento em que ocorreu (visita), intensidade do sintoma e dose média de quetiapina administrada aos sujeitos naquele momento.

REAÇÕES ADVERSAS NEUROLÓGICAS					
Sintoma (RA)	Maior ocorrência observada (%)	n total de avaliados	Intensidade (%)	Visita	Faixa de dose/ Dose média (mg)
Distonia	2,70	74	1,35 leve 1,35 moderada	V2	200-900/ 400
Rigidez	7,40	81	4,94 Leve 1,23 moderada 1,23 grave	V1	100-600/ 300
Hipocinesia/Acinesia	5,56	72	1,39 Leve 4,17 moderada	V8	200-800/ 550
Hipercinesia	9,46	74	6,76 Leve 2,70 moderada	V2	200-900/ 400
Acatisia	4,05	66	1,35 Leve 2,70 moderada	V2	200-900/ 400
Convulsões epilépticas	1,35	74	Leve	V2	200-900/ 400
Parestesias	9,86	72	5,63 leve 4,23 Moderada	V3	300-800/ 500

Continua

Continuação

Tabela 4 - Reações adversas **comuns** (ocorrência maior ou igual a 1% e menor do que 10%). Maior ocorrência observada entre o total de avaliados, tempo de tratamento em que ocorreu (visita), intensidade do sintoma e dose média de quetiapina administrada aos sujeitos naquele momento.

REAÇÕES ADVERSAS AUTONÔMICAS					
Sintoma (RA)	Maior ocorrência observada (%)	n total de avaliados	Intensidade (%)	Visita	Faixa de dose/ Dose média (mg)
Aumento da salivação	8,57	70	5,71 Leve 2,86 moderada	V3	300-800/ 500
Diarréia	9,59	73	4,11 Leve 2,74 moderada 2,74 grave	V2	200-900/ 400
Disturbios da micção	4,17	72	Leve	V8	200-800/ 550
Poliuria/ Polidipsia	9,86	71	2,82 Leve 5,63 moderada 1,41 grave	V3	300-800/ 500

Continua

OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS					
Sintoma (RA)	Maior ocorrência observada (%)	n total de avaliados	Intensidade	Visita	Faixa de dose/ Dose média (mg)
Eritema morbiliforme	1,41	71	Leve	V3	300-800/ 500
Eritema urticariforme	2,7	74	Leve	V2	200-900/ 400
Eritema psoriático	1,35	74	Moderada	V2	200-900/ 400
Eritema não classificado	4,17	72	2,78 leve 1,39 moderada	V8	200-800/ 550
Prurido	5,64	71	1,41 leve 2,82 moderada 1,41 grave	V3	300-800/ 500
Fotossensibilidade	5,41	74	Leve	V2	200-900/ 400
Aumento de pigmentação	5,0	80	3,75 leve 1,25 moderada	V1	100-600/ 300
Perda de peso	6,95	72	5,56 leve 1,39 grave	V8	200-800/ 550
Menorragia (somente mulheres avaliadas)	5,41	37	Moderada	V6	300-800/ 550
Galactorréia	1,43	70	Leve	V2	200-900/ 400
Ginecomastia (somente os homens avaliados)	9,09	22	Moderada	V2	200-900/ 400
Aumento do desejo sexual	9,45	74	2,70 leve 4,05 moderada 2,70 grave	V2	200-900/ 400
Disfunção erétil (somente os homens avaliados)	4,76	21	Grave	V6 e V8	300-800/ 550 200-800/ 550
Disfunção ejaculatória (somente os homens avaliados)	4,76	21	Grave	V1	100-600/ 300
Disfunção orgástica (somente as mulheres avaliadas)	7,89	38	5,26 leve 2,63 moderada	V3	300-800/ 500
Secura vaginal (somente as mulheres avaliadas)	9,99	44	4,55 leve 2,72 moderada 2,72 grave	V8	200-800/ 550

Continuação

Cefaleia tipo enxaqueca	8,34	72	2,78 leve 2,78 moderada 2,78 grave	V8	200-800/ 550

Não houve nenhuma ocorrência dos sintomas de eritema petequial, dependência física e dependência psíquica, constantes do questionário.

Não foi observada a ocorrência de reações adversas incomuns e raras nesta amostragem.

5.2 ANÁLISE COMPARATIVA COM VALORES DE REFERÊNCIA DA INDÚSTRIA

Nesta etapa do estudo, as frequências relatadas representaram a proporção de indivíduos que apresentaram, pelo menos uma vez, uma reação adversa relacionada com o tratamento. Uma reação é considerada como relacionada com o tratamento se ocorreu pela primeira vez ou piorou durante o recebimento da terapia, nos tempos seguintes à avaliação inicial (ASTRAZENECA, 2018).

Como segunda abordagem, para que fosse significante a correlação dos percentuais de ocorrência observados neste estudo, com os dados da literatura, contidos na monografia do fabricante do medicamento com quetiapina (Anexo D), foi contabilizado, para cada reação adversa, o número de sujeitos que apresentou o sintoma pelo menos uma vez ao longo das 8 semanas de tratamento, sem a observação de intensidades. O resultado em percentual obtido nesta etapa foi denominado de VOE e a correlação é mostrada na tabela 5. Os valores de referência da monografia (VRM) foram extraídos da tabela contida no anexo D.

Tabela 5 - Ocorrência de cada reação adversa observada no estudo e valores de referência da monografia da quetiapina em percentuais.

SINTOMA	VOE	VRM
Boca seca	75	29
Sonolência (int.1 e 2 na UKU)	67	22
Sedação (int.3 grave na UKU)	27	18
Dificuldade de concentração	65	#
Astenia	60	2
Aumento do cansaço/fadiga (int. grave na UKU)	21	7
Tensão ou inquietação	62	2
Palpitação (int.1 e 2 na UKU)	54	3
Taquicardia (int.3 grave na UKU)	10	2
Dificuldade de memória	58	#
Aumento da duração do sono	54	2
Indiferença emocional	51	#
Constipação	49	8
Tremor	39	2
Ganho de peso	44	3
Depressão	50	#
Tontura ortostática	47	2
Náuseas	39	#
Aumento da atividade onírica	42	#
Diminuição do desejo sexual	42	#
Diminuição da duração do sono	35	#
Cefaleia tipo tensão	31	#
Alteração da acomodação visual	29	3
Amenorreia	17	#
Outras formas de cefaleia	22	#
Acatisia	6	3
Parestesias	22	2
Aumento da sudorese	26	#

VOE: Valores Obtidos no Estudo (em porcentagem) n=100; VRM: Valores de Referência da Monografia (em porcentagem) n=1712; #: sintoma não avaliado na monografia da quetiapina.

O teste exato de Fisher foi empregado para a comparação das proporções e os resultados foram os seguintes:

1. Acatisia: $p = 0,1274$
2. Alteração da acomodação visual: $p < 0,0001$
3. Astenia: $p < 0,0001$

4. Aumento da duração do sono: $p < 0,0001$
5. Aumento do cansaço/fadiga (intensidade 3 grave na UKU): $p < 0,0001$
6. Boca seca: $p < 0,0001$
7. Constipação: $p < 0,0001$
8. Ganho de peso: $p < 0,0001$
9. Palpitação (intensidade 1 e 2 na UKU): $p < 0,0001$
10. Parestesias: $p < 0,0001$
11. Sedação (intensidade 3 grave na UKU): $p = 0,0330$
12. Sonolência (intensidade 1 e 2 na UKU): $p < 0,0001$
13. Taquicardia (intensidade 3 grave na UKU): $p < 0,0001$
14. Tensão ou inquietação: $p < 0,0001$
15. Tontura ortostática: $p < 0,0001$
16. Tremor: $p < 0,0001$

Foram analisadas as doses utilizadas e sua correlação com as reações adversas, com o objetivo de avaliar se as reações pioram com o aumento da dose. Assim, a tabela 6 mostra o aumento progressivo da dose de 25 sujeitos que foram tratados com doses maiores do que 600mg ao dia, até no máximo 800mg. E importante destacar que o aumento ocorreu de forma gradativa até atingir a resposta esperada. A dose efetiva permaneceu até o final do estudo. Os sujeitos que atingiram resposta com doses menores ou iguais a 600mg ao dia, permaneceram com essa faixa de dose.

Tabela 6 - Relação de sujeitos que foram tratados com doses maiores do que 600mg, até no máximo 800mg ao dia ao longo das 8 semanas de tratamento, com os respectivos ajustes de dose.

SUJEITO/SEMANA	V2	V3	V4	V6	V8
2001		600	800	800	800
2004				600	800
2006		600	800	800	800
2008	600	800	800	800	800
2010				600	800
2011	600	800	800	800	800
2013		600	800	800	800
2016	600	800	800	800	800
2017	600	800	800	800	800
2020	300	800	800	800	800
2023			600	800	800
2028			600	800	800
2029	400	800	800	800	800
2030		600	700	600	600
2037			700	800	800
2041				600	800
2051				700	700
2052		700	700	800	800
2053				600	700
2065			800	800	800
2069			600	700	700
2083		600	800	800	800
2084				500	800
2103				600	700
MRB		600	800	800	400

V2: visita da semana 2; V3: visita da semana 3; V4: visita da semana 4; V6: visita da semana 6; V8: visita da semana 8.

Foram estabelecidos dois grupos: grupo 1, composto dos 75 sujeitos que receberam doses de até no máximo 600mg ao dia e grupo 2, composto dos 25 sujeitos que receberam mais do que 600mg ao dia, até no máximo 800mg. O teste Qui-Quadrado foi realizado para comparar as proporções dos dois grupos e os resultados para cada reação adversa foram os seguintes:

1. Astenia/aumento do cansaço: p = 0,4646

2. Sonolência/sedação: p = 0,8939
3. Tensão/inquietação: p = 0,8120
4. Aumento da duração do sono: p = 0,8168
5. Tremor: p = 0,1239
6. Alteração da acomodação visual: p = 0,0156
7. Palpitações/taquicardia: p = 0,0802
8. Boca seca: p = 0,2301
9. Constipação: p = 0,2039
10. Ganho de peso: p = 0,0627

A análise mostra que somente a alteração da acomodação visual foi mais frequente nos indivíduos tratados com doses de 600 até no máximo 800mg comparado àqueles tratados com doses até 600mg ao dia.

5.3 DROP-OUTS (EXCLUÍDOS)

Ocorreram 40 *drop-outs* (33,06%) ao longo do estudo, de um total de 121 sujeitos.

As variáveis usadas para qualificar os *drop-outs* foram:

0. Sem dados.
1. Por reação adversa da droga.
2. Por falha de resposta terapêutica.
3. Por perda de seguimento/ abandono do estudo.
4. Por retirada no momento da aceitação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Dos sujeitos avaliados, dentre o total de 40 ocorrências de *drop-outs*, os motivos distribuíram-se nas seguintes proporções:

0. 6 sujeitos não tinham dados sobre *drop-out* (15%).
1. 6 sujeitos saíram por não tolerar as reações adversas da droga (15%)*.
2. 4 sujeitos foram retirados por falha de resposta terapêutica à droga (10%).
3. 9 sujeitos abandonaram o estudo (22,5%).
4. 14 sujeitos foram excluídos no momento da aceitação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (35%).

5. Um sujeito não teve avaliação de motivo do *drop-out* (2,5%).

*Os 6 sujeitos retirados do estudo por não tolerarem as reações adversas da quetiapina representam 4,96% do total de sujeitos avaliados (121). Com relação a estes sujeitos, segue o descritivo da intolerância:

Sujeito número 2008, iniciais EMO, teve coleta de dados até a V8, porém não continuou no estudo. Apresentou reações adversas em todos os tempos avaliados: Em V1 recebeu dose de 300mg, teve 2 ocorrências com intensidade leve nos itens 2.5 (Tremor) e 3.11 (Aumento da tendência para suar); 3 com intensidade moderada nos itens 1.3 (Sonolência/sedação), 3.3 (Diminuição da salivação/ sensação de boca seca) e 4.12 (Diminuição do desejo sexual); e nenhuma grave; em V2 recebeu 600mg, teve 12 ocorrências com intensidade leve nos itens 1.1 (dificuldade de concentração), 1.2 (Aumento do cansaço), 1.4 (Dificuldade de memória), 1.5 (Depressão), 1.8 (Diminuição da duração do sono), 2.5 (Tremor), 3.1 (Alteração da acomodação visual), 3.4 (Náuseas), 3.10 (Taquicardia), 4.6 (Perda de peso), 4.15 (Disfunção orgástica), 4.17c (outras formas de cefaléia); 5 moderadas nos itens 1.3 (Sonolência), 1.6 (Tensão/Inquetação), 1.9 (Atividade onírica), 3.3 (Boca seca), 4.5 (Ganho de peso); e 2 graves, sendo os itens 1.7 (aumento da duração do sono) e 4.11 (aumento do desejo sexual); em V3 recebeu 800mg, teve 8 ocorrências leves nos itens 1.2 (Aumento do cansaço), 1.5 (Depressão), 1.6 (Tensão/inquietação), 2.5 (Tremor), 2.8 (Parestesias), 3.1(Alteração da acomodação visual), 3.6 (Constipação), 3.10 (Taquicardia); 8 moderadas nos itens 1.1 (Dificuldade de concentração), 1.3 (Sonolência), 1.7 (Aumento da duração do sono), 1.9 (Atividade onírica), 3.3 (Boca seca), 3.8 (Poliúria), 3.9 (Tontura ortostática), 4.5 (Ganho de peso) ; em V4 recebeu 800mg, depois reajustado para 400mg, teve 5 ocorrências leves nos itens 1.2 (Aumento do cansaço), 1.10 (Indiferença emocional), 2.5 (Tremor), 4.5 (Ganho de peso), 4.12 (Diminuição do desejo sexual); 7 moderadas nos itens 1.3 (Sonolência), 1.6 (Tensão/Inquietação), 1.7 (Aumento da duração do sono), 1.8 (Diminuição da duração do sono), 1.9 (Atividade onírica), 3.4 (Náuseas), 3.10 (Taquicardia) e nenhuma grave; em V6 recebeu 600mg depois reajustado para 400mg, teve 5 ocorrências leves nos itens 1.1 (Dificuldade de concentração), 1.3 (Sonolência), 1.7 (Aumento da duração do sono), 4.5 (Ganho de peso), 4.11 (Aumento do desejo sexual); 2 moderadas nos itens 1.2 (Aumento do cansaço), 2.5 (Tremor) e 3 graves sendo nos itens 1.6 (tensão/inquietação), 3.1 (alteração da acomodação visual) e 3.3

(diminuição da salivação/sensação de boca seca); em V8 recebeu 600mg, teve 2 ocorrências leves nos itens 1.1 (Dificuldade de concentração), 1.9 (Atividade onírica); 9 ocorrências moderadas nos itens 1.5 (Depressão), 1.6 (Tensão/Inquietação), 1.7 (Aumento da duração do sono), 2.8 (Parestesias), 3.3 (Boca seca), 3.4 (Náuseas), 3.10 (Taquicardia), 4.11 (Aumento do desejo sexual), 4.17a (Cefaleia tipo tensão); e 1 grave no item 1.3 (sonolência/sedação).

Sujeito número 2021, iniciais ALGC apresentou apenas 1 ocorrência de reação adversa de intensidade grave em V1 no item 3.6 (constipação) com dose de 300mg; em V2 recebeu 300mg depois reajustado para 100mg, teve 1 ocorrência de intensidade leve no item 2.1 (Distonia); 3 de intensidade moderada nos itens 1.6 (Tensão/Inquietação), 1.8 (Diminuição da duração do sono), 3.4 (Náuseas) e nenhuma grave. Após a V2 este sujeito já não retorna mais ao estudo.

