

Quetiapina XR

Dr. Andre Russowsky Brunoni

QUETIAPINA XR

A quetiapina é uma droga com alta afinidade por receptores de serotonina tipo 2 (5-HT₂), apresentando uma ação antagonista. Seus principais efeitos farmacológicos derivam da ação nesse sítio - explicando, portanto, seu uso em transtornos de humor e ansiosos. A quetiapina também é um agonista parcial de receptores 5-HT_{1A}, o que complementa sua atividade antidepressiva. Além disso, a quetiapina apresenta afinidade por receptores dopaminérgicos D₂, também sendo um antagonista destes. Acredita-se que esse antagonismo seja responsável por alguns dos efeitos clínicos observados na esquizofrenia. A quetiapina também atua em receptores alfa-1 e H₁, o que está associado com seus efeitos colaterais (ganho de peso, sedação e hipotensão)¹. A quetiapina está disponível em duas apresentações, ambas orais: a de liberação imediata (IR), que deve ser usada de duas a três vezes ao dia, e a de liberação prolongada (XR), que pode ser administrada uma única vez ao dia¹. A formulação IR foi inicialmente lançada no final da década de 1990, porém, a partir dos anos 2000, a formulação XR foi apresentada, obtendo soluções importantes no manejo e no tratamento de diversos quadros clínicos.

1. O uso de um medicamento para todas as fases do transtorno bipolar (TAB) tipo I (maníaca ou depressiva) ou mesmo na manutenção da eutímia?

A quetiapina XR é uma opção terapêutica, com aprovação do Food and Drug Administration (FDA)², para o tratamento de episódios maníacos ou mistos do TAB tipo I e para os episódios depressivos em pacientes com transtorno bipolar. De acordo com os guidelines de associações

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e Professor Livre-docente do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Como psiquiatra, atua no Instituto de Psiquiatria como chefe do Serviço de Neuromodulação Cerebral Não Invasiva.

Recebido: 05 de abril de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Russowsky Brunoni A. Quetiapina XR. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S28-S32.

de renome internacional³, a quetiapina é uma opção de primeira linha para as fases de mania e de depressão do transtorno bipolar, bem como para as etapas de manutenção da doença - ou seja, a continuação do tratamento após o paciente atingir a eutímia, com o objetivo de evitar recaídas.

2. O uso de um medicamento aprovado pelo FDA em monoterapia para esquizofrenia?

Em um estudo com 588 pacientes com esquizofrenia que randomizou diferentes doses de quetiapina XR e placebo, em monoterapia, houve melhora clínica com o remédio ao longo de seis semanas de tratamento, com doses de 400, 600 ou 800 mg/dia. O tratamento foi bem tolerado e a dose clinicamente efetiva foi atingida no segundo dia dessa abordagem⁴. Posteriormente, outro ensaio clínico com 327 pacientes mostrou superioridade da quetiapina XR em relação ao placebo para prevenir a recaída de pacientes com esquizofrenia estabilizada que foram seguidos por até um ano de estudo⁵. Finalmente, um estudo demonstrou equivalência terapêutica (não inferioridade) da quetiapina XR vs. risperidona no manejo dos sintomas depressivos de pacientes com esquizofrenia⁶.

3. Uso de um medicamento aprovado pelo FDA em adultos e adolescentes para transtorno bipolar tipo I em fase de mania?

A quetiapina XR, nas doses de 400 a 800 mg/dia, revelou-se um tratamento eficaz para episódios maníacos ou misto de TAB I, em um estudo controlado por placebo, que envolveu 308 pacientes em episódio de mania aguda. A melhora dos sintomas ocorreu a partir do quarto dia de tratamento⁷. Em outro estudo, que envolveu 277 pacientes de 10 a 17 anos de idade, resultados semelhantes foram observados, inclusive na resposta rápida e precoce⁸.

