



# Comparação dos desfechos clínicos entre usuários de antipsicóticos atípicos em Natal/RN/Brasil

## Comparison of clinical outcomes among users of atypical antipsychotics in Natal / RN /Brazil

Recebido em 03/11/2011

Aceito em 21/02/2012

Katarina Melo Chaves<sup>1</sup>, Luis Alberto Lira Soares<sup>2</sup>, Ana Laura de Souza Almeida Matos<sup>1</sup>, Mariana Guimarães Diniz<sup>1</sup>, Rhoza Maria Araújo Medeiros<sup>1</sup>, Sheylena Fernandes Aquino<sup>1</sup>, Maria do Socorro Costa Feitosa Alves<sup>4</sup>, Aurigena Antunes de Araújo<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRN, Professor da Universidade Federal de Pernambuco

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRN, Departamento de Biofísica e farmacologia da UFRN.

<sup>4</sup>Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva/UFRN

### RESUMO

Comparar os desfechos clínicos entre usuários de diferentes antipsicóticos atípicos. Foram estudados 334 pacientes que utilizaram os antipsicóticos atípicos dispensados no ambulatório do Hospital Dr. João Machado, Natal/RN. Foi aplicado um questionário para caracterização quanto ao sexo, idade, estado civil, presença ou não de internação, número de internações, mudança de antipsicótico atípico anterior e efeitos adversos. Os efeitos adversos foram classificados e codificados de acordo com o Codyng Symbols for the Theasurof Adverse Reaction Terms (COSTART). Utilizou-se a frequência percentual para caracterização dos indivíduos. O Qui-quadrado e ANOVA com significância de 5% foram usados para comparar os desfechos do tratamento entre os antipsicóticos atípicos. O antipsicótico prescrito com maior frequência foi a olanzapina (53,2%). A maior parte dos indivíduos foi do sexo masculino (57,1%), solteiros (74,2%), e com ensino fundamental (72,3%). O efeito adverso mais comum para olanzapina foi ganho de peso (104 pacientes) e aumento de apetite (43 pacientes), para a risperidona, ganho de peso (38 pacientes), insônia (15 pacientes) e ansiedade (15 pacientes) ( $P < 0,0001$ ). Há necessidade de novos estudos para melhor identificar os desfechos clínicos quando do uso de antipsicóticos atípicos.

**Palavras-chave:** Antipsicóticos atípicos, Esquizofrenia, Desfechos clínicos

### ABSTRACT

To compare the clinical outcomes between various atypical antipsychotics. We analyzed 334 patients who used antipsychotics dispensed at the Hospital Dr. João Machado, Natal/RN. We administered a questionnaire to obtain data and characterization of gender, age, marital status, presence or absence of hospitalization, number of hospitalizations, adverse effects and treatment adherence. Adverse effects were classified and coded according to Codyng Symbols for the Adverse Reaction Terms Theasurof (COSTART). It was used to characterize the frequency percentage of subjects studied. The chi-square and ANOVA with a significance of 5% were used to compare outcomes of treatment for atypical antipsychotics. RESULTS: The most frequently prescribed antipsychotic was olanzapine (53.2%). Most subjects were male (57.1%), single (74.2%), and elementary education (72.3%). The most common adverse effect weight gain, for olanzapine (104 patients) and increased appetite (43 patients), for risperidone, weight gain, (38 patients), insomnia (15 patients) and anxiety (15 patients) ( $p < 0.0001$ ). There is need for further research to better identify the clinical outcomes when the use of atypical antipsychotics.

**Keywords:** Atypical antipsychotics, schizophrenia, clinical outcomes

### INTRODUÇÃO

Os transtornos esquizofrênicos são distúrbios mentais graves e persistentes, caracterizados por distorções do pen-

pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto (Hopper, 2007).