Sujeito número 2033, iniciais LL apresentou 3 ocorrências de reação adversa de intensidade leve na V1 quando recebeu 400mg, itens 2.8 (Parestesias), 3.2 (Aumento da salivação), 3.10 (Taquicardia); e nenhuma ocorrência de intensidade moderada ou grave. Em V2 recebeu 300mg e apresentou duas ocorrências com intensidade leve nos itens 3.3 (Boca seca), 3.4 (Náuseas); 10 ocorrências com intensidade moderada nos itens 1.1 (Dificuldade de concentração), 1.2 (Aumento do cansaço), 1.4 (Dificuldades de memória), 1.6 (Tensão/Inquietação), 1.8 (Diminuição da duração do sono), 1.9 (Atividade onírica), 1.10 (Indiferença emocional), 4.2 (Prurido), 4.6 (Perda de peso), 4.11 (Aumento do desejo sexual); e 2 com intensidade grave para os itens 1.5 (depressão) e 4.12 (diminuição do desejo sexual). Após a V2 este sujeito não retorna mais ao estudo.

Sujeito número 2035, iniciais LGM apresentou uma ocorrência de reação adversa de intensidade leve em V1 para o item 1.4 (Dificuldade de memória); 4 de intensidade moderada nos itens 1.2 (Aumento do cansaço), 1.6 (Tensão/Inquietação), 3.6 (Constipação), 4.5 (Ganho de peso); e 4 de intensidade grave para os itens 3.1 (alteração da acomodação visual), 3.8 (poliúria/polidipsia), 3.9 (tontura ortostática) e 4.17a (cefaleia tipo tensão). Permaneceu no estudo apenas durante a V1 e após, não retorna mais.

Sujeito número 2067, iniciais MSLO apresentou uma ocorrência de reação adversa de intensidade leve com dose de 300mg em V1 para o item 3.9 (Tontura

ortostática) e nenhuma ocorrência de intensidade moderada ou grave. Em V2 apresentou duas ocorrências de intensidade moderada nos itens 1.1 (Dificuldade de concentração), 1.2 (Aumento do cansaço) e nenhuma ocorrência de intensidades leves e graves. Em V3 recebeu dose de 400mg, apresentou uma ocorrência de intensidade leve no item 1.7 (Aumento da duração do sono), nenhuma de intensidade moderada e 9 ocorrências de intensidade grave nos itens 1.1 (dificuldade de concentração), 1.2 (astenia/lassidão/aumento do cansaço), 1.3 (sonolência/ sedação), 1.4 (dificuldades de memória), 1.5 (depressão), 1.6 (tensão/ inquietação), 1.8 (diminuição da duração do sono), 4.12 (diminuição do desejo sexual) e 4.17a (cefaleia tipo tensão). Após a V3 este sujeito não retorna mais ao estudo.

Sujeito número 2089, iniciais VGNM apresentou 4 ocorrências de reação adversa de intensidade leve em V1 nos itens 1.1 (Dificuldade de concentração), 1.7 (Aumento da duração do sono), 2.5 (tremor), 3.4 (Nauseas); 5 ocorrências de intensidade moderada nos itens 1.3 (Sonolência), 1.4 (Dificuldade de memória), 1.6 (Tensão/Inquietação), 1.10 (Indiferença emocional), 3.3 (Boca seca); e 1 ocorrência de intensidade grave no item 1.9 (atividade onírica). Em V2 recebeu dose de 200mg, não houve coleta de dados. Em V3 recebeu dose de 300mg, apresentou 3 ocorrências de intensidade leve nos itens 1.1 (Dificuldade de concentração), 3.3 (Boca seca), 3.6 (Constipação); uma ocorrência de intensidade moderada no item 1.7 (Aumento da duração do sono) e nenhuma de intensidade grave. Em V4 recebeu 300mg, houve 2 ocorrências de intensidade leve nos itens 3.3 (Boca seca), 3.10 (Taquicardia) e nenhuma ocorrência de intensidades moderada ou grave. Em V6 recebeu 400mg, não foi relatada nenhuma ocorrência de efeito adverso. Em V8 recebeu 350mg apresentou 5 ocorrências de intensidade moderada nos itens 1.2 (astenia/ lassidão/ aumento do cansaço), 1.3 (sonolência/sedação), 1.5 (depressão), 1.7 (aumento da duração do sono) e 3.3 (diminuição da salivação/ sensação de boca seca) e nenhuma ocorrência de intensidades leve ou grave. Este sujeito teve coleta de dados até a V8, porém não continuou no estudo.

6. DISCUSSÃO

Encontramos maior percentual de ocorrência de reações adversas na amostra da população real, quando comparamos com os dados de estudos controlados por placebo nas revisões da literatura do fabricante.

As reações adversas observadas pelos sujeitos participantes da fase I do estudo ARIQUELI, em tratamento monoterápico com quetiapina, foram tabuladas de forma a apresentar a presença, intensidade e evolução dos sintomas ao longo das 8 semanas de tratamento. A análise observacional dos resultados mostra a presença de efeitos adversos **muito comuns** e **comuns**. Entretanto, não foram constatados efeitos adversos **incomuns** e **raros** nesta amostragem.

O instrumento UKU-SERS, utilizado para a coleta dos dados neste estudo, é um questionário que permite uma avaliação mais específica e completa das reações adversas apresentadas por psicofármacos. Além de classificar os sintomas em seções: psiquiátricos, neurológicos, autonômicos e outros efeitos, permite o registro da gravidade de cada item. Assim, permitiu observar a evolução dos sintomas e da intensidade em que ocorreram ao longo das 8 semanas de tratamento.

Com base nos dados constantes na tabela 3, segue abaixo o descritivo das ocorrências, resultado da utilização do instrumento UKU-SERS.

As reações adversas consideradas como mais importantes por terem ocorrido num percentual igual ou maior do que 10% foram: **boca seca**, cuja maior ocorrência foi de 50% de 80 sujeitos avaliados na semana 1 de tratamento (V1), sendo que 17,50% de intensidade leve, 18,75% de intensidade moderada e 13,75% de intensidade grave para o total de sujeitos avaliados; **sonolência** com maior ocorrência de 48,49% de 66 sujeitos avaliados, sendo 25,76% de intensidade leve, 16,67% moderada e 6,06% grave para o total de sujeitos avaliados, na semana 6 de tratamento (V6); **dificuldade de concentração** com maior ocorrência de 43,66% de 71 sujeitos avaliados, sendo 21,13% de intensidade leve, 15,49% moderada e 7,04% grave para o total de sujeitos avaliados, na semana 3 de tratamento (V3); **astenia ou aumento do cansaço** apresentando maior ocorrência de 40,24% de 82 avaliados, sendo 18,29% de intensidade leve, 13,41% moderada e 8,54% grave para o total de sujeitos avaliados, na semana 1 de tratamento (V1); **tensão ou**

inquietação apresentando maior ocorrência de 38,36% de 73 avaliados, sendo 16,44% leve, 16,44% moderada e 5,48% grave para o total de avaliados, na semana 2 de tratamento (V2); **taquicardia** teve maior ocorrência de 37,04% de 81 avaliados, sendo 18,52% de intensidade leve, 12,35% moderada e 6,17% grave, na semana 1 (V1); **dificuldade de memória** com maior ocorrência de 35,81% de 81 avaliados, na semana 1 (V1), sendo 16,05% de intensidade leve, 9,88% moderada e 9,88% grave; **aumento da duração do sono** teve maior ocorrência de 29,63% de 81 avaliados na semana 1 (V1), sendo 13,58% de intensidade leve, 4,94% moderada e 11,11% grave; **indiferença emocional** teve maior ocorrência de 29,11% de 79 avaliados na semana 1 (V1), sendo 15,19% de intensidade leve, 8,86% moderada e 5,06% grave; **constipação** com maior ocorrência de 27,78% de 72 avaliados nas semanas 3 (V3), sendo 13,89% leve, 9,72% moderada e 4,17% grave e na semana 8 (V8), sendo 6,94% leve, 15,28% moderada e 5,56% grave; **tremor** teve maior ocorrência de 25,94% de 81 avaliados na semana 1 (V1), sendo 20,99% de intensidade leve e 4,95% de intensidade moderada; **ganho de peso** teve maior ocorrência de 25,76% de 66 avaliados, sendo 16,67% de intensidade leve, 6.06% moderada e 3,03% grave; **depressão** teve maior ocorrência de 24,70% de 81 avaliados na semana 1 (V1) cuja faixa de dose foi de 100 a 600mg e média de 300mg, sendo 7,41% de intensidade leve, 7,41% moderada e 9,88% grave; **tontura ortostática** teve maior ocorrência de 24,32% de 74 avaliados na semana 2 (V2), sendo 10,81% de intensidade leve, 10,81% moderada e 2,70% grave; **náuseas** teve maior ocorrência de 21,25% de 80 avaliados na semana 1 (V1), sendo 16,25% de intensidade leve, 3,75% moderada e 1,25% grave; **aumento da atividade onírica** teve maior ocorrência de 21,25% de 80 avaliados na semana 1 (V1), sendo 6,25% de intensidade leve, 10% moderada e 5% grave; **diminuição do desejo sexual** teve maior ocorrência de 16,44% de 73 avaliados na semana 4 (V4), sendo 6,85% de intensidade leve, 2,74% moderada e 6,85% grave; **diminuição da duração do sono** teve maior ocorrência de 16,44% de 73 avaliados, sendo 10,96% de intensidade leve e 5,48% moderada; **cefaleia tipo tensão** teve maior ocorrência de 16,25% de 80 avaliados na semana 1 (V1), sendo 6,25% de intensidade leve, 7,50% moderada e 2,50% grave; **alteração da acomodação visual** teve maior ocorrência de 16,22% de 74 avaliados na semana 2 (V2), sendo 8,11% de intensidade leve, 6,76% moderada e 1,35% grave; **amenorreia** teve maior ocorrência de 13,51% das 37 mulheres avaliadas, apenas de intensidade leve na semana 6 (V6); **outras formas**

de cefaleia tiveram maior ocorrência de 11,10% de 81 avaliados na semana 1 (V1), sendo 6,17% de intensidade leve, 3,70% moderada e 1,23% grave; **aumento da sudorese** teve 10,81% como maior ocorrência dos 74 avaliados, sendo 4,05% de intensidade leve, 5,41% moderada e 1,35% grave.

Entre as reações adversas que ocorreram em frequência igual ou maior do que 10% (**muito comuns**) foram selecionados aqueles que se apresentaram com intensidades moderada a grave. Estes dados podem ser de importância para que estas reações sejam abordadas com maior atenção. Tais reações adversas foram: boca seca com 18,75% de intensidade moderada, sonolência com 16,67% de intensidade moderada, dificuldade de concentração com 15,49% de intensidade moderada, tensão/ inquietação com 16,44% de intensidade moderada, taquicardia com 12,35% de intensidade moderada, aumento da duração do sono com 11,11% de intensidade grave, constipação com 15,28% de intensidade moderada, tontura ortostática com 10,81% de intensidade moderada, aumento da atividade onírica com 10% de intensidade moderada, aumento do cansaço com 40,24% de intensidade moderada. O sintoma que teve maior ocorrência de intensidade grave foi o aumento da duração do sono em 11,11% dos sujeitos avaliados, já na semana 1 de tratamento (V1). Destes 10 sintomas, 5 ocorreram na semana 1 (V1), 2 na semana 2 (V2), 2 na semana 3 (V3) e 1 na semana 6 (V6).

O apêndice E mostra os gráficos com os percentuais de ocorrência destes 10 sintomas ao longo das 8 semanas de tratamento.

Dos 10 sintomas citados, houve a prevalência das intensidades moderadas e leves, com um pico de ocorrência moderada, sendo que o aumento da duração do sono teve um pico de ocorrência grave.

Segundo dados obtidos na monografia do fabricante do medicamento com quetiapina, as reações adversas mais comumente reportadas (≥10%), tanto em ensaios clínicos quanto nos relatos de pós-venda são: sonolência, tontura, boca seca, elevação dos níveis séricos de triglicérides, elevação no colesterol total (predominantemente LDL), decréscimo no colesterol HDL, ganho de peso, decréscimo da hemoglobina sérica e sintomas extrapiramidais, como se pode observar no anexo D (ASTRAZENECA, 2018).

Neste estudo os sintomas relacionados com os níveis séricos de colesterol, triglicérides e hemoglobina não foram avaliados, devido ao foco ser a aplicação do instrumento UKU.

Na comparação de percentuais de reações adversas obtidos neste estudo em relação aos da monografia verificamos que os sintomas em comum que tiveram maior prevalência foram boca seca e sonolência. A maioria dos sintomas comparados apresentou significância estatística ($p<=0,05$), mostrando resultados de maior percentual de ocorrência na amostra do estudo ARIQUELI, como pode ser observado na tabela 5. Não há evidência de diferença estatisticamente significante entre as porcentagens de pacientes que tiveram acatisia nos resultados dos estudos VOE (6%) e VRM (3%), $p = 0,1274$. Em sedação (intensidade 3 grave na UKU), as porcentagens observadas foram 27% e 18% para VOE e VRM, respectivamente. Estes resultados não mostraram forte significância estatística ($p = 0,0330$), porém, pode ser discutida a significância clínica da diferença de 9% entre os estudos, já que um sintoma grave como a sedação pode provocar grandes prejuízos na vida funcional do paciente. Em taquicardia (intensidade 3 grave na UKU) as porcentagens observadas foram 10% e 2% para VOE e VRM, respectivamente e a comparação mostrou significância estatística relevante ($p<=0,05$), apesar da diferença de 8% entre os estudos não ser tão grande quanto a mostrada na maioria dos sintomas. Porém, pode ser discutida a significância clínica desta diferença considerando a avaliação clínica de cada paciente e os possíveis prejuízos acarretados, principalmente a pacientes com doenças cardiovasculares.

Com relação aos dois grupos de doses comparados: grupo de sujeitos que utilizou doses de até 600mg ao dia e grupo de sujeitos que utilizou doses maiores do que 600mg até no máximo 800mg ao dia, não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre as doses na maioria dos sintomas analisados. Assim, astenia/aumento do cansaço ($p = 0,4646$); sonolência/sedação resultantes da ação antagonista em receptores H1 histamínicos ($p = 0,8939$); tensão/inquietação resultante da ação agonista parcial em receptores 5HT1A serotoninérgicos (0,8120); aumento da duração do sono, resultante da ação antagonista em receptores H1 histamínicos ($p = 0,8168$); tremor ($p = 0,1239$); boca seca ($p = 0,2301$) e constipação ($p = 0,2039$), resultantes da ação antagonista em receptores M1 muscarínicos; tontura ortostática, resultante da ação antagonista em receptores α2A adrenérgicos

(p = 0,5630) não demonstraram diferença estatisticamente significante nas faixas de doses comparadas. O único sintoma que apresentou diferença estatisticamente significante foi alteração da acomodação visual, resultante da ação em receptores adrenérgicos (p = 0,0156), tendo uma ocorrência de 22,67% no grupo 1 e 48% no grupo 2, demonstrando uma maior prevalência quando utilizadas doses maiores do que 600mg, até 800mg. Quanto a palpitação/taquicardia, resultante da ação em receptores adrenérgicos (p = 0,0802), a análise demonstrou que há indicação de diferença estatisticamente significante entre as doses pelo valor de probabilidade estar próximo de 0,05. No entanto, pode-se discutir se a diferença de 20% é clinicamente relevante. No sintoma ganho de peso, resultante da ação antagonista em receptores H1 histaminérgicos e consequente estimulação do apetite (p = 0,0627), também há indicação de diferença estatisticamente significante entre as doses pelo mesmo motivo e é discutível se a diferença de 21,33% entre as doses é clinicamente significante. Estes resultados podem auxiliar a tomada de decisão no momento de ajuste para doses maiores, levando-se em consideração o contexto e estado clínico de cada paciente. Nos dois últimos sintomas citados, por exemplo, pacientes com doenças cardiovasculares e com quadro metabólico de risco, respectivamente, devem ser avaliados com cautela quando houver necessidade de utilização de uma dose maior.

