



<https://doi.org/10.24245/mim.v38iS1.7999>

Aripiprazol no contexto do tratamento do transtorno bipolar

Dr. Amaury Cantilino

SOBRE O ARIPIPAZOL

Desde o seu surgimento, o aripiprazol está substituindo, em certa medida, os antipsicóticos de primeira geração devido ao seu perfil aprimorado de efeitos colaterais. A regulação da neurotransmissão da dopamina com o aripiprazol resultou na diminuição dos efeitos colaterais motores e metabólicos em comparação com outros medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos, tornando-o uma alternativa válida para pacientes que se apresentam com efeitos colaterais persistentes ou baixa eficácia do medicamento atual. **Ele demonstrou diminuir as taxas de hospitalização psiquiátrica, reduzir os sintomas de discinesia tardia, melhorar a função cognitiva e diminuir os fatores de risco cardiovascular, as concentrações plasmáticas de lipídios e a prolactina.**¹

O aripiprazol, um antipsicótico derivado da quinolinona, é um agonista parcial dos receptores D2 e 5HT-1a e um antagonista do receptor 5HT-2a. Possui alta afinidade pelos receptores D2, D3, 5HT-1a e 5HT2a e afinidade moderada pelos receptores D4, 5HT-2c, 5-HT7, alfa-1 adrenérgicos e H1. Ele não tem afinidade pelos receptores muscarínicos nas doses recomendadas. Estabiliza a dopamina e a serotonina no núcleo accumbens, na área tegmental ventral e no córtex frontal. Além disso, demonstra seletividade funcional nas vias de sinalização intracelular, exigindo uma taxa de ocupação superior a 90% nos receptores D2 para serem clinicamente ativos, não produzindo tantos sintomas extrapiramidais.¹

O aripiprazol atuará como antagonista funcional em áreas de alta dopamina, como a via mesolímbica, enquanto permanece inativo em regiões com dopamina normal, como as vias nigroestriatal e tuberoinfundibular.

Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco.
Idealizador da página do Instagram @novospaperspsiquiatria

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

Recebido: 20 de Junho de 2022

Aceito: 20 de Julho de 2022

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Cantilino A. Aripiprazol no contexto do tratamento do transtorno bipolar. Med Int Méx. 2022; 38 (Supl. 1): S130-S134.



O seu agonismo parcial nos receptores D2 pode ser responsável pelo manejo eficaz dos sintomas psicóticos e cognitivos. Ademais, mostrou ter efeitos mais seletivos na via dopaminérgica mesolímbica do que o haloperidol e a olanzapina.¹

ARIPIPAZOL NO TRANSTORNO BIPOLAR

Em uma incursão pelo Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), o aripiprazol aparece como opção terapêutica sobretudo na mania e no tratamento de manutenção. Vejamos:

Para a mania são consideradas de primeira linha as seguintes medicações em monoterapia: lítio, quetiapina, divalproex, asenapina, aripiprazol, paliperidona (doses > 6 mg), risperidona e cariprazina. Aproximadamente 50% dos pacientes responderão à monoterapia com melhora significativa dos sintomas maníacos dentro de 3-4 semanas.²

A terapia combinada com os antipsicóticos atípicos quetiapina, aripiprazol, risperidona ou asenapina em associação com lítio ou divalproato também é recomendada como opção de tratamento de primeira linha, com maior eficácia do que a monoterapia com lítio ou divalproex, especialmente naqueles com índice de gravidade mais alto.²

Os sintomas depressivos ocorrem juntamente com a mania em 10% a 30% dos casos, com estudos sugerindo que características mistas são indicativas de um curso mais grave e incapacitante, bem como de uma maior taxa de suicídio. Evidências apoiam a preferência por uso de antipsicóticos atípicos e divalproex nesses casos, com terapia combinada frequentemente necessária. Medicações como asenapina, aripiprazol, olanzapina e ziprasidona demonstraram ser igualmente eficazes no tratamento de sintomas maníacos em pessoas com mania clássica, bem

como em casos de mania mista ou em pacientes maníacos com características mistas.²

