



# Quetiapina: uma breve revisão sobre o tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar



Acesse o arquivo digital.  
Use a câmera do  
smartphone ou tablet.



# Quetiapina: uma breve revisão sobre o tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar

Dois transtornos com prevalências significantes na população podem compartilhar os benefícios de um mesmo grupo de medicamentos antipsicóticos. Por um lado, a esquizofrenia, uma doença mental complexa caracterizada por distorções do pensamento e da percepção, com impacto significativo sobre o indivíduo e suas famílias.<sup>1,2</sup> De outro lado, o transtorno bipolar, distúrbio de caráter recorrente que acomete mais frequente adultos jovens, caracterizado por combinações variadas de episódios maníacos e depressivos, em intensidades variáveis e com alta prevalência de comorbidades.<sup>3</sup>

---

## Um pouco mais sobre a esquizofrenia

Apesar de as causas da esquizofrenia ainda serem desconhecidas, existem teorias que buscam sua origem na interação de variáveis culturais, psicológicas e genéticas, e na ação de mediadores neuroquímicos, ou mesmo que consideram a esquizofrenia como fruto de alterações estruturais ou como um distúrbio durante a fase de neurodesenvolvimento.<sup>4</sup>

Não há dúvidas de que a esquizofrenia tem caráter hereditário, embora possivelmente influenciado por fatores ambientais, incluindo ambientes familiares hostis e eventos estressores psicossociais. No entanto, a teoria que relaciona sua origem a uma hiperfunção dopaminérgica é atualmente uma das mais bem investigadas e aceitas, explicando inclusive o efeito antipsicótico de drogas bloqueadoras dopaminérgicas, como a clorpromazina e o haloperidol.<sup>4</sup>

---

## Reconhecendo os sintomas da esquizofrenia

Os primeiros sinais e sintomas da esquizofrenia aparecem mais comumente durante a adolescência ou o início da idade adulta, com sintomas prodrômicos pouco específicos e mais frequentemente insidiosos, como perda de interesses, humor depressivo, isolamento, comportamento inadequado e negligência com a aparência e com a higiene. Após algumas semanas ou até meses, surgem os sintomas mais característicos, como transtornos do pensamento

e distúrbios do comportamento, podendo esse estar grosseiramente desordenado ou apresentar características definidas como catatonia ou anedonia.<sup>2,4</sup>

Em relação aos transtornos do pensamento, distinguem-se alterações tanto em seu conteúdo como na forma, estas últimas subdivididas em duas categorias: perturbação intrínseca do pensamento e transtornos ligados à linguagem (neologismos, pobreza no conteúdo, incoerências, fuga de ideias, fala retardada ou mutismo).<sup>4</sup>

O paciente tem a sensação de que seus pensamentos e sentimentos são sentidos ou partilhados por outros, podendo desenvolver delírios explicativos de que forças externas influenciam seus pensamentos e ações, de formas muitas vezes bizarras.<sup>1</sup> Paralelamente, a anedonia também é uma característica básica da esquizofrenia, sendo manifestada pela perda da capacidade de sentir prazeres físicos ou sociais e por um importante embotamento afetivo.<sup>1,4</sup> É fato que o caráter recorrente e crônico da esquizofrenia pode levar à incapacidade funcional e à redução da expectativa de vida em 15 a 20 anos.<sup>2</sup>

## Sintomas positivos e sintomas negativos

Atualmente, aceita-se a classificação da esquizofrenia em subtipos I (presença de sintomas positivos) e II (presença de sintomas negativos), distintos em termos de etiologia, sintomas e

prognóstico. Dentre os principais sintomas positivos, destacam-se alucinações, delírios e discurso desorganizado; já os principais sintomas negativos são o embotamento socioafetivo, a falta de interesse e a pobreza do discurso.<sup>2,4</sup>

## A importância do diagnóstico correto da esquizofrenia

O diagnóstico da esquizofrenia é exclusivamente baseado em seus sintomas, mesmo sem haver quaisquer sintomas patognomônicos da doença. No entanto, com base nos sintomas mais comumente presentes e previamente apresentados, estabeleceram-se graus de hierarquia ou especificidade para cada um deles, para que se pudesse fechar o diagnóstico de esquizofrenia.<sup>1</sup> De acordo com a **tabela 1**, portanto, para o diagnóstico de esquizofrenia, é necessária a presença de apenas um sintoma de maior hierarquia ou pelo menos dois de menor hierarquia.<sup>1</sup>

**Tabela 1.** Hierarquia de sintomas para o diagnóstico da esquizofrenia

### Sintomas mais específicos ou de maior hierarquia

- Eco, inserção, roubo ou irradiação de pensamentos
- Delírios de controle, influência ou passividade, relacionados ao corpo ou a pensamentos específicos; percepção delirante
- Vozes alucinatórias comentando sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si
- Delírios persistentes, culturalmente inapropriados e completamente impossíveis

### Sintomas menos específicos ou de menor hierarquia

- Alucinações diárias por pelo menos um mês, acompanhadas por delírios sem conteúdo afetivo ou por ideias persistentes
- Neologismos ou intercepções no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente
- Comportamento catatônico
- Sintomas "negativos" (apatia, pobreza de discurso, embotamento emocional) não decorrentes de depressão ou medicamentos

*Adaptada de: Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013.<sup>1</sup>*

É importante definir que a presença dos sintomas supramencionados não deve guardar relação com qualquer tipo de doença cerebral orgânica, intoxicação, dependência ou quadro de abstinência relacionados a álcool ou drogas ou um nível de inteligência abaixo do normal, evitando-se, assim, avaliações falso-positivas.<sup>1</sup>

## Estratégias de tratamento da esquizofrenia

Partindo de evidências de que o uso de antipsicóticos – ou neurolépticos – tem resultados comprovados no tratamento da esquizofrenia, vale a pena discutir as características principais das duas gerações de antipsicóticos atualmente disponíveis.<sup>1</sup>

## A primeira geração de antipsicóticos: os antipsicóticos típicos

A observação dos efeitos sedativos do anti-histamínico prometazina em pacientes cirúrgicos, na década de 1950, despertou o interesse para a pesquisa de outros fármacos, como a clorpromazina, um análogo da prometazina que deixava os pacientes em estado de indiferença, porém sem diminuição importante da vigília. Uma das descobertas foi que a clorpromazina levava a melhoras consideráveis em pacientes com doenças mentais, permitindo inclusive que muitos pudessem retornar ao convívio social, e isso representou uma revolução no tratamento de pacientes esquizofrênicos.