Os resultados obtidos neste estudo podem ser úteis na farmacovigilância de pós venda da quetiapina, pois vão de encontro à sua definição de identificação, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas, tendo como objetivo principal a redução das taxas de morbidade e mortalidade associadas ao uso do medicamento, através da detecção precoce de problemas de segurança envolvidos. Sendo assim, pode ser discutida a preocupação em se utilizar na prática clínica, as evidências de que as principais reações adversas podem apresentar uma taxa de ocorrência maior do que a reportada em estudos controlados por placebo, quando utilizada em uma amostra da população real.

Foram retirados 6 sujeitos do estudo por não tolerarem as reações adversas da quetiapina. Este número não viabilizou uma análise estatística com os dados, por ser uma amostra muito pequena. A ocorrência deste motivo de retirada representou 4,96% do total de sujeitos avaliados (121). Dois sujeitos tiveram dados coletados até a V8, porém foram retirados e 4 participaram do estudo até no máximo a V3. As

doses variaram muito sendo que apenas um atingiu a dose máxima de 800mg e outros rejeitaram as doses prescritas, reajustando por própria conta. As reações adversas apresentadas foram muitas e em intensidades diversas, dificultando a especificação de um sintoma predominante para determinar as retiradas. Este quadro vai de encontro à definição de tolerabilidade, pois trata-se do limite individual para suportar, sem rejeições, as reações adversas de um medicamento.

A literatura descreve separadamente as descontinuações do tratamento para mania bipolar, com uma taxa de 5,7% para quetiapina versus 5,1% para o placebo. E para a depressão bipolar com taxa de 13,1% para quetiapina versus 6,3% para o placebo. Nos grupos tratados com quetiapina, as reações adversas mais comuns que levaram à descontinuação foram sedação, sonolência e tontura (ASTRAZENECA, 2018).

Este estudo não abordou pacientes em fases diversas do transtorno bipolar, portanto, o percentual de 4,96% de retirada não está relacionado a um episódio especificamente, como observado na literatura. Devido a este fato, não viabiliza um termo de comparação entre os dados.

7. CONCLUSÃO

O tratamento do transtorno bipolar é um desafio devido à complexidade da doença, com variabilidade de características de suas formas clínicas e de curso dos pacientes. Por não haver um tratamento único ou uma combinação de tratamentos que funcione para todos os pacientes, bem como para todo o espectro do transtorno bipolar, a escolha do tratamento farmacológico deve ser muito criteriosa. Deve-se considerar qual o tratamento mais adequado para cada paciente, objetivando a redução da incapacitação funcional e a taxa de mortalidade associada ao transtorno. Além disso, o tratamento envolve longos prazos e por isso a importância de conhecer-se o perfil de reações adversas a curto, médio e longo prazo, objetivo deste trabalho e objetivo da farmacovigilância.

Na avaliação do percentual de ocorrência de reações adversas da quetiapina na amostra de conveniência utilizada neste estudo foram encontrados sintomas muito comuns e comuns devido à amostra ser pequena. Porém, a utilização do instrumento UKU-SERS permitiu uma análise mais detalhada dos sintomas, como a classificação em seções e o registro da gravidade de cada item. Assim, os sintomas muito comuns que se apresentaram em maior prevalência na forma moderada foram boca seca, sonolência, dificuldade de concentração, tensão/inquietação, taquicardia, constipação, tontura ortostática, aumento da atividade onírica e aumento do cansaço. E o que teve maior ocorrência na intensidade grave foi o aumento da duração do sono. A intensidade em que o sintoma se apresenta pode impactar na adesão ao tratamento, dependendo da tolerabilidade individual, bem como pode ser causa de retirada do estudo, dependendo da avaliação clínica do paciente.

Foi possível observar que, em geral, os picos de ocorrência dos sintomas muito comuns foi entre a primeira e a terceira semanas de tratamento, tendendo a estabilizar ou a diminuir ao longo das semanas seguintes, indicando a tolerância à reação adversa. A média das doses nestas semanas variou entre 300 a 500mg ao dia.

Os resultados deste estudo levaram à conclusão de que as reações adversas ocorreram em maior percentual na amostra da população real quando comparadas com a monografia, sendo boca seca e sonolência os sintomas em comum com maior prevalência, compatível com a descrição da farmacodinâmica da quetiapina.

Os itens que não apresentaram diferença estatisticamente significante foram acatisia e sedação. Porém, a diferença não tão marcante em sedação pode ser considerada na prática clínica, pois pode interferir na funcionalidade de cada paciente em particular. Já em taquicardia, a diferença também não foi marcante, mas com significância estatística, devendo ser considerada de acordo com o histórico do paciente, no que diz respeito a doenças cardiovasculares.

Com relação a doses, o estudo demonstrou que na maioria das reações adversas, o aumento da dose não acarreta maior percentual de ocorrência, com exceção de alteração da acomodação visual, que apresentou-se aumentada nas doses maiores. Pacientes com doenças cardiovasculares e com quadro metabólico de risco devem ser avaliados com cautela quando houver necessidade de utilização de uma dose maior, devido à significância clínica da diferença observada nas reações adversas taquicardia e ganho de peso.

Os motivos que levam à retirada de um sujeito do estudo, bem como ao abandono do tratamento devido a reações adversas concentram-se na intensidade deste sintoma, bem como na sua significância clínica para cada paciente, ou seja, a dimensão em que impacta na sua saúde e na sua vida funcional. No entanto, este estudo não conseguiu investigar de forma mais minuciosa quais as reações adversas mais envolvidas neste processo devido ao tamanho da amostra ser insuficiente.

A farmacovigilância no pós venda é de grande importância para se acompanhar aspectos apresentados pelas populações que os utilizam ao longo do tempo. Foram encontrados diferentes percentuais de ocorrência de reações adversas em relação à literatura de referência, bem como o surgimento de novas reações até então não descritas na literatura em estudos controlados por placebo. Estes dados são de utilização valiosa na prática clínica e na atenção farmacêutica. Este estudo apresentou uma realidade diferente da existente nos estudos utilizados na literatura referência, no caso, uma população que procurou o serviço terciário de saúde do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Demonstrou que o percentual de reações adversas pode ser maior na população real e estes dados devem ser considerados juntamente com o perfil clínico do paciente para se determinar como podem impactar na sua saúde e funcionalidade, além de ser determinante para a adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS[1]

ARONSON, J.K.; FERNER, R.E. **Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions**. BMJ 2003; 327: 1222 – 5.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: **Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders** – DSM-IV. Forth Edition. Washington DC. American Psychiatric Association, 2014.

ASTRAZENECA CANADA INC. **Product Monograph Seroquel**. Ontario: Copyright 1997-2018 Astrazeneca Canada inc., 2018.

BECH, P.; BAN, T.A. **A short historical review of SCNP with special reference to the UKU**. Acta Neuropsychiatrica, 2014. 26(1), 4-7.

BENINGER, P. **Pharmacovigilance: an overview**. Clin Ther 2018 Dec; 40(12): 1991-2004.

BRAHM, N.C.; GUTIERRES, S.L.; CARNAHAN, R.M. **Quetiapine for acute mania in bipolar disorder**. Am J Health Syst Pharm 2007 15;64(10):1045-53.

CALABRESE, J.R.; KECK, P.E. Jr, MACFADDEN, W.; MINKWITHZ, M.; KETTER, T.A.; WEISLER, R.H.; CUTLER, A.J.; MCCOY, R.; WILSON, E., MULLEN, J. **A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression**. Am J Psychiatry, 2005 Jul; 162(7)1351-60.

COLEMAN, J.J.; PONTEFRACT, S.K. **Adverse drug reactions**. Clinical Medicine 2016 Vol 16, No 5: 481–5.

DEL-BEM, C.M.; VILELA, J.A.A.; CRIPPA, J.A.; HALLAK, J.E.C.; LABATE, C.M.; ZUARDI, A.W. **Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM IV - Versão Clínica" traduzida para o português**. Rev. Bras. Psiq. 23, 156-159, 2001.

DRATCU, L.; DA COSTA RIBEIRO, L.; CALIL, H.M. **Depression assessment in Brazil. The first application of the Montgomery-Asberg depression rating scale**. Br J Psychiatry, 150: 797-800, 1987.

[1] De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

FIRST, M. B.; SPITZER, R. L.; GIBBON M.; JANET B.W. **Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition**. (SCID-I/NP) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.

GAJWANI, P.; MUZINA, D.J.; KEMP, D.E.; GAO, K.; CALABRESE, J.R. **Update on quetiapine in the treatment of bipolar disorder: results from the BOLDER studies**. Neuropsychiatr Dis Treat 2007 3(6):847-53.

HAMILTON, M. A. **Rating Scale for Depression**. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23: 56-62, 1960.

HOFFMANN, S.; DE VRIES, R.B.M.; STEPHENS, M.L.; BECK, N.B.; DIRVEN, H.A.A.M.; FOWLE, J.R.; GOODMAN, J.E.; HARTUNG, T.; KIMBER, I.; LALU, M.M.; THAYER, K.; WHALEY, P.; WIKOFF, D.; TSAIOUM, K. **A primer on systematic reviews in toxicology.** Arch Toxicol (2017) 91:2551-2575

LIMA, M.S.; TASSI, J.; NOVO, I.P.; MARI, J.J. **Epidemiologia do transtorno bipolar**. Revista de Psiquiatria Clínica, V. 32, s.1, p.49-55, 2005.

LÓPEZ, M.F.; ÁLAMO, C. **Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorder**. Frontiers in psychiatry. 2013; 102(4).

MAGALHÃES, P.V.S.; PINHEIRO, R.T. **Epidemiologia do transtorno bipolar**. In: Iapczinski, F.; Quevedo, J. (orgs.).Transtorno bipolar: Teoria e clínica. Porto Alegre: Artmed, 2009, p.17-27.

MIKLOWITZ, D.J.; JOHSON, S.L. **The psychopathology and treatment of bipolar disorder**. Annu.Rev. Clin.Psychol. 2: 199-235, 2006.

MILLER, J.N.; BLACK, D.W. **Bipolar Disorder and Suicide: a Riview.** Curr Psychiatry Rep. 2020 Jan 18; 22(2):6.

MISSIO, G.; MORENO, D.H.; FERNANDES, F.; BIO, D.S.; SOEIRO-DE-SOUZA, M.G.; SANTOS, D.R.; DAVID, D.P.; COSTA, L.F.; DEMETRIO, F.N.; MORENO, R.A. **The ARIQUELI Study: potentiation of quetiapine in bipolar I nonresponders with lithium versus aripiprazole**. Trials journal, 2013 Jun 27; 14:190.

MONTGOMERY, A.S.; ASBERG, M. **New depression scale designed to be sensitive to change**. British Journal of Psychiatry; 1979;134:382

NIVOLI, A.M.; COLOM, F.; MURRU, A.; PACCHIAROTTI, I.; CASTRO-LOLI, P.;

GONZÁLES-PINTO, A.; FOUNTOULAKIS, K.N.; VIETA, E. **New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review**. J Affect Disord. 2011 Mar; 129(1-3): 14-26.

PRIETO, E.; MICO, J.A.; MEANA, J.J.; MAJADAS, S. **Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in bipolar disorder**. Act Esp psiquiatr 2010;38(1):22-32.

SCAINI, G.; VALVASSORI, S.S.; DIAZ, A.P.; LIMA, C.N.; BENEVENUTO, D.; FRIES, G.R.; QUEVEDO, J. **Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings.** Braz J. Psychiatry. 2020 Sep-Oct; 42(5): 536-551.

SUSSMAN, N.; MULLEN, J.; PAULSSON, B.; VAGERO, M. **Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania**. J Affect Disord 100 (Suppl 1): S55-63, 2007.

SUTTAJIT, S.; SRISURAPANONT, M.; MANEETON, N.; MANEETON, B. **Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. Drug Design, Development and Therapy**. 2014: 8 827-838.

TAMAYO,J.M.; ZARATE, C.A. Jr; VIETA, E.; VÁSQUES, G.; TOHEN, M. **Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis**. Int J Neuropsychopharmacol. 2010 July;13(6):813-832

VARALLO, F.R.; PLANETA, C.S.; MASTROIANNI, P.C. **Effectiveness of pharmacovigilance: multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff.** Clinics. 2017;72(1):51-57.

VIETA, P.E.; TORRENT, F.C.; MARTÍNEZ-ARÁN, A.; COLOM, V.F.; REINARES, G.M.; BENABARRE, H.A.; COMES, F.M.; GOIKOLEA, A.J.M. **A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M**. Actas Esp Psiquiatr 30(5): 301-4, 2002.

VILELA, J.A.A.; CRIPPA, J.A.S.; DEL-BEN, C.M.; LOUREIRO, S.R. **Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale**. Braz J Med Biol Res, 38(9): 1429-39, 2005.

WILLIANS, J.B. **A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale**. Arch Gen Psychiatry, 45(8): 742-747, 1988.

YATHAM, L.M.; KENNEDY, S.H.; PARIKH, S.V.; SCHAFFER, A.; BOND, D.J.; FREY, B.N.; SHARMA, V.; GODSTEIN, B.I.; REJ, S.; BEAULIEU, S.; ALDA, M.; MACQUEEN, G.; MILEV, R.V.; RAVINDRAN, A.; O'DONOVAN, C.; MCINTOSH, D.; LAM, R.W.; VAZQUEZ, G.; KAPCZINSKI, F.; MCINTYRE, R.S.; KOZICKY, J.; KANBA, S.; LAFER, B.; SUPPES, T.; CALABRESE, J.R.; VIETA, E.; MALHI, G.; POST, R.M.; BERK, M. **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder**. Bipolar disorders. 2018 mar; 20(2): 97-170

YATHAM, L. M. A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. J Affect Disord, 2011;521-528.

YOUNG, R.C.; BIGGS, J.T.; ZIEGLER, V.E.; MEYER, D.A. **A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity**. Br J Psychiatry, 133: 429-35, 1978.

YOUNG, A.H.; MCELROY, S.L.; BAUER, M.; PHILIPS, N.; CHANG, W.; OLAUSSON, B.; PAULSSON, B.; BRECHER, M. Embolden I (Trial 001) Investigators. **A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression** (Embolden I). J Clin Psychiatry 2010 71(2):150-62.

YOUNGSTRON, E.A.; BIRMAHER, B.; FINDLING, R.L. Pediatric bipolar disorder: validity, phenomenology, and recommendations for diagnosis. Bipolar Disord, 10: 194–214, 2008.

ZHORNITSKY, S.; POTVIN, S.; MOTESHAFI, H.; DUBREUCG, S.; ROMPRÉ, P.P.; STIP, E. **Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials**. Int Clin Psychopharmacol. 2011 26(4):183-92

ZIMMERMAN, M.; POSTERNAK, M.A.; CHELMINSKI, I. **Derivation of a definition on the Montgomery-Asberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression**. J Psychiatr Res, 38(6): 577-582, 2004.