Já no tratamento de manutenção, lítio, quetiapina, divalproex e lamotrigina, todos em monoterapia, têm a melhor combinação de números de ensaios e experiência clínica para apoiar seu uso como terapias de primeira linha. Dados recentes sugerem que a asenapina é eficaz na prevenção de episódios maníacos e depressivos e, portanto, é recomendada como tratamento de primeira linha. Finalmente, o aripiprazol oral também é recomendado como monoterapia de primeira linha devido à sua eficácia na prevenção principalmente de episódios maníacos, bem como pelo seu perfil de segurança e tolerabilidade.²

Os autores ainda citam que terapias combinadas adicionais classificadas como primeira linha incluem terapia adjuvante de quetiapina com lítio/divalproex, que demonstrou eficácia na prevenção de qualquer humor, episódio maníaco ou depressivo. O aripiprazol em associação com lítio/divalproex também deve ser considerado como uma opção de primeira linha.²

Uma importante revisão sistemática e metanálise visou a consolidar as evidências dos ensaios clínicos randomizados da mais alta qualidade publicados até julho de 2021. As taxas de novos episódios de humor com tratamentos de teste versus os de referência (placebo ou agente ativo alternativo) foram comparadas por metanálise de efeitos aleatórios. O índice de polaridade foi calculado para cada tipo de tratamento. Ensaios elegíveis envolveram ≥ 6 meses de acompanhamento de manutenção. Dos relatórios identificados, 22 preencheram os critérios de elegibilidade do estudo e envolveram 7.773 indivíduos estabilizados por 1-12 semanas e acompanhados por 24-104 semanas. A monoterapia em geral (incluindo lítio, anticonvulsivantes estabilizadores do

humor e antipsicóticos de segunda geração) foi mais eficaz na prevenção de novos episódios do que o placebo (odds ratio, OR = 0,42; intervalo de confiança de 95%, IC = 0,34-0,51). Foi observado um risco significativamente menor de novos episódios com os seguintes medicamentos individuais: aripiprazol, asenapina, lítio, olanzapina, quetiapina e risperidona de ação prolongada (ORs variaram de 0,19- 0,46). Ao adicionar aripiprazol, divalproex, quetiapina ou olanzapina/ risperidona ao lítio ou a um anticonvulsivante, observou-se mais eficácia em comparação com monoterapia de lítio ou anticonvulsivante estabilizador do humor (OR = 0,37; IC 95% 0,25-0,55).³

TOLERABILIDADE E SEGURANÇA IMPORTAM

Uma pesquisa on-line, transversal, examinou as experiências de pessoas que vivem com transtorno bipolar com histórico de uso recente de antipsicóticos. Indivíduos da amostra tinham idade média de 43 anos e 60% eram do sexo feminino. Quase todos os participantes (98%) experimentaram efeitos colaterais dos antipsicóticos. Efeitos colaterais autorrelatados comuns foram: sensação de sonolência ou cansaço (83%), falta de emoção (79%), ansiedade (79%), boca seca (76%) e ganho de peso (76%). O ganho de peso foi citado como o efeito colateral mais incômodo, classificado pela maioria dos participantes (68%) como “muito” ou “extremamente incômodo”. A razão mais comumente relatada para interromper o uso do antipsicótico foi não gostar de efeitos colaterais (48%). As reações indesejadas com maior probabilidade de levar à interrupção ou redução do tratamento com antipsicóticos incluíram: sentir-se como um “zumbi” (29%), sentir-se sonolento ou cansado (25%) e ganho de peso (24%). Os resultados destacam a necessidade predominante não atendida de medicações com perfis de risco-benefício mais favoráveis.⁴