Estimulados pelo sucesso da clorpromazina, pesquisadores desenvolveram novos compostos com propriedades semelhantes, os quais constituem hoje o grupo dos chamados antipsicóticos típicos.<sup>4</sup>

A ação da clorpromazina e dos demais antipsicóticos típicos consiste no bloqueio central de receptores dopaminérgicos D2, principalmente os mesocorticais e os mesolímbicos, provavelmente os mais relacionados com a fisiopatologia da esquizofrenia. No entanto, esses antipsicóticos não são seletivos e também bloqueiam outros receptores dopaminérgicos centrais, como os dos sistemas nigroestriado e tuberoinfundilar, responsáveis, respectivamente, por efeitos adversos extrapiramidais e neuroendócrinos.<sup>4</sup> (Tabela 2)

**Tabela 2.** Vias dopaminérgicas centrais e suas ações

	Funções
<b>Mesolímbica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Controle de comportamentos e emoções.</li><li>• Hiperatividade: piora de sintomas positivos.</li></ul>
<b>Mesocortical</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• O papel na mediação de sintomas psicóticos ainda é controverso.</li><li>• Bloqueio: possível piora de sintomas negativos.</li></ul>
<b>Nigroestriada</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Coordenação de movimentos voluntários.</li><li>• Bloqueio: associado a distúrbios motores (acatisia, distonia, tremores, rigidez e acinesia/bradicinesia); em longo prazo, pode levar à discinesia tardia.</li><li>• Inibição da secreção de prolactina.</li></ul>
<b>Tuberoinfundilar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bloqueio: aumento dos níveis de prolactina.</li></ul>
<b>Meduloperiventricular</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Controle do comportamento alimentar.</li></ul>

*Adaptada de: Silva RCB. Psicol USP. 2006;17(4):263-85.<sup>4</sup>*

---

## A chegada de uma segunda geração de antipsicóticos

Devido ao risco elevado de efeitos adversos dos antipsicóticos típicos, incluindo efeitos extrapiramidais, as pesquisas caminhavam na direção de novos antipsicóticos que fossem eficazes e, ao mesmo tempo, mais bem tolerados. De fato, dependendo do grau de bloqueio dopaminérgico, os antipsicóticos típicos poderiam causar sintomas de parkinsonismo (bradicinesia, tremores, postura rígida, alterações da expressão facial e da marcha), reações distônicas agudas (acatisia, espasmos da face, pescoço e língua) ou, em casos mais graves, discinesia tardia (movimentos involuntários da face e coreiformes de braços, troncos ou pernas), assim como distúrbios neuroendócrinos (ginecomastia, galactorreia, amenorreia) e efeitos anticolinérgicos (secura da boca, xerose, midríase, dificuldade de acomodação visual, taquicardia, constipação, retenção urinária).<sup>4</sup>

Nesse contexto, chegou-se ao desenvolvimento de uma nova geração de antipsicóticos, classificados como atípicos, encabeçados pela descoberta da clozapina há mais de 40 anos. Seu sucesso levou ao surgimento de moléculas ainda mais modernas, como a quetiapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona e aripiprazol.<sup>4</sup> A característica básica que diferencia a clozapina e os demais antipsicóticos atípicos é sua capacidade de bloquear os receptores D2 mesocorticais e mesolímbicos, porém sem bloquear os receptores nigroestriados, permitindo a obtenção de resultados iguais ou superiores aos

dos antipsicóticos clássicos na melhora dos sintomas positivos, além de algum efeito sobre os sintomas negativos. Todavia, a clozapina, em especial, pode causar agranulocitose e tornar o paciente suscetível a infecções graves, obrigando à realização de hemogramas regulares.<sup>4</sup>

---

## Antipsicóticos típicos ou atípicos para o tratamento da esquizofrenia?

As diretrizes mais recentes da Associação Americana de Psiquiatria recomendam os antipsicóticos atípicos como primeira linha de tratamento na esquizofrenia, devido ao menor risco de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia.<sup>5</sup> Além disso, como ressaltado pelas diretrizes canadenses, a escolha de um antipsicótico deve também levar em conta o momento em que se encontra cada paciente, ou seja, se a prescrição visa ao primeiro episódio de esquizofrenia ou a uma exacerbação aguda.<sup>6</sup>

Assim, em um primeiro episódio de esquizofrenia, o antipsicótico deve ser continuado por pelo menos duas a quatro semanas, esperando-se alguma resposta, mesmo que parcial, em até oito semanas.<sup>6</sup> Nesse caso, metanálises mostram clara vantagem a favor dos antipsicóticos de segunda geração em termos de tolerabilidade e adesão ao tratamento.<sup>6</sup> Os estudos também deixam claro que o perfil de efeitos adversos dos antipsicóticos difere não apenas entre as duas gerações, mas também entre os diferentes antipsicóticos atípicos.<sup>6</sup> Recomenda-se a manutenção do tratamento por pelo menos 18 meses após a

resolução dos sintomas positivos.<sup>6</sup> Estudos mostram que o uso continuado de antipsicóticos parece diminuir o risco de exacerbações, embora não o elimine, e que ajustes de doses ou mudança de antipsicótico podem ser necessários, embora se deva tentar levar o tratamento por pelo menos quatro a oito semanas.<sup>6</sup> Finalmente, após a resolução dos sintomas positivos, os pacientes devem ser mantidos com doses baixas ou moderadas de antipsicóticos por períodos de dois a cinco anos ou até maiores.<sup>6</sup>

## Transtorno bipolar: outro foco para os antipsicóticos

O transtorno bipolar é uma condição incapacitante associada a uma série de comorbidades e até mesmo a um aumento do risco de mortalidade, em especial por suicídio.<sup>3</sup> De acordo com

as características dos sintomas predominantes, o transtorno bipolar pode ser classificado em tipo I, quando os pacientes passam por importantes episódios maníacos ou mistos, geralmente seguidos por episódios depressivos, e em tipo II, quando os pacientes apresentam episódios de depressão maior intercalados por pelo menos um episódio de hipomania, uma forma mais branda de mania. Outra forma de apresentação do transtorno bipolar é o chamado quadro ciclotímico ou de ciclagem rápida, caracterizado pela presença de uma série de episódios depressivos ou de hipomania ao longo dos dois últimos anos (um ano em crianças), com períodos livres de sintomas não maiores que dois meses.<sup>3,7</sup> Um resumo desses subtipos de transtorno bipolar, assim como de outros distúrbios afetivos, pode ser encontrado na **tabela 3**.