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

USP - INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - ICB/USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: "ESTUDO DE TOLERABILIDADE DA MONOTERAPIA COM QUETIAPINA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR TIPO I, EM UM ESTUDO DE POTENCIALIZAÇÃO COM LITIO OU ARIPIPRAZOL PARA NÃO RESPONDEDORES À MONOTERAPIA"

Pesquisador: ANA CLARA CASTAGNA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 97565218.8.0000.5467

Instituição Proponente: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo - ICB/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.763.748

Apresentação do Projeto:

Esta pesquisa se reporta a terapêutica de transtorno bipolar tipo I (doença maníaco depressiva), em cujo tratamento farmacológico a quetiapina é indicada em monoterapia como droga de primeira escolha.

Será utilizada uma amostra de conveniência de pacientes participantes de um estudo intitulado "ARIQUELI" que está sendo executado no Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP.
Medicamentos utilizados no estudo: aripiprazol, quetiapina e lítio.
Será analisada a potencialização da quetiapina em indivíduos bipolares tipo I não respondedores, com lítio versus aripiprazol em estudo clínico randomizado, em grupos paralelos.

Efeitos adversos serão detectados pela aplicação da escala padronizada do Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (UKU-SERS).
Será feita a analise sociodemográfica dos indivíduos, por meio de dados coletados por psiquiatras através de entrevista padronizada para pacientes portadores de transtorno bipolar. Estes dados serão quantificados, bem como os dados relativos aos drop-outs durante o período analisado.
Número de participantes: 123

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2415
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7733 **E-mail:** cep@icb.usp.br

Duração do tratamento: 8 semanas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos adversos apresentados por pacientes com transtorno bipolar tipo I em tratamento agudo com quetiapina em monoterapia, na fase I do estudo de potencialização com lítio ou aripiprazol

Objetivo Secundário:

Correlacionar os resultados obtidos da compilação dos dados relativos aos efeitos adversos com a ocorrência de drop-outs durante o período analisado.

Há documento anexado pelo médico do Instituto de Psiquiatria, coordenador do estudo maior, autorizando o uso de dados dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Neste projeto específico não há riscos envolvidos.

No projeto maior no qual está inserido há efeitos colaterais tais como boca seca, sonolência, tontura, hipotensão ortostática, constipação intestinal, taquicardia, visão borrada, discreta diminuição do limiar convulsivo, além de alterações pressóricas e metabólicas como dislipidemia, intolerância à glicose e ganho ponderal de cerca de 7%.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um bom projeto, dotado de boa metodologia, sem riscos para os participantes e que poderá gerar benefícios para o tratamento de pessoas com o transtorno em questão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE apresentado é do estudo maior e está adequado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomendo a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP - ICB concorda com o parecer do relator em aprovar o projeto. Cabe aos pesquisadores executantes elaborar e apresentar a este comitê relatórios anuais (parciais ou final) de acordo com o ítem II, II.19 e II.20 da resolução 466/12 do Conselho Nacional da Saúde. Com relação `as amostras biológicas, em não havendo ainda um biorepositório e se houver retenção de material deverá ser solicitado o devido cadastro conforme modelo constante no "site" do ICB. Ao pesquisador cabe também finalizar o processo junto `a plataforma Brasil quando do encerramento deste.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1461273_E1.pdf	01/11/2019 17:43:42		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_MESTRADO_TOLERABILIDADE_ARIQUELI.docx	01/11/2019 17:37:03	ANA CLARA CASTAGNA	Aceito
Outros	Carta_anuencia_ARIQUELI.pdf	01/11/2019 16:42:55	ANA CLARA CASTAGNA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ARIQUELI.docx	31/10/2019 12:32:19	ANA CLARA CASTAGNA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	31/10/2019 12:20:02	ANA CLARA CASTAGNA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 12 de Dezembro de 2019

Assinado por:
Camila Squarzoni Dale
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2415
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-000
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7733 **E-mail:** cep@icb.usp.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO ESTUDO ARIQUELI

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : _____ SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: _____/_____/_____

ENDEREÇO _____

Nº _____APTO: _____

BAIRRO: _____ CEP:_____

TELEFONE: DDD (.....) _____

2.RESPONSÁVEL LEGAL:_____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : _____ SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: _____/_____/_____

ENDEREÇO _____

Nº _____APTO: _____

BAIRRO: _____ CEP:_____

TELEFONE: DDD (.....) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** "Comparação da eficácia e da tolerabilidade da potencialização com Litio ou Aripiprazol no tratamento do transtorno bipolar tipo I refratário à monoterapia com Quetiapina. **(PROJETO ARIQUELI)**"

2. **PESQUISADOR :** PROF DR RICARDO ALBERTO MORENO.
CARGO/FUNÇÃO: COORDENADOR DO GRUDA IPQ DO HC FMUSP. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 48154.
UNIDADE DO HCFMUSP: GRUDA IPQ.

3. **AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA**:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO X RISCO MAIOR ☐

4. **DURAÇÃO DA PESQUISA** : 2 ANOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

5. CARACTERISTICAS DO ESTUDO:

O Objetivo desta pesquisa é comparar a eficácia e a tolerabilidade de duas maneiras de se potencializar o tratamento de pacientes com Transtorno Bipolar do tipo I com melhora insuficiente ao uso de Quetiapina. As duas estratégias de potencialização em estudo são: associar ao tratamento insuficiente a medicação Litio com níveis sanguíneos entre 0,5 e 0,8 mEq/L, ou associar a medicação Aripiprazol com doses entre 10 e 15mg.

A seleção e a avaliação clínica dos pacientes é coordenada pelo Dr. Ricardo Alberto Moreno e executada pela sua equipe no ambulatório de pesquisa do Grupo de Doenças Afetivas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GRUDA IPQ HC FMUSP).

Se você decidir participar deste estudo passará por avaliações realizadas por uma equipe de médicos e psicologos através de: Consulta médica; aplicação de testes e escalas para avaliação do humor, efeitos colaterais de medicamentos, qualidade de vida, ajustamento social e funcionamento executivo (memória, atenção, controle inibitório, flexibilidade mental e capacidade de formar conceitos abstratos). Estes procedimentos são mais demorados na primeira semana, levando cerca de 3 a 4 horas por duas vezes. As consultas seguintes tem duração de cerca de 1 hora.

Logo após as primeiras avaliações você iniciará o tratamento com a medicação Quetiapina, que terá a dose ajustada conforme a necessidade e tolerabilidade. Fará uso desta medicação por 8 semanas e a melhora será mensurada com escalas específicas para este fim, que quantificam os sintomas e a gravidade do quadro.

Após este período inicial, se tiver apresentado melhora significativa você se manterá em uso desta medicação até o fim do estudo ou até apresentar recaída. Se não tiver apresentado melhora significativa terá o tratamento potencializado com uma das duas estratégias de potencialização em estudo (Litio com níveis sanguíneos entre 0,5 e 0,8 mEq/l ou Aripiprazol entre 10 e 15mg ao dia) escolhidas aleatoriamente.

O efeito desta potencialização será acompanhado também durante 8 semanas. Depois deste período, se apresentar melhora significativa continuará com o uso das medicações até o final do estudo. Caso não tenha tido melhora importante até este momento, você será retirado da pesquisa para que possa ter seu tratamento ajustado de outra maneira.

Todos os pacientes, durante o estudo, seguirão em acompanhamento regular no ambulatório de pesquisa, com fácil acesso ao profissional responsável por cada caso.

Como o tratamento envolve o uso de medicamentos existe a possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais. Você será orientado individualmente sobre as medicações a serem utilizadas, efeitos esperados e efeitos colaterais mais comuns.

Participando deste estudo você estará recebendo o benefício direto do acesso ao tratamento médico apropriado de uma doença que muitas vezes leva a um longo período para ser corretamente diagnosticada e tratada e que pode ocasionar importantes prejuízos para o indivíduo em seu trabalho e relações sociais em geral.

O principal investigador é o **Dr. Ricardo Alberto Moreno**, que pode ser encontrado no endereço a seguir: **Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785, Prédio da Psiquiatria, 3º andar, ala norte, sala 12. Telefones (11) 2661-6648**.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o **comitê de ética em pesquisa (CEP) – Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, telefone (11) 2661-6442 Ramais 16, 17, 18 ou 20, Fax 2661-6442 Ramal 26 – e-mail cappesq.adm@hc.fm.usp.br**

Caso depois de assinar este termo, você decidir não participar mais da pesquisa, é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações obtidas pelo estudo serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente individualmente.

Não existem despesas para o participante em qualquer fase do estudo. Com excessão de transporte e alimentação que não são custeados, as consultas, exames e medicamentos necessários durante a pesquisa são todos fornecidos pelos responsáveis.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Os pacientes que terminarem ou que por qualquer motivo saírem da pesquisa, serão individualmente avaliados sobre a continuidade do tratamento no ambulatório do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, e poderão ser encaminhados para outros serviçoes da rede pública de atenção à saúde.

ACREDITO TER SIDO SUFICIENTEMENTE INFORMADO A RESPEITO DAS INFORMAÇÕES QUE LI OU QUE FORAM LIDAS PARA MIM, DESCREVENDO O ESTUDO. "*EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DA ASSOCIAÇÃO DE LÍTIO OU ARIPIPRAZOL EM PACIENTES BIPOLARES TIPO I JOVENS NÃO RESPONDEDORES OU RESPONDEDORES PARCIAIS À MONOTERAPIA COM QUETIAPINA* (PROJETO ARIQUELI)".
EU DISCUTI COM O MEU MÉDICO SOBRE A MINHA DECISÃO EM PARTICIPAR NESSE ESTUDO. FICARAM CLAROS PARA MIM QUAIS SÃO OS PROPÓSITOS DO ESTUDO, OS PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS, SEUS DESCONFORTOS E RISCOS, AS GARANTIAS DE CONFIDENCIALIDADE E DE ESCLARECIMENTOS PERMANENTES. FICOU CLARO TAMBÉM QUE MINHA PARTICIPAÇÃO É ISENTA DE DESPESAS E QUE TENHO GARANTIA DO ACESSO A TRATAMENTO HOSPITALAR QUANDO NECESSÁRIO. CONCORDO VOLUNTARIAMENTE EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO E PODEREI RETIRAR O MEU CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO, ANTES OU DURANTE O MESMO, SEM PENALIDADES OU PREJUÍZO OU PERDA DE QUALQUER BENEFÍCIO QUE EU POSSA TER ADQUIRIDO, OU NO MEU ATENDIMENTO NESTE SERVIÇO.

_____	_____
Nome	Nome
_____	_____
Assinatura do paciente/representante legal	Assinatura do Investigador
Data: _____/_____/_____	(Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo)
	Data: _____/_____/_____

Casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

_____ Data: _____/_____/_____
Nome e assinatura da testemunha

ANEXO C - QUESTIONÁRIO DO INSTRUMENTO UKU-SERS PARA AVALIAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS DE PSICOFÁRMACOS.

1. **Efeitos Colaterais Psíquicos:**

1.1 Dificuldade de concentração: dificuldade na capacidade para se concentrar, para assimilar ideias ou para manter atenção.

(0) Dificuldade de concentração ausente ou duvidosa.

(1) O paciente tem maior dificuldade em assimilar ideias, mas não há prejuízo na vida diária.

(2) As dificuldades são suficientemente acentuadas para atrapalhar na vida diária.

(3) As dificuldades para concentração são óbvias durante a entrevista.

1.2 Astenia/lassidão/aumento do cansaço: a experiência do paciente é de cansaço e falta de persistência. A avaliação é baseada no relato do paciente.

(0) Cansaço ausente ou duvidoso.

(1) O paciente se cansa mais facilmente que o normal, no entanto não precisa descansar por mais tempo que o habitual durante o dia.

(2) Precisa descansar agora e durante o dia devido ao cansaço.

(3) Precisa descansar a maior parte do dia devido ao cansaço.

1.3 Sonolência/sedação: capacidade diminuída de permanecer acordado durante o dia. Deve ser baseada em sinais clínicos durante a entrevista.

(0) Sonolência ausente ou duvidosa.

(1) Levemente sonolento, notado pela expressão facial.

(2) Marcadamente sonolento. Boceja e tende a cair no sono quando há uma pausa na conversação.

(3) Dificuldade em acordar o paciente e em mantê-lo acordado (sedação).

1.4 Dificuldades de memória ou prejuízo de memória. A avaliação deve ser independente de qualquer dificuldade de concentração.

(0) Alteração de memória ausente ou duvidosa.

(1) Sensação subjetiva de redução leve da memória comparando com sua condição habitual, mas não interfere em seu funcionamento.

(2) Falhas de memória que prejudicam o paciente ou sinais leves que são observados durante a entrevista.

(3) O paciente mostra claros sinais de falta de memória durante a entrevista.

1.5 Depressão: inclui expressões verbais e não verbais de tristeza, depressão, melancolia, desesperança, desamparo e até impulsos suicidas.

(0) Humor neutro ou com elação.

(1) O humor do paciente está um pouco mais triste e deprimido que o habitual, mas o paciente ainda acha que vale a pena viver.

(2) O humor do paciente está claramente deprimido, incluindo expressões não verbais de desesperança e/ou desejo de morrer, mas não tem planos para cometer suicídio.

(3) As expressões verbais e não verbais de desamparo e tristeza do paciente são grandes e/ou pode-se considerar altamente provável que ele planeje cometer suicídio.

1.6 Tensão/inquietação: incapacidade de relaxar e inquietação nervosa. Este item deve ser baseado na experiência do paciente e deve ser diferenciado de acatisia. (Item 2.6)

(0) Tensão/ inquietação ausente ou duvidosa.

(1) O paciente relata que está ligeiramente tenso ou inquieto, no entanto não atrapalha seu funcionamento.

(2) Tensão ou inquietação considerável, mas não é intensa ou constante o suficiente para atrapalhar a vida diária do paciente.

(3) O paciente sente tensão ou inquietação intensa o suficiente para atrapalhar sua vida diária.

1.7. Aumento da duração do Sono: deve ser baseado na média de sono das três últimas noites e comparado com o sono habitual antes da doença.

(0) Aumento da duração do sono ausente ou duvidoso

(1) Dorme, no máximo, duas horas a mais que o habitual

(2) Dorme de duas a três horas a mais que o habitual.

(3) Dorme mais de três horas além do habitual.

1.8. Diminuição da duração do Sono: deve ser baseada na média de sono das três últimas noites e comparada com sono habitual antes da doença.

(0) Diminuição de sono ausente ou duvidosa.

(1) Dorme, no máximo, duas horas menos que o habitual.

(2) Dorme de duas a três horas menos que o habitual.

(3) Dorme mais de três horas que o habitual.

1.9. Atividade onírica: deve ser avaliada independentemente do conteúdo dos sonhos e baseada na média das três últimas noites e comparada com o padrão habitual de sonhos.

(0) Alteração nos sonhos ausente ou duvidosa.

(1) Aumento discreto de sonhos, sem perturbar o sono.

(2) Aumento de sonhos mais acentuado.

(3) Aumento de sonhos muito acentuado.

1.10 Indiferença emocional: diminuição da empatia do paciente, levando à apatia.

(0) Indiferença emocional ausente ou duvidosa.

(1) Diminuição discreta da empatia do paciente.

(2) Indiferença emocional óbvia.

(3) Indiferença emocional acentuada de tal maneira que o paciente se comporta de modo apático em relação ao ambiente.

