

Eficácia e Segurança no Tratamento com Risperidona e Divalproato em Pacientes com Mania Aguda



Eficácia e Segurança no Tratamento com Risperidona e Divalproato em Pacientes com Mania Aguda

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original

Efficacy and Safety of Combination of Risperidone and Haloperidol with Divalproate in Patients with Acute Mania

Autores: Ouyang W, Hsu M, Kuo C e colaboradores

Instituição: Jianan Mental Hospital, Tainan; I-Shou University, Kaohsiung; Taiwan (República Nacionalista da China)

Fonte: *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 16(3):178-188, Set 2012

O tratamento dos pacientes com mania aguda geralmente é realizado com antipsicóticos e estabilizadores do humor. Embora a combinação destas medicações possa ser útil, alguns fármacos são melhores que outros.

Introdução e objetivos

O tratamento mais utilizado em indivíduos com mania consiste na combinação de um estabilizador do humor e um antipsicótico. Entretanto, até o momento não há dados suficientes para concluir se há maior eficácia da combinação de drogas em relação à monoterapia com uma delas. Existem alguns estudos comparativos sobre os efeitos da administração combinada de risperidona ou haloperidol com divalproato em casos de mania e psicose em pacientes com mania aguda. Embora sejam conhecidos os benefícios de ambos os antipsicóticos, o efeito dos estabilizadores do humor sobre a dose necessária de antipsicóticos e os resultados do tratamento com antipsicóticos típicos ou atípicos devem ser mais bem avaliados.

Os estabilizadores do humor são agentes de primeira linha para o tratamento dos pacientes com mania aguda. Embora o lítio seja frequentemente utilizado, sua eficácia em longo prazo é limitada em indivíduos com transtorno bipolar e ciclagem rápida ou naqueles com mania mista. Por outro lado, o divalproato é eficaz e bem tolerado em indivíduos com mania mista, ciclagem rápida, mania com irritabilidade ou resistência ao lítio. Para o controle dos pacientes que apresentam episódios agudos também pode ser necessária a administração de um antipsicótico. De acordo com os estudos disponíveis, o uso de um antipsicótico atípico, em associação a um estabilizador do humor, é uma opção terapêutica útil que deve ser mais estudada para se estabelecer sua eficácia e segurança nos casos de mania.

O presente estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da associação de risperidona ou haloperidol em pacientes com mania aguda em uso de divalproato. Os autores fizeram a hipótese de que os indivíduos tratados com risperidona apresentariam

melhora sintomática superior àqueles tratados com haloperidol, e que a risperidona seria mais segura e melhor tolerada, em comparação com o haloperidol.

Pacientes e métodos

O estudo foi randomizado e teve período de seguimento de seis semanas. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 64 anos e com transtorno bipolar ou esquizoafetivo. Todos os indivíduos apresentavam pontuação maior ou igual a 20 na Escala de Avaliação de Mania (YMRS; *Young Mania Rating Scale*). Esta pontuação indica a presença de sintomas de mania que comprometem o funcionamento social e laboral. A pontuação na Escala de Depressão de Hamilton (HAMD; *Hamilton Depression Rating Scale*) deveria ser menor que 24. A duração do tratamento com divalproato antes de iniciar o estudo deveria ser de pelo menos cinco dias para garantir concentrações séricas adequadas do fármaco.

Os pacientes foram randomizados para receber tratamento combinado de divalproato com haloperidol ou com risperidona. A eficácia e a segurança do tratamento foram avaliadas no primeiro dia e, após, semanalmente. Foram avaliados os efeitos adversos gerais e cardiovasculares e foram realizadas avaliações laboratoriais no início do estudo e nas semanas 3 e 6. A satisfação com o tratamento foi avaliada a partir da perspectiva dos pacientes. Todas as entrevistas foram realizadas individualmente pelos investigadores.

A dose inicial da risperidona foi de 3 mg/dia; a dose foi ajustada, posteriormente, conforme o quadro clínico. A dose final utilizada foi de 1 a 6 mg/dia. A dose inicial de haloperidol utilizada foi de

5 mg/dia, sendo ajustada, conforme a resposta, para 2 a 20 mg/dia. A dose do divalproato foi ajustada de forma a atingir nível plasmático de 50 a 100 mcg/dL. Não foi permitido o uso de outros antipsicóticos ou estabilizadores do humor durante o estudo.