**Tabela 3.** Resumo dos critérios diagnósticos para sintomas maníacos e depressivos, segundo o *Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais*, quarta edição (DSM-IV)

Distúrbio	Crítérios para sintomas maníacos	Crítérios para sintomas depressivos
Depressão maior	Sem história de mania ou hipomania	História de episódios de depressão maior (único ou recorrentes)
Distímia	Sem história de mania ou hipomania	Mais dias com humor deprimido do que com humor normal por pelo menos dois anos, mas sem apresentar critérios de um episódio de depressão maior
Transtorno bipolar I	História de mania ou quadros mistos	Episódios típicos de depressão maior (embora não necessários para o diagnóstico)
Transtorno bipolar II	Um ou mais episódios de hipomania; sem história de mania ou quadros mistos	História de episódios de depressão maior
Quadro ciclotímico	Diversos períodos de hipomania por pelo menos dois anos	Diversos períodos de depressão que não apresentem critérios de depressão maior
Transtorno bipolar não anteriormente especificado	Presença de sintomas de mania, mas sem critérios para caracterizar transtorno bipolar I ou II ou quadro ciclotímico	Não necessários para o diagnóstico

*Adaptada de: Hirschfeld RMA, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. American Psychiatric Association.<sup>7</sup>*

Em relação ao manejo farmacológico da fase depressiva do transtorno bipolar, há estudos a respeito do uso de antidepressivos, anticonvulsivantes (como valproato, carbamazepina e lamotrigina), lítio e antipsicóticos atípicos (como quetiapina e olanzapina). Especificamente quanto aos antidepressivos, seus benefícios clínicos ainda são incertos e alguns estudos indicam risco aumentado de passagem para quadros de mania quando utilizados como monoterapia.<sup>8</sup>

Por outro lado, as últimas diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria recomendam como opção para o tratamento do transtorno bipolar o uso de antipsicóticos atípicos em monoterapia ou associados a estabilizadores de humor na vigência de episódios de mania.<sup>9</sup> Além disso, devido ao possível surgimento de resistência ao tratamento, muitos pacientes acabam necessitando de múltiplos medicamentos tanto durante o tratamento agudo como durante o de manutenção.<sup>8</sup>

Nesse sentido, um bom número de estudos controlados tem demonstrado a eficácia dos antipsicóticos atípicos como primeira linha de tratamento nos quadros de mania, seja em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato, nos casos mais graves. É importante lembrar que a preferência pelos antipsicóticos atípicos em relação aos típicos se deve ao melhor perfil de efeitos adversos de curto prazo.<sup>10</sup>

---

## O papel da quetiapina entre os antipsicóticos atípicos

A quetiapina é um antipsicótico atípico, derivado da dibenzotiazepina, com papel antagonista dos receptores 5-HT<sub>2</sub> de serotonina e D<sub>2</sub> de dopamina, embora também interaja com outros receptores de neurotransmissores. Como muitos outros antipsicóticos atípicos, a quetiapina tem alta afinidade pelos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, com menor afinidade pelos D<sub>2</sub>.<sup>8</sup>

Entretanto, o mecanismo de ação antidepressiva da quetiapina ainda é incerto, embora possa envolver o antagonismo e a *downregulation* dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> nas regiões corticais, o agonismo parcial dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> em associação com o aumento da liberação extracelular de dopamina no córtex pré-frontal e/ou a inibição do transportador de recaptção de noradrenalina (NET) pela norquetiapina, um dos metabólitos da quetiapina.<sup>8</sup> A quetiapina é promissora como agente alternativo para a depressão resistente ao tratamento, sugerindo que a modulação da neurotransmissão dopaminérgica também pode produzir efeito antidepressivo.<sup>8</sup>

---

## Farmacocinética da quetiapina

**Absorção e distribuição:** A quetiapina é rapidamente absorvida após a administração por via oral. Após múltiplas doses,

sua farmacocinética foi proporcional às doses, com o atingimento de concentrações plasmáticas estáveis em dois dias. A farmacocinética do metabólito ativo norquetiapina também se mostrou linear, com concentrações plasmáticas estáveis equivalentes a 35% das da quetiapina.<sup>8</sup>

Em pacientes com esquizofrenia, as médias da concentração máxima ( $C_{max}$ ) e da área sob a curva (AUC) da quetiapina aumentaram em aproximadamente 25% e 15%, respectivamente, quando administrada com um café da manhã com alto teor de gordura. Portanto, a quetiapina pode ser administrada com ou sem alimentos.<sup>8</sup>

**Metabolismo e eliminação:** A quetiapina é extensamente metabolizada pelas enzimas do citocromo P450 (CYP), preferencialmente pela CYP3A4, responsável pela formação da norquetiapina, um dos metabólitos ativos juntamente com a 7-hidroxiquetiapina.<sup>8</sup>

Após a administração de uma dose marcada de quetiapina, a  $C_{max}$  do fármaco intacta foi responsável por 23,2% da radioatividade recuperada; após 168 horas da administração, aproximadamente 73% da radioatividade foram recuperados na urina, 21% nas fezes e <1% como fármaco inalterado. A meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) foi de 7 horas para a quetiapina e de 12 horas para a norquetiapina.

Estudos em voluntários saudáveis revelaram um *clearance* plasmático da quetiapina de 84 a 113 L/hora.<sup>8</sup>

**Interações com medicamentos:** Interações são possíveis quando a quetiapina é coadministrada com inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450, como derivados azólicos, eritromicina, claritromicina, inibidores da protease e suco de toranja. Em adultos saudáveis, a administração concomitante de cetoconazol (forte inibidor da CYP3A4) aumentou a AUC da quetiapina em cinco a oito vezes.<sup>8</sup>

A coadministração de quetiapina e carbamazepina (forte indutor da CYP3A4) aumentou o *clearance* da quetiapina, reduzindo em média 13% sua AUC. Da mesma forma, o uso conjunto com a fenitoína (outro forte indutor da CYP3A4) aumentou o *clearance* da quetiapina em aproximadamente 450%. Como essa interação é capaz de reduzir a eficácia da quetiapina, ajustes de doses podem ser necessários.<sup>8</sup>

Recomenda-se precaução também ao coadministrar a quetiapina com drogas ativas no sistema nervoso central (SNC), pois ela é capaz de antagonizar com os efeitos dos agonistas de dopamina e da levodopa e potencializar os efeitos cognitivos e motores do álcool. A quetiapina também pode aumentar os efeitos de alguns anti-hipertensivos e interferir na ação de outros antipsicóticos.<sup>8</sup>

---

## Quetiapina no tratamento global da esquizofrenia

A esquizofrenia compreende uma ampla variedade de sintomas, havendo, portanto, a necessidade de escalas para medir a eficácia dos fármacos antipsicóticos em pacientes com sintomas positivos ou negativos.<sup>11</sup>