2. **Efeitos Colaterais Neurológicos**:

2.1 Distonia: formas agudas de distonia que se manifestam como contrações tônicas localizadas em um ou vários grupos musculares, principalmente na boca, na língua e/ou no pescoço. A avaliação deve ser baseada nos últimos três dias.

(0) Distonia ausente ou duvidosa.

(1) Espasmos leves e curtos na musculatura mandibular ou no pescoço.

(2) Contrações mais acentuadas, de duração mais longa ou localização mais ampla.

(3) Contrações importantes como crise oculógira ou opistóstono.

2.2 Rigidez: aumento do tônus muscular de maneira uniforme e generalizada. Observada como resistência passiva à movimentação dos membros. Os músculos em torno do joelho e cotovelo têm importância especial.

(0) Rigidez ausente ou duvidosa.

(1) Rigidez suave no pescoço, ombro e nas extremidades. Observando devido à resistência passiva a movimentação do cotovelo.

(2) Rigidez média, observada devido à resistência passiva à movimentação do cotovelo.

(3) Rigidez muito importante.

2.3 Hipocinesia/ Acinesia: movimentos lentificados (bradicinesia), diminuição da expressão facial, diminuição do balanço dos braços, diminuição dos passos, podendo levar à parada de movimentação (acinesia).

(0) Hipocinesia ausente ou duvidosa.

(1) Movimentação ligeiramente reduzida, por exemplo, diminuição do balanço dos braços quando caminha ou diminuição da expressão facial.

(2) Redução da mobilidade mais clara, como por exemplo caminhar lentamente.

(3) Redução da mobilidade muito importante, incluindo acinesia. Por exemplo, facies parkinsoniana ou passos muito pequenos.

2.4 Hipercinesia: movimentos involuntários afetando, mais frequentemente, a região oro-facial sob a forma de síndrome buco-linguo-mastigatória. Mas, também são vistos em extremidades, principalmente nos dedos e, mais raramente na musculatura do corpo ou respiratória. Estão incluídas discinesias tardia e inicial.

(0) Hipercinesia ausente ou duvidosa.

(1) Hipercinesia discreta, apenas intermitente.

(2) Hipercinesia moderada, durante a maior parte do tempo.

(3) Hipercinesia grave, durante a maior parte do tempo, como por exemplo protrusão da língua, abertura da boca, hipercinesia facial com ou sem movimentação de extremidades.

2.5 Tremor: inclui todo tipo de tremor.

(0) Tremor ausente ou duvidoso.

(1) Tremor leve que não prejudica o paciente.

(2) Tremor claro, que prejudica o paciente , com amplitude menor que 3 cm.

(3) Tremor claro, com amplitude maior que 3 cm e que não pode ser controlado pelo paciente.

2.6. Acatisia: sensação subjetiva e sinais objetivos de inquietação muscular, principalmente em extremidades inferiores, o que torna difícil para o paciente ficar sentado. A avaliação é baseada nos sinais clínicos observados durante a entrevista e no relato do paciente.

(0) Acatisia ausente ou duvidosa.

(1) Acatisia leve, o paciente permanece quieto sem esforço.

(2) Acatisia moderada, o paciente pode permenecer sentado com algum esforço.

(3) Quando o paciente levanta seu pé varias vezes durante a entrevista por causa da acatisia.

2.7 Convulsões epilépticas: apenas crises tônico-clônicas generalizadas devem ser registradas.

(0) Sem convulsões nos últimos seis meses.

(1) Uma convulsão nos últimos seis meses.

(2) Duas ou três convulsões nos últimos seis meses.

(3) Mais de três convulsões nos últimos seis meses.

2.8 Parestesias: sensações na pele como queimação, formigamento ou outras sensações desagradáveis.

(0) Parestesia ausente ou duvidosa.

(1) Parestesias leves que raramente incomodam o paciente.

(2) Parestesias moderadas que incomodam claramente o paciente.

(3) Parestesias graves que incomodam muito o paciente.

3. **Efeitos Colaterais Autonômicos:**

3.1 Alteração da acomodação visual: dificuldade em enxergar claro e preciso a distâncias próximas (com ou sem óculos), enquanto enxerga claramente a longas distâncias. Se o paciente usa lente bifocal, deve ser avaliado com o uso da lente para longe.

(0) Sem dificuldade para ler um texto de jornal.

(1) Consegue ler um texto de jornal, mas se cansa logo e afasta o papel para longe.

(2) Não consegue ler um texto de jornal, mas ainda consegue ler letras maiores.

(3) Consegue ler letras maiores, como uma manchete somente com ajuda de uma lente.

3.2 Aumento da salivação: salivação aumentada sem estímulo.

(0) Aumento de salivação ausente ou duvidoso.

(1) Salivação aumentada, mas sem incômodo.

(2) Salivação aumentada que perturba, havendo necessidade de cuspir ou engolir saliva, sem perda involuntária de saliva pela boca.

(3) Perda de saliva involuntária pela boca frequente, talvez com alterações da fala.

3.3 Diminuição da salivação/sensação de Boca Seca: secura da boca devido à diminuição de salivação. Pode resultar em aumento do consumo de água, mas deve ser diferenciado de sede.

(0) Secura da boca ausente ou duvidosa.

(1) Secura da boca leve que não perturba o paciente.

(2) Secura da boca de leve a moderada que não perturba o paciente.

(3) Secura da boca tão importante que atrapalha a vida diária do paciente.

3.4 Náuseas/vômitos: este item deve basear-se nos três últimos dias.

(0) Náusea ausente ou duvidosa.

(1) Náusea leve.

(2) Náusea importante, sem vômitos.

(3) Náusea com vômitos.

3.5. Diarreia: aumento da frequência e/ou diminuição da consistência das fezes.

(0) Diarréia ausente ou duvidosa.

(1) Claramente presente, mas não perturba o trabalho e outras atividades.

(2) Diarreia que incomoda, com necessidade de evacuações numerosas e incovenientes.

(3) Necessidade importante e imperativa que ameaça ou provoca incontinência, resultando em interrupção do trabalho ou outras atividades.

3.6 Constipação: diminuição da frequência de evacuações ou aumento de consistência das fezes.

(0) Constipação ausente ou duvidoso.

(1) Constipação leve, mas suportável.

(2) Constipação importante que incomoda o paciente.

(3) Constipação muito acentuada.

3.7 Distúrbios da micção: sensação de dificuldade em iniciar e resistência à micção. Deve basear-se nos últimos 3 meses.

(0) Distúrbio da micção ausente ou duvidosa.

(1) Claramente presente, mas suportável.

(2) Jato fraco, com aumento considerável do tempo de micção, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.

(3) Retenção de urina com volume residual grande e/ou atual retenção aguda ou ameaça dela.

3.8 Poliúria/polidipsia: aumento da produção de urina resultando em aumento da frequência de micção e em eliminação de quantidade abundante de urina em cada micção. Presença de aumento de consumo de líquido.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) Claramente presente, sem incômodo. Noctúria de no máximo 1 vez por noite.

(2) Incômodo moderado, sede frequente. Noctúria de 2 a 3 vezes por noite ou micção mais frequente que 1 vez a cada 2 horas.

(3) Incômodo importante devido à sede frequente. Noctúria de pelo menos 4 vezes por noite ou micção uma vez por hora.

3.9 Tontura Ortostática: sensação de fraqueza, visão escurecida, zumbido nos ouvidos, aumento da tendência para desmaiar quando muda da posição supina ou deitada para posição em pé.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) Claramente presente, mas não requer medidas especiais.

(2) Incômoda, mas pode ser neutralizada com mudança lenta da posição supina ou sentado para posição em pé.

(3) Ameaça de desmaio ou episódios de desmaio apesar de mudança de decúbito com cuidados. Tendência a permanecer com tontura enquanto permanecer de pé.

3.10 Palpitações/Taquicardia: palpitação, sensação de batimentos cardíacos rápidos, fortes e/ou irregulares.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) Claramente presente, sem incomodar, crises curtas, ocasionais ou constantes.

(2) Incômodo frequente ou palpitação frequente que perturba o paciente ou atrapalha o sono, mas sem sintomas concomitantes.

(3) Suspeita de taquicardia real devido à presença de sensação de fraqueza, necessidade de deitar, dispneia, tendência para desmaiar e dor precordial.

3.11 Aumento da tendência para suar localizada em todo corpo, não apenas nas palmas ou sola dos pés.

(0) Ausente ou duvidoso.

(1) Claramente presente, mas leve. Por exemplo uma sudorese intensa após esforço considerável.

(2) Incômodo importante, necessidade de troca frequente de roupas, sudorese profusa após atividade moderada como, por exemplo, subir em escadas.

(3) Sudorese profusa após atividade leve ou em repouso, o paciente está constantemente úmido, precisa trocar de roupa várias vezes durante o dia e a noite.

4. **Outros Efeitos Colaterais:**

4.1 Eritema: o tipo de eritema é classificado em: a) morbiliforme; b) petequial; c) urticariforme; d) psoriático; e) não classificado.

(0) Ausente ou duvidoso.

(1) Localizado em menos de 5% da superfície cutânea.

(2) Disseminado, mas ocupa menos de um terço da superfície cutânea.

(3) Universal, isto é, ocupa mais de um terço da superfície cutânea.

4.2 Prurido

(0) Ausente ou duvidoso.

(1) Prurido leve.

(2) Prurido acentuado, com marcas de arranhões, que incomoda o paciente.

(3) Prurido grave que incomoda muito o paciente. Lesões cutâneas devido ao prurido.

4.3 Fotossensibilidade: aumento da sensibilidade ao sol.

(0) Ausente ou duvidoso .

(1) Leve, mas sem incômodo.

(2) Mais acentuada, com incômodo.

(3) Tão acentuada que a suspensão da droga é necessária.

4.4 Aumento de pigmentação: aumento de pigmentação cutânea, geralmente localizada em regiões da pele que ficaram expostas ao sol.

(0) Aumento de pigmentação nula ou duvidosa.

(1) Aumento de pigmentação leve.

(2) Pigmentação acentuada, generalizada ou localizada que preocupa o paciente, mas não é notada por outras pessoas.

(3) Pigmentação tão acentuada que pode ser facilmente observada por outros.

4.5 Ganho de peso: a avaliação deve ser baseada no último mês.

(0) Ganho de peso nulo ou duvidoso.

(1) Ganho de 1 a 2 kg.

(2) Ganho de 3 a 4 kg.

(3) Ganho de mais de 4 kg.

4.6 Perda de peso: a avaliação deve ser baseada no último mês.

(0) Perda de peso nula ou duvidosa

(1) Perda de 1 a 2 kg.

(2) Perda de 3 a 4 kg.

(3) Perda de mais de 4 kg.

4.7 Menorragia: hipermenorréia, polimenorréia ou metrorragia nos últimos 3 meses.

(0) Aumento na frequência ou na intensidade do fluxo menstrual ausente ou duvidoso.

(1) Hipermenorréia, isto é, o fluxo menstrual está mais intenso que o habitual, os intervalos são normais.

(2) Polimenorréia, isto é, o fluxo menstrual ocorre mais frequentemente e é mais intenso.

(3) Metrorragia, isto é, intervalos e intensidade são irregulares. A perda de sangue é mais frequente e mais intensa que o padrão habitual.

4.8 Amenorréia: hipomenorréia, oligomenorréia ou amenorréia nos últimos 3 meses.

(0) Redução na frequência ou intensidade do fluxo menstrual ausente ou duvidosa.

(1) Hipomenorréia, isto é, fluxo menstrual menos intenso que o habitual, mas com intervalos normais.

(2) Oligomenorréia, isto é, intervalos mais prolongados que o habitual, intensidade pode ser menor que o habitual.

(3) Amenorréia, isto é, menstruação ausente por mais de 3 meses.

4.9 Galactorréia: secreção de leite aumentada fora dos períodos de amamentação.

(0) Sem galactorréia.

(1) Galactorréia presente, mas em grau leve.

(2) Galatorréia presente, em grau moderado, sentida como incômodo.

(3) Galactorréia acentuada que incomoda muito.

4.10 Ginecomastia: desenvolvimento excessivo de glândulas mamárias masculinas.

(0) Sem ginecomastia.

(1) Ginecomastia presente em grau leve se comparada ao estado habitual.

(2) Ginecomastia claramente presente que incomoda somente quando o paciente está sem roupa.

(3) Ginecomastia presente em grau grave que afeta a aparência do paciente, mesmo quando vestido.

4.11 Aumento do desejo sexual: aumento do desejo para atividade sexual.

(0) Ausente ou duvidoso.

(1) Aumento leve que é sentido como natural pelo parceiro.

(2) Aumento claro que provoca comentários e conversa com o parceiro.

(3) Aumento do desejo sexual tão grande que perturba o relacionamento com o parceiro.

4.12 Diminuição do desejo sexual: redução do desejo para atividade sexual.

(0)Ausente ou duvidoso

(1) O desejo para a atividade sexual está ligeiramente diminuído mas sem incomodar o paciente.

(2) Há uma redução clara no desejo do paciente por atividades sexuais de maneira que isto se torna um problema para o paciente.

(3) Desejo e interesse diminuíram tanto que relações sexuais ocorrem raramente ou inexistem.

4.13 Disfunção erétil: dificuldade em atingir ou manter uma ereção.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) Diminuição leve da capacidade para atingir ou manter uma ereção.

(2) Alteração significativa na capacidade do paciente para manter uma ereção.

(3) O paciente raramente ou nunca consegue manter uma ereção.

4.14 Disfunção ejaculatória: disfunção na capacidade do paciente em controlar a ejaculação.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) É mais difícil que o habitual, mas não perturba o paciente.

(2) Há uma alteração significativa na capacidade para controlar a ejaculação de tal maneira que isso se torna um problema para o paciente.

(3) A capacidade para controlar a ejaculação está tão alterada que isto se tornou um problema importante nas relações sexuais. Dessa maneira influencia sua experiência do orgasmo.

4.15 Disfunção orgástica: dificuldade em obter e experienciar um orgasmo satisfatório.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) Obter um orgasmo é mais difícil que o habitual e/ou há pequena alteração na experiência do orgasmo.

(2) O paciente relata alteração clara na capacidade para obter um orgasmo e/ou na experiência do orgasmo. Essa alteração atinge um grau que incomoda o paciente.

(3) Quando o paciente raramente ou nunca obtém um orgasmo e/ou a experiência do orgasmo está marcadamente reduzida.

4.16 Secura vaginal: sensação de secura na vagina com estimulação sexual.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) Secura vaginal leve com estimulação sexual.

(2) Secura vaginal moderada com estimulação sexual.

(3) Secura vaginal grave que torna o coito difícil ou torna necessário o uso de lubrificantes.

4.17 Cefaleia: a cefaleia é classificada em a) cefaleia tipo tensão; b) enxaqueca; c) outra formas de cefaleia.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) Cefaleia leve.

(2) Cefaleia moderada com incômodo, mas que não interfere na vida diária do paciente.

(3) Cefaleia acentuada que interfere na vida diária do paciente.

4.18 Dependência física: aparecimento de sintomas vegetativos e/ou somáticos após a descontinuação da droga em questão, baseado nos 3 últimos meses. Pode ser avaliado somente quando se tentou interromper o uso da droga.

(0) Nada sugere dependência física .

(1) Após a interrupção há sintomas vegetativos leves como taquicardia e sudorese.

(2) Após a interrupção há sintomas vegetativos moderados a graves, ansiedade e inquietação.

(3) Após a interrupção, há sintomas vegetativos graves, ansiedade, inquietação e/ou convulsões.

