



# QUETIAPINA: APOIO À ADOÇÃO E PROPOSTA DE PROTOCOLO PARA UM NOVO ANTIPSICÓTICO ATÍPICO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS).

*Quetiapine: Support for the Adoption of a New Atypical Antipsychotic and Suggestions for the Official Guidelines at Brazilian Public Health Services.*

**Leopoldo Hugo Frota**

Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal – UFRJ  
Co-Head - Institute of Psychiatry WHO Collaborating Centre  
[leopoldo.frota@uol.com.br](mailto:leopoldo.frota@uol.com.br)

**Marco Antônio Alves Brasil**

Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal - UFRJ  
Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria

**João Romildo Bueno**

Vice-Diretor do Instituto de Psiquiatria – IPUB/UFRJ  
Head - Institute of Psychiatry WHO Collaborating Centre

**João Ferreira da Silva Filho**

Diretor do Instituto de Psiquiatria – IPUB/UFRJ

## **Unitermos**

Antipsicóticos Atípicos, Esquizofrenia, Mental Health, Protocolos, Quetiapina.

## **Uniterms**

Atypical Antipsychotics, Guidelines, Mental Health, Quetiapine, Schizophrenia.

## **Resumo**

Em consulta técnica do Ministério da Saúde, o Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro juntamente com seu Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde (OMS) em Saúde Mental, emite parecer favorável à inclusão da quetiapina na Lista de Medicamentos Excepcionais e propõe diretrizes preliminares para sua adoção pelo Sistema Único de Saúde, em complemento à clozapina e dois atípicos de segunda geração (risperidona e olanzapina), já adotados. A revelância e oportunidade da iniciativa são ressaltadas e examinadas à luz da política de medicamentos da OMS. A escassez de ensaios comparativos locais, com grandes amostras e maior duração, bem como de análises farmacoeconômicas incluindo medidas da qualidade de vida e funcionamento social, que autorizem a priorização de um ou outro dos novos antipsicóticos, é destacada. Pelo perfil em eficácia e segurança já demonstrado pelos atípicos de segunda geração com relação à clozapina, sugere-se manter a exigência de refratariedade apenas para a prescrição desta última, permitindo acesso aos novos atípicos por parte de pacientes jovens em primeiro episódio de esquizofrenia ou com antecedentes de intolerância aos típicos. Pelos altos custos envolvidos, recomenda-se se necessário, limites de quotas por região. Adicionalmente enfatiza-se: 1) a inexistência de preparados de ação prolongada (*depot*) com os novos medicamentos; 2) a necessidade de garantir uso mais racional dos medicamentos tradicionais alcançando melhor tolerabilidade extrapiramidal e minimizando sintomas negativos e cognitivos iatrogênicos e 3) avanços na reforma assistencial com maior oferta de serviços em suporte familiar e reabilitação psicossocial. Na ausência de evidências seguras da superioridade de um dos novos atípicos sobre os demais em termos de eficácia, propõe-se preferência pelo perfil de tolerabilidade do atípico (extrapiramidal, neuroendócrina, ponderal, cardiovascular, metabólica, hepática, renal, tireoidiana) em função das condições médicas individuais pré-existent.

Possíveis vantagens da quetiapina em relação aos congêneres pelo seu baixo perfil de efeitos extrapiramidais, neuroendócrinos, ponderais, anticolinérgicos e epileptogênicos, são destacadas, bem como possíveis desvantagens quanto a sedação e hipotensão iniciais intensas e eventual disfunção tireoidiana (redução de *T4* livre e aumento no *TSH*) benigna e em geral, reversível.

## **Summary**

*As response to an official technical consultation from the national Health Department, the Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), Brazil, and its World Health Organization (WHO) Collaborating Centre in Mental Health, claims favourable to the inclusion of quetiapine fumarate in the local Exceptional Drugs List in addition to former inclusion of clozapine and two other atypical antipsychotics (risperidone and olanzapine). Suggestions for preliminary prescription guidelines at the national Health System services are*

*made. The medical and social importance of the governmental initiative are saliented and examined under the light of WHO drugs policy statements. The scarcity of local long-term controlled comparative trials with larger samples, as well as pharmacoeconomic analysis and outcomes data on quality of life and social functioning that would authorize preference by one or some over the others of the new agents, is strengthened. On the basis of the therapeutic efficacy and security profile already demonstrated, it is suggested to hold the prerequisite of refractoriness only for clozapine prescription, giving access to the new medicines for the young patients with first episodes of schizophrenia or for the older ones with a history of intolerance to the typical agents. The superior costs of the new medicines however, would justify if necessary, regional allotment. Additional reasons against the generalized adoption of the new drugs are: 1) the inexistence of depot preparations with the new atypical antipsychotics; 2) the need for more rational use of the cheaper traditional agents so reaching better extrapyramidal tolerability and minimal iatrogenic (negative and cognitive) symptoms, and 3) the need for continuing advances in the institutional reform process with the offering of more family orientation/support and psico-social rehabilitation services. In the absence of a differential therapeutic superiority clearly already demonstrated by one of the new atypical antipsychotics over the others, the choice would rely on safety profile of each drug (extrapyramidal, neuroendocrine, weight gain, metabolic, cardiovascular, hepatic, renal, thyroidal) considering individual preexisting medical conditions or special risks. Possible quetiapine advantages by virtue of its superior extrapyramidal and neuroendocrine safety profiles as well as its virtual absence of muscarinic affinity and epileptogenic activity are considered. Disadvantages in terms of initial sedative and hypotensive effects and thyroid dysfunction risk (decrease of T4 and increase of TSH levels), although usually benign and reversible along the treatment, are also stressed.*

### ***Histórico:***

Em pareceres anteriores do Instituto de Psiquiatria (IPUB/UFRJ) (13, 14, 15) foi ressaltada a relevância das recentes ações da Secretaria de Assistência à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde (MS) que através das portarias 286/00 e 347/00, já garantem o acesso, apesar dos altos custos diretos, dos pacientes com esquizofrenia refratária do Sistema Único de Saúde (SUS) à clozapina e a pelo menos dois antipsicóticos atípicos de segunda geração (risperidona, olanzapina).

Por tratarem-se os atípicos, de medicamentos com definidas vantagens em termos de tolerabilidade extrapiramidal, gozando assim de maior aceitabilidade social, desde a sua introdução no país tem se registrado crescente pressão para sua padronização pela rede pública, por parte de profissionais e usuários dos serviços de saúde.

Nos pareceres mencionados para olanzapina e risperidona sugerimos, em razão do maior custo, que se recorresse à fixação de quotas por região ao invés de limitar o uso dos antipsicóticos atípicos de segunda geração a casos de esquizofrenia refratária, visto que nesta indicação, ao contrário da clozapina, ainda não tiveram superioridade demonstrada frente aos típicos, e muito menos, equivalência à ela.

Vimos como pertinente no entanto, a proposta para a constituição de comitês revisores locais formados por especialistas credenciados, que não só forneceria

autorização para a admissão aos protocolos de candidatos que satisfizessem os critérios clínicos e sociais definidos nas portarias, como também para prosseguimento do tratamento na dependência de regularidade nas consultas e da obtenção de resultados terapêuticos mínimos, aferidos por meio de instrumento clínico internacionalmente consagrado, já traduzido e validado no país (*BPRS -Brief Psychiatric Rating Scale*), com vistas ao uso mais eficaz, com um mínimo de desperdícios, destes dispendiosos novos recursos terapêuticos.

Nestes pareceres também ressaltamos:

- a inexistência de preparados de ação prolongada (*depot*) com antipsicóticos atípicos, recurso ainda insubstituível com os convencionais para lidar com baixa adesão ao tratamento, habitual em esquizofrênicos;

- a conveniência de promoção do uso mais racional dos antipsicóticos típicos, especialmente os de alta potência, minimizando assim não só o risco da socialmente incapacitante Discinesia Tardia, como também sintomas negativos e cognitivos iatrogênicos secundários observados com os medicamentos convencionais;

- e, finalmente, a necessidade de avanço nas reformas institucionais para maior disponibilização de recursos materiais e humanos que permitam abordagens terapêuticas amplas e integradas desta enfermidade, incluindo suporte familiar e técnicas de reabilitação psico-social, para otimização de resultados com os novos medicamentos.

Na ocasião, não só apoiamos integralmente as portarias, com as ressalvas técnicas já mencionadas, como adicionalmente havíamos sugerido a inclusão na relação de medicamentos excepcionais do MS, em futuro próximo, dos demais atípicos licenciados no país pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (*ANVISA*), a saber: amissulprida, quetiapina e, mais recentemente, a ziprasidona.