A eficácia do tratamento foi avaliada pelas escalas YMRS, escala breve de avaliação psiquiátrica (BPRS; *Brief Psychiatric Rating Scale*) e escala de Impressão Clínica Global (CGI; *Clinical Global Impression Scale*). A segurança e a tolerância ao tratamento foram avaliadas pelas escalas de Sintomas Extrapiramidais (ESRS; *Extrapyramidal Symptom Rating Scale*), HAMD e pelos resultados da avaliação dos efeitos adversos e exames laboratoriais.

Resultados

Foram incluídos 41 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto às características demográficas avaliadas no início do estudo. Além disso, os grupos também não apresentaram diferenças significativas, no início do estudo, em relação à pontuação nas escalas utilizadas. A dose média de risperidona utilizada no início e após 4 e 6 semanas foi de 3,77; 4,95 e 5 mg/dia, respectivamente. A dose média de haloperidol utilizada foi de 5,89; 9,95 e 8,58 mg/dia, na mesma ordem. Ambos os grupos receberam doses semelhantes de divalproato e níveis plasmáticos do fármaco conforme esperado. O uso de risperidona permitiu maior redução do nível de mania, de acordo com a escala YMRS. Do mesmo modo, o tratamento com risperidona e divalproato foi significativamente melhor do que o tratamento com haloperidol e divalproato quanto aos parâmetros principais de eficácia. Os efeitos antimania da risperidona foram observados a partir da primeira semana de tratamento. A alteração na pontuação da escala BPRS foi significativamente maior nos pacientes tratados com risperidona e divalproato do que naqueles tratados com haloperidol e divalproato, a partir da segunda semana do estudo. Além disso, a risperidona diminuiu as características psicóticas específicas dos pacientes. Os pacientes tratados com haloperidol e divalproato também apresentaram melhora significativa no final do estudo. O tratamento com risperidona associou-se com ganho de peso discreto e não significativo, que foi superior ao observado no grupo tratado com haloperidol. Alterações de frequência cardíaca, intervalo QT corrigido e QRS foram mínimas em ambos os grupos.

Discussão

De acordo com os resultados obtidos, o tratamento combinado com risperidona e divalproato é mais eficaz do que a combinação de

haloperidol e divalproato em pacientes com mania aguda. A eficácia da risperidona ocorreu com dose de 5 mg/dia. A risperidona mostrou-se segura e bem tolerada. Os resultados obtidos em estudos anteriores são semelhantes aos observados neste estudo.

Os autores destacam que a dose de antipsicótico utilizada neste estudo foi maior do que a utilizada em estudos prévios. A escolha de doses maiores relacionou-se com a gravidade do quadro clínico dos pacientes incluídos e teve como objetivo atingir níveis plasmáticos elevados dos antipsicóticos. Os benefícios da risperidona, em comparação com o haloperidol, estariam relacionados ao perfil farmacológico de ambos os fármacos.

O tratamento com risperidona foi seguro e bem tolerado e associou-se com efeitos adversos leves e transitórios. A necessidade de tratamento com anticolinérgicos para diminuir os sintomas extrapiramidais dos antipsicóticos foi maior nos pacientes tratados com haloperidol.

Uma característica importante do presente estudo foi o uso de níveis terapêuticos estáveis de divalproato, o que favoreceu a resposta terapêutica. Como doses excessivas de divalproato podem causar estados confusionais, os investigadores avaliaram os níveis plasmáticos do fármaco. A monitorização dos níveis plasmáticos do divalproato permitiu ajustar a dose de forma precisa para manter concentração plasmática de 50 a 100 mcg/dL.

Entre as limitações do estudo, destacam-se a ausência de um grupo controle sem tratamento e a inclusão de poucos pacientes. No entanto, os resultados obtidos permitiram observar a eficácia da risperidona no tratamento de pacientes com mania aguda, em associação a divalproato. A eficácia da risperidona, neste cenário, foi superior à do haloperidol.

Conclusão

O tratamento combinado com risperidona e divalproato durante seis semanas foi superior à combinação de haloperidol e divalproato no controle dos sintomas de mania aguda. Além disso, a risperidona foi mais segura e melhor tolerada que o haloperidol, apresentando ação rápida, eficaz e sustentada, permitindo o controle dos sintomas psicóticos.