4.19 Dependência psíquica: dependência psíquica é definida como um forte desejo de continuar usando a droga devido aos seus efeitos psíquicos (ou pelos efeitos que pensa que tem), quando estes efeitos são vistos pelo médico como indesejáveis ou desnecessários. A avaliação deve ser baseada nos 3 últimos meses.

(0) Ausente ou duvidosa.

(1) Dependência psíquica leve, mas não séria.

(2) Dependência psíquica clara, mas sem complicações médicas ou sociais.

(3) Dependência psíquica acentuada, com desejo compulsório de continuar usando a droga a qualquer custo. O uso da droga deve ter provocado complicações médicas ou sociais.

ANEXO D – TABELA DADOS LITERATURA QUETIAPINA

Tabela com os dados da literatura, contidos na monografia do fabricante do medicamento com quetiapina, mostrando as reações adversas reportadas em porcentagem por pelo menos 1% dos sujeitos tratados com doses entre 300 e 600mg ao dia em estudos de 8 semanas controlados por placebo, para depressão bipolar.

Sintomas por sistema envolvido	Quetiapina (n=1712)	Placebo (n=602)
Transtornos gerais		
Fadiga	7	5
Irritabilidade	2	1
Astenia	2	1
Transtornos do sistema nervoso central		
Sonolência	22	6
Sedação	18	6
Tontura	14	6
Acatisia	3	1
Letargia	3	1
Tremor	2	1
Parestesia	2	1
Hipersonia	2	0
Transtornos extrapiramidais	2	1
Disartria	2	0
Transtorno de agitação das pernas	1	0
Disgeusia	1	0
Transtornos gastrointestinais		
Boca seca	29	9
Constipação	8	3
Dispepsia	4	3
Disfagia	1	0
Transtornos cardíacos		
Palpitações	3	1
Taquicardia	2	0
Hipotensão ortostática	2	1

Transtornos nutricionais e metabólicos		
Aumento do apetite	4	2
Ganho de peso	3	1
Músculo esquelético e tecidos conectivos		
Artralgia	2	1
Transtornos respiratórios		
Congestão nasal	3	1
Tosse	2	1
Sensações específicas		
Visão turva	3	1

Fonte: AstraZeneca (2018, p.19).

APÊNDICE A

Planilhas com os resultados de cada questão da UKU, aplicada em todas as visitas, para cada sujeito avaliado. Exemplo dos resultados obtidos na visita número 1 (uma semana de tratamento) para todas as sessões de questionário.

NºPAC	INICIAIS	V1FAIUKU1.1	V1FAIUKU1.2	V1FAIUKU1.3	V1FAIUKU1.4	V1FAIUKU1.5	V1FAIUKU1.6	V1FAIUKU1.7	V1FAIUKU1.8	V1FAIUKU1.9	V1FAIUKU1.10
2009	GF	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2010	ADS	3	2	0	2	3	0	1	0	2	2
2011	IVS	0	1	0	0	3	2	0	0	2	2
2013	EOC	2	2	3	2	2	2	2	3	0	3
2014	MAS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2015	RCM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2016	GLO	3	2	0	2	2	2	2	0	2	0
2020	CRJG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2021	ALGC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2023	PRC	2	0	3	0	0	0	3	1	0	0
2024	CVGM										
2026	IRP	3	3	2	3	3	2	1	0	0	2
2027	KILFL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2028	NDS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2029	lgl										
2032	ANS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2035	LGM	0	2	0	1	0	2	0	0	0	0
2037	JCBO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2038	COB	3	0	3	3	0	0	3	0	2	33
2039	MBRFC	3	2	1	1	0	1	0	0	0	1
2040	CRD										
2041	APOS	1	3	3	2	1	9	3	9	3	9
2045	MAB										
2047	APDF	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1
2048	APC	1	2	2	1	0	0	1	0	0	1
2050	RCADS										
2051	DSB	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
2052	mar	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1
2053	kmnfs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2056	LMCN	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1
2057	FRV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2059	JDP	3	1	0	3	1	3	0	0	2	0
2060	jav	2	0	3	3	2	2	2	0	0	0
2063	AAV	3	3	0	3	3	3	0	1	0	3
2067	MSLO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2068	vmg	2	0	0	0	0	0	2	0	0	1
2070	RZV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2071	ACG	3	1	2	2	2	1	0	0	0	0
2073	RRM	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0
2076	CDSM										
2078	LLS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2079	PTAC	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
2081	AASSA	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
2082	RCDL	2	3	0	1	0	0	0	2	2	2
2083	ECDJOC	2	2	0	2	3	2	0	0	0	1
2084	LJG	2	2	3							
2085	SGF	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
2087											
2088	MACC										
2090	JR										
2091	PTDC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2092	TCMC	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2093	TCS	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
2094	AFC										
2096	KMO	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2099	MCR	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
2107	MRS	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
2111	JLPS										
2110	KBB										
2108	ESG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2100	APPBT	1	1	3	1	1	1	3		9	0
2101	VVS										
2102	TAC	3	0	3	3	0	0	0	0	0	0
2103	RSOS	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
2104	LCC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2105	TGBO										
	JSS										
	EM	0	0	1	0	0	1	3	0	0	0
	CCFS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TAD										
	JPC	0	3	1	1	3	1	0	0	0	0
	MRB	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0

V1: visita 1; FAI: fase I; UKU: questão correspondente do instrumento UKU;

0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada; 3: intensidade grave.

NºPAC	INICIAIS	V1FAIUKU2.1	V1FAIUKU2.2	V1FAIUKU2.3	V1FAIUKU2.4	V1FAIUKU2.5	V1FAIUKU2.6	V1FAIUKU2.7	V1FAIUKU2.8
2009	GF	0	0	0	0	0	0	0	0
2010	ADS	0	0	0	0	0	0	0	0
2011	IVS	0	0	0	0	1	0	0	2
2013	EOC	0	0	0	0	0	0	0	0
2014	MAS	0	0	0	0	0	0	0	0
2015	RCM	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	GLO	2	0	3	0	0	0	0	0
2020	CRJG	0	0	0	0	0	0	0	0
2021	ALGC	0	0	0	0	0	0	0	0
2023	PRC	0	0	0	0	0	0	0	0
2024	CVGM								
2026	IRP	0	0	0	0	0	0	0	0
2027	KILFL	0	0	0	0	1	0	0	0
2028	NDS	0	0	0	0	0	0	0	0
2029	lgl								
2032	ANS	0	0	0	0	0	0	0	1
2035	LGM	0	0	0	0	0	0	0	0
2037	JCBO	0	0	0	0	0	0	0	0
2038	COB	0	0	0	0	0	0	0	0
2039	MBRFC	0	0	0	0	1	0	0	0
2040	CRD								
2041	APOS	0	3	0	0	1	0	0	0
2045	MAB								
2047	APDF	0	1	0	0	1	0	0	0
2048	APC	0	0	0	0	1	0	0	0
2050	RCADS								
2051	DSB	0	1	0	0	0	0	0	0
2052	mar	0	1	0	0	0	0	0	0
2053	kmnfs	0	0	0	0	0	0	0	0
2056	LMCN	0	0	0	0	0	0	0	0
2057	FRV	0	0	0	0	0	0	0	0
2059	JDP	0	0	0	0	0	0	0	0
2060	jav	0	0	0	0	0	0	0	0
2063	AAV	0	1	0	0	1	0	0	0
2067	MSLO	0	0	0	0	0	0	0	0
2068	vmg	0	0	0	0	0	0	0	0
2070	RZV	0	0	0	0	0	0	0	0
2071	ACG	0	0	0	0	0	0	0	0
2073	RRM	2	0	0	0	0	0	0	0
2076	CDSM								
2078	LLS	0	0	0	0	0	0	0	0
2079	PTAC	0	0	0	0	0	0	0	0
2081	AASSA	0	0	0	0	0	0	0	0
2082	RCDL	0	2	0	0	2	0	0	2
2083	ECDJOC	0	0	0	0	1	0	0	0
2084	LJG								
2085	SGF	0	0	0	0	0	0	0	3
2087									
2088	MACC								
2090	JR								
2091	PTDC	0	0	0	0	0	0	0	0
2092	TCMC	0	0	0	0	0	0	0	0
2093	TCS	0	0	0	0	0	0	0	0
2094	AFC								
2096	KMO	0	0	0	0	0	0	0	0
2099	MCR	0	0	0	0	0	0	0	0
2107	MRS	0	0	0	0	0	0	0	2
2111	JLPS								
2110	KBB								
2108	ESG	0	0	0	2	0	0	0	0
2100	APPBT	0	0	0	0	2	0	0	0
2101	VVS								
2102	TAC	0	0	0	0	0	0	0	0
2103	RSOS	0	0	0	0	0	0	0	0
2104	LCC	0	0	0	2	2	2	0	0
2105	TGBO								
	JSS								
	EM	0	0	0	0	0	0	0	0
	CCFS	0	0	0	0	0	0	0	0
	TAD								
	JPC	0	0	0	0	1	0	0	0
	MRB	0	0	0	0	0	0	0	0

V1: visita 1; FAI: fase I; UKU: questão correspondente do instrumento UKU;0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada; 3: intensidade grave.

NºPAC	INICIAIS	V1FAIUKU3.1	V1FAIUKU3.2	V1FAIUKU3.3	V1FAIUKU3.4	V1FAIUKU3.5	V1FAIUKU3.6	V1FAIUKU3.7	V1FAIUKU3.8	V1FAIUKU3.9	V1FAIUKU3.10	V1FAIUKU3.11
2009	GF	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2010	ADS	0	0	3	0	0	3	0	1	1	0	0
2011	IVS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2013	EOC	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1
2014	MAS	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
2015	RCM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	GLO	0	0	2	0	0	2	0	2	1	1	2
2020	CRJG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2021	ALGC	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
2023	PRC	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
2024	CVGM											
2026	IRP	0	0	3	1	0	2	0	0	0	0	2
2027	KILFL	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
2028	NDS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2029	lgl											
2032	ANS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
2035	LGM	3	0	0	0	0	2			3	3	0
2037	JCBO	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2	0
2038	COB	0	0	1	3	0	1	0	0	1	0	0
2039	MBRFC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
2040	CRD											
2041	APOS	3	0	3	0	0	3	0	0	0	3	9
2045	MAB											
2047	APDF	1	0	1	1	0	1	0	0	0	3	0
2048	APC	0	0	3	0	0	1	0	0	0	1	0
2050	RCADS											
2051	DSB	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2052	mar	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
2053	kmnfs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2056	LMCN	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2057	FRV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2059	JDP	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1
2060	jav	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
2063	AAV	0	0	3	1	2	0	0	0	0	1	2
2067	MSLO	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2068	vmg	0	0	3	0	0	2	0	0	0	1	0
2070	RZV	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
2071	ACG	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
2073	RRM	0	0	2	2	0	2	0	0	2	0	0
2076	CDSM											
2078	LLS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2079	PTAC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
2081	AASSA	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2082	RCDL	2	9	3	9	9	2	9	9	2	2	0
2083	ECDJOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2084	LJG											
2085	SGF	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0
2087												
2088	MACC											
2090	JR											
2091	PTDC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2092	TCMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
2093	TCS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2094	AFC											
2096	KMO	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
2099	MCR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2107	MRS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
2111	JLPS											
2110	KBB											
2108	ESG	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
2100	APPBT	0	2		0	2		0	1	1	2	0
2101	VVS											
2102	TAC	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2103	RSOS	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
2104	LCC	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0
2105	TGBO											
	JSS											
	EM	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CCFS	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TAD											
	JPC	1	0	2	1	0	3	0	0	0	0	0
	MRB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

V1: visita 1; FAI: fase I; UKU: questão correspondente do instrumento UKU;

0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada; 3: intensidade grave.

NºPAC	INICIAIS	V1FAIUKU4.1A	V1FAIUKU4.1B	V1FAIUKU4.1C	V1FAIUKU4.1D	V1FAIUKU4.1E	V1FAIUKU4.2	V1FAIUKU4.3	V1FAIUKU4.4	V1FAIUKU4.5	V1FAIUKU4.6	V1FAIUKU4.7	V1FAIUKU4.8
2009	GF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2010	ADS	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2011	IVS	0	0	0	0	1	0	0	0	2	100	100	100
2013	EOC	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3
2014	MAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2015	RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	GLO	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2020	CRJG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2021	ALGC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2023	PRC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2024	CVGM												
2026	IRP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2027	KILFL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2028	NDS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2029	lgl												
2032	ANS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2035	LGM	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
2037	JCBO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2038	COB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
2039	MBRFC	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2040	CRD												
2041	APOS	0	0	0	0	0	0	9	9	1	9	9	9
2045	MAB												
2047	APDF	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
2048	APC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2050	RCADS												
2051	DSB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2052	mar	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
2053	kmnfs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2056	LMCN	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2057	FRV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2059	JDP	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2060	jav	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2063	AAV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2067	MSLO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2068	vmg	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2070	RZV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2071	ACG	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
2073	RRM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2076	CDSM												
2078	LLS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2079	PTAC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2081	AASSA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2082	RCDL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2083	ECDJOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2084	LJG												
2085	SGF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2087													
2088	MACC												
2090	JR												
2091	PTDC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2092	TCMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2093	TCS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2094	AFC												
2096	KMO	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2099	MCR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2107	MRS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2111	JLPS												
2110	KBB												
2108	ESG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2100	APPBT	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2101	VVS												
2102	TAC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2103	RSOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2104	LCC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2105	TGBO												
	JSS												
	EM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CCFS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TAD												
	JPC	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	MRB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

V1: visita 1; FAI: fase I; UKU: questão correspondente do instrumento UKU;

0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada; 3: intensidade grave.

NºPAC	INICIAIS	V1FAIUKU4.9	V1FAIUKU4.10	V1FAIUKU4.11	V1FAIUKU4.12	V1FAIUKU4.13	V1FAIUKU4.14	V1FAIUKU4.15	V1FAIUKU4.16	V1FAIUKU4.17A	V1FAIUKU4.17B	V1FAIUKU4.17C	V1FAIUKU4.18	V1FAIUKU4.19
2009	GF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2010	ADS	0	0	0	3	0	0	0	2	3	0	0	0	0
2011	IVS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2013	EOC	0	100	0	3	100	100	2	2	0	0	2	0	0
2014	MAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2015	RCM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	GLO	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2020	CRJG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2021	ALGC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2023	PRC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2024	CVGM													
2026	IRP	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2027	KILFL	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
2028	NDS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2029	lgl													
2032	ANS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2035	LGM	0	0	0	0	9	9	9	0	3	0	0	0	0
2037	JCBO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2038	COB	0	9	1	0	9	9	9	0	2	0	0	0	0
2039	MBRFC	0	0	0	0	9	9	0	0	1	0	0	0	0
2040	CRD													
2041	APOS	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2045	MAB													
2047	APDF	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0
2048	APC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2050	RCADS													
2051	DSB	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
2052	mar	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2053	kmnfs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2056	LMCN	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2057	FRV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2059	JDP	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2060	jav	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2063	AAV	0	0	0	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0
2067	MSLO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2068	vmg	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2070	RZV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
2071	ACG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2073	RRM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2076	CDSM													
2078	LLS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2079	PTAC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2081	AASSA	0	0	0	9	9	0	0	0	0	0	1	0	0
2082	RCDL	0	0	0	2	9	9	0	0	0	0	0	0	0
2083	ECDJOC	0	0	0	9	9	3	0	0	2	2	0	0	0
2084	LJG													
2085	SGF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2087														
2088	MACC													
2090	JR													
2091	PTDC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2092	TCMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2093	TCS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2094	AFC													
2096	KMO	0	0	0	0	9	9	0	0	0	0	0	0	0
2099	MCR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2107	MRS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2111	JLPS													
2110	KBB													
2108	ESG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2100	APPBT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
2101	VVS													
2102	TAC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2103	RSOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2104	LCC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2105	TGBO													
	JSS													
	EM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CCFS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TAD													
	JPC	0	0	0	0	9	9	9	9	0	0	0	9	9
	MRB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0

V1: visita 1; FAI: fase I; UKU: questão correspondente do instrumento UKU;

0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada; 3: intensidade grave.