\* Aurigena Antunes de Araújo. Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Centro de Biotecnologia, Campus Universitário, BR 101 - Lagoa Nova, Cep 59078-970, Natal, RN, Brasil, aurigena@ufnet.br

Na esquizofrenia, o uso de antipsicóticos, denominados de primeira geração ou atípicos, foi inaugurado pela clorpromazina, seguido de outras fenotiazinas e tiotixenos. A utilização do haloperidol iniciou-se em 1958. Na década de 90, com o advento dos antipsicóticos de segunda geração, encontrou-se uma alternativa ao tratamento naqueles indivíduos refratários e com efeitos adversos extrapiramidais, relacionados aos antipsicóticos de primeira geração (Hood et al., 2007).

Recentemente na literatura se têm confirmado que as diferenças entre os antipsicóticos de primeira e segunda geração não ocorrerem devido a eficácia clínica, mas sim nos efeitos adversos apresentados (Sikich et al., 2008; Leucht et al., 2009; Crossley et al., 2010).

Segundo Leucht, et al., (2009) a segunda geração de antipsicóticos não é mais eficaz do que a primeira geração, mesmo para os sintomas negativos da esquizofrenia. Antipsicóticos de segunda geração induzem menos efeitos adversos extrapiramidais do que o haloperidol (mesmo em doses baixas). Com a exceção de aripiprazol e ziprasidona, antipsicóticos de segunda geração induzem maior ganho de peso, quando comparados com o haloperidol.

Ainda, numa revisão de metanálises, com quinze ensaios clínicos randomizados num total de 2522 participantes. Não houve diferenças significativas entre os antipsicóticos de primeira e segunda geração sobre os sintomas positivos ou negativos da esquizofrenia. Os Participantes que utilizaram antipsicóticos de segunda geração ganharam 2.1 kg de peso do que aqueles usuários dos antipsicóticos de primeira geração. Por sua vez os de primeira geração apresentaram mais efeitos adversos extrapiramidais (Crossley et al., 2010).

Durante a última década, a atenção à Assistência Farmacêutica concentrou-se no tratamento da esquizofrenia e transtornos psicóticos com esses novos antipsicóticos (Miyamoto et al., 2005). Nos clássicos estudos CATIE II (Clinical Antipsychotic Trial in Intervention Effectiveness) (McEvoy et al., 2006) e CUtLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) (Lewis et al., 2006) apontou-se para superioridade da eficácia clínica da clozapina na esquizofrenia refratária e nos sintomas negativos quando comparado aos antipsicóticos convencionais e demais atípicos. Todavia, estudos que compararam os antipsicóticos atípicos: quetiapina, risperidona, olanzapina, amisulprida e ziprasidona, não demonstraram diferenças na eficácia clínica entre eles (Lewis et al., 2006; McEvoy et al., 2006).

Assim devido ao crescente uso de antipsicóticos atípicos no Brasil, ainda são escassos os relatos dos desfechos clínicos, tais como efeitos adversos relacionados ao uso dos mesmos. Neste sentido o objetivo deste estudo foi de comparar os desfechos clínicos para usuários de antipsicóticos atípicos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico formado por grupos de pacientes que utilizavam medicamentos de alto custo: olanzapina, risperidona,

ziprasidona, quetiapina e clozapina. Foram incluídos no estudo apenas os pacientes que utilizaram esses antipsicóticos no período mínimo de um ano.

### Amostra

Foram estudados 334 pacientes que utilizaram os antipsicóticos dispensados no ambulatório do hospital. O Hospital Dr. João Machado é referência no Estado para o tratamento da esquizofrenia. A amostragem foi de conveniência, de forma que foram incluídos no estudo os indivíduos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: idade igual ou superior a 18 anos; pacientes e responsáveis que consentiram participar do estudo através da autorização de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, parecer substanciado protocolo n°001/06-CEP/ UFRN (CEP 196/96).

### Coleta de Dados

Após identificação do antipsicótico atípico utilizado, foi aplicado um questionário para levantamento referente à caracterização quanto ao sexo, idade, estado civil, escolaridade, bem como as variáveis relacionadas ao desfecho do tratamento, sendo elas: presença ou não de internação, número de internações e mudança de antipsicótico atípico. Ainda no questionário foram registrados todos os efeitos adversos espontaneamente relatados pelos pacientes devido ao uso dos antipsicóticos atípico atual. Os efeitos adversos foram classificados e codificados de acordo com o Coding Symbols for the Theasures of Adverse Reaction Terms (COSTART)(United States. Food and Drug Administration, 1970).