4. O tratamento de pacientes com depressão unipolar?

A quetiapina é um tratamento para depressão unipolar, como estratégia adjuvante a antidepressivos, com aprovação pelo FDA. Em um ensaio clínico controlado por placebo, 446 pacientes em uso de medicação antidepressiva foram randomizados para receber placebo, quetiapina XR 150 mg/dia ou quetiapina XR 300 mg/dia, ao longo de seis semanas de tratamento. Nesse estudo, a quetiapina XR 300 mg/dia foi consistentemente superior ao placebo em todos os desfechos clínicos, como resposta, remissão e diminuição dos escores de depressão. Foi possível ajustar a dose de quetiapina XR para 300 mg/dia nos primeiros cinco dias de estudo, com boa tolerabilidade. Ainda, 93% dos pacientes apresentavam depressão recorrente e todos estavam em uso de ao menos um antidepressivo em dose terapêutica ao início do estudo⁹.

5. Uma formulação mais tolerável e com menos efeitos colaterais do que a quetiapina IR?

Um estudo de farmacocinética demonstrou que a quetiapina XR apresenta, em dose estável, uma concentração plasmática de menor variabilidade em relação à quetiapina IR, o que se traduziu em uma intensidade de sedação menor¹⁰. Em uma metanálise de sete ensaios clínicos de pacientes com depressão bipolar, as formulações IR provocaram índices maiores de tontura e de descontinuação de tratamento por efeitos adversos do que a quetiapina XR 300 mg/dia¹¹.

6. Os manejos da sedação e da insônia com uso da quetiapina?

Em um estudo desenhado para avaliar as diferenças na indução de sedação com quetiapina, pacientes com depressão bipolar foram randomizados para receber quetiapina XR ou IR. O índice de sedação com quetiapina IR foi 33%

maior do que com a quetiapina XR, uma hora após a ingestão do medicamento. Esses achados se reproduziram em diferentes doses e em diversos tempos de uso. Dessa maneira, conclui-se que a quetiapina XR pode ser usada durante o dia para evitar a sedação, enquanto que a quetiapina IR pode ser empregada antes de dormir para induzir o sono¹².

7. O manejo da suicidabilidade na depressão?

A quetiapina XR revela-se uma excelente opção no manejo da suicidabilidade nas depressões unipolar e bipolar. Pensamentos de morte, de suicídio ou mesmo planejamento e tentativas de suicídios são condições relativamente comuns na trajetória clínica desses pacientes. Em uma revisão sistemática da literatura, Pompili e colaboradores descreveram diversos ensaios clínicos que utilizaram quetiapina XR e IR para pacientes com essa condição, mostrando bons resultados na redução do risco de suicídio para tais indivíduos¹³.

8. O manejo de sintomas ansiosos em pacientes com transtornos de humor?

Um grande ensaio clínico controlado por placebo, que recrutou 873 pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) como diagnóstico principal, randomizou-os para receber paroxetina, quetiapina XR em duas doses (50 mg/dia e 150 mg/dia) e placebo. Esse estudo demonstrou que a quetiapina XR 150 mg/dia foi o tratamento mais eficaz em termos de remissão clínica e redução de escores de ansiedade. Quanto aos efeitos colaterais, pacientes usando paroxetina tiveram mais disfunção sexual, bem como mais sintomas extrapiramidais. Os autores lembram que mais de 50% dos pacientes com depressão apresentam TAG como comorbidade, e vice-versa, indicando a utilidade clínica da quetiapina XR quando essas duas condições estiverem associadas¹⁴.

9. A velocidade de resposta no tratamento da depressão?

A quetiapina XR apresenta eficácia clínica rápida quando em associação ao tratamento com antidepressivo. Um estudo analisou dados de dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, randomizados, os quais avaliaram a eficácia da quetiapina como terapia de potencialização ao tratamento antidepressivo. Tanto a quetiapina XR 150 mg/dia quanto a quetiapina 300 mg/dia foram superiores ao placebo para induzir resposta clínica já na primeira semana de tratamento, em pacientes com depressão unipolar refratária a tratamentos antidepressivos convencionais¹⁵.