Em estudos clínicos duplos-cegos de curto prazo, doses de até 750 mg por dia de quetiapina mostraram-se significativamente mais eficazes do que o placebo na melhora dos sintomas da esquizofrenia, segundo as escalas BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) ( $p \leq 0,05$ ) e CGI (*Clinical Global Impression*) ( $p \leq 0,01$ ). A eficácia replicou-se tanto em pacientes com sintomas positivos ( $p = 0,003$  pela BPRS) quanto naqueles com sintomas negativos ( $p \leq 0,05$  pela Escala para Avaliação de Sintomas Negativos).<sup>8</sup>

As respostas observadas com a quetiapina, definidas como melhora  $\geq 30\%$  na pontuação total da BPRS, foram clinicamente significantes em aproximadamente 50% dos pacientes.<sup>8</sup>

Estudos duplos-cegos em pacientes com esquizofrenia aguda, com duração de 6 a 12 semanas, mostraram que doses de até 750 mg por dia de quetiapina foram pelo menos tão eficazes quanto doses médias de 384 mg por dia de clorpromazina e semelhantes a doses de até 16 mg por dia de haloperidol,

segundo as escalas BPRS e PANSS (Escala das Síndromes Positiva e Negativa). A eficácia semelhante à do haloperidol foi confirmada por uma metanálise de quatro estudos duplos-cegos.<sup>8</sup>

Outro estudo mostrou que a quetiapina, em doses de 600 mg por dia, foi pelo menos tão eficaz quanto 20 mg por dia de haloperidol no tratamento de pacientes com esquizofrenia não responsiva ou parcialmente responsiva a um tratamento antipsicótico prévio com flufenazina; na verdade, a resposta clínica ( $\geq 20\%$  de melhora na PANSS) foi maior com a quetiapina do que com o haloperidol (52,2% versus 38%;  $p = 0,043$ ). Além disso, um estudo não comparativo mostrou a eficácia da quetiapina (750 mg por dia) no tratamento da esquizofrenia em pacientes que não obtiveram sucesso com antipsicóticos típicos ou atípicos; a maioria dos pacientes que passou a receber quetiapina apresentou diminuição  $\geq 1$  ponto no Índice de Benefícios Clínicos e melhora significativa nas escalas PANSS e CGI após 12 semanas ( $p < 0,001$  para ambas).<sup>8</sup>

Resultados preliminares de estudos abertos com a quetiapina mostraram que a melhora dos sintomas e do estado psicológico global de pacientes com um primeiro episódio de esquizofrenia persistiu por até 130 semanas em adultos e por pelo menos 52 semanas em idosos. Estudos duplos-cegos também

confirmaram a melhora da capacidade funcional após o uso da quetiapina, especialmente do raciocínio verbal e da fluência, em comparação com o haloperidol ( $p < 0,05$ ), assim como dos sintomas depressivos em comparação ao placebo e à risperidona.<sup>8</sup>

## Quetiapina no manejo das várias formas do transtorno bipolar

**Episódios de mania:** A eficácia da quetiapina em pacientes com episódios maníacos foi avaliada em dois estudos duplos-cegos controlados por placebo; o primeiro deles comparou-a ao lítio e o segundo, ao haloperidol. Em ambos, a dose de quetiapina foi de 100 mg no primeiro dia, com titulação até 800 mg por dia ou mais, ao longo de 12 semanas. A quetiapina mostrou eficácia equivalente à do lítio e à do haloperidol e superior à do placebo já a partir do dia 21.<sup>9</sup> Em outro estudo com pacientes maníacos em uso de lítio ou divalproato de sódio, acrescentou-se quetiapina ou placebo para os pacientes que ainda se mantinham sintomáticos após pelo menos sete dias de tratamento. O grupo que recebeu quetiapina (dose titulada até 200 a 800 mg por dia, com média de 504 mg) teve uma taxa de resposta significativamente maior.<sup>9</sup>

**Prevenção de novos episódios após um quadro misto:** Um grande estudo comparativo com lítio e placebo avaliou a eficácia da quetiapina

na prevenção de recorrência em 223 pacientes com quadro misto de transtorno bipolar que já haviam apresentado resposta à quetiapina em uma fase aberta inicial. Os resultados mostraram que a quetiapina foi significativamente melhor que o placebo em retardar o tempo de recorrência de qualquer novo episódio de alteração do humor, fossem eles maníacos ou depressivos.<sup>12</sup>

Dois outros estudos controlados avaliaram o tratamento de manutenção em pacientes bipolares depressivos, maníacos ou mistos, comparando a eficácia do lítio ou do valproato associados à quetiapina ou ao placebo. Ambos os estudos mostraram que, no subgrupo de pacientes mistos, a combinação com a quetiapina aumentou o tempo de recorrência de qualquer episódio de alteração do humor. Além disso, uma análise *post hoc* dos pacientes mistos incluídos nesses dois estudos confirmou esses resultados e descreveu a melhora dos sintomas maníacos e depressivos nos pacientes que receberam quetiapina ( $p = 0,004$  e  $p = 0,011$ , respectivamente).<sup>12</sup>

Em resumo, para a prevenção de um novo episódio de alteração de humor após um episódio de característica mista, a quetiapina, a olanzapina e o lítio parecem ser os tratamentos de melhor escolha, seja em monoterapia ou em tratamentos combinados.<sup>12</sup>

**Episódios depressivos:** Um grande estudo duplo-cego, controlado por placebo, mostrou

a eficácia da monoterapia com quetiapina no tratamento da depressão no transtorno bipolar tipo I ou II. A dose inicial de 50 mg por dia de quetiapina foi titulada para 300 ou 600 mg por dia na primeira semana, havendo eficácia em relação ao placebo com ambas as doses, mas sem diferença significativa entre as duas doses de quetiapina. O início da ação ocorreu já na primeira semana e continuou durante todo o estudo. Os eventos adversos incluíram boca seca, sedação, sonolência, tontura e constipação, maiores no grupo com 600 mg por dia de quetiapina. A incidência de episódios de mania decorrentes do tratamento não diferiu daquela no grupo placebo.<sup>9</sup>

A eficácia da quetiapina em episódios de depressão maior associados ao transtorno bipolar também foi avaliada em cinco estudos duplos-cegos, controlados por placebo, com oito semanas de duração. A monoterapia com quetiapina (300 ou 600 mg por dia) produziu melhoras significativamente maiores que com o placebo nos sintomas depressivos (considerados como *endpoint* primário), de acordo com a escala MADRS (Escala de Depressão de Montgomery-Asberg). Em geral, tanto a formulação-padrão como a de longa duração da quetiapina foram associadas a taxas significativamente mais altas de resposta e remissão em pacientes com depressão maior, em relação ao placebo. Reduções significativamente maiores na escala CGI também foram obtidas

com ambas as formulações de quetiapina, sem haver diferenças nos resultados entre as doses de 300 e 600 mg por dia.<sup>3</sup>

