



Artigo Original/Original Article

Risperidona ou Quetiapina em pacientes com diagnóstico provável de Doença de Alzheimer?

Patricia de Carvalho Mastroianni^{1*}, Larissa Migliatti Polli¹,
Viktória Trombotto¹, Fabiana Rossi Varallo^{1♦}

1 - Departamento de Fármacos e Medicamentos. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Araraquara, SP. Brasil. ♦Doutora em Ciências Farmacêuticas *Autor correspondente: patriciamastroianni@yahoo.com.br

Resumo: Apesar da risperidona e quetiapina não estarem disponíveis nos protocolos clínicos terapêuticos do SUS para o tratamento de Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência (SPCD), ambos são amplamente utilizados pelos pacientes com doença de Alzheimer (DA) e seu uso está associado às alterações fisiometabólicas. Propôs-se avaliar o perfil lipídico de pacientes com DA e SPCD em uso de risperidona ou quetiapina, atendidos pelo Centro de Referência do Idoso de Araraquara. Trata-se um estudo prospectivo, experimental, não randomizado e não controlado conduzido por oito meses. Por meio da Gestão Integral da Farmacoterapia (GIF), utilizando a técnica Pharmacotherapy Workup (PW), avaliou-se as concentrações séricas dos lipídios, glicemia de jejum, pressão arterial sistêmica e índice de massa corporal no início e ao final da GIF em sete pacientes. Também foi calculado o fator de risco para doenças cardiovasculares (Índice de Castelli). A GIF contribuiu para resolução de problemas relacionados à adesão medicamentosa e, principalmente, segurança pela redução dos valores de colesterol total. Não houve diferenças nos parâmetros clínicos avaliados e nem de problemas de segurança relacionados ao uso de quetiapina e risperidona.

Palavras-chave: Atenção Farmacêutica. Dislipidemias. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos. Segurança do Paciente. Idoso. Risperidona. Fumarato de Quetiapina.

Abstract: (*Risperidone or Quetiapine in patients with Alzheimer's disease?*) Although risperidone and quetiapine are not available in the SUS therapeutic clinical protocols for the treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), both are widely used for patients with Alzheimer's disease (AD) and its use is associated with physio and metabolic changes. It was proposed to evaluate the lipid profile of patients with AD and BPSD using risperidone or quetiapine, assisted by the Centro de Referência do Idoso de Araraquara. It is a prospective, experimental, non-randomized, uncontrolled study conducted over eight months. Through the Integral Management of Pharmacotherapy (IMP), using Pharmacotherapy Workup (PW) technique, serum concentrations of lipids, fasting blood glucose, systemic arterial pressure and body mass index were evaluated at the beginning and end of IMP in seven patients. The cardiovascular disease risk was also calculated (Castelli Index). The GIF has contributed to solving drug adherence problem and, most importantly, to lowering total cholesterol values. There was no difference between clinical criteria assessed and safety concerns related to the use of quetiapine and risperidone.

Keywords: Pharmaceutical Care. Dyslipidemias. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Patient Safety. Aged people. Risperidone. Quetiapine fumarate.

Introdução

Dentre as demências, a mais comum é a Doença de Alzheimer (DA), caracterizada por perda progressiva da memória, dificuldade no planejamento e execução de atividades, confusão em relação ao tempo e espaço, dificuldades cognitivas, mudanças de humor (1,2) além de distúrbios neuropsiquiátricos. Nas duas últimas décadas, observou-se um aumento na prescrição de antipsicóticos atípicos ou de segunda geração para o tratamento das psicoses, agressividade e agitação de pacientes com DA, uma vez que causam menos eventos adversos quando comparados aos antipsicóticos típicos ou de primeira geração (3). Todavia, seu uso pode estar relacionado a distúrbios metabólicos, como por exemplo dislipidemias, que pode se relacionar com o desenvolvimento de síndrome metabólica, fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (4).