Foi portanto, com renovada satisfação que o corpo clínico e acadêmico do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (*IPUB/UFRJ*), que abriga Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde (*OMS*) em Saúde Mental, e que no último ano já contribuiu com sugestões para estas importantes decisões, recebe agora, em expediente recente do MS de março do corrente ano, a solicitação para novo parecer, desta feita sobre a conveniência da inclusão do fumarato de quetiapina entre os medicamentos excepcionais, conforme fôra por nós sugerida, além de distinguir a instituição com a solicitação de uma minuta de protocolo contendo normatização técnica mínima para sua prescrição no âmbito do SUS.

Ressalte-se assim, uma vez mais, o espírito democrático e a presteza com que o MS, através da SAS, têm procurado responder às renovadas demandas de usuários, familiares e profissionais dos Serviços de Saúde Mental o que certamente coloca o país na vanguarda mundial do acesso público aos novos antipsicóticos.

Embora desejando ver as decisões dos planejadores fundamentado-se, cada vez mais, nos conhecimentos científicos que cabe a ela fornecer, a comunidade acadêmica e científico-tecnológica nutre a certeza de que não poderá nunca satisfazer sozinha -por mais sólido e minucioso que seja o respaldo técnico que tenha a oferecer- a natureza política desta instância de decisões. Esta, só será plenamente atendida através de uma exaustiva, democrática e permanentemente atualizada, negociação entre as partes envolvidas, a ser promovida e coordenada pela autoridade governamental, assim fornecendo legitimidade para o êxito na implantação destas decisões renovadamente acordadas.

## ***Introdução:***

A *OMS*, que periodicamente revê e edita sua Lista de Medicamentos Essenciais, assume posição justificadamente conservadora quando se trata da inclusão de novos fármacos, licenciados muitas vezes sem suficiente experiência clínica de longo prazo e/ou demonstração de vantagens relevantes em relação aos existentes. Isto assume importância ainda maior quando se consideram as diferenças étnicas, epidemiológicas e sócio-culturais das sub-populações das diferentes regiões do globo. A padronização de novos medicamentos precisa apoiar-se necessariamente em claras e insofismáveis demonstrações locais de superioridade, não só em eficácia e segurança clínica, como também maior aceitabilidade social, fatores todos estes que venham justificar em conjunto, custos diretos maiores, invariavelmente presentes.

A constante pressão mercadológica da indústria tende a ser rápida e acriticamente absorvida por usuários e profissionais dos serviços de Saúde, atingidos e seduzidos pela intensiva divulgação leiga na imprensa e meios de comunicação de massa que costuma anteceder ou acompanhar o lançamento dos novos produtos. Sem acesso regular a programas profissionais efetivos de atualização e educação continuada e habitualmente operando em condições de escassez de recursos e dificuldades técnicas, os profissionais tornam-se alvos fáceis para a propaganda, sem acesso a julgamentos científicos verdadeiramente independentes. Estes, rigorosamente, só serão fornecidos com a replicação local dos ensaios duplo-cegos, randomizados e controlados de fase II e III, de pré-licenciamento, habitualmente com curta-duração mas também, e sobretudo, de ensaios abertos comparativos de longo prazo fase IV ou pós-licenciamento, e de análises farmacoeconômicas e farmacoepidemiológicas, que incluam medidas da qualidade de vida e do funcionamento social alcançado pelos pacientes (32, 40) com amostras representativas expressivas da população local e sob a responsabilidade de centros de excelência em pesquisa clínica e epidemiológica.

Com a proliferação dos lançamentos, há uma premente necessidade de fomentar a pesquisa clínica com os novos fármacos no país, tanto a de curto quanto a de longo prazo, que permita à *ANVISA* melhor consubstanciar seu licenciamento local, assim como forneça melhores critérios para as decisões dos planejadores da Saúde, no que diz respeito a sua adoção, padronização e emprego racional na rede pública. Na Área da Saúde Mental, isto se torna patente quando se considera por exemplo, a multiplicidade de opções colocadas hoje pela indústria à disposição do especialista, em novos antidepressivos e antipsicóticos, sem deixar de mencionar os inéditos recursos terapêuticos para transtornos do humor e ansiedade, doença de *Alzheimer*, alcoolismo e abuso de outras substâncias, tabagismo, fobia social, déficit de atenção e transtornos alimentares. Para tal esforço de pesquisa, torna-se necessário promover a coordenação dos interessados, com a participação de representantes da indústria que certamente, terá interesse em contribuir no seu custeio, juntamente com o governo e organismos financiadores internacionais, utilizando protocolos experimentais comparativos de médio e longo prazo, com formação de uma infra-estrutura nacional para acompanhamento sistemático dos resultados no emprego dos novos medicamentos, não só em eficácia e segurança clínica, como na qualidade de vida e funcionamento social, bem como análises farmacoeconômicas e a criação de um sistema nacional de registro para notificação compulsória de efeitos adversos graves e intercorrências toxicológicas, com credenciamento e suporte aos centros especializados já existentes no país.

Entretanto, a constatação desta preemência parece ir em direção contrária ao que atualmente se observa no país, com burocracia e dificuldades crescentes na aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisas (CONEP) de protocolos de pesquisa clínica multicêntrica com novos fármacos, o que certamente tem desestimulado a indústria farmacêutica a ampliar investimentos no Brasil, redirecionando-os para outros países da América Latina como México, Chile ou mesmo Costa Rica, que embora com população e expressão mercadológica menores, há muito já contam com investimentos superiores aos nossos. Esta situação, a ser perpetuada, condenará o país a manter-se um passivo consumidor de licenças e tecnologias farmacêuticas sem a adequada confirmação local de suas conveniências sanitária, econômica e/ou social, e que possam finalmente, melhor consubstanciar sua eventual adoção e padronização na rede pública nacional.

A respeito da necessidade de comprovação prévia de superioridade terapêutica ou vantagens estratégicas na padronização dos novos fármacos, apenas como exemplo, a OMS em sua 11ª e última edição da Lista de Medicamentos Essenciais revisada em dezembro de 1999, ainda não incluiu nenhum atípico. Embora deva reconhecer-se que os atípicos são de introdução muito recente, simultânea ou mesmo posterior a elaboração do documento, a Lista em vigor só relaciona como medicamentos antipsicóticos essenciais, em nível global:

- 1) **clorpromazina** (cloridrato oral: comp 100 mg, cloridrato suspensão 25 mg/5ml; cloridrato para uso parenteral: amp de 2 ml com 25 mg);
- 2) **haloperidol** (oral: comps de 2 e 5 mg, e parenteral de curta ação: amp de 1 ml c/ 5 mg), e
- 3) **flufenazina depot** (decanoato ou enantato - amp 1 ml com 25 mg) (60).

É importante ressaltar que esta listagem deve ser tomada, segundo a própria OMS, tão somente como relação mínima de medicamentos, universalmente obrigatória, e aplicável a todos os países-membros, inclusive os mais carentes. A OMS tem o cuidado de estimular as nações filiadas não somente a fazer as adaptações que se façam regionalmente convenientes (por razões como disponibilidade, garantia de fornecimento, custos ou preferência por profissionais e usuários dos serviços), respeitada a equivalência clínico-farmacêutica com os medicamentos-índices, como também a ampliar a Lista sempre que possível e justificado. Tais adaptações e ampliações deverão no entanto, sempre representar um consenso democraticamente alcançado por todas as partes envolvidas como: representantes de usuários e seus familiares, associações de profissionais da Saúde, instituições acadêmicas e órgãos científicos, representantes das agências e organismos custeadores, assim como representantes dos fabricantes e fornecedores da indústria farmacêutica local.

É importante lembrar que a OMS reconhece como complementos indispensáveis aos esforços nacionais em padronização e racionalização, não só as revisões e atualizações já mencionadas, como a previsão de mecanismos que garantam acesso, quando tecnicamente cabível, ainda que sujeito a autorização superior prévia, a medicamentos não-padronizados ou considerados excepcionais em função de indicação, perfil de segurança ou custo.

### ***Os Antipsicóticos Atípicos:***

No que tange ao respaldo técnico-científico da utilidade dos antipsicóticos atípicos, cuja introdução já é considerada um marco recente na história da terapêutica das psicoses (13), revisões sistemáticas metanalíticas, metodologicamente exigentes e periodicamente atualizadas, como as registradas no banco de dados da *Cochrane Collaboration* (09) considerando apenas os ensaios

duplo-cegos randomizados, estabeleceram como sólida a superioridade da clozapina frente aos antipsicóticos típicos ou convencionais na atenuação global dos sintomas esquizofrênicos, com melhoras clínicas significativas nos pacientes crônicos, assim como na prevenção de recaídas, além de risco diferencial, ineditamente baixo, de efeitos adversos motores extrapiramidais, imediatos e tardios por parte desta substância (61). Como se sabe, o uso da clozapina traz porém, risco importante de agranulocitose especialmente em crianças e adolescentes, mulheres na meia-idade e pacientes idosos em geral e/ou fisicamente debilitados, que para seu controle, exige rigoroso e duradouro acompanhamento clínico-laboratorial com realização regular de hemogramas e suspensão imediata do tratamento, quando indicado.