Pacientes com depressão bipolar que responderam à quetiapina em dois estudos de oito semanas de duração também se beneficiaram da continuidade do tratamento com quetiapina por até 52 semanas, em doses de 300 ou 600 mg por dia. Um estudo duplo-cego, controlado por placebo, mostrou que a manutenção da quetiapina por até 104 semanas foi mais eficaz do que o placebo ou lítio em prolongar o tempo sem recorrência de qualquer evento de alteração de humor.<sup>3</sup>

---

## Perfis de segurança e tolerabilidade da quetiapina

A quetiapina mostrou-se bem tolerada no tratamento de pacientes com esquizofrenia. Em uma análise conjunta de estudos de três a seis semanas, controlados por placebo, os únicos eventos adversos que ocorreram duas vezes mais que com o placebo e que tiveram incidência  $\geq 5\%$  foram tontura, hipotensão ortostática, boca seca e dispepsia. Todavia, a maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderada e não houve diferença significativa entre a quetiapina e o placebo quanto à incidência geral de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. A tolerabilidade da quetiapina em estudos de longo prazo foi semelhante à observada em estudos de curto prazo.<sup>8</sup>

A quetiapina apresenta baixo risco de causar sintomas extrapiramidais em pacientes com esquizofrenia, tanto em curto como em longo prazo. Em todas as doses testadas de quetiapina (75 a 750 mg por dia), o nível dos sintomas extrapiramidais foi semelhante ao placebo. Quando comparada ao haloperidol ou à clorpromazina, a ocorrência de sintomas extrapiramidais nos pacientes com esquizofrenia foi significativamente menor com a quetiapina.<sup>8</sup>

A quetiapina também apresentou perfil mais favorável desses sintomas em relação à risperidona, com menos casos importantes e menor prescrição de medicamentos para controlar os sintomas extrapiramidais ( $p < 0,001$ ). Dados atuais sugerem menor risco desses sintomas após o uso da quetiapina em grupos de pacientes vulneráveis, como idosos, adolescentes e pacientes com distúrbios cerebrais orgânicos; entretanto, mais pesquisas são necessárias para confirmar tais resultados.<sup>8</sup>

No tratamento de pacientes com depressão bipolar, doses de 300 ou 600 mg por dia de quetiapina foram geralmente bem toleradas, com a maioria dos eventos adversos de intensidade leve a moderada. Os eventos adversos mais frequentes durante a fase aguda do

tratamento foram boca seca, sedação, sonolência, tontura e obstipação. Não houve diferenças significantes em termos de sintomas extrapiramidais entre os pacientes que receberam quetiapina ou placebo. Em alguns estudos, pacientes com quetiapina apresentaram ganho de peso e aumento dos parâmetros glicêmicos ou lipídicos, embora isso também tenha ocorrido em outros grupos de tratamento e com significado incerto.<sup>3</sup>

Ao contrário da risperidona, doses-padrão de quetiapina pareceram não se mostrar associadas a aumentos sustentados dos níveis de prolactina, sendo inclusive observadas reduções de seus níveis em muitos pacientes com quetiapina. Aliás, a quetiapina é capaz até de normalizar os níveis de prolactina em pacientes previamente tratados com antipsicóticos.<sup>8</sup>

A quetiapina parece ter um mínimo efeito em curto prazo sobre o peso corporal e efeito favorável em longo prazo.<sup>8</sup> Os estudos clínicos mostraram pouca alteração nos intervalos QT corrigidos e nenhuma alteração clinicamente significativa em parâmetros bioquímicos. Agranulocitose e alterações oculares não apresentaram relação causal com a quetiapina.<sup>8</sup>

## INDICAÇÕES DA QUETIAPINA<sup>13</sup>

### Adultos:

- Tratamento da esquizofrenia, como monoterapia ou adjuvante.
- Tratamento de episódios de mania e de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar.
- Tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar tipo I (episódios maníaco, mistos ou depressivos), em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato.
- Monoterapia no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar (episódios de mania, mistos e depressivos).

### Adolescentes (13 a 17 anos):

- Tratamento da esquizofrenia.

### Crianças e adolescentes (10 a 17 anos):

- Monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar.

## CONTRAINDICAÇÕES DA QUETIAPINA<sup>13</sup>

Hipersensibilidade à quetiapina ou a qualquer um dos componentes da formulação do medicamento.

## GRAVIDEZ E LACTAÇÃO<sup>13</sup>

A segurança e a eficácia da quetiapina durante a gestação humana não foram estabelecidas. Houve relatos de sintomas de abstinência

neonatal em algumas gestações em que a quetiapina foi utilizada; portanto, a quetiapina só deve ser utilizada durante a gravidez se os benefícios justificarem os riscos potenciais. A quetiapina enquadra-se na categoria C de risco para uso na gestação.

Apesar de terem sido publicados relatos a respeito da secreção da quetiapina no leite materno, o nível dessa secreção não foi consistente. Assim, mulheres lactantes devem ser aconselhadas a evitar a amamentação enquanto estiverem fazendo uso de quetiapina.

## POPULAÇÕES ESPECIAIS DE PACIENTES<sup>13</sup>

**Pacientes com doenças concomitantes:** A quetiapina deve ser utilizada com precaução em pacientes com doença cardiovascular, doença vascular cerebral ou outras condições que predisponham à hipotensão. A quetiapina pode induzir hipotensão ortostática, especialmente durante o período inicial de titulação da dose. A quetiapina deve ser utilizada com cautela em pacientes com histórico ou em risco para apneia do sono e que estejam recebendo concomitantemente depressivos do SNC.

**Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade):** Embora nem todas as reações adversas identificadas em pacientes adultos tenham sido observadas em crianças e adolescentes, as mesmas precauções e advertências devem ser consideradas. Além disso, alterações na pressão

arterial e em testes de função tireoidiana, ganho de peso e elevação dos níveis de prolactina foram observados e devem ser clinicamente monitorados. Dados de segurança em longo prazo, por mais de 26 semanas de tratamento com quetiapina, incluindo crescimento, maturação e desenvolvimento comportamental, não estão disponíveis para crianças e adolescentes.

**Pacientes idosos com demência:** A quetiapina não está aprovada para o tratamento de pacientes idosos com psicose relacionada à demência.

**Pacientes com intolerância à lactose:** Pelo fato de os comprimidos conterem lactose, devem ser utilizados com cautela em pacientes com intolerância a lactose.