A proposta da Gestão Integral da Farmacoterapia (GIF) (5) pelo método Pharmacotherapy Workup (PW) (6), prevê três etapas cíclicas no processo: Avaliação Inicial, com o objetivo de avaliar a farmacoterapia e identificar possíveis Problemas Relacionados ao Medicamento (PRM), considerando a experiência farmacoterapêutica do paciente (7), seus exames clínicos e laboratoriais, os medicamentos em uso, a doença de base e os consensos e recomendações (8); Plano de Cuidado, no qual se estabelecem metas farmacoterapêuticas em comum acordo com o paciente, após a identificação dos PRM; e Avaliação Final, que tem como propósito o monitoramento das metas pré-estabelecidas e reavaliando se há outros PRM a serem solucionados.

O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil lipídico de pacientes com doença de Alzheimer que apresentavam Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência

(SPCD) em uso de risperidona ou quetiapina, atendidos pelo Centro de Referência do Idoso de Araraquara.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo, experimental, não randomizado e não controlado, conduzido por oito meses. Foram convidados para o serviço de Gestão Integral da Farmacoterapia (GIF) (5), os pacientes atendidos pelo Centro de Referência do Idoso de Araraquara (CRIA), com diagnóstico de Doença de Alzheimer e que estivessem em uso dos antipsicóticos atípicos risperidona ou quetiapina e que consentissem em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo CEP da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, sob CAAE número: 08172112.0.0000.5426.

Na etapa inicial foram avaliados os parâmetros bioquímicos relacionados ao perfil lipídico através do exame laboratorial lipidograma, realizado em um período de tempo menor do que dois meses: Colesterol total (CT), Lipoproteína de baixa densidade (LDL), Lipoproteína de alta densidade (HDL) e Triglicerídeos (TG) e também, parâmetros fisiometabólicos, como glicemia de jejum, pressão arterial e Índice de massa corporal (IMC) Índice de Castelli (Tabela 1).

Os pacientes foram monitorados quanto a problemas relacionados a medicamentos e os eventos adversos foram reportados. Durante as consultas foram ofertadas intervenções educativas sobre os problemas de saúde, medicação e estratégias não farmacológicas para o controle das frações lipídicas na população.

Na etapa final, avaliaram-se os mesmos parâmetros descritos na etapa inicial da GIF de sete pacientes que finalizam o serviço.

Tabela 1 - Valores de referência de parâmetros bioquímicos, fisiológicos, antropométricos e do índice de Castelli, monitorados durante a Gestão Integral da Farmacoterapia.

Parâmetro	Valores de referência		
	Desejável	Limítrofe	Alto
Colesterol total (CT) ¹	< 200 mg/dL	200-239 mg/dL	≥ 240 mg/dL
Lipoproteína de baixa densidade (LDL) ¹	< 130 mg/Dl	130-159 mg/dL	≥ 160 mg/dL
Lipoproteína de alta densidade (HDL) ¹	≥ 40 mg/dL	-	-
Triglicerídeos (TG) ¹	< 150 mg/Dl	150-200 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Glicemia de jejum ²	≥ 110 mg/Dl	-	-
Pressão arterial ²	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg	-	-
Índice de massa corporal ²	18,5 – 27 Kg/m ²	-	-
Índice de Castelli ³	Homem > 4,9	Mulher > 4,3	

1. Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Dislipidemia e Aterosclerose, publicada em 2013. 2. Fonte: 7ª Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial, publicada em 2016. 3. Fonte: 1 Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005 e II Diretrizes em Cardiogeriatrics, 2010. 4. Fonte: Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary disease. *Circulation* 1983, 67:730-4.

Resultados

Após a GIF observou a melhora em alguns dos parâmetros anteriormente do desejável, porém ainda com alterações nas frações LDL ou TG (Tabela 2).

Tabela 2 – Parâmetros bioquímicos, fisiológicos, antropométricos e Índice de Castelli I, avaliados antes e depois da Gestão Integral da Farmacoterapia (GIF), em pacientes idosos com provável Doença de Alzheimer em uso dos antipsicóticos atípicos risperidona ou quetiapina atendidos pelo Centro de Referência do Idoso de Araraquara (CRIA), Araraquara, 2015.

