

## Risco de morte associado ao uso de fármacos antipsicóticos convencionais versus atípicos entre pacientes idosos.

Este estudo de coorte populacional entre pacientes idosos identificou um risco de morte associado a medicamentos antipsicóticos convencionais comparável e possivelmente maior que o risco de morte associado a medicamentos antipsicóticos atípicos.

Fármaco em estudo: risperidona

Autoria: Schneeweiss, S.; Setoguchi, S. et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. CMAJ;176 (5):627-32. 2007.

### RESUMO

#### INTRODUÇÃO

Considerando-se o alerta do sistema de saúde canadense (janeiro/2005) que, comparando medicações antipsicóticas atípicas com o placebo em uma análise de 17 estudos controlados e randomizados de curta duração, encontrou um risco de morte de 60% atrelado a estes fármacos e, ainda, considerando-se a avaliação de um estudo com pacientes americanos em Medicare que identificou um aumento de 37% na mortalidade de 180 dias associado ao uso de medicações antipsicóticas convencionais quando comparadas às atípicas, o presente estudo de coorte populacional envolvendo a população idosa (idade superior ou igual a 65 anos) de British Columbia comparou a mortalidade em curto prazo entre pacientes recebendo medicações antipsicóticas convencionais e pacientes com antipsicóticos atípicos. Avaliou-se, também, se o risco de morte diferia com a dose ou duração do fármaco usado e pelo status de demência e residência em casas de repouso.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Incluíram-se na análise os seguintes agentes antipsicóticos atípicos: risperidona (74.7% de todos os agentes atípicos dispensados), quetiapina (14.9%), olanzapina (10.1%) e clozapina (0.3%). Dentre os antipsicóticos considerados convencionais incluíram-se loxapina (69.4% de todas os antipsicóticos convencionais dispensados), haloperidol (11%), clorpromazina (7.4%), trifluoperazina (5%), tioridazina (3.1%), primozida (2.4%), promazina (2.4%), ferfenazina (1.5%), flufenazina (0.2%), mesoridazina (0.1%) e tiotixeno (< 0.1%). Converteram-se as doses diárias à miligramagem equivalente à clorpromazina.

#### RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 37.241 pacientes idosos dos quais 12.882 receberam prescrição de medicação antipsicótica convencional e 24.359 de formulação atípica. Observou-se no período de realização do estudo um aumento do uso de fármacos antipsicóticos de 1.5% para 2.5%, sendo que o uso de fármacos antipsicóticos atípicas aumentou mais rapidamente e excedeu o uso das formulações convencionais em janeiro de 2000. Pacientes do grupo convencional eram discretamente mais jovens, com predomínio de mulheres, denotando menos doenças cardiovasculares, demência, delírio, psicoses, distúrbios de humor e outras doenças psiquiátricas. Por outro lado, denotaram presença maior de insuficiência cardíaca congestiva e doença cardíaca isquêmica não infarto no baseline. Comparativamente aos usuários de fármacos atípicos, os de fármacos convencionais tinham taxas menores de uso de antidepressivos e de outras medicações psicotrópicas, número menor de fármacos em uso e de admissões hospitalares e permanência em casas de repouso.

## DISCUSSÃO

Nos primeiros 180 dias de uso das medicações antipsicóticas o risco de morte no grupo com fármacos convencionais foi de 14.1% comparado com 9.6% do grupo atípico, para uma razão de mortalidade não ajustada de 1.47 (IC 95%: 1.39-1.56). Ajustando-se as taxas de mortalidade observou-se mortalidade dentro de 180 dias significativamente maior no grupo convencional comparado com o atípico em modelos multivariados com controle para potenciais fatores de confusão (razão de mortalidade de 1.32). Ao se comparar fármacos antipsicóticos mais freqüentemente prescritos individualmente com a risperidona encontrou-se razões de mortalidade maiores para haloperidol (2.14, IC95% 1.86-2.45) e loxapina (1.29, IC95% 1.19-1.40) sem, no entanto, diferenças para olanzapina (0.94, IC95% 0.80-1.09). As razões de mortalidade ajustadas anualmente variaram pouco e de maneira não sistemática no período de 1997 a 2004. O aumento maior no risco de mortalidade ajustado para medicações convencionais versus atípicas ocorreu com o uso de doses convencionais maiores (acima da média), com razão de mortalidade de 1.67, e durante os primeiros 40 dias após o início da terapia (razão de mortalidade de 1.60). Na análise restrita ao status de demência ou residência em casas de repouso, pacientes no grupo de fármacos antipsicóticos convencionais consistentemente denotaram uma mortalidade em 180 dias maior do que pacientes com fármacos atípicos. Uma análise multivariada da diferença na mortalidade revelou um aumento da estimativa de 3.5 mortes por 100 (IC95%: 2.7-4.3) no grupo convencional.