A clozapina além deste, possui outros efeitos adversos importantes, tais como:

- anormalidades eletroencefalográficas e convulsões nos pacientes predispostos e/ou em uso das faixas de doses maiores;
- sedação e hipotensão postural importantes especialmente nos idosos ou debilitados, além de
- efeitos anticolinérgicos periféricos (constipação, retenção urinária, hipertensão intra-ocular) especialmente problematizantes nos idosos, além de, já ter sido vinculada à ocorrência de *Delirium*, provavelmente por ação anticolinérgica central.

O inédito e revolucionário perfil terapêutico demonstrado pela clozapina, ao lado de suas importantes limitações em segurança, ajudaram a estimular na década de 90, a busca por novos antipsicóticos que, alcançando o mesmo potencial terapêutico e a boa tolerabilidade extra-piramidal, não apresentassem o mesmo risco dos graves problemas hematológicos com ela registrado. A busca deflagrada por um sucessor (“*clozapine’s son*”), forneceu uma numerosa série de novos fármacos, alguns ainda em desenvolvimento (amissulprida, aripiprazol, belaperidona, blonanserina, *CI-1007*, *DU-127090*, flibanserina, iloperidona, nafadotrida, *NGD 94-1*, ocaperidona, olanzapina, *Org-5222*, perospirona, quetiapina, remoxiprida, risperidona, sertindol, sonepiprazol, tefludazina, ziprasidona, zotepina e muitos outros). Entre os atípicos de segunda geração licenciados na maior parte do mundo desenvolvido, inclusive no Brasil, figuram por ordem de introdução: amissulprida, risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona. Alguns atípicos, já comercialmente introduzidos em nível mundial não foram licenciados no Brasil, como a zotepina. Outros tem sido retirados ou descontinuados em função de efeitos adversos como a remoxiprida (anemia aplástica) e o sertindol (prolongamento do intervalo *QTc* do eletrocardiograma com registro de arritmias e morte súbita).

A amissulprida, benzamida modificada de recente desenvolvimento na Europa, ganhou *status* de atípico ao demonstrar, em doses baixas (50 a 150 mg/dia), ação sobre sintomas negativos e afetivos secundários de esquizofrenicos crônicos, além de baixo risco de efeitos motores extrapiramidais nos ensaios clínicos, confirmado por achados de seletividade límbica, ausência da *up-regulation* estriatal e propriedades de agonismo dopaminérgico nos experimentos com animais *in vivo* e *in vitro*. Ao contrário de outra benzamida, a remoxiprida, a amissulprida não esteve relacionada à ocorrência de anemia aplástica ou outras discrasias sanguíneas. Embora em uso clínico corrente como antipsicótico em grande parte da Europa e no Brasil, a amissulprida ainda não foi licenciada para os EEUU. Sua classificação plena como “atípico” permanece questionável pela constatação de bloqueio dopaminérgico clássico nas faixas de doses maiores (acima de 200 mg/dia), com registro de efeitos extrapiramidais e elevações duradouras da prolactina. Entretanto, ainda recentemente em outubro passado, ensaios clínicos duplo-cegos randomizados foram reunidos em revisão sistemática metanalítica conduzida por autores alemães da Universidade de Munique, que confirmam padrão atípico na clínica (29). Do grupo químico das benzamidas, apenas a sulpirida –considerado um neuroléptico precursor dos atípicos do mesmo modo que

tioridazina, clotiapina e loxapina- conta com revisão sistemática da *Cochrane*, que aliás, ainda não pode reunir evidências de ação sobre sintomas negativos esquizofrênicos (46).

Um perfil de bloqueio dopaminérgico clássico nas doses maiores, também pesa contra a risperidona (acima de 8-10 mg/dia) e segundo a metanálise comparativa em andamento na *Cochrane*, até mesmo a superioridade sobre outros antipsicóticos típicos, ainda carece, rigorosamente, de definitiva comprovação (27).

Pelas diferenças em perfil clínico-terapêutico, poderíamos classificar estes compostos por ordem decrescente de atipicidade (atipicidade aqui definida como eficácia sobre sintomas negativos esquizofrênicos, baixo risco para extrapiramidalismo e ausência de elevação duradoura da prolactina) em pelo menos, três níveis:

**nível I: clozapina,**

**nível II: olanzapina, quetiapina, ziprasidona e**

**nível III: risperidona, amissulprida.**

Das cinco substâncias já licenciadas no Brasil, a risperidona e a olanzapina, como destacamos, já compõem oficialmente a relação de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde (Anexos I e II da Portaria/SAS nº 347 de 21 de setembro de 2000), além da clozapina (Anexo I da Portaria/SAS nº 286 de 15 de agosto de 2000).

Voltando a questão do papel que estes novos medicamentos já reivindicam no atual cenário terapêutico, tem se constatado nos protocolos e algoritmos consensuais atuais, como os formulados pela Associação Psiquiátrica Americana (02), o adotado pelo estado norte-americano do Texas (54), o protocolo canadense para esquizofrenia (07), as diretrizes para o tratamento da esquizofrenia formuladas pelos especialistas reunidos no projeto “*The Expert Consensus Guideline Series*”, em 1999 (34), e finalmente, os protocolos do Maudsley de Londres, revisão de 2001 (53), uma tendência geral, a reservar a clozapina, em função dos problemas de tolerabilidade, para os casos refratários, preconizando mais amplo emprego dos atípicos de segunda geração como primeira escolha, com prioridade sobre os antipsicóticos típicos (ou neurolépticos), respeitando a exceção dos pacientes estabilizados, com boa resposta sintomatológica e boa tolerabilidade ao tratamento convencional (12).

Os principais atípicos de segunda geração (a exceção da amissulprida) tem sido submetidos a revisões sistemáticas periodicamente atualizadas, sob os auspícios da *Cochrane Collaboration* atendendo a rigorosas exigências metodológicas que, até o momento, ainda não lograram reunir evidência suficiente de equivalência terapêutica na esquizofrenia (grau de eficácia global e sobre a sintomatologia negativa, cognitiva e afetiva e formas refratárias), em relação à clozapina. Embora seja tentador antecipá-lo, pelo baixo perfil de efeitos piramidais destes novos medicamentos, estas metanálises também ainda não puderam assegurar o mesmo baixo grau de risco de Discinesia Tardia da dibenzodiazepina mencionada, dada a escassez de estudos longitudinais com grandes amostras (05,11,17,27,47,57, 58).

De qualquer modo, estudos com seres humanos e com animais através de técnicas de neuroimagem e exames histológicos, já mostraram que doses repetidas dos atípicos de segunda geração, em graus variáveis, induzem uma menor proliferação (*up-regulation*) dos receptores dopaminérgicos no *striatum* comparados aos antipsicóticos típicos, fato este implicado na gênese da Discinesia Tardia.

Além disso, considerando pelo menos os atípicos do nível II, sua tolerabilidade extrapiramidal e neuroendócrina, de curto e médio prazo, pode ser considerada próxima ou quase equivalente a da clozapina, tomando por base os medicamentos tradicionais. Melhor tolerabilidade se refere aqui não somente a menor risco de efeitos adversos motores agudos (distonias, acatisia) como também à ausência de elevação significativa e duradoura da



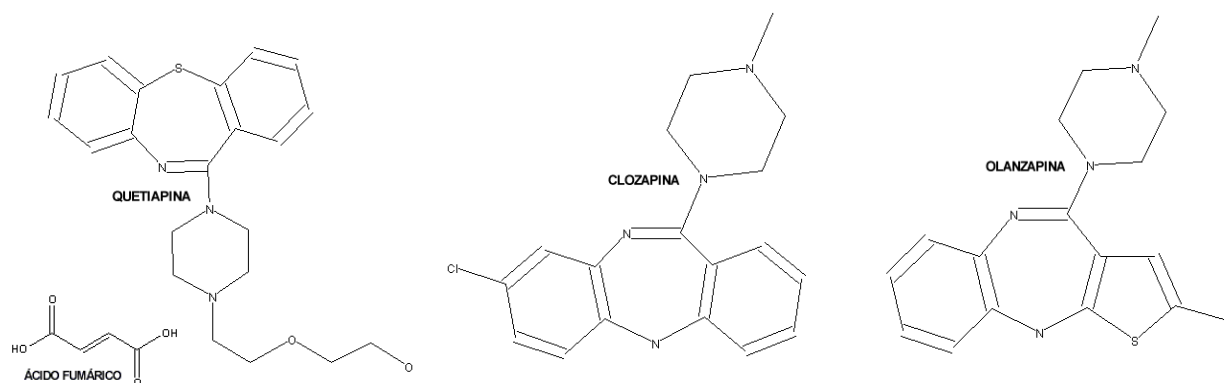
prolactina no plasma, por inexistência do bloqueio dopaminérgico túbero-infundibular observado com os antipsicóticos convencionais, e que leva no curto prazo, à impotência *coeundi* e ginecomastia nos homens e amenorréia e galactorréia nas mulheres. A longo prazo, levaria respectivamente, à atrofia testicular e osteoporose (20,21, 26) com possível aumento no risco de neoplasias mamárias (36, 44).