### PRECAUÇÕES<sup>13</sup>

**Sintomas extrapiramidais:** Em estudos clínicos com pacientes com esquizofrenia ou mania bipolar, não houve diferença na incidência de sintomas extrapiramidais entre a quetiapina – em qualquer das doses recomendadas – e o placebo. Em estudos clínicos de curto prazo em pacientes com depressão bipolar, a incidência de sintomas extrapiramidais foi maior em pacientes tratados com quetiapina do que nos tratados com placebo.

**Síndrome neuroléptica maligna:** Trata-se de um conjunto de sintomas potencialmente fatais que podem surgir durante o uso de antipsicóticos,

incluindo hiperpirexia, rigidez muscular, alteração do estado mental e instabilidade autonômica. Também pode haver elevação da creatinofosfoquinase (CPK), mioglobínúria por rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Nesse caso, a olanzapina deve ser descontinuada.

**Discinesia tardia:** Trata-se de uma síndrome caracterizada por movimentos discinéticos involuntários, potencialmente irreversível, e que pode se desenvolver em pacientes tratados com antipsicóticos, incluindo a quetiapina. Embora a prevalência pareça ser maior em idosos, especialmente idosos, não é possível prever quais pacientes serão mais propensos. No entanto, acredita-se que o risco de discinesia tardia e a probabilidade de que se torne irreversível aumentam com a duração do tratamento e a dose cumulativa de antipsicóticos. A síndrome pode se desenvolver também, embora com frequência muito menor, após períodos de tratamento relativamente curtos com doses baixas ou mesmo após a interrupção do tratamento.

É desconhecido se os antipsicóticos diferem quanto ao potencial de causar discinesia tardia. Não há nenhum tratamento conhecido para a discinesia tardia, embora a síndrome possa diminuir, parcial ou totalmente, se o tratamento antipsicótico for interrompido. O tratamento antipsicótico, em si, no entanto, pode melhorar, total ou parcialmente, os sinais e sintomas da síndrome e, assim,

mascarar o processo subjacente. Deve-se buscar sempre a menor dose e a duração mais curta de tratamento que produza uma resposta clínica satisfatória, devendo a necessidade de tratamento contínuo ser reavaliada periodicamente. Caso sinais e sintomas de discinesia tardia surgirem em um paciente em uso de quetiapina, a descontinuação do tratamento deve ser considerada, se possível.

**Convulsões:** Assim como com outros antipsicóticos, a quetiapina deve ser utilizada com precaução em pacientes com histórico de convulsões ou condições que potencialmente diminuam o limiar convulsivo (doença de Alzheimer, por exemplo). Condições que diminuem o limiar convulsivo podem ser mais prevalentes na população de 65 anos ou mais.

**Prolongamento do intervalo QT:** Apesar de estudos clínicos não mostrarem associação da quetiapina com aumento persistente do intervalo QT absoluto, houve casos relatados de prolongamento do intervalo QT após superdoses do medicamento. Assim, como ocorre com outros antipsicóticos, a quetiapina deve ser prescrita com cautela para pacientes com distúrbios cardiovasculares, histórico familiar de prolongamento de intervalo QT ou em uso de medicamentos capazes de aumentar o intervalo QT, como neurolépticos, especialmente em pacientes

idosos, com síndrome do QT longo, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, hipocalcemia ou hipomagnesemia. Adicionalmente, o uso de quetiapina em pacientes com suspeita de cardiomiopatia ou miocardites deve ser reavaliado.

**Descontinuação:** Podem surgir sintomas de abstinência por descontinuação aguda de antipsicóticos, incluindo a quetiapina, como insônia, náuseas e vômitos. Aconselha-se a descontinuação gradual por um período de pelo menos uma a duas semanas.

**Uso indevido e abuso:** Deve-se ter cuidado ao prescrever quetiapina para pacientes com histórico de abuso de drogas ou álcool, por haver relatos de uso indevido e abuso.

**Efeitos anticolinérgicos:** A norquetiapina, um metabólito ativo da quetiapina, tem afinidade moderada a alta por vários subtipos de receptores muscarínicos, podendo gerar efeitos anticolinérgicos, mesmo nas doses recomendadas de quetiapina, quando administrada com outras medicações anticolinérgicas ou no caso de superdoses. A quetiapina deve ser utilizada com cautela em pacientes com diagnóstico atual ou histórico de retenção urinária, hipertrofia prostática clinicamente significativa, obstrução intestinal ou condições relacionadas, pressão intraocular elevada ou glaucoma de ângulo fechado.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<sup>13</sup>

- Devido aos efeitos primários no SNC, a quetiapina deve ser utilizada com cuidado em combinação com outros fármacos de ação central e com álcool.
- O uso concomitante da quetiapina com outros fármacos que possam causar desequilíbrio eletrolítico ou aumentar o intervalo QT deve ser feito com cautela.
- A quetiapina deve ser utilizada com cautela em pacientes em uso de outras medicações com efeitos anticolinérgicos.
- A coadministração de quetiapina e tioridazina causou elevação do *clearance* da quetiapina.
- A coadministração de quetiapina e carbamazepina aumentou significativamente o *clearance* da quetiapina, reduzindo sua exposição sistêmica em 13%, em média, em comparação com a exposição quando administrada em monoterapia, embora um maior efeito tenha sido observado em muitos pacientes. Em consequência, um aumento da dose de quetiapina deve ser considerado, dependendo da resposta clínica de cada paciente.
- A coadministração de quetiapina e fenitoína, outro indutor de enzimas hepáticas, causou aumento do *clearance* da quetiapina. Portanto, doses elevadas de quetiapina podem ser

necessárias para manter o controle dos sintomas em pacientes que estejam recebendo concomitantemente quetiapina e fenitoína ou outros indutores de enzimas hepáticas, como barbituratos e rifampicina.

- Pode ser necessária a redução da dose de quetiapina caso a fenitoína, a carbamazepina ou outro indutor de enzimas hepáticas sejam interrompidos ou substituídos por um agente não indutor, como o valproato de sódio.
- A coadministração de quetiapina e cetocozazol resultou em aumento da  $C_{max}$  média e da AUC da quetiapina de 235% e 522%, respectivamente, correspondendo a uma diminuição média do *clearance* de 84%. A meia-vida média da quetiapina aumentou de 2,6 para 6,8 horas, embora o  $t_{max}$  médio não tenha se alterado. Portanto, devido ao potencial de interação, a dose de quetiapina deve ser reduzida durante o uso concomitante com potentes inibidores da CYP3A4, como antifúngicos dos tipos azóis, macrolídeos e inibidores de protease.

## ALTERAÇÕES LABORATORIAIS<sup>13</sup>

Houve relatos de resultados falso-positivos em ensaios imunoenzimáticos para metadona e antidepressivos tricíclicos em pacientes que tenham feito uso de quetiapina. Recomenda-se que resultados questionáveis sejam confirmados por técnica cromatográfica apropriada.