Na análise instrumental variável o uso de medicações antipsicóticas convencionais continuou a se associar com um risco aumentado de morte dentro de 180 dias comparativamente ao uso de formulações atípicas. Nesta análise o risco ajustado foi de 4.2 por 100 (IC95%: 1.2-7.3) significando que, para cada 100 pacientes com prescrição de fármaco antipsicótico convencional ao invés de fármaco atípico houve 4 mortes a mais. A estimativa ajustada na análise de variáveis instrumentais não diferiu das estimativas multivariadas tradicionais ( $p=0.62$ ). Associou-se este instrumento fortemente com a escolha do tratamento em uso atual (odds ratio 6.1, IC95%: 5.8-6.4).

Análises de sensibilidade para excluir a possibilidade de vícios decorrentes de fatores de confusão residuais revelaram que seriam necessários riscos relativos superiores ou iguais a 5 para se associar um hipotético fator de confusão tanto ao uso de fármaco antipsicótico convencional e mortalidade, para se explicar a mortalidade aumentada associada com o uso de fármacos antipsicóticos se este aumento não fosse real.

Assim, neste estudo pacientes com prescrição de um agente antipsicótico convencional apresentaram um risco dose dependente de morte em 180 dias 32% maior que pacientes com um agente atípico. Estes resultados são marcadamente próximos à mortalidade aumentada em 180 dias associada ao uso de fármaco antipsicótico convencional observados entre pacientes US Medicare eleitos para programas de assistência farmacêutica de baixo custo (razão de risco 1.37, IC95% 1.27-1.49).

Comparativamente ao placebo, haloperidol aumentou o risco de morte em 107% - estimativa superior a de fármacos antipsicóticos atípicos e notavelmente próxima ao risco aumentado de 60 a 70% associado a fármacos atípicos versus placebo, acrescido do aumento de 35% no risco associado com fármacos convencionais observado neste estudo.

Neste estudo a população envolvida restringiu-se a novos usuários de medicações antipsicóticas visando com isto controlar indicações e assegurar que a cronologia do uso se mantivesse alinhada em ambos os grupos e que, as características dos pacientes fossem medidas antes do uso do fármaco e não se influenciasse por qualquer efeito terapêutico. As informações foram analisadas como intenção de tratar. Durante o período do estudo (ou seja, antes do aconselhamento do FDA de 2005) publicaram-se recomendações para se evitar a prescrição de medicamentos antipsicóticos convencionais a pacientes idosos fragilizados, e algum fator de confusão residual pode ter guiado a uma subestimativa da mortalidade associada com o uso destes agentes.

## CONCLUSÃO

Desconhecem-se os mecanismos através dos quais medicamentos antipsicóticos aumentariam a mortalidade em curto prazo. Na análise do FDA em seu alerta de saúde pública, eventos cardíacos

(insuficiência cardíaca, morte súbita) e infecções (sobretudo pneumonia) concorreram para a maioria das mortes. Propriedades anticolinérgicas (afetando pressão sanguínea e frequência cardíaca), prolongamento do intervalo Q-T (causando retardos de condução) e sintomas extrapiramidais (causando problemas de deglutição) são muito comuns e provavelmente mais comuns com agentes antipsicóticos convencionais que atípicos e devem ser investigados como agentes causais potenciais.

### EXEMPLIFICAÇÃO DE FÓRMULA

Risperidona cápsula

Risperidona.....0,5 mg  
Excipiente qsp.....1 cápsula

Mande.....cápsulas.