A segurança hematológica dos novos atípicos, mostrou-se porém, muito superior a da clozapina, o que permite dispensar a realização regular de hemogramas durante seu emprêgo.

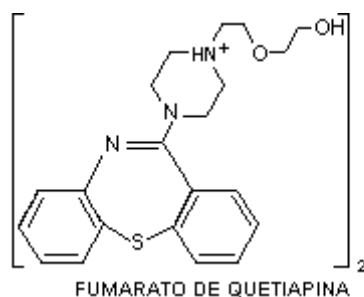
Pelas semelhanças na estrutura e grau de atipicidade e considerando a antiguidade das duas substâncias, a quetiapina pode ser considerada uma alternativa terapêutica direta à olanzapina.

## A Quetiapina

A Quetiapina ou *Etanol, 2-(2-(4-dibenzo(b,f)(1,4)tiazepin-11-il-1-piperazinil)etoxi)-, (E)-2-butenodioato (2:1)(sal)* ou *2-(2-(4-Dibenzo(b,f)(1,4)tiazepina-11-il-1-piperazinil)etoxi)etanol*, ou ainda composto ICI 204,636, CAS RN Number 111974-72-2, é uma substância do grupo das dibenzotiazepinas, com parentesco estrutural com as dibenzodiazepinas (clozapina, fluperlapina, perlapina) e as tienobenzodiazepinas (olanzapina, flumazepina). Como estas, apresenta propriedades de antipsicótico atípico, com baixo perfil de efeitos adversos motores extrapiramidais e neuroendócrinos e com ação terapêutica sobre os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.



A Quetiapina é apresentada sob a forma fumarato (sal do ácido fumárico) formando uma molécula dímica em que unem-se numa mesma estrutura, dois monômeros do fumarato, assim configurando sua fórmula molecular  $C_{42}H_{50}N_6O_4S_2$  (clozapina:  $C_{18}H_{19}ClN_4$ ; olanzapina:  $C_{17}H_{20}N_4S$ ) conforme encontra-se abaixo representada:



O ácido fumárico é conhecido aditivo de produtos nutricionais e alimentos industrializados, utilizado para melhorar a palatabilidade e operar como sistema tampão extra, impedindo oscilações do pH gástrico. Ele tem ocorrência natural no organismo humano, sendo formado numa das etapas do ciclo de *Krebs*.

A síntese da quetiapina foi obtida nos laboratórios da *ICI Pharmaceuticals* no início da década de 90, com o preparado farmacêutico sendo desenvolvido pela *Astra-Zeneca*. Até o licenciamento da ziprasidona em julho de 2000, era último atípico licenciado nos *EEUU* pela agência norte-americana *FDA (Food and Drug Administration)* (requerimento em 1996, concessão em 1998) que se seguiu à olanzapina, licenciada em 1996.

Numerosos ensaios pré-clínicos utilizando modelos animais para esquizofrenia (dopaminérgicos e não-dopaminérgicos) confirmaram seu perfil de antipsicótico atípico com potencial utilidade tanto em sintomas positivos quanto negativos com baixa propensão a efeitos adversos extrapiramidais. Estudos em seres humanos revelaram somente elevações de pequena monta e transitórias nas concentrações plasmáticas de prolactina (43).

Embora a necessidade de ensaios clínicos maiores e mais prolongados tenha sido ressaltada nas revisões sistemáticas iniciais sobre a eficácia e segurança dos atípicos de segunda geração (48) a quetiapina comprovou equivalência terapêutica com o haloperidol na atenuação de sintomas positivos e risco de extrapiramidalismo similar ao do placebo (05,47).

### ***Farmacodinâmica:***

Como os demais atípicos, tem estrutura química e propriedades farmacológicas pouco usuais entre neurolépticos, das quais se destacam alta afinidade pelos receptores serotoninérgicos subtipo  $5Ht_{1A}$  e a mais alta razão de antagonismo  $5Ht_{2A}/D_2$  entre os novos atípicos, aproximando-se da clozapina. Assim como a clozapina, é substância com ação em múltiplos receptores entre os quais figuram além dos já mencionados, os serotoninérgicos subtipo  $5Ht_6$ , dopaminérgicos subtipo  $D_1$ , histaminérgicos  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $\alpha_1$  (maior) e  $\alpha_2$ -adrenérgicos (menor), além de receptores sigma mas, com afinidade desprezível, diferentemente da clozapina, pelos receptores colinérgicos muscarínicos e dopaminérgicos do subtipo  $D_4$  (43). Também não demonstra afinidade pelos receptores benzodiazepínicos (24). A ação sobre os receptores  $5Ht_{1A}$  confere-lhe potencial terapêutico nos sintomas afetivos secundários da esquizofrenia e, assim como já ocorreu com outros atípicos, suas indicações tem sido ampliadas com um possível aproveitamento como estabilizador do humor de segunda ou terceira linha.

Em estudos *in vitro*, a afinidade demonstrada por todos estes receptores, inclusive  $D_2$ , expressa em termos de constantes de dissociação, costuma ser mais baixa que a dos demais antipsicóticos típicos e atípicos. Uma dose única ocupa 42% dos receptores  $D_2$  (os antipsicóticos típicos de alta potência chegam a promover ocupações de 70 a 80% ou mais) e 72% dos receptores  $5Ht_2$ , de acordo com estudos *in vivo* com tomografias por emissão de pósitrons (*PET*). Esta ocupação tende a manter-se por 8 a 12 h a despeito da queda acentuada das concentrações plasmáticas já a partir das 5 horas (43).

Mas como já foi demonstrado para a clozapina e pelo menos alguns outros atípicos, a ligação aos receptores dopaminérgicos se mostra transitória e facilmente deslocável (25), propriedade que já foi usada para explicar recaídas da psicose ou aparecimento de possíveis sintomas de abstinência (55) após a interrupção abrupta de alguns atípicos, tornando esta uma prática não recomendável. No caso da quetiapina, uma ampla revisão não teria

confirmado estes riscos, seja com a interrupção abrupta de outros antipsicóticos para introdução da quetiapina, seja por sua suspensão (56).

Teve a seletividade límbica comprovada em estudos com animais, ao inibir preferencialmente a despolarização de neurônios  $A_{10}$  da via dopaminérgica meso-límbica, relacionada à melhoras na sintomatologia psicótica, com bloqueio desprezível dos neurônios  $A_9$  presentes na via nigro-estriatal, cuja inibição relaciona-se a efeitos adversos motores extra-piramidais (18,19).

### ***Farmacocinética:***

É bem absorvida por via oral, sofrendo pequeno efeito facilitador pela presença de alimentos (aumentam as concentrações em até 25%) e alcançando picos plasmáticos em 1,5 a 2 h. Concentrações estáveis são atingidas em 48 horas com tomadas repetidas. Tem uma meia-vida de cerca de 6 a 7 h o que tornaria recomendável seu emprego em 2 a 3 tomadas ao dia, embora não haja confirmação de diferenças na eficácia entre os dois regimes, e nem mesmo da inconveniência de doses únicas diárias noturnas, nos pacientes já estabilizados, em fase de manutenção (04). Por seus efeitos sedativos e pela hipotensão postural, mais observados no início do tratamento, recomenda-se iniciar com doses pequenas (25 a 50 mg no 1º dia) progressivamente crescentes (50 a 100 mg por dia nos dias subsequentes) até alcançar a faixa considerada terapêutica (300 a 600 mg/dia) a partir do 4º dia, com a dose máxima situando-se em 750-800 mg/dia. Para maior segurança, pelos efeitos sedativos e hipotensão, pode ser útil reservar, inicialmente, doses maiores para o período noturno e afastadas da última refeição.