### POSOLOGIAS EM ADOLESCENTES<sup>13</sup>

**Esquizofrenia (13 a 17 anos):** A dose total diária para os cinco dias iniciais do tratamento é de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3), 300 mg (dia 4) e 400 mg (dia 5), duas vezes ao dia (dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, pode ser administrada três vezes ao dia em adolescentes). Após o quinto dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 400 a 800 mg por dia, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. Ajustes de dose devem ser em incrementos não maiores que 100 mg por dia.

**Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar (10 a 17 anos):** A dose total diária para os cinco dias iniciais do tratamento é de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3), 300 mg (dia 4) e 400 mg (dia 5), duas vezes ao dia (dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, pode ser administrada três vezes ao dia em adolescentes). Após o quinto dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 400 a 600 mg por dia, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. Ajustes de dose podem ser em incrementos não maiores que 100 mg por dia.

### POSOLOGIAS EM ADULTOS<sup>13</sup>

**Esquizofrenia:** A dose total diária para os quatro dias iniciais do tratamento é de 50 mg

(dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4), duas vezes ao dia. Após o quarto dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa considerada eficaz de 300 a 450 mg por dia. Entretanto, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, a dose pode ser ajustada na faixa de 150 a 750 mg por dia.

**Episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar:** A dose total diária para os quatro primeiros dias do tratamento é de 100 mg (dia 1), 200 mg (dia 2), 300 mg (dia 3) e 400 mg (dia 4), duas vezes ao dia. Outros ajustes de dose de até 800 mg por dia no sexto dia não devem ser maiores que 200 mg por dia. A dose pode ser ajustada dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, dentro do intervalo de dose de 200 a 800 mg por dia. A dose usual efetiva está na faixa de 400 a 800 mg por dia.

**Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar:** A dose deve ser titulada como descrito a seguir: 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4), administrada à noite, em dose única diária. A dose pode ser titulada até 400 mg no dia 5 e até 600 mg no dia 8. A eficácia antidepressiva foi demonstrada com doses de 300 e 600 mg, embora benefícios adicionais não tenham sido observados no grupo com 600 mg durante tratamentos de curto prazo.

**Manutenção do transtorno afetivo bipolar I em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato:** Pacientes que responderam à quetiapina associada a um estabilizador de humor (lítio ou valproato) para o tratamento agudo do transtorno bipolar devem continuar com a mesma dose de quetiapina, duas vezes ao dia. A dose pode ser ajustada dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. A eficácia foi demonstrada com doses diárias de 400 a 800 mg combinadas a um estabilizador de humor (lítio ou valproato).

**Tratamento de manutenção no transtorno bipolar em monoterapia:** Pacientes que responderam à quetiapina para o tratamento agudo do transtorno bipolar devem continuar com a mesma dose de quetiapina, duas vezes ao dia, podendo essa ser reajustada dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, na faixa de 300 a 800 mg por dia.

**Pacientes idosos:** Assim como outros antipsicóticos, a quetiapina deve ser utilizada com cautela em pacientes idosos, especialmente durante o período inicial. Pode ser necessário ajustar a dose lentamente e a dose terapêutica diária pode ser menor do que a utilizada em pacientes jovens, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. O *clearance* plasmático médio da quetiapina foi reduzido de 30% a 50% em pacientes idosos,

quando comparados a pacientes jovens. O tratamento deve ser iniciado com 25 mg por dia de quetiapina, aumentando-se a dose diariamente em incrementos de 25 a 50 mg, até se atingir a dose eficaz, que provavelmente será menor que a dose para pacientes mais jovens.

**Pacientes com insuficiência hepática:** A quetiapina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Portanto, deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência hepática, especialmente durante o período inicial. Pacientes com insuficiência hepática devem iniciar o tratamento com 25 mg por dia, e a dose pode ser aumentada em incrementos de 25 a 50 mg até se atingir a dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

**Pacientes com insuficiência renal:** Não é necessário o ajuste de doses.

**Uso em crianças:** A segurança e a eficácia da quetiapina não foram avaliadas em crianças e adolescentes com depressão bipolar e no tratamento de manutenção do transtorno bipolar.

#### EVENTOS ADVERSOS<sup>13</sup>

A **tabela 4** mostra os efeitos adversos classificados pela frequência que foram relatados com a quetiapina: reação muito comum ( $\geq 10\%$ ); reação comum ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ); reação incomum ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ); reação rara ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ); reação muito rara ( $< 0,01\%$ ).

**Tabela 4.** Incidência de eventos adversos relatados em adultos com o uso da quetiapina

Muito comuns	Comuns	Incomuns	Raros	Muito raros
Boca seca, sintomas de abstinência por descontinuação, elevações dos níveis de triglicérides, colesterol total e LDL-colesterol, redução do HDL-colesterol, ganho de peso, redução da hemoglobina	Tontura, sonolência, sintomas extrapiramidais, leucopenia, taquicardia, palpitações, visão borrada, constipação, dispepsia, vômitos, astenia leve, edema periférico, irritabilidade, pirexia, elevações da alanina transaminase (ALT) e da gamaglutamil transaminase (GGT), redução dos neutrófilos, aumento de eosinófilos, hiperglicemia, elevação da prolactina sérica, reduções do tiroxina (T4) total, T4 livre e triiodotironina (T3) total, aumento do hormônio estimulador da tireoide (TSH)	Disartria, aumento do apetite, dispneia, hipotensão ortostática, sonhos anormais e pesadelos, bradicardia, disfagia, hipersensibilidade imune, elevações do aspartato aminotransferase (AST), redução das plaquetas, redução do T3 livre	Convulsão, síndrome das pernas inquietas, discinesia tardia, síncope, rinite, retenção urinária, síndrome neuroléptica maligna, hipotermia, hepatite (com ou sem icterícia), elevação da creatinofosfoquinase (CPK) sérica, agranulocitose, sonambulismo e outros eventos relacionados, priapismo, galactorreia, obstrução do intestino/íleo	Reações anafiláticas

Adaptada de: Bula do produto.

Observaram-se também eventos adversos de frequência desconhecida, como abstinência neonatal e reação a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS).

Embora as mesmas reações adversas anteriormente descritas para adultos devam ser consideradas para crianças e adolescentes, a **tabela 5** resume as reações que ocorreram em maior frequência nessas faixas etárias do que em adultos ou mesmo reações adversas que não foram identificadas em adultos.

**Tabela 5.** Incidência de eventos adversos relatados em crianças e adolescentes com o uso da quetiapina

Muito comuns	Comuns
Aumento do apetite, elevações da prolactina sérica, aumento da pressão arterial, vômitos	Rinite, síncope

Adaptada de: Bula do produto.