Paciente	Parâmetros bioquímicos, fisiológicos, antropométricos e Índice de Castelli I, relacionados às dislipidemias, avaliados antes e após IF																		
	Início										Final								
	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	Índice de Castelli I	Hipolipemiantes (segundo necessidade)	Pressão Arterial (mmHg)	Glicemia de jejum (mg/dL)	IMC (Kg/m ²)	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	Índice de Castelli I	Hipolipemiantes (segundo necessidade)	Pressão Arterial (mmHg)	Glicemia de jejum (mg/dL)	IMC (Kg/m ²)	
Risperidona																			
Com	5	203	61	130	63	3.3	Não	110x70	90	23.8	201	44	142	75	4.5	Não	120x60	71	23.8
BDZ	6	208	67	108	165	3.1	Sim	119x80	89	43.6	187	54	104	147	3.4	Sim	140x80	73	43.5
Sem	1	160	51	91	92	3.1	Sim	120x70	85	22.9	148	46	74	137	3.2	Sim	120x70	74	22.8
BDZ	2	233	86	123	119	2.7	Não	117x73	99	21.2	229	88	120	102	2.6	Não	127x88	84	22.9
	4	217	59	127	155	3.6	Não	148x90	81	28.2	196	54	107	173	3.6	Não	130x70	77	28.8
Média Parcial		204	65	116	119	3.2	-	123x77	89	27.9	192	57	109	127	3.5	-	127x73	76	28.3
Quetiapina																			
Com	3	227	60	149	107	3.9	Não	110x75	97	21.8	216	60	134	107	3.6	Não	113x80	92	21.8
BDZ	7	204	53	118	164	3.8	Não	113x69	116	24	201	47	110	224	4.2	Não	120x70	77	23.2
Sem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BDZ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Média Parcial		215	56	133	135	3.8	-	111x72	106	23	208	53	122	165	3.9	-	116x75	84	22.5
Média Total		209	60	124	127	3.5	-	117x74	97	25.4	200	55	115	146	3.7	-	121x74	80	22.5

Fonte de referência: Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes Brasileiras em Cardiogeriatrics, 2010; Fonte: I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005 e II Diretrizes em Cardiogeriatrics, 2010.

Em relação às frações lipídicas, notou-se que os pacientes 1, 2, 4, 5 e 6, em uso da risperidona, apresentaram diminuição do CT e LDL mais acentuada e tiveram variações no HDL e no TG menores em comparação com aqueles que usavam quetiapina, representando um perfil de prevenção de doenças cardiovasculares melhor.

A pressão arterial e o valor do IMC, em geral, mostraram-se semelhantes nos pacientes em uso de risperidona e naqueles em uso de quetiapina, antes e após as intervenções.

Não foi observada diferença nos parâmetros clínicos entre os pacientes com uso ou não de benzodiazepínicos. Mas foram identificadas quatro interações medicamentosas, pelo uso simultâneo de um dos antipsicóticos atípicos e benzodiazepínicos.

No final da GIF, um PRM de segurança (evento adverso) relacionado ao uso de risperidona foi solucionado e um PRM de segurança pelo uso concomitante de benzodiazepínico e quetiapina, estava em processo de descontinuidade do benzodiazepínico. Foram solucionados 3 PRM de adesão.

Discussão

Embora hajam evidências da ocorrência de distúrbios metabólicos em pacientes que usam antipsicóticos atípicos, o uso dos mesmos também tem evidenciado melhoras nos Sintomas Psicológicos e Comportamentais da Demência (SPCD) de pacientes com DA (9,10). Tanto a quetiapina como a risperidona são medicamentos disponíveis no componente especializado (SUS) apenas para tratamento de esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo^{a,b}. Os medicamentos disponíveis para os pacientes com DA são apenas donepezila, galantamina e rivastigmina^{1c}.

Os antipsicóticos atípicos também parecem apresentar vantagens importantes sobre outras classes farmacológicas, como os benzodiazepínicos, uma vez que não implicam em dependência por parte dos pacientes e não estão relacionados à progressão da doença e demais riscos como que da piora da memória e cognição e sonolência exacerbada (11), além de possibilitar a

descontinuidade mais fácil do tratamento com o desaparecimento dos sintomas. Além disso, os benzodiazepínicos são considerados impróprio para idosos, principalmente aqueles com meia vida longa ou média, por exemplo, o diazepam, disponível na RENAME (10,12). Assim como o clorpromazina e neste caso recomenda-se a substituição pela quetiapina, como equivalente terapêutico mais seguro (13).