A quetiapina une-se às proteínas plasmáticas numa proporção de 83% (10) o que lhe confere potencial relativamente pequeno para interações medicamentosas via competição por estas ligações.

Sofre intenso metabolismo hepático com a formação de cerca de 20 metabolitos inativos por ação das isoenzimas 3A3/4, e em menor grau 2D6, do citocromo P450, das quais revela-se inibidor fraco com doses muito superiores às terapêuticas. Os derivados mais importantes são o sulfóxido e o ácido correspondente, formados por oxidação (59).

Apenas 1 a 5% da dose ingerida é excretada pela urina em forma não-modificada, o que torna ineficazes, os métodos de diálise em superdosagens.

O *clearance* renal encontra-se reduzido em até 40% nos idosos em comparação com os pacientes jovens. A insuficiência hepática (30%) e renal (25%) também afetam a excreção em comparação com os indivíduos saudáveis da mesma faixa etária.

### ***Efeitos Adversos:***

Diferentemente da clozapina não carrega risco importante de granulocitopenia mas pode ocorrer, como observado com outros antipsicóticos, reduções leves e reversíveis dos leucócitos nas primeiras semanas de tratamento. Nenhum caso de agranulocitose havia sido registrado nos milhares de pacientes tratados até recentemente mas, em outubro passado foram reunidos 3 casos de discrasia: dois com leucopenia e um com agranulocitose sintomática (42).

Mostra tendência bem menor ao ganho de peso e a anormalidades eletroencefalográficas com desencadeamento de convulsões quando comparada aos demais antipsicóticos, inclusive os atípicos clozapina e olanzapina, embora não tanto, pelo menos em ganho de peso, à risperidona, ziprasidona, molindona e sertindol.

Por não ter ação sobre receptores muscarínicos ( $M_1$ ) seria desprovida de efeitos anticolinérgicos centrais ou periféricos, o que lhe concede importantes vantagens para uso em pacientes idosos, tanto sobre a olanzapina como sobre a clozapina, embora menos com relação à risperidona e ziprasidona, embora superando a primeira em tolerabilidade extrapiramidal, importante nos pacientes senis com sinais incipientes de Parkinsonismo. Não obstante esta virtual ausência de afinidade muscarínica, constipação, taquicardia e boca seca foram registrados com relativa frequência nos ensaios clínicos iniciais, sugerindo a participação dos bloqueios histaminérgicos e alfa-adrenérgicos.

Outros efeitos adversos podem lembrar os da clozapina, como a sialorréia, determinada por bloqueio  $\alpha_2$ -adrenérgico central, que, em casos mais intensos, pode exigir o emprego de clonidina, substância com ações mistas de agonismo/antagonismo  $\alpha$ -adrenérgico periférico (agonismo central  $\alpha_2$ -adrenérgico, nos neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus*) para sua correção. A ação alfa-adrenérgica também foi responsabilizada pela ocorrência de priapismo em caso de superdosagem (38).

No geral, observa-se o rápido desenvolvimento de tolerância aos efeitos sedativos e hipotensores, determinados por bloqueio histaminérgico  $H_1$  e  $\alpha$ -adrenérgico. Pelo bom perfil de efeitos extrapiramidais, os atípicos tem sido preconizados como antipsicóticos de escolha para controle dos sintomas psicóticos iatrogênicos intercorrentes ao tratamento da Doença de *Parkinson*, e a quetiapina não é exceção. Convém lembrar porém, que pelo menos nos casos da clozapina, quetiapina e olanzapina, cujos efeitos hipotensores costumam ser mais acentuados, há que se excluir pacientes parkinsonianos com sintomas de falência dopaminérgica periférica (Síndrome de *Shy-Drager*) pelo risco de hipotensão ortostática grave com ocorrência de síncope. (28).

Nos ensaios clínicos iniciais, os efeitos adversos registrados mais frequentemente foram: sonolência (17,5%); tonteados (10%); constipação (9%); boca seca (7%); hipotensão postural (7%); taquicardia sinusal (7%) (com aumento médio, habitualmente, de 3 a 5 bat/min); aumento transitório das enzimas hepáticas nas duas primeiras semanas (6%) com destaque para as transaminases séricas:

- 1) alanina-aminotransferase (*ALT*), também conhecida como transaminase glutâmico-pirúvica ou *TGP* e
  - 2) aspartato-aminotransferase (*AST*) ou transaminase oxalo-acética-*TGO*, além da
  - 3) gamaglutamil-transferase ou *gamma-GT* ( $\gamma$ -*GT*);
- dispepsia (6%); astenia leve (4%); rinite (3%); dor abdominal (3%).

Foi registrada também elevação dos níveis de triglicérides séricos e colesterol total (aumento de 17 e 11% respectivamente, nas taxas basais) o que continua sendo confirmado com registros recentes na literatura atual (35).

Ganho de peso nas primeiras semanas foi constatado em 23% dos pacientes nos ensaios iniciais mas o ganho variou apenas entre 1.7 a 2.3 kg apenas, contra 0.1 kg no grupo placebo sem aumentos posteriores nos ensaios abertos de maior duração. Este é um padrão por exemplo, bem inferior ao registrado com a clozapina e até mesmo com olanzapina.

Não se registraram elevações nas concentrações de prolactina nos ensaios clínicos com o uso das faixas de doses terapêuticas mas tais elevações foram constatados em doses supra-clínicas em estudos de toxicologia com roedores acompanhando-se de aumento do risco de neoplasias mamárias. Embora não haja evidência suficiente da associação do aumento deste risco em humanos, como cerca de 1/3 destes tumores em humanos são

prolactino-dependentes, de acordo com estudos *in vitro*, torna-se recomendável evitar o uso da quetiapina em mulheres portadoras de neoplasia de mama.

Foram observadas pequenas quedas, dose-dependentes, nos hormônios da tireóide, particularmente  $T_4$  e  $T_4$  livre nas primeiras 2 a 4 semanas, estabilizando-se após, e que se mostraram reversíveis com a interrupção do tratamento. Alterações significativas na concentração de *TSH* ao longo do tempo só ocorreu em 0,4% dos casos mas, pacientes com risco de desenvolverem hipotireoidismo, devem ser clinicamente monitorados.

Apenas ocasionalmente foi constatado prolongamento do intervalo *QTc* no eletrocardiograma sem expressão clínica, como ocorre com a quase totalidade dos antipsicóticos.

Apesar da hipotensão ortostática relativamente freqüente, só muito raramente foram registradas síncope.

Nos ensaios clínicos iniciais, leucopenia assintomática transitória reversível ocorreu em 1,6% dos casos e ocasionalmente verificou-se eosinofilia mas não houve registro de neutropenia ou agranulocitose. Convulsões foram registradas em apenas 0,8% dos pacientes.

Apesar da tolerância extrapiramidal próxima à da clozapina (com uma freqüência de acatisia, acinesia, tremor, rigidez em roda-dentada equivalente a do placebo nos ensaios clínicos), não deixou de ter registro na literatura, aliás como todos os demais antipsicóticos típicos e atípicos inclusive a clozapina, de ocorrência de síndrome neuroléptico maligno (0,1% dos pacientes dos ensaios iniciais) (01,51).

Os efeitos motores extrapiramidais foram tão freqüentes no grupo com quetiapina quanto aquele com placebo e bem inferiores aos observados nos grupos do haloperidol e da clorpromazina.

A quetiapina não possui efeitos teratogênicos, mutagênicos nem clastogênicos mas, estudos de toxicologia animal (ratos, coelhos) com emprêgo de altas doses, revelaram toxicidades embrio-fetal (retardo na ossificação e pequenas anomalias de partes moles, além de baixo peso) e materna (redução do ganho ponderal gravídico e morte). Isto desaconselharia o uso durante a gravidez ou considerar, como se faz com outros antipsicóticos, a relação risco/benefício em casos individuais. Mães em fase de amamentação também não devem receber quetiapina porque desconhece-se as concentrações atingidas pela droga no leite materno humano embora esta secreção já tenha sido comprovada em animais.

Com doses supra-clínicas (100 mg/kg/dia) nos estudos de toxicologia animal, foi relacionada à ocorrência de opacificação do cristalino (cataratas triangulares posteriores), mais freqüentemente que o esperado, em cães embora não em roedores, nem em macacos do gênero *Cynomolgus* com doses duas vezes maiores. Também não houve registro significativo em seres humanos tanto em estudos pré, como nos pós-licenciamento, não havendo necessidade de instituir controle periódico (03,49) com exames por lâmpada de fenda, como chegou a ser inicialmente a sugerido.