APÊNDICE B

Planilhas de ocorrência de intensidades leve, moderada e grave ou ausência da reação adversa, para cada questão do instrumento UKU e para cada tempo em que o questionário foi aplicado (V0, V1, V2, V3, V4, V6 e V8), em número de indivíduos. Exemplo dos resultados obtidos na visita número 1 (uma semana de tratamento).

Sintomas psicológicos:

	V1FAIUKU1.1	V1FAIUKU1.2	V1FAIUKU1.3	V1FAIUKU1.4	V1FAIUKU1.5	V1FAIUKU1.6	V1FAIUKU1.7	V1FAIUKU1.8	V1FAIUKU1.9	V1FAIUKU1.10
TOTAL 0	48	49	43	52	60	50	57	73	63	56
TOTAL 1	12	15	15	13	7	12	11	4	5	12
TOTAL 2	11	11	14	8	6	13	4	1	8	7
TOTAL 3	11	7	10	8	8	5	9	1	4	4
TA	82	82	82	81	81	80	81	79	80	79

Sintomas neurológicos:

	V1FAIUKU2.1	V1FAIUKU2.2	V1FAIUKU2.3	V1FAIUKU2.4	V1FAIUKU2.5	V1FAIUKU2.6	V1FAIUKU2.7	V1FAIUKU2.8
TOTAL 0	79	75	80	79	60	79	81	74
TOTAL 1	0	4	0	0	17	0	0	3
TOTAL 2	2	1	0	2	4	1	0	3
TOTAL 3	0	1	1	0	0	0	0	1
TA	81	81	81	81	81	80	81	81

Sintomas autonômicos:

	V1FAIUKU3.1	V1FAIUKU3.2	V1FAIUKU3.3	V1FAIUKU3.4	V1FAIUKU3.5	V1FAIUKU3.6	V1FAIUKU3.7	V1FAIUKU3.8	V1FAIUKU3.9	V1FAIUKU3.10	V1FAIUKU3.11
TOTAL 0	69	74	40	63	77	62	78	73	64	51	73
TOTAL 1	7	3	14	13	1	7	1	4	10	15	4
TOTAL 2	2	2	15	3	2	7	0	2	4	10	3
TOTAL 3	3	1	11	1	0	4	0	0	3	5	0
TA	81	80	80	80	80	80	79	79	81	81	80

Outros efeitos:

	V1FAIUKU4.1A	V1FAIUKU4.1B	V1FAIUKU4.1C	V1FAIUKU4.1D	V1FAIUKU4.1E	V1FAIUKU4.2	V1FAIUKU4.3	V1FAIUKU4.4	V1FAIUKU4.5	V1FAIUKU4.6	V1FAIUKU4.7	V1FAIUKU4.8
TOTAL 0	81	81	81	81	78	80	77	76	68	76	76	76
TOTAL 1	0	0	0	0	3	1	3	3	8	2	0	0
TOTAL 2	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	0
TOTAL 3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
TA	81	81	81	81	81	81	80	80	81	79	77	77

	V1FAIUKU4.9	V1FAIUKU4.10	V1FAIUKU4.11	V1FAIUKU4.12	V1FAIUKU4.13	V1FAIUKU4.14	V1FAIUKU4.15	V1FAIUKU4.16	V1FAIUKU4.17A	V1FAIUKU4.17B	V1FAIUKU4.17C	V1FAIUKU4.18	V1FAIUKU4.19
TOTAL 0	78	78	77	63	72	73	76	74	67	77	72	80	80
TOTAL 1	0	0	2	7	0	0	0	2	5	2	5	0	0
TOTAL 2	1	0	0	3	0	0	1	2	6	1	3	0	0
TOTAL 3	0	0	2	6	0	1	0	0	2	0	1	0	0
TA	79	78	81	79	72	74	77	78	80	80	81	80	80

V1: visita 1; FAI: fase I; UKU: questão correspondente do instrumento UKU;

0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada; 3: intensidade grave;

TA: total de avaliados (em unidades).

APÊNDICE C

Planilhas com o resultado em percentual de sujeitos que apresentaram cada reação adversa, considerando-se o “n” total de indivíduos avaliados como 100%, desmembrando as intensidades em percentual de ocorrência leve, moderada e grave, bem como a não ocorrência. Cálculo feito para cada questão e para cada tempo em que o questionário UKU foi aplicado (V0, V1, V2, 3, V4, V6 e V8). Exemplo dos resultados obtidos na visita número 1 (uma semana de tratamento).

Sintomas psicológicos:

	V1FAIUKU1.1	V1FAIUKU1.2	V1FAIUKU1.3	V1FAIUKU1.4	V1FAIUKU1.5	V1FAIUKU1.6	V1FAIUKU1.7	V1FAIUKU1.8	V1FAIUKU1.9	V1FAIUKU1.10
n (100%)	n = 82	n = 82	n = 82	n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 79	n = 80	n = 79
TOTAL 0 (%)	58,54	59,76	52,44	64,2	74,07	62,5	70,37	92,4	78,75	70,89
TOTAL 1 (%)	14,63	18,29	18,29	16,05	7,41	15	13,58	5,06	6,25	15,19
TOTAL 2 (%)	13,41	13,41	17,07	9,88	7,41	16,25	4,94	1,27	10	8,86
TOTAL 3 (%)	13,41	8,54	12,2	9,88	9,88	6,25	11,11	1,27	5	5,06

Sintomas neurológicos:

	V1FAIUKU2.1	V1FAIUKU2.2	V1FAIUKU2.3	V1FAIUKU2.4	V1FAIUKU2.5	V1FAIUKU2.6	V1FAIUKU2.7	V1FAIUKU2.8
n (100%)	n = 81	n = 81	n = 81	n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 81
TOTAL 0 (%)	97,53	92,59	98,77	97,53	74,07	98,75	100	91,34
TOTAL 1 (%)	0	4,94	0	0	20,99	0	0	3,7
TOTAL 2 (%)	2,47	1,23	0	2,47	4,95	1,25	0	3,7
TOTAL 3 (%)	0	1,23	1,23	0	0	0	0	1,23

Sintomas autonômicos:

	V1FAIUKU3.1	V1FAIUKU3.2	V1FAIUKU3.3	V1FAIUKU3.4	V1FAIUKU3.5	V1FAIUKU3.6	V1FAIUKU3.7	V1FAIUKU3.8	V1FAIUKU3.9	V1FAIUKU3.10	V1FAIUKU3.11
n (100%)	n = 81	n = 80	n = 80	n = 80	n = 80	n = 80	n = 79	n = 79	n = 81	n = 81	n = 80
TOTAL 0 (%)	85,19	92,5	50	78,75	96,25	77,5	98,73	92,41	79,01	62,96	91,25
TOTAL 1 (%)	8,64	2,75	17,5	16,25	1,25	8,75	1,27	5,06	12,35	18,52	5
TOTAL 2 (%)	2,47	2,5	18,75	3,75	2,5	8,75	0	2,53	4,94	12,35	3,75
TOTAL 3 (%)	3,7	1,25	13,75	1,25	0	5	0	0	3,7	6,17	0

Outros efeitos:

	V1FAIUKU4.1A	V1FAIUKU4.1B	V1FAIUKU4.1C	V1FAIUKU4.1D	V1FAIUKU4.1E	V1FAIUKU4.2	V1FAIUKU4.3	V1FAIUKU4.4	V1FAIUKU4.5	V1FAIUKU4.6	V1FAIUKU4.7	V1FAIUKU4.8
n (100%)	n = 81	n = 81	n = 81	n = 81	n = 81	n = 81	n = 80	n = 80	n = 81	n = 79	n = 77	n = 77
TOTAL 0 (%)	100	100	100	100	96,3	98,77	96,25	95	83,95	96,2	98,7	98,7
TOTAL 1 (%)	0	0	0	0	3,7	1,23	3,75	3,75	9,88	2,53	0	0
TOTAL 2 (%)	0	0	0	0	0	0	0	1,25	4,94	1,27	1,3	0
TOTAL 3 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1,23	0	0	1,3

	V1FAIUKU4.9	V1FAIUKU4.10	V1FAIUKU4.11	V1FAIUKU4.12	V1FAIUKU4.13	V1FAIUKU4.14	V1FAIUKU4.15	V1FAIUKU4.16	V1FAIUKU4.17A	V1FAIUKU4.17B	V1FAIUKU4.17C	V1FAIUKU4.18	V1FAIUKU4.19
n (100%)	n = 79	n = 78	n = 81	n = 79	n = 72	n = 74	n = 77	n = 78	n = 80	n = 80	n = 81	n = 80	n = 80
TOTAL 0 (%)	98,73	100	95,06	79,75	100	98,65	98,7	94,87	83,75	96,25	88,89	100	100
TOTAL 1 (%)	0	0	2,47	1,27	0	0	0	2,56	6,25	2,5	6,17	0	0
TOTAL 2 (%)	1,27	0	0	3,8	0	0	1,3	2,56	7,5	1,25	3,7	0	0
TOTAL 3 (%)	0	0	2,47	7,59	0	1,35	0	0	2,5	0	1,23	0	0

V1:visita 1; FAI: fase I; UKU: questão correspondente do instrumento UKU;

0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada; 3: intensidade grave;

n: número total de sujeitos avaliados (em unidades).

APÊNDICE D

Questões direcionadas especificamente a um dos sexos. Planilhas contendo o percentual de sujeitos que apresentaram a reação adversa, considerando o “n” total de indivíduos avaliados como 100%, sendo o total de sujeitos do sexo feminino e total de sujeitos do sexo masculino. As porcentagens de ocorrência de intensidade leve, moderada e grave, bem como a não ocorrência foram desmembradas. Cálculo feito para estas questões para cada tempo em que o questionário UKU foi aplicado (V0, V1, V2, V3, V4, V6 e V8). Exemplo dos resultados obtidos na visita número 1 (uma semana de tratamento).

Sintomas exclusivos do sexo feminino:

	V1FAIUKU4.7	**V1FAIUKU4.8**	**V1FAIUKU4.15**	**V1FAIUKU4.16**
n (100%)	n = 53	n = 53	n = 52	n = 54
TOTAL 0 (%)	98,11	98,11	98,08	92,59
TOTAL 1 (%)	0	0	0	3,7
TOTAL 2 (%)	1,89	0	1,92	3,7
TOTAL 3 (%)	0	1,89	0	0

V1:visita 1; FAI: fase I; UKU4.7: menorragia; UKU4.8: amenorreia; UKU4.15: disfunção orgástica; UKU4.16: secura vaginal; 0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada; 3: intensidade grave; n: número total de mulheres avaliadas (em unidades).

Sintomas exclusivos do sexo masculino:

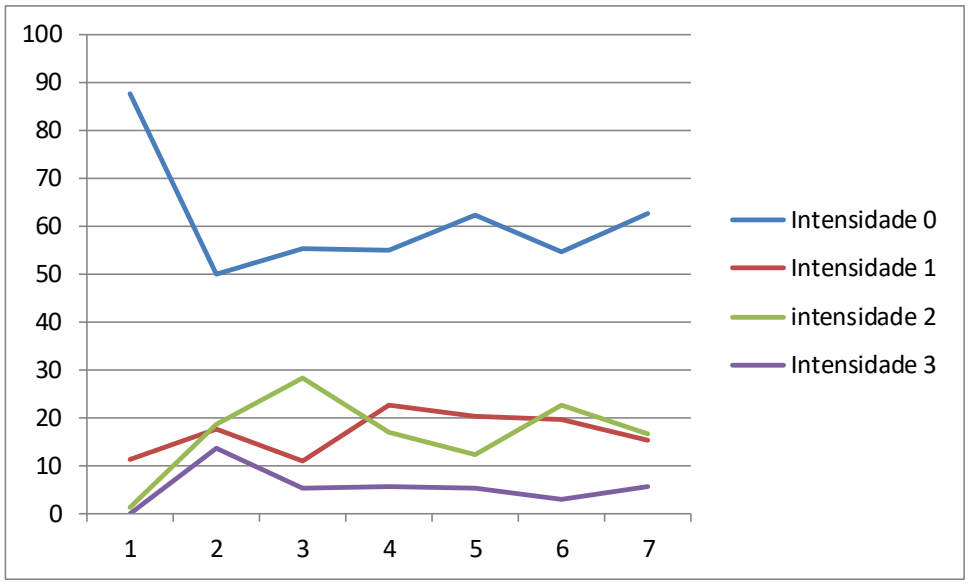
	V1FAIUKU4.10	**V1FAIUKU4.13**	**V1FAIUKU4.14**
n (100%)	n = 20	n = 21	n = 21
TOTAL 0 (%)	100	100	95,24
TOTAL 1 (%)	0	0	0
TOTAL 2 (%)	0	0	0
TOTAL 3 (%)	0	0	4,76

V1:visita 1; FAI: fase I; UKU4.10: ginecomastia; UKU4.13: disfunção erétil; UKU4.14: disfunção ejaculatória; 0: ausência do sintoma; 1: intensidade leve; 2: intensidade moderada;
3: intensidade grave; n: número total de homens avaliados (em unidades).

APÊNDICE E

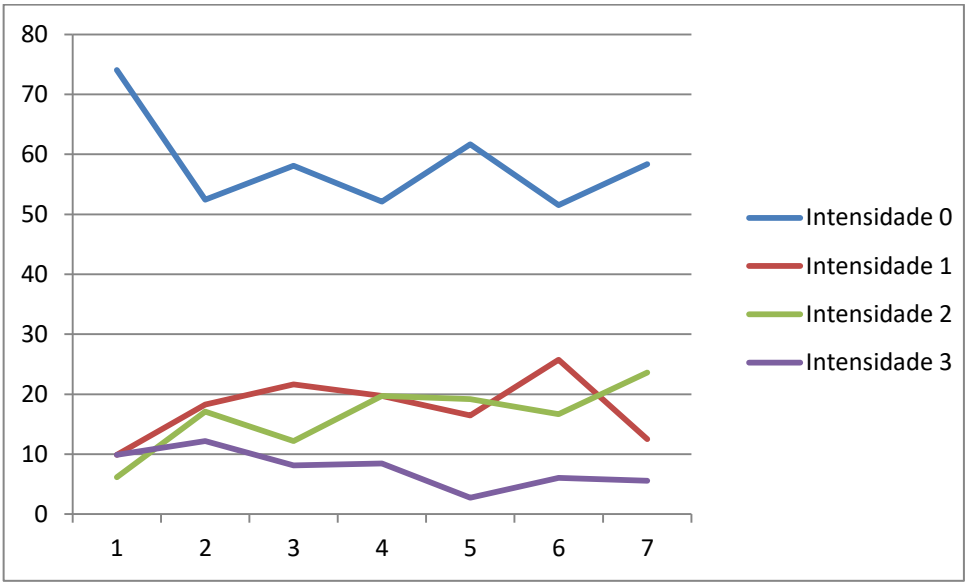
Gráficos mostrando os percentuais das 10 reações adversas que ocorreram em frequência igual ou maior do que 10% (**muito comuns**) e que se apresentaram com intensidades moderada a grave ao longo das 8 semanas de tratamento.

