

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

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 ($\geq 10\%$) e comuns ($\geq 1\%$ - $< 10\%$). 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 ($\geq 10\%$) and common ($\geq 1\% - < 10\%$) adverse reactions. The very commons occurred at mild intensity and increased sleep duration was the one that occurred 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, which 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.

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 evidências 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 específicas 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 história 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 contrário 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 última 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. Lítio, 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 conseqüentemente 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 evidências 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 monoterapia 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-HT_{2A} 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-HT_{2A} 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 α 1 adrenérgicos e afinidade mais baixa pelos receptores α 2 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	α 1A/-	Antagonismo	Tontura, hipotensão, sedação.
	α 2A/+++	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 metabólito 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 (AR)ipirazol, QU)etiapina e Lítio), que tem como objetivo a potencialização da quetiapina em pacientes bipolares tipo I não respondedores, com a associação de lítio ou aripirazol 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 lítio ou quetiapina e aripirazol, 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 (WILLIAMS, 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 significativamente (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; PONTEFRACCT, 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 clínica 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. 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 significativa 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 BIBLIOGRÁFICAS¹

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.; MINKWITZ, 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.; PONTEFRAC, 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.; JOHNSON, 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 Review.** 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.

WILLIAMS, 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.

YOUNGSTON, 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.