Nas superdosagens, parece possuir um perfil diferencial de segurança, sem o registro de óbitos que possam ser, inequivocamente a ela atribuídos, com recentes relatos de recuperação sem seqüelas em casos de ingestão de doses tão grandes quanto 3 gramas (39) ou até de 10 gramas (23). Não possui antídoto específico e a conduta envolve os procedimentos rotineiros protocolares de terapia intensiva, como a garantia de desobstrução das vias aéreas superiores (incluindo evitar o uso de manobras ou medicamentos para provocar vômitos pelo risco de aspiração), oxigenação e ventilação mecânica se necessário,

e promover a aspiração do conteúdo gástrico por meios de sondagem, com reidratação adequada, além de monitorização constante para correção de anormalidades cardiovasculares. Além de hipotensão severa, já foi observado em um dos 7 casos não-fatais registrados, a instalação de bloqueio de primeiro grau.

### ***Interações:***

Substâncias com ação depressora do sistema nervoso central como narco-analgésicos, anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos sedativos e antipsicóticos de baixa potência, devem ser evitadas em associação com a quetiapina pela potencialização das ações sedativas e hipotensoras.

Indutores enzimáticos potentes como a hidantoína, carbamazepina, oxcarbazepina, barbitúricos e rifampicina podem aumentar o *clearance* da quetiapina em até 5 vezes, obrigando a ajuste de doses (62). A tioridazina aumenta em cerca de 60 a 65% por mecanismos não inteiramente elucidados (06, 41). A redução do *clearance* pelos inibidores da isoenzima *CYP 450 3A4* (os antimicóticos cetoconazol, fluconazol, itraconazol, o antibiótico macrolídeo eritromicina e outros) impõe uma equivalente redução nas doses orais de quetiapina (45). Pelo mesmo motivo, a associação com nefazodona, deve ser preterida por outro antidepressivo.

O tabagismo, condição prevalente em esquizofrênicos, costuma induzir a atividade da *CYP 1A2* (pelos hidrocarbonetos poliaromáticos e não pela nicotina) reduzindo as concentrações de olanzapina (04) em até 40% nos pacientes masculinos jovens mas, não as de risperidona ou quetiapina, metabolizadas preferencial e respectivamente por *CYP 2D6* e *CYP 3A3/4*. Os dois últimos atípicos devem portanto, gozar de preferência nestes pacientes tanto por razões de segurança quanto de custo, relevantes quando se considera seu emprego em grande escala.

Já mostrou segurança na associação com lítio, ácido valpróico, risperidona, haloperidol, fluoxetina e venlafaxina (33) mas associações com drogas que costumam aumentar o intervalo *QTc* (intervalo *QT* corrigido) no *ECG*, como o gastrocinético cisaprida e os antipsicóticos pimozida, tioridazina e droperidol e outros, deve ser evitada.

### ***Minuta de Protocolo:***

Tomando por base os protocolos contidos nos Anexos I e II da Portaria/SAS nº 347 de 21 de setembro de 2000, referentes à risperidona e olanzapina, recomendamos abolir para a quetiapina e demais atípicos de segunda geração, as seguintes exigências feitas originalmente no protocolo da clozapina:

- falha prévia com haloperidol ou clorpromazina e tioridazina,
- duração mínima prévia de 4 anos e
- uso prévio da clozapina ou outros atípicos,

permitindo o acesso de pacientes jovens em primeiro surto e pacientes em geral com intolerância aos típicos, aos medicamentos que melhor estejam indicados em seu caso, de acordo com perfil de tolerabilidade já demonstrado (tolerabilidade extrapiramidal, cardíovascular, ponderal, neuroendócrina, eletroencefalográfica, anticolinérgica, tireoidiana e bioquímica: glicemia e lipidemia) ou pela preexistência de hipersensibilidade a outro atípico (preferência para atípico de diferente grupo químico).

Embora falta a quantificação precisa dos riscos relativos de cada substância -que só poderão ser fornecidos por estudos comparativos de longo prazo e grandes amostras- no estágio

atual do conhecimento, as razões para temer a ocorrência de certos efeitos adversos num determinado paciente tem orientado a preferência de um atípico sobre outro (ver *Quadro I*).

Devem ser mantidas, e criteriosamente revisadas em sua aplicação, as demais exigências e critérios de admissão ao protocolo como preenchimento dos critérios da *DSM-IV*, presença de familiar interessado e participativo, autorização para admissão pelo comitê de especialistas, regularidade no comparecimento e melhora mínima (redução de 30% nos escores da *BPRS*) para permanência no protocolo.

Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto a necessidade de uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, submetidas a teste de gravidez antes de iniciar o tratamento.

Embora o tratamento com os atípicos de segunda geração não tragam o mesmo risco de agranulocitose que a clozapina, admitimos que o consentimento informado possa ser útil como um instrumento de educação sanitária (instruções, advertências, cuidados especiais, efeitos adversos, interações medicamentosas conforme foram sumarizados neste documento) servindo também para maior formalização do compromisso por parte do paciente e/ou familiar.

Como contra-indicações formais devem ser relacionadas as mesmas da olanzapina, com a substituição de “hipersensibilidade à olanzapina” por “quetiapina” na redação do primeiro item.

Como relativas podem ser excluídas aquelas relacionadas a efeitos anticolinérgicos periféricos, como “glaucoma de ângulo estreito”, “história de íleo paralítico” e “hiperplasia prostática significativa” bem como epilepsia e convulsões, riscos virtualmente inexistentes com quetiapina.

Devem figurar como contra-indicações relativas no tratamento com esta substância, com necessidade de controle clínico-laboratorial, a presença de hipotireoidismo ou opacificação incipiente do cristalino (catarata), até que se possa dispor de dados definitivos sobre os riscos envolvidos nestes pacientes.

Tanto para a clozapina quanto para a olanzapina e quetiapina, a literatura tem registrado casos de agravamento ou desencadeamento de *Diabetes Mellitus* e hiperlipidemias (colesterol e triglicerídeos), o que sugere examinar sua inclusão adicional entre as contra-indicações relativas dos protocolos de todas estas substâncias. Entre elas, deveria igualmente passar a figurar também para as três, “Doença de *Parkinson* com falência autonômica (Síndrome de *Shy-Drager*)” como destaque especial do item “Doença cardíaca ou cerebrovascular ou condições que predispõem à hipotensão”, dada a preferência por atípicos nos parkinsonianos com seu baixo perfil de efeitos extrapiramidais.

A questão da adoção de “risco de suicídio” e “baixa adesão ao tratamento” como critérios de exclusão, tornou-se controversa após a constatação de significativa redução na tendência ao suicídio (“suicidality”) e aumento da adesão ao tratamento, em esquizofrênicos tratados com a clozapina e com atípicos de segunda geração. Estes últimos através de relato de casos ou observações em ensaios abertos. De qualquer forma, risco de suicídio importante é indicação para institucionalização, especialmente quando requerido o emprego de medicamentos potencialmente letais. Mesmo que até o momento, este não pareça ser o caso da quetiapina, soa conveniente manter estes critérios para todos os atípicos, até que se disponha de maior comprovação da segurança diferencial de cada substância.

**QUADRO I – ORDENS DE PREFERÊNCIA ENTRE OLANZAPINA, QUETIAPINA E RISPERIDONA EM FUNÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS PARTICULARMENTE INDESEJADOS E/OU CONDIÇÕES MÉDICAS PRÉ-EXISTENTES**

**EFEITO TEMIDO OU DOENÇA PRÉ-EXISTENTE = ORDEM DE ESCOLHA**

- Efeitos Adversos Motores** (pacientes com Discinesia Tardia, Parkinsonismo incipiente ou antecedentes de hipersensibilidade extrapiramidal (distonia agudas, acatisia) = **1) Quetiapina<sup>(6)(7)(8)(9)</sup>, 2) Olanzapina; 3) Risperidona.**
- Sedação e Hipotensão** = **1) Risperidona; 2) Olanzapina; 3) Quetiapina.**
- Ganho Ponderal** = **1) Risperidona<sup>(10)</sup> ou Quetiapina; 2) Olanzapina.**
- Hiperprolactinemia** (disfunção erétil ou catamenial, neoplasias mamárias, osteoporose) = **1) Quetiapina<sup>(2)</sup>; 2) Olanzapina; 3) Risperidona.**
- Epilepsia** = **1) Quetiapina<sup>(1)</sup>; 2) Risperidona; 2) Olanzapina.**
- Efeitos anticolinérgicos** (antecedentes de íleo paralítico, idosos, prostáticos, glaucomatosos) = **1) Quetiapina ou Risperidona; 2) Olanzapina.**
- Diabetes Mellitus** (presença de, ou antecedentes familiares) = **1) Risperidona<sup>(3)(4)</sup> ou Quetiapina; 2) Olanzapina.**
- Hipotireoidismo** (mulheres na meia-idade com história familiar ou antecedentes) = **1) Olanzapina ou Risperidona; 2) Quetiapina.**
- Hiperlipidemias** = **1) Risperidona; 2) Quetiapina ou Olanzapina<sup>(5)</sup>.**
- Doença Renal** = **1) Olanzapina<sup>(10)</sup>; 2) Quetiapina; 3) Risperidona.**
- Doença Hepática** = **1) Risperidona<sup>(10)</sup>; 2) Quetiapina 3) Olanzapina.**
- Tabagismo** = **1) Quetiapina ou Risperidona; 2) Olanzapina.**