### SUPERDOSES<sup>13</sup>

Estudos clínicos relataram sobrevida mesmo após superdoses agudas de até 30 g de quetiapina.

A maioria dos pacientes não apresentou eventos adversos ou recuperou-se completamente dos eventos adversos relatados. Morte foi relatada após uma superdose de 13,6 g de quetiapina administrada isoladamente.

Na experiência pós-comercialização, raramente foram relatados casos de superdose que tenham resultado em morte ou coma, embora tenham sido relatados casos de prolongamento do intervalo QT. Pacientes com doença cardiovascular grave podem ter aumento do risco dos efeitos de uma superdose. Em geral, os sinais e sintomas foram resultantes da exacerbação dos efeitos farmacológicos já conhecidos da quetiapina, isto é, sonolência e sedação, taquicardia, hipotensão e efeitos anticolinérgicos.

Não existe um antídoto específico. Em casos de intoxicação grave, a possibilidade do envolvimento de múltiplos fármacos deve ser considerada. Observação:

- Cuidados de terapia intensiva, incluindo estabelecimento e manutenção de vias aéreas,

garantindo oxigenação e ventilação adequadas, são recomendados;

- Devem ser realizados monitoração e suporte do sistema cardiovascular;
- O uso de fisostigmina intravenosa (1 a 2 mg), com monitoramento contínuo do eletrocardiograma, pode reverter os efeitos anticolinérgicos graves, incluindo coma e delírio;
- Casos de hipotensão refratária após uma superdose devem ser tratados adequadamente com fluidos intravenosos e/ou agentes simpatomiméticos (adrenalina e dopamina devem ser evitadas, uma vez que a estimulação beta pode piorar a hipotensão devido ao bloqueio alfa induzido pela quetiapina);
- Supervisão médica e monitoração cuidadosa devem ser mantidas até a recuperação do paciente.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Esquizofrenia. Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>. Acesso em: 23 maio 2019.
2. Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J, et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013881.
3. Sanford M, Keating GM. Quetiapine: a review of its use in the management of bipolar depression. *CNS Drugs*. 2012;26(5):435-60.
4. Silva RCB. Schizophrenia: a review. *Psicol USP*. 2006;17(4):263-85.
5. Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. American Psychiatric Association. Disponível em: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf). Acesso em: 23 maio 2019.
6. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):604-16.
7. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME, et al. Work Group on Bipolar Disorder. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Second Edition. American Psychiatric Association. Disponível em: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/bipolar.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf). Acesso em: 10 jun. 2019.
8. Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18(3):173-99.
9. Hirschfeld RMA. Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association. Disponível em: [http://www.psych.org/psych\\_pract/treatg/pg/prac\\_guide.cfm](http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm). Acesso em: 10 jun. 2019.
10. Goigolea J, Vieta. Treatment guidelines for acute mania. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9(Suppl 1):S62.
11. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs*. 1997;53(2):281-98.
12. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622975.2017.1384850>. Acesso em: 10 jun. 2019.
13. Tracox® [bula]. Rio de Janeiro: Farnocósmica S/A.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS  
Produção editorial: Europa Press  
Tiragem: 0.000 exemplares  
11669\_FQM\_BRA\_CLE\_v3

  
europa press®  
Jornalista responsável: Pedro S. Erramouspe

COPYRIGHT 2019  
Desenho: Sabas R. Hernández  
Empresa responsável:  
Europa Press Comunicação

# É possível

transformar o futuro dos pacientes  
com esquizofrenia e transtorno bipolar



**Contraindicações:** hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

**Interações medicamentosas:** álcool, medicamentos que atuam no sistema nervoso central e comportamento.

**Tracox®** (hemifumarato de quetiapina). **Apresentações:** Comprimidos revestidos – hemifumarato de quetiapina de 25, 100 e 200 mg - embalagens com 7, 15 e 30 comprimidos. **Indicações:** indicado para o tratamento da esquizofrenia, como monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar, dos episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar, no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar I (episódios maníaco, misto ou depressivo) em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato, e como monoterapia no tratamento de manutenção no transtorno afetivo bipolar (episódios de mania, mistos e depressivos). **Contraindicações:** contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de sua fórmula. **Advertências e precauções:** Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica; Neutropenia e agranulocitose; Aumentos de glicose no sangue e hiperlipidemia; Aumentos de triglicérides e colesterol e diminuição de HDL; Agravamento de mais de um dos fatores metabólicos de peso, glicemia e lipídeos; Precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida, doença vascular cerebral ou outras condições que predisponham à hipotensão; Distúrbios; Sintomas extrapiramidais (EPS); Síndrome neuroléptica maligna; Discinesia tardia; Convulsões; Prolongamento do intervalo QT; Cardiomiopatia e miocardites; Reações Adversas cutâneas graves; Sintomas de abstinência por descontinuação aguda; Uso indevido e abuso; Efeitos anticolinérgicos (muscarínicos); Níveis de prolactina; Hemifumarato de quetiapina não está aprovado para o tratamento de pacientes idosos com psicose relacionada à demência. Pacientes devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que a suscetibilidade individual seja conhecida. **Interações medicamentosas:** Cuidado em combinação com outros fármacos de ação central e com álcool. O uso de quetiapina concomitante com outros fármacos conhecidos por causar desequilíbrio eletrolítico ou por aumentar o intervalo QT deve ser feito com cautela; Medicamentos com efeitos anticolinérgicos (muscarínicos); A co-administração de hemifumarato de quetiapina e outro indutor de enzima microssomal, fenitoína, também causou aumentos na depuração da quetiapina. **Reações adversas:** As reações adversas a medicamentos (ADRs) mais comumente relacionadas com a quetiapina (1-10%) são: sonolência, tontura, boca seca, sintomas de abstinência por descontinuação, elevação nos níveis séricos de triglicérides, elevação no colesterol total (predominantemente no LDL) redução do colesterol HDL, aumento de peso, redução da hemoglobina, de sintomas extrapiramidais. **Posologia:** Esquizofrenia, episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: deve ser administrado duas vezes ao dia. Manutenção do transtorno afetivo bipolar I em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato: deve ser administrado duas vezes ao dia. Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar: deve ser administrado à noite, em dose única diária. Verifique na bula a posologia para cada tipo de patologia associada e com o médico. M.S.: 1.0390.0194. Farmoquímica S/A. CNPJ 33.349.473/0001-58. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** SAC 0800 025 0110. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site [www.fqm.com.br](http://www.fqm.com.br). Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

**Referência:** 1. Kairos: <http://brasil.kairosweb.com/produto-tracox-25899>