Após a GIF, observou-se que os pacientes em uso da risperidona apresentaram um melhor perfil de prevenção de doenças cardiovasculares, visto as diminuições do CT e do LDL mais acentuadas e menores variações nos valores de HDL e TG, em comparação àqueles pacientes em uso de quetiapina. Ademais, tiveram as frações lipídicas mais próximas dos níveis desejados do que àqueles em uso da quetiapina.

No entanto, as alterações nos parâmetros bioquímicos e fisiológicos podem ser explicadas por algumas mudanças alimentares propostas nas intervenções educativas. Assim, as intervenções educativas mostraram-se importantes para motivação e conscientização de mudanças de hábitos.

Limitação do estudo: o número de pacientes com o qual foi possível finalizar o estudo. Portanto novos estudos são necessários com maior número de pacientes, com maior período de seguimento. No entanto o estudo contribui para ao cuidado no uso sem indicação (*off label*) de quetiapina e risperidona em pacientes com doença de Alzheimer.

Conclusão

A GIF contribuiu para resolução de problemas relacionados à adesão medicamentosa e, principalmente, segurança pela redução dos valores de colesterol total. Não houve diferenças nos parâmetros clínicos avaliados e nem de problemas de segurança relacionados ao uso de quetiapina e risperidona.

Conflitos de interesse

Não há conflitos de interesse.

Agradecimentos

À Gestão da Assistência Farmacêutica do Município de Araraquara; à mestranda do projeto de extensão pela participação e colaboração no projeto com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob nº. 2014/00312-5. Pró-Reitoria de Extensão Universitária da UNESP pelo apoio ao projeto de extensão em Atenção Farmacêutica Estudantil Permanente (PROEX-UNESP) e bolsas de extensão universitária. Ao Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP (PADC) n. 2014/06-I pelo financiamento do estudo.

Contribuições dos autores:

PCM: Contribui com a concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do conteúdo intelectual.

LMP: Aquisição de dados e revisão crítica do conteúdo intelectual.

VT: Redação do manuscrito e revisão crítica do conteúdo intelectual.

FRV: Análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e revisão crítica do conteúdo intelectual.

Referências

1. Abreu ID, Forlenza OV, BH. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev Psiquiatr clín.* 2005;32(3):131–6.
2. Alzheimer's Association. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2011 Mar;7(2):208–44.
3. Lopez OL, Becker JT, Chang Y-F, Sweet RA, Aizenstein H, Snitz B, et al. The long-term effects of conventional and atypical antipsychotics in patients with probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2013 Sep;170(9):1051–8.
4. KM C, S R, Silva L da, Bernardo GC, Luiz, Alberto Lira Soares 1 4 & Aurigena Antunes de Araújo 1. Alterações antropométricas e bioquímicas em usuários crônicos dos antipsicóticos olanzapina e risperidona. *Rev Bras Farm.* 2012;93(3):359–63.
5. OFIL. Guía para la implantación de servicios de gestión integral de la farmacoterapia. 2012.
6. Cipolle R, Strand L MP. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management.* 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012. 672 p.
7. Shoemaker SJ, Ramalho de Oliveira D, Alves M, Ekstrand M. The medication experience: Preliminary evidence of its value for patient education and counseling on chronic medications. *Patient Educ Couns.* 2011 Jun;83(3):443–50.
8. Machuca MSM. Evaluación de la farmacoterapia a partir de la enfermedad de base. *Pharm Care Esp.* 2010; 12(1): 45–6.
9. Da SEM, Braga R de COP, Avelino-Silva TJ, Junior LAG. Antipsychotics in Alzheimer's disease: A critical analysis. *Dement Neuropsychol.* 2011;5(1):38–43.
10. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu J-H, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011 Sep;306(12):1359–69.
11. Billiotti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al.

Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014 Sep;349:g5205.

12. Samuel MJ. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–46.
13. Varallo FR, Oliveira FM MP. Safety assessment of essential medicines for elderly people. *Brazilian J Pharm Sci*. 2014;50(2):270–84.