(1) Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):109-15. (2) Hammer MB, Arana GW. Hyperprolactinemia in antipsychotic-treated patients: guidelines for avoidance and management. *CNS Drugs* 1998;10:209-22. (3) Liebrezeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharm* 2001;11(1):25-32. (4) Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:30-8. (5) Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):369-74. (6) Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 2001 Nov;23(11):1839-54. (7) Reznik I, Benatov R, Sirota P. Long-term efficacy and safety of quetiapine in treatment-refractory schizophrenia: a case report. *Int J Psych Clin Prac* 2000;4:77-80. (8) Stanislav C, Taylor D. Tolerability of Atypical Antipsychotics. *Drug Saf* 2000;22:195-214. (9) Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. *CNS Drugs* 2002;16(1):23-45. (10) Taylor D, McConnell H, McConnell D, Kerwin R. THE SOUTH LONDON & MAUDSLEY NHS TRUST 2001 PRESCRIBING GUIDELINES. 6th ed.. Martin Dunitz. London. 2001.



Devem ser evitadas associações com outros depressores do sistema nervoso central como tranquilizantes, hipno-sedativos, analgésicos potentes, antidepressivos sedativos e antipsicóticos com baixa potência, pelo menos até que se disponha de maior controle dos efeitos sedativos e hipotensores de cada paciente. Uso prévio ou concomitante de indutores enzimáticos (hidantoína, carbamazepina, oxcarbazepina, barbitúricos, rifampicina) costuma requerer aumento das doses de quetiapina, do mesmo modo que o uso de inibidores (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, eritromicina) exigem a redução. Pelo mesmo motivo, a associação com nefazodona deve ser evitada (*ver Quadro II*).

**QUADRO II - OLANZAPINA, QUETIAPINA E RISPERIDONA: ALGUNS INIBIDORES, INDUTORES E SUBSTRATOS DAS ISOENZIMAS DO CITOCROMO P450 PREFERENCIALMENTE ENVOLVIDAS.**

	<b>Inibidores</b>	<b>Indutores</b>	<b>Substratos</b>
<b>CYP 1A2</b> <b>(Olanzapina)</b> (13% do sistema P450; ocorre principalmente no fígado)	Aipo, cetoconazol, cimetidina, <b>ciprofloxacina</b> (p), claritromicina, dieta: glicídeos ↑, proteínas ↓, eritromicina, <b>fluvoxamina</b> (p), isoniazida, <b>moclobemida</b> , <b>paroxetina</b> (f), <b>sertralina</b> (f), <b>fluoxetina</b> (f).	Omeprazol, <b>tabagismo</b> , <b>cafeinismo</b> , alimentos cozidos à carvão, repólho, <b>fenobarbital</b> (f), <b>fenitoína</b> (f), rifampicina, ritonavir.	Aminofilina, <b>caféina</b> , <b>clozapina</b> , <b>diazepam</b> , fenacetina, <b>fluvoxamina</b> (pa), <b>haloperidol</b> (pa), <b>mirtazapina</b> (pa), ondansetrona, paracetamol, <b>tacrina</b> , teofilina, <b>tricíclicos amina-3<sup>aria</sup></b> (pa), <b>verapamil</b> , warfarina, <b>zotepina</b> .
<b>CYP 2D6</b> <b>(Risperidona)</b> (2% do sistema P450; cérebro)	Amiodarona, cloroquina, <b>clorpromazina</b> , cimetidina, dextrometorfano, dextropropoxifeno, difenidramina, flecainida, <b>flufenazina</b> , <b>fluoxetina</b> (p), <b>haloperidol</b> , ioimbina, <b>metadona</b> , metoclopramida, metoprolol, <b>moclobemida</b> , <b>paroxetina</b> (p), <b>propanolol</b> , <b>quinidina</b> (p), <b>sertralina</b> , timolol, <b>tioridazina</b> , <b>todos tricíclicos</b> (p), trifluoperidol, <b>venlafaxina</b> (f).	<b>Carbamazepina</b> (f), <b>fenobarbital</b> (f), <b>fenitoína</b> (f), rifampicina (f), ritonavir (f).	<b>Anfetaminas</b> , antiarrítmicos tipo 1 (encainida, flecainida, etc) <b>beta-bloqueadores</b> , <b>clorpromazina</b> , dextrometorfano, esparteína, <b>fenotiazinas</b> , <b>fluoxetina</b> (pa), <b>haloperidol</b> , <b>metanfetamina</b> , <b> morfina e derivados</b> , <b>nefazodona</b> , <b>olanzapina</b> (pa), <b>paroxetina</b> , <b>perfenazina</b> , nicotina, quinidina, <b>sertindol</b> (pa), tramadol, <b>trazodone</b> , <b>tricíclicos</b> (pa), <b>venlafaxina</b> (pa).
<b>CYP 3A3/4</b> <b>(Quetiapina)</b> (30% do sistema P450; rins e trato gastro-intestinal)	Acetazolamida, amiodarona, <b>antibióticos macrolídeos</b> (p), astemizol, <b>canabinóides</b> , <b>cetoconazol</b> (p), cimetidina, <b>cisaprida</b> , clotrimazol, <b>fluconazol</b> (p), <b>fluvoxamina</b> , inibidores da protease [indinavir (m), saquinavir (f), ritonavir (m)], <b>itraconazol</b> (p), <b>miconazol</b> (p), <b>nefazodona</b> (p), <b>norfluoxetina</b> , <b>paroxetina</b> (f), quinina, <b>sertralina</b> (f), <b>suco de grapefruit</b> (p), <b>trazodona</b> , <b>tricíclicos</b> (m).	<b>Álcool</b> , <b>barbituratos</b> , <b>carbamazepina</b> , esteróides, fenilbutazona, <b>fenitoína</b> , griseofulvina, <b>primidona</b> , rifampicina (f).	<b>AD tricíclicos amina-3<sup>aria</sup></b> , antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina, troleandromicina), antihistamínicos (astemizol, cetirizina, fexofenadina, loratidina, terfenadina, etc), <b>benzodiazepínicos</b> ( <b>lorazepam</b> ), bloq dos canais de Ca <sup>++</sup> , <b>buspirona</b> , <b>carbamazepina</b> , <b>citalopram</b> , ciclosporina, <b>clozapina</b> (pa), <b>cocaína</b> , codeína, esteróides, estrógenos, haloperidol, lamotrigina, lidocaína, <b>mirtazapina</b> (pa), quinidina, <b>sertralina</b> , <b>sertindol</b> (pa), <b>sibutramina</b> , <b>valproato de Na<sup>+</sup></b> , <b>venlafaxina</b> (pa), <b>ziprasidona</b> , <b>zolpidem</b> .

**Abreviaturas:** f = fraco; m = moderado; p = potente; pa = parcial. (Ayd FJ. LEXICON OF PSYCHIATRY, NEUROLOGY AND THE NEUROSCIENCES. 2nd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.; Bazire S. PSYCHOTROPIC DRUG DIRECTORY. Mark Allen Publishing, Snow Hill, 2000.; Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed, CD-Rom, Folium

Quanto à posologia recomenda-se iniciar com doses pequenas (50 mg no 1º dia), progressivamente crescentes (50 a 100 mg por dia nos dias subseqüentes) em 2 tomadas diárias (manhã e noite), até alcançar a faixa considerada terapêutica (300 a 600 mg/dia), no mínimo a partir do 4º dia, com a dose máxima devendo situar-se em 750-800 mg/dia. No início do tratamento, até certificar-se da tolerabilidade do paciente, reservar doses maiores para o período noturno, de preferência afastadas da última refeição. Diante de insuficiência hepática e no caso de pacientes idosos e/ou fisicamente debilitados, é conveniente iniciar com 25 mg/dia, seguindo uma maior gradualidade nos incrementos, estabilizando em doses máximas 40% menores.