Gráfico 1 – Prevalência da reação adversa **boca seca** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



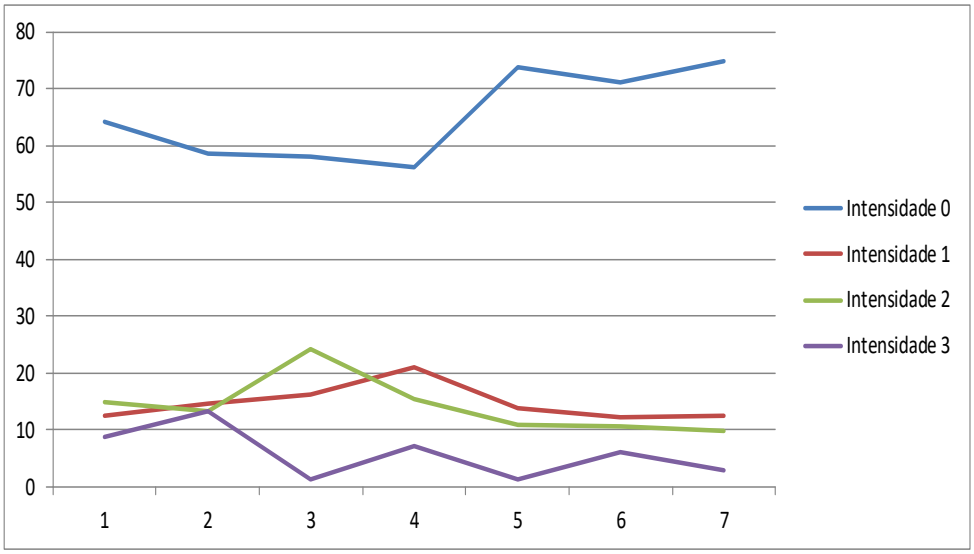
1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 2 – Prevalência da reação adversa **sonolência** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



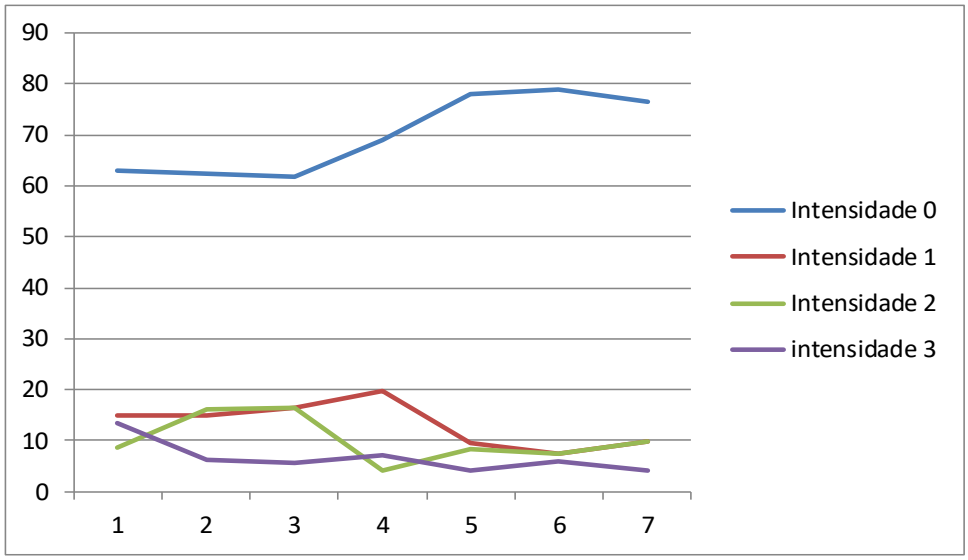
1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 3 – Prevalência da reação adversa **dificuldade de concentração** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



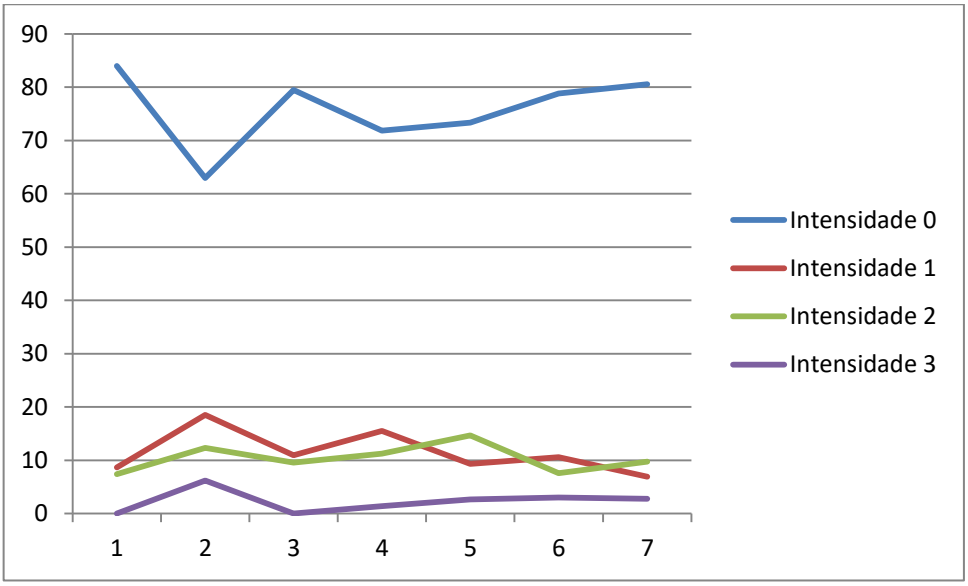
1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 4 – Prevalência da reação adversa **tensão/ inquietação** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



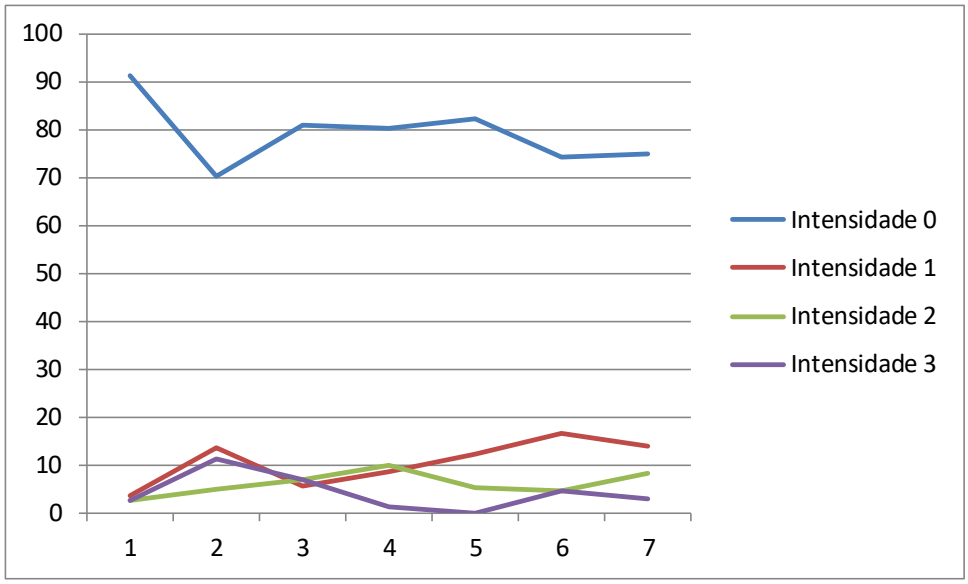
1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 5 – Prevalência da reação adversa **taquicardia** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



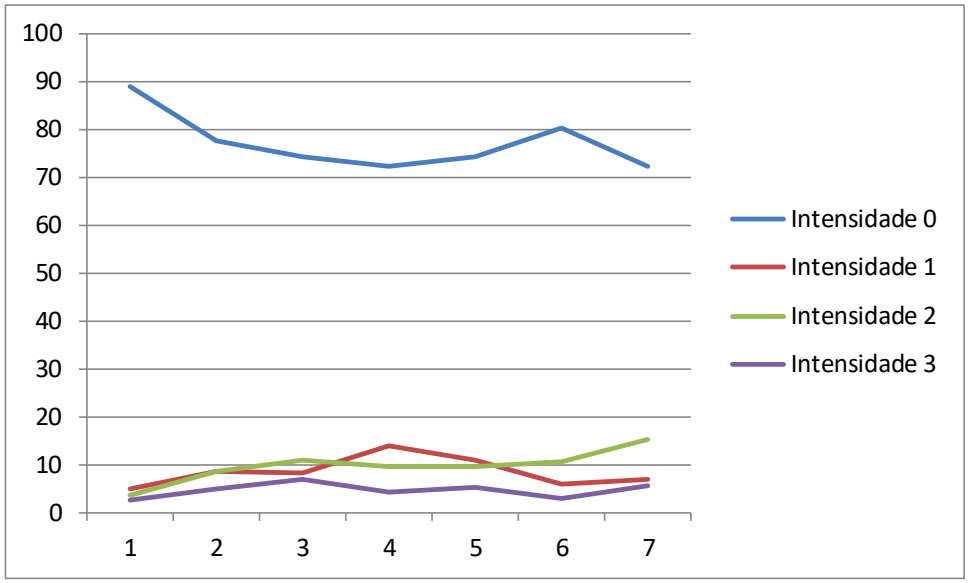
1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 6 – Prevalência da reação adversa **aumento da duração do sono** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



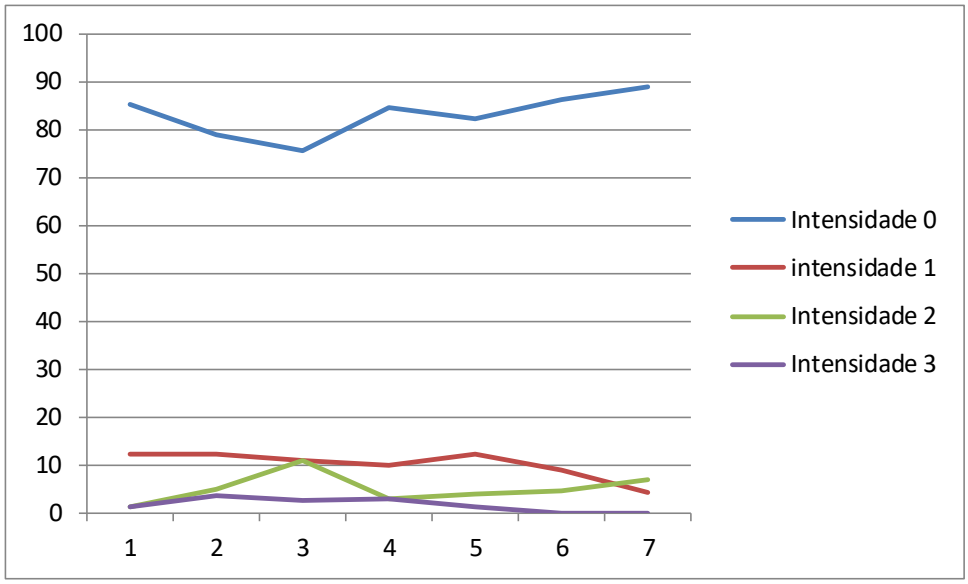
1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 7 – Prevalência da reação adversa **constipação** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



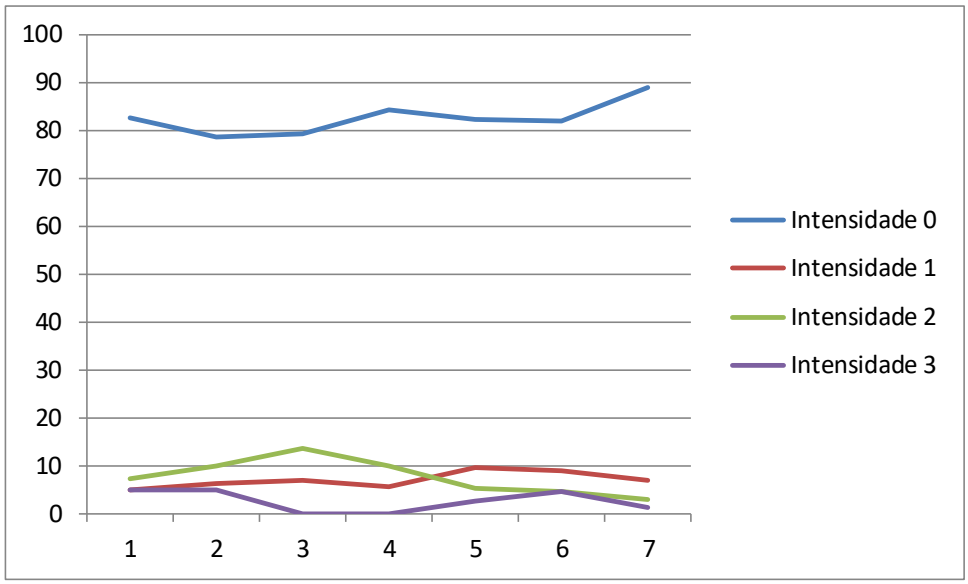
1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 8 – Prevalência da reação adversa **tontura ortostática** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



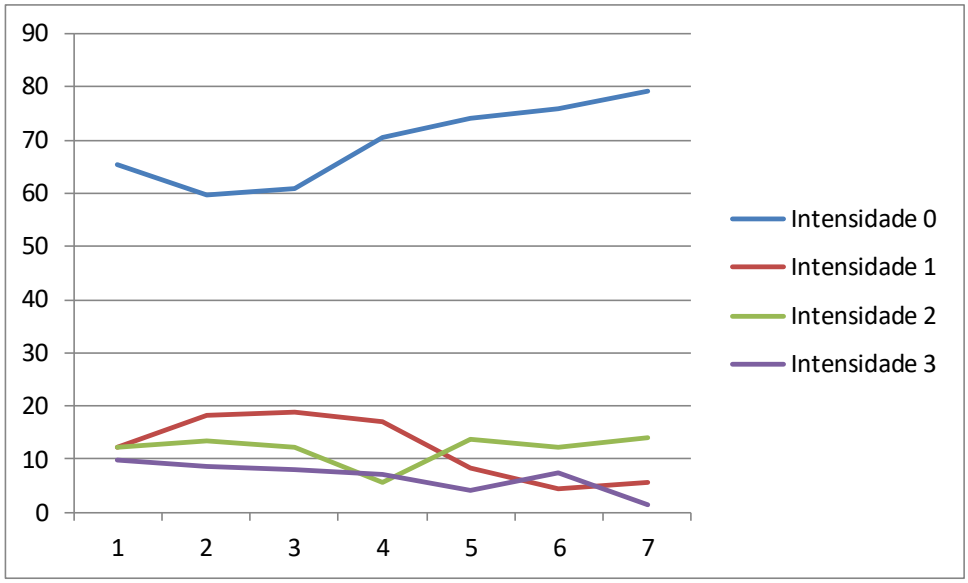
1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 9 – Prevalência da reação adversa **aumento da atividade onírica** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.

Gráfico 10 – Prevalência da reação adversa **aumento do cansaço** ao longo das 8 semanas de tratamento monoterápico com quetiapina.



1: semana 0 (V0); 2: semana 1 (V1); 3: semana 2 (V2); 4: semana 3 (V3); 5: semana 4 (V4); 6: semana 6 (V6); 7: semana 8 (V8); intensidade 0: ausência do sintoma; intensidade 1: leve; intensidade 2: moderada; intensidade 3: grave.