Posologia: 1 cápsula a cada 12 horas a critério médico.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

## FARMACOLOGIA RESUMIDA: RISPERIDONA

Fármaco	Risperidona
Classe Terapêutica	Agente antipsicótico (derivado do benzisoxazol)
Indicações Principais	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esquizofrenia (tratamento a curto e longo prazo), especialmente nos pacientes que são muito sensíveis a efeitos extrapiramidais, ou que apresentam muitos desses efeitos com antipsicóticos tradicionais;</li> <li>2. Em pacientes com predomínio de sintomas negativos;</li> <li>3. Esquizofrenia;</li> <li>4. Transtornos delirantes;</li> <li>5. Demências (nos sintomas psicóticos, de agitação ou agressividade);</li> <li>6. Psicóticos idosos (pelo perfil favorável de efeitos adversos).</li> </ol>
Interações Medicamentosas Principais	<p>A risperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.</p> <p>A dose da risperidona deve ser reavaliada e, se necessário, diminuída no caso de uma suspensão do uso de carbamazepina ou de outros indutores de enzimas hepáticas. A carbamazepina diminui os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa da risperidona. Fenotiazínicos, antidepressivos tricíclicos e alguns betabloqueadores podem aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, mas não da fração antipsicótica.</p> <p>A fluoxetina pode aumentar a concentração plasmática da risperidona, mas menos que a fração antipsicótica.</p> <p>Anti-hipertensivos: o potencial hipotensor destes fármacos pode aumentar em associação com os efeitos hipotensores da risperidona.</p> <p>Diazepam: diminuição do clearance do diazepam (interação não bem estabelecida).</p> <p>Bromocriptina e levodopa: a risperidona pode antagonizar os efeitos da levodopa e de antagonistas da dopamina.</p> <p>Quando a risperidona é administrada juntamente com outros medicamentos com alto índice de ligação protéica, não há um deslocamento das proteínas plasmáticas clinicamente relevante de nenhum deles.</p>
Reações Adversas Principais	<p>Acatisia, agitação, ansiedade, aumento do apetite, aumento do peso, cefaléia, disfunções sexuais, ejaculação retrógrada, hipotensão postural, inquietude, insônia, sedação, parkinsonismo (em doses maiores que 10mg/dia), sonolência, taquicardia e tremores.</p>
Precauções de Uso	<p>Considerando os efeitos da risperidona no SNC, deve-se ter cuidado ao associá-la com outros fármacos de ação central.</p> <p>Pode causar hipotensão postural (bloqueio <math>\alpha</math>-1-adrenérgico), principalmente nos primeiros dias de tratamento e em pacientes idosos.</p> <p>Pacientes com prejuízo na função renal e hepática, além dos idosos devem usar doses menores.</p> <p>A ocorrência de discinesia tardia ou síndrome neuroléptica maligna requer a suspensão do tratamento.</p> <p>Orientar o paciente a não dirigir ou operar máquinas perigosas até que a dose e os efeitos individuais estejam estabilizados.</p> <p>O uso de álcool, benzodiazepínicos e antipsicóticos aumentam a sedação, diminuindo a atenção e reflexos. Cuidado com interações com outros fármacos que utilizam a mesma via metabólica (carbamazepina, fenobarbital, cimetidina).</p> <p>O paciente deve ser alertado quanto ao possível ganho de peso devido ao aumento do apetite.</p> <p>Lembrar que doses acima de 10mg/dia podem causar efeitos extrapiramidais.</p> <p>Nas primeiras semanas de uso, o paciente poderá ficar agitado, com quadro semelhante a um episódio maníaco. Após algum tempo esse quadro desaparece. Podem ser usados medicamentos adicionais (antipsicóticos ou anticonvulsivantes) neste período inicial.</p> <p>Pacientes diabéticos: uma vez que hipoglicemia grave, algumas vezes associada a cetoacidose, como hiperosmolar, e morte têm sido relatadas em pacientes recebendo certos agentes antipsicóticos ativos, o fabricante alerta que pacientes com diabetes mellitus pré-existente que iniciarem terapia com agentes antipsicóticos atípicos sejam cuidadosamente monitorados em seus controles glicêmicos; pacientes com fatores de risco para diabetes (obesidade, história familiar de diabetes) devem realizar teste de glicemia de jejum no início da terapia e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolvam hiperglicemia durante o tratamento podem requerer terapia com antidiabéticos orais, independentemente da descontinuidade da terapia; em alguns casos, a hiperglicemia se resolve com a suspensão do tratamento.</p>

**REFERÊNCIAS:**

- Martindale; The Complete Drug Reference; 33a edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.  
Mosby´s. Drug Consult™. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.  
United States Pharmacopeial Convention; Drug Information for the Health Care Professional (USP DI); 20a edição.  
P.R. Vade Mécum; Brasil, 10a edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.  
Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Farmacologia; 5a edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.  
Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.



**Artigo Técnico Psiquiatria** é parte integrante do **SAP®**, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.