### Análise Estatística

Utilizou-se a frequência percentual para descrição da caracterização dos indivíduos estudados. Fez-se uma comparação entre os diferentes antipsicóticos atípicos em relação as variáveis relacionadas ao desfecho do tratamento, para tal análise utilizou-se à correlação não-paramétrica do qui-quadrado com significância de 5%.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização quanto ao tipo de antipsicótico atípico utilizado e variáveis sócio-econômica-demográficas estão descritos na Tabela 1.

A Análise das variáveis: presença de internações, número de reinternações e mudança de antipsicótico atípico entre os pacientes tratados com os diferentes antipsicóticos atípicos estão na Tabela 2.

A Tabela 3 indica os efeitos adversos que emergiram durante o tempo da entrevista. Entre a associação de antipsicóticos atípicos e efeitos adversos foram encontradas diferenças significantes ( $p < 0,0001$ ).

De acordo com os resultados, foi possível observar que o uso de antipsicóticos é maior em indivíduos do sexo masculino. Corroborando os resultados com a literatura existente, isso possivelmente é justificado pela produção de estrógenos pelas mulheres, que se apresenta como um fator protetor (Bergemann et al., 2007; Riecher-Rossler & Kulkarni, 2011; Gogos et al., 2012).

O estudo de Bergerman et al., (2007) demonstrou como

os estrógenos teriam um efeito protetor nas mulheres pelos seus efeitos antidopaminérgicos. Já o estudo de Riecher-Rossler & Kulkarni (2011), mostrou que há uma associação inversa entre a sintomatologia e o nível de estradiol em pacientes esquizofrênicas internadas – quando os níveis de estradiol aumentavam havia uma melhora da sintomatologia psicótica. Esse achado poderá influenciar o tratamento e a prevenção de crises psicóticas. As doses de neurolépticos poderão ser adaptadas aos dias do ciclo menstrual, além da possibilidade de serem empregadas doses menores no tratamento agudo e de manutenção.

Os achados mostraram que o índice do uso de olanzapina é mais freqüente em solteiros. Segundo a literatura a ocorrência de esquizofrenia é mais freqüente em indivíduos solteiros devido às dificuldades nos relacionamentos interpessoais e na resolução de problemas que acometem a população na idade jovem, mais precisamente entre 17 e 25 anos de idade (Xiang et al., 2010). No estudo de Yildiz, Yazici & Boke (2010), realizado na Turquia em pacientes com esquizofrenia verificou uma associação entre presença de comportamento físico agressivo com o estado civil (maior em solteiros), e associação de hospitalizações repetidas com estado civil (casado).

Tabela 1. Caracterização da População estudada quanto ao uso de antipsicóticos atípicos e variáveis sócio-econômicas-demográficas. Natal, RN, 2012

Caracterização	Distribuição percentual (%)	
Antipsicótico atípico	Olanzapina	53,2
	Risperidona	32,7
	Ziprasidona	12,6
	Quetiapina	1,2
	Clozapina	0,3
Idade	38,2 ± 13,9	
Sexo	Masculino	57,1
	Feminino	42,9
Estado Civil	Solteiro	74,2
	Casado	20,1
	Viúvo	2,1
	Divorciado	3,5
Renda Familiar	< 1 SM *	3,6
	1- 2 SM	3,3
	2 -5 SM	28,8
	> 5 SM	64,3
Escolaridade	Analfabeto	26,4
	Fundamental	72,3
	Médio	1,3
	Superior	0

\*SM=Salário Mínimo

Como os sintomas da esquizofrenia podem ter início ainda na adolescência, muitos pacientes não conseguem completar os estudos do ensino fundamental ou médio, podendo isso decorrer tanto dos períodos de internação quanto daqueles passados em crise, o que impede a regularidade na freqüência escolar, diminuindo, posteriormente, a possibilidade de emprego e de ascensão profissional. Em um estudo longitudinal de base populacional realizado em Israel mostrou que um menor número de anos de escolaridade prevê um início mais precoce da internação no sexo masculino, o que sugere um papel fundamental de anos de educação (Levine & Rabinowitz, 2009).