É recomendável para os pacientes em risco, instituir controle regular da intensidade da sedação, da hipotensão ortostática e da tolerabilidade gastro-intestinal nas primeiras semanas, assim como do peso e de eventuais sintomas de hipotireoidismo. Quando justificado cabe a realização de testes laboratoriais previamente ou no decorrer do tratamento (hemograma completo, glicemia, colesterol, triglicerídeos, AST, ALT, gamma-GT, T<sub>4</sub> livre e TSH), recomendações igualmente válidas para clozapina e olanzapina (53).

### **Referências Bibliográficas:**

01. al-Waneen R. Neuroleptic malignant syndrome associated with quetiapine. *Can J Psychiatry* 2000 Oct;45(8):764-5.
02. APA on line - Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia. Antipsychotic Medications. [http://www.psych.org/clin\\_res/pg\\_schizo.cfm](http://www.psych.org/clin_res/pg_schizo.cfm)
03. Arana GW, Rosenbaum JF. *Handbook of Psychiatric Drug Therapy*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 255pp.
04. Ayd FJ. *LEXICON OF PSYCHIATRY, NEUROLOGY AND THE NEUROSCIENCES*. 2nd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
05. Bagnall A-M, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
06. Bazire S. *PSYCHOTROPIC DRUG DIRECTORY*. Mark Allen Publishing, Snow Hill, 2000.
07. CANADIAN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA. Appendix II. Algorithm. Stabilization and Stable Phases. *Can J Psychiat* 43, suppl 2 (revised)
08. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002 Jan;159(1):109-15.
09. Cochrane Collaboration (<http://www.centrocochranedobrasil.org/>).

10. DeVane CL, Nemeroff CB. *Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic*. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(7):509-22.
11. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. *Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
12. Frangou S, Lewis M. *Atypical antipsychotics in ordinary clinical practice: a pharmaco-epidemiologic survey in a south London service*. *Eur Psychiatry* 2000 May;15(3):220-6.
13. Frota LH. *Cinqüenta Anos de Medicamentos Antipsicóticos em Psiquiatria. I. Fenotiazinas Alifáticas*. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001, 50(3-4):121-141.
14. Frota LH, Bueno JR, Silva Filho JF. *Risperidona, Amissulprida, Quetiapina e Ziprasidona: Comentários Finais ao Protocolo do Ministério da Saúde para Antipsicóticos Atípicos de Segunda Geração*. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50 (9-10):337-362.
15. Frota LH, Brasil MAA, Alves JMF, Silva Filho JF. *Um Protocolo Nacional para a Clozapina: Comentários e Sugestões ao Anexo I da Portaria 286 do Ministério da Saúde*. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50 (3-4): 99-119.
16. Frota LH, Brasil MAA, Bueno JR, Alves JMF, Silva Filho JF. *Olanzapina: Comentários e Sugestões ao Protocolo Preliminar do Ministério da Saúde*. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* 2001; 50 (1-2):23-34.
17. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. *Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
18. Goldstein JM. *Pre-clinical pharmacology of new atypical antipsychotics in late stage development*. *Expert Opin Invest Drugs* 1995; 4:291-298.
19. Goldstein JM et al. *Seroquel: electrophysiological profile of a potential atypical antipsychotic*. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 112:293-298.
20. Halbreich U, Palter S. *Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: Possible pathophysiological processes*. *Schizophr Bull* 22(3):447-454, 1996.
21. Halbreich U, Rojansky N, Palter S, et al: *Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients*. *Psychosom Med* 57(5):485-491, 1995.
22. Hammer MB, Arana GW. *Hyperprolactinemia in antipsychotic -treated patients: guidelines for avoidance and management*. *CNS Drugs* 1998;10:209-22.
23. Harmon TJ, Benitez JG, Krenzelok EP, Cortes-Belen E. *Loss of consciousness from acute quetiapine overdose*. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(6):599-602.

24. Hirsch SR, Link CGG, Goldstein JM, et al: ICI 204,636: A new atypical antipsychotic drug. *Br J Psychiatry* 168(suppl 29):S45-S56, 1996.
25. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000 Jun;57(6):553-9.
26. Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG: Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. *Braz J Med Biol Res* 26(9):933-941, 1993.
27. Kennedy E, Song F, Hunter R, Clarke A, Gilbody S. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
28. Koike Y, Takahashi A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38 Suppl 2:8-12.
29. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):180-90.
30. Liebrecht KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharm* 2001;11(1):25-32.
31. Lindenmayer JP, Nathan AM, Smith RC. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 23:30-8.
32. Lynch J, Morrison J, Graves N, Meddis D, Drummond MF, Hellewell JS. The health economic implications of treatment with quetiapine: an audit of long-term treatment for patients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2001 Aug;16(5):307-12.
33. Madhusoodanan S, Brenner R, Alcantra A. Clinical experience with quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000 Spring;13(1):28-32.
34. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry* 1999;60 (Suppl 11).
35. Meyer JM. Novel antipsychotics and severe hyperlipidemia. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Aug;21(4):369-74.
36. Mortensen PB: The incidence of cancer in schizophrenic patients. *J Epidemiol Community Health* 43(1):43-47, 1989.
37. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other

*psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. Clin Ther* 2001 Nov;23(11):1839-54.

38. Pais VM, Ayvazian PJ. Priapism from quetiapine overdose: first report and proposal of mechanism. *Urology* 2001 Sep;58(3):462.

39. Pollak PT, Zbuk K. Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions. *Clin Pharmacol Ther* 2000 Jul;68(1):92-7.

40. Revicki DA. Cost effectiveness of the newer atypical antipsychotics: a review of the pharmacoeconomic research evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2001 Jan;2(1):110-7;

41. Reznik I, Benatov R, Sirota P. Long-term efficacy and safety of quetiapine in treatment-refractory schizophrenia: a case report. *Int J Psych Clin Prac* 2000;4:77-80.

42. Ruhe HG, Becker HE, Jessurun P, Marees CH, Heeringa M, Vermeulen HD. Agranulocytosis and granulocytopenia associated with quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2001 Oct;104(4):311-3; discussion 313-4.

43. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7th ed, CD-Rom, Folium Infobase, Lippincott Williams & Wilkins Co, 1999.

44. Schyve PM, Smithline F, Meltzer HY: Neuroleptic-induced prolactin level elevation and breast cancer: An emerging clinical issue. *Arch Gen Psychiatry* 35(11):1291-1301, 1978.

45. Shelton PS, Barnett FL, Krick SE. Hyperventilation associated with quetiapine. *Ann Pharmacother* 2000 Mar;34(3):335-7.

46. Soares BGO, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.

47. Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.

48. Srisurapanont M, Maneeton N. Comparison of the efficacy and acceptability of atypical antipsychotic drugs: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Med Assoc Thai* 1999 Apr;82(4):341-6.

49. Stahl S (1999), *Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. J Clin Psychiatry* 60(suppl 10):31-4.

50. Stanisland C, Taylor D. Tolerability of Atypical Antipsychotics. *Drug Saf* 2000;22:195-214.

51. Stanley AK, Hunter J. Possible neuroleptic malignant syndrome with quetiapine. *Br J Psychiatry* 2000 May;176:497.

52. Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. *Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. CNS Drugs* 2002;16(1):23-45.
53. Taylor D, McConnell H, McConnel D, Kerwin R. *THE SOUTH LONDON & MAUDSLEY NHS TRUST 2001 PRESCRIBING GUIDELINES. 6th ed., Martin Dunitz, London, 2001*
54. *TEXAS MEDICATION ALGORITHM PROJECT PROCEDURE MANUAL. Schizophrenia Module. Physician Manual. Antipsychotic Algorithm. Texas Dept of Mental Health & Mental Retardation, dec 1999.*
55. Thurstone CC, Alahi P. *A possible case of quetiapine withdrawal syndrome. J Clin Psychiatry* 2000 Aug;61(8):602-3.
56. Thyrum PT et al. *Safety and tolerability of switching from conventional antipsychotic therapy to Seroquel (quetiapine fumarate) followed by abrupt withdrawal from "Seroquel". Presented at the 36th Annual Meeting of the ACNP, Waikoloa, HI, December 1997.*
57. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. *Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 1, 2002. Oxford: Update Software.*
58. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. *Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):255-62.
59. Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. *Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 1, 2002. Oxford: Update Software.*
60. *WHO 11<sup>th</sup> ESSENTIAL DRUGS LIST. WHO Drug Information Vol. 13, No. 4, 1999.*
61. Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR, Saunders CS, Rossotto EH, Erhart SM. *Atypical Antipsychotics: A Practical Review.* [<http://www.medscape.com/Medscape/psychiatry/journal/public/mh.about.html> 2 (10), 1997. © 1997 Medscape, Inc].
62. Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. *The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. J Clin Psychopharmacol* 2001 Feb;21(1):89-93.