10. O manejo de transtorno de uso de substâncias (TUS) em pacientes com transtornos de humor?

O TUS é uma comorbidade comum em transtornos de humor na prática clínica e costuma ser de difícil manejo, com menores taxas de resposta¹⁶. Alguns medicamentos utilizados para transtornos de humor, como os anticonvulsivantes, exigem cautela para o tratamento de pacientes com TUS, limitando as opções terapêuticas. Nesse contexto, estudos recentes mostraram benefícios no uso da quetiapina XR para tal população. Fisiologicamente, a quetiapina modula receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos, podendo atuar, assim, nessas duas condições. Em um estudo controlado por placebo, com aproximadamente 100 pacientes com depressão bipolar tipo I ou II e presença ou ausência de TUS, Gao et al. mostraram que a quetiapina XR foi superior ao placebo na redução de sintomas depressivos em pacientes com TUS, além de ter provocado a diminuição do uso de substâncias¹⁷. Outro estudo controlado com placebo com 108 pacientes tendo como transtorno primário o uso abusivo de álcool (porém 30% deles com diagnóstico de depressão como

comorbidade) mostrou que a quetiapina XR foi superior ao placebo em reduzir o uso de álcool e promover a abstinência¹⁸.

CONCLUSÃO

A quetiapina XR é um medicamento aprovado pelo FDA para os tratamentos da esquizofrenia (400- 800 mg/dia), da fase maníaca do transtorno bipolar (400-800 mg/dia), da fase depressiva do transtorno bipolar (300 mg/dia) e do transtorno depressivo maior (150-300 mg/dia).

Todas as posologias são de uma vez ao dia. Além disso, é uma opção de primeira linha para a fase de manutenção do transtorno bipolar. Dessa maneira, a quetiapina XR apresenta um amplo espectro de uso, devendo ser considerada pelo clínico no manejo dos principais transtornos psiquiátricos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maan JS, Ershadi M, Khan I, Saadabadi A. Quetiapine. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. 2.
2. Quetiapine XR. [Bula do Food and Drugs Administration - FDA]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2018. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022047s033s0371bl.pdf. Acesso em: março de 2021.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20:97–170.
4. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyes EB, Brecher M, Svensson O, et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:832–42.
5. Peuskens J, Trivedi J, Malyarov S, Brecher M, Svensson O, Miller F, et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry.* 2007;4:34–50.
6. Di Fiorino M, Montagnani G, Trespi G, Kasper S. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) versus risperidone in the treatment of depressive symptoms in patients with schizoaffective disorder or schizophrenia: a randomized, open-label, parallel-group, flexible-dose study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29:166–76.
7. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther.* 2011;33:1643–58.
8. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:e100–9.
9. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:917–32.
10. Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:813–25.
11. Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Matsuda Y, Iwata N. Comparison of quetiapine immediate- and extended-release formulations for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2019;115:121-8.
12. Riesenberger RA, Baldytcheva I, Datto C. Self-reported sedation profile of quetiapine extended-release and quetiapine immediate-release during 6-day initial dose escalation in bipolar depression: a multicenter, randomized, double-blind, phase IV study. *Clin Ther.* 2012;34:2202–11.
13. Pompili M, Rihmer Z, Gonda X, Serafini G, Sher L, Girardi P. Early onset of action and sleep-improving effect are crucial in decreasing suicide risk: the role of quetiapine XR in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Riv Psichiatr.* 2012;47:489–97.
14. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010 Apr;13(3):305-20.
15. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010;127:19–30.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
17. Gao K, Ganocy SJ, Conroy C, Brownrigg B, Serrano MB, Calabrese JR. A placebo controlled study of quetiapine-XR in bipolar depression accompanied by generalized anxiety

- with and without a recent history of alcohol and cannabis use. *Psychopharmacology*. 2017;234:2233–44.
18. Vatsalya V, Kong M, Marsano LM, Kurlawala Z, Chandras KV, Schwandt ML, et al. Interaction of Heavy Drinking Patterns and Depression Severity Predicts Efficacy of Quetiapine Fumarate XR in Lowering Alcohol Intake in Alcohol Use Disorder Patients. *Subst Abuse*. 2020;14:1178221820955185.