No estudo realizado, o antipsicótico prescrito com maior freqüência foi a olanzapina, 53,2%, isso tendo sido verificado em um outro estudo realizado em Hospital Especializado Lopes Rodrigues, Feira de Santana, Bahia, Brasil (Coستا et al., 2011).

Tabela 2. Análise das variáveis: presença de internação, número de reinternações e mudança de antipsicótico atípico entre os pacientes tratados com os diferentes antipsicóticos atípicos, Natal, RN, 2012

Antipsicóticos atípicos	Variável	Sim	Não	Valor de p
Olanzapina	Presença de Internação	57,9	42,1	0,36
Risperidona		56,9	43,1	
Ziprasidona		65,9	34,1	
Quetiapina		25	75	
Clozapina		100	0	
Olanzapina	Número de reinternações	2,5 ± 5,0		0,98
Risperidona		2,6 ± 10		
Ziprasidona		2,6 ± 3,9		
Quetiapina		0		
Clozapina		1 ± 0		
Olanzapina	Mudança de antipsicótico atípico	23,6	75,3	0,001*
Risperidona		19,3	79,8	
Ziprasidona		51,2	48,8	
Quetiapina		100	0	
Clozapina		0	100	

\*Diferença estatisticamente significativa

Em relação aos efeitos adversos, o ganho de peso foi o mais citado em pacientes que fizeram uso da olanzapina (104 pacientes). Ainda para este fármaco foi relatado como efeito adverso o aumento de apetite (43 pacientes). Em um estudo realizado em Nova York, pacientes que utilizaram haloperidol não apresentaram aumento nos níveis de colesterol, triglicérides e glicose. Já os pacientes que usaram a olanzapina apresentaram maior ganho de peso (Krakowski et al., 2009).

Dados de uma pesquisa que avaliou a associação entre antipsicóticos atípicos ou haloperidol e efeitos adversos associados ao diabetes em um banco de dados do FDA (Food and Drug Administration), foi: olanzapina, 1306 casos; risperidona, 447 casos; quetiapina, 283 casos; clozapina, 464 casos; ziprasidona, 74 casos; aripiprazole, 71 casos; haloperidol, 139 casos (Baker et al., 2009).

Para a risperidona se destacam os seguintes efeitos adversos: ganho de peso (38 pacientes), irritação (15 pacientes) e ansiedade (15 pacientes). Alguns outros efeitos colaterais comuns à risperidona são insônia, agitação, sedação, tontura, rinite, hipotensão, ganho de peso e distúrbios menstruais. Um estudo analisou os níveis de prolactina, a função sexual e melhora clínica após 16 semanas de troca da risperidona para o aripiprazol em nove pacientes esquizofrênicos chineses do sexo masculino que relataram disfunção sexual induzida pela risperidona. Após o tratamento com o aripiprazol, todos os pacientes apresentaram redução sérica de prolactina e cinco pacientes relataram melhora da função sexual (Chen et al., 2011).

Tabela 03. Efeitos adversos apresentados pelos pacientes tratados com os diferentes antipsicóticos atípicos, Natal, RN, 2012.

Efeitos adversos	Antipsicóticos atípicos				
	OLANZAPINA	RISPERIDONA	ZIPRASIDONA	QUETIAPINA	CLOZAPINA
Agitação	8	6	2	0	0
Agressividade	2	2	1	0	0
Alterações Menstruais	0	7	0	0	0
Ansiedade	12	15	1	0	0
Aumento de apetite	43	3	1	0	0
Ganho de peso	104	38	11	2	0
Azia	2	1	2	0	0
Boca amarga	1	0	0	0	0
Boca seca	16	4	1	0	0
Cansaço	1	4	1	0	0
Cefaléia	13	13	2	0	0
Constipação	4	1	0	0	0
Disfunção sexual	0	3	0	0	0
Dor nas pernas	0	1	0	0	0
Dor no estômago	1	1	0	0	0
Falta de coordenação motora	1	0	0	0	0
Galactorreia	1	0	1	1	0
Inquietação	5	7	1	0	0
Insônia	24	15	4	0	0
Irritação	0	2	0	0	0
Isolamento	1	1	0	0	0
Não soube responder	8	8	3	0	0
Nauseas	1	0	0	0	0
Nervosismo	6	6	0	0	0
Rigidez	0	1	0	0	0
Sedação	8	2	0	0	0
Sem efeito	36	0	17	2	2
Sensação de sufocamento	1	0	0	0	0
Sonolência	25	5	2	0	0
Taquicardia	1	0	0	0	0
Tontura	7	2	0	0	0
TPM	1	0	0	0	0
Visão turva	0	1	0	0	0
Zunido no ouvido	1	0	0	0	0

## CONCLUSÕES

Neste estudo conclui-se que o antipsicótico mais usado foi a olanzapina, sendo mais comum nos indivíduos do sexo masculino, a maior parte dos indivíduos eram solteiros e apresentavam o ensino fundamental. Os efeitos adversos mais comuns nos usuários de olanzapina foi ganho de peso e aumento de apetite. Para a risperidona, os efeitos adversos mais comuns foram ganho de peso, insônia e ansiedade. Há necessidade de novos estudos para melhor identificar os desfechos clínicos quando do uso de antipsicóticos atípicos.

## REFERÊNCIAS

Baker R, Pikalov A, Tran QV, Kremenets T, Arani RB, Doraiswamy PM. Atypical Antipsychotic Drugs and Diabetes Mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: A Systematic Bayesian Signal Detection Analysis. *Psychopharmacology Bulletin*, 42: 11-31, 2009.

Bergemann N, Parzer P, Runnebaum B, Resch F, Mundt C. Estrogen, menstrual cycle phases, and psychopathology in women suffering from schizophrenia. *Psychological Medicine*, 37: 1427-1436, 2009.

Chen CY, Lin TY, Wang CC Shuai HA. Improvement of serum prolactin and sexual function after switching to aripiprazole from risperidone in schizophrenia: A case series. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65:95-97, 2011.

Costa MA, Girard M, Dalmay F, Malauzat D. Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Levels in Alcohol-Dependent Subjects 6 Months After Alcohol Withdrawal. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 35: 1966-1973, 2011.

Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 196: 434-439, 2010.

Gogos A., Kwek P, van den Buuse M. The role of estrogen and testosterone in female rats in behavioral models of relevance to schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 219: 213-224, 2012.

Hood SD, Orr KGD, Nutt D. Antipsychotics. *Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes*, 6: 295-300, 2007.

Hopper K. Recovery from schizophrenia : an international perspective ; a report from the WHO coordinated international study of schizophrenia. New York: Oxford University Press. 2007. 392p.

Krakowski M, Czobor P, Citrome L. Weight gain, metabolic parameters, and the impact of race in aggressive inpatients randomized to double-blind clozapine, olanzapine or haloperidol. *Schizophrenia Research*, 110: 95-102, 2009.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373: 31-41, 2009.

Levine S Z, Rabinowitz J. A population-based examination of the role of years of education, age of onset, and sex on the course of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 168: 11-17, 2009.

Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray R.M, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*, 32: 715-723, 2006.

McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe Hsiao JJK, Catie Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 163: 600-610, 2006.

Miyamoto SG, Duncan E, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 10: 79-104, 2005.

Riecher-Rossler A, Kulkarni J. Estrogens and gonadal function in schizophrenia and related psychoses. *Curr Top Behav Neurosci*. 8: 155-171, 2011.

Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael De Jong ES, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delpuerto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum

disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*, 165: 1420-1431, 2008.

United States. Food and Drug Administration. National adverse drug reaction directory: "COSTART" (coding symbols for thesaurus of adverse reaction terms). Rockville, 1970.

Xiang YT, Shum D, Chiu HF, Tang WK, Ungvari GS. Association of demographic characteristics,

symptomatology, retrospective and prospective memory, executive functioning and intelligence with social functioning in schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 44: 1112-1117, 2010.

Yildiz M, Yazici A, Boke O. Demographic and clinical characteristics in schizophrenia: a multi center cross-sectional case record study. *Turk Psikiyatri Derg.* 21: 213-224, 2010.