Embora os antipsicóticos de segunda geração tenham menor risco de sintomas extrapiramidais do que os de primeira geração, muitos antipsicóticos atípicos estão associados ao ganho de peso clinicamente significativo (GPCS) e ao aumento dos riscos de efeitos cardiometabólicos, incluindo diabetes e doenças cardiovasculares. Tanto o tratamento da esquizofrenia quanto o do transtorno bipolar têm sido associados ao risco de obesidade por várias razões, incluindo fatores genéticos e de estilo de vida, que atuam independentemente dos efeitos da medicação. Além disso, quando tratados com os atípicos, até 50% dos pacientes podem apresentar GPCS $\geq$ 7% do seu peso corporal basal. Vale ressaltar que o GPCS é ainda mais comum em pacientes que estão iniciando o tratamento com antipsicóticos pela primeira vez (até 70%) e naqueles que estão abaixo do peso ou no peso normal no momento do início da terapia (até 55%). O ganho de peso associado a antipsicóticos começa durante as primeiras semanas de tratamento e pode continuar durante a terapia em longo prazo. Além disso, relatos de desregulação metabólica durante o tratamento com alguns antipsicóticos, incluindo hiperglicemia incidente, diabetes mellitus, cetoacidose diabética e dislipidemia, apoiam uma ligação entre a abordagem farmacológica e as sequelas cardiometabólicas.⁵

Uma análise do mundo real avaliou mais de 17 mil pacientes com transtorno bipolar e esquizofrenia, todos em uso de antipsicóticos atípicos. Dos indivíduos com GPCS e que descontinuaram o tratamento, aproximadamente 75% não retornaram ao peso de base durante o acompanhamento. Entre aqueles sem condições cardiometabólicas antes do antipsicótico e que tinham esquizofrenia ou transtorno bipolar, 14,7% e 11,3%, respectivamente, desenvolveram uma ou mais condições ao longo de 12 meses pós-índice (como hipercolesterolemia, DM, IAM etc). A incidência foi geralmente mais alta entre aqueles que estavam com sobrepeso/



obesidade no início do estudo e os que experimentaram GPCS.⁵

Segundo Cuomo et al., comparado aos antipsicóticos de primeira geração, e de forma semelhante à maioria dos antipsicóticos de segunda geração, o aripiprazol apresenta menor propensão a efeitos colaterais extrapiramidais e maior segurança cardiovascular. Diante do contexto retratado nos três últimos parágrafos, porém, mais importante ainda é a afirmação dos autores de que, comparado a muitos outros antipsicóticos atípicos, **o aripiprazol tem um perfil de tolerabilidade relativamente favorável, com menores riscos de ganho de peso, dislipidemia, diabetes e hiperprolactinemia.**⁶

Como a hipótese de que a obesidade e os resultados metabólicos adversos em pacientes com doença mental grave são clinicamente significativos, mas potencialmente evitáveis, Siskind et al. procuraram artigos que relatavam alterações de peso e metabólicas após a troca de antipsicótico versus permanência no antipsicótico anterior. Os estudos foram, então, metanalisados entre e dentro do grupo.⁷

Dos 61 estudos identificados, 59 foram metanalisados (40% classificados como “de alta qualidade”). Nas metanálises para alternar versus permanecer, **apenas o aripiprazol reduziu significativamente o peso** (-5,52 kg, IC 95% -10,63, -0,42, $P = 0,03$), enquanto a olanzapina aumentou consideravelmente o peso (2,46 kg, IC 95% 0,34, 4,57, $P = 0,02$). Mudar para **aripiprazol também melhorou substancialmente a glicose em jejum** (-3,99 mg/dl, IC 95% -7,34, -0,64, $P = 0,02$) **e os triglicerídeos** (-31,03 mg/dl, IC 95% -48,73, -13,34, $P = 0,0001$). Em metanálises de troca de antes para depois, o aripiprazol (-1,96 kg, IC 95% -3,07, -0,85, $P < 0,001$) e a ziprasidona (-2,22 kg, IC 95% -3,84, -0,60, $P = 0,007$) foram associados à perda de peso, enquanto a olanzapina (2,71 kg, IC 95% 1,87, 3,55, $P <$

0,001) e a clozapina (2,80 kg, IC 95% 0,26, 5,34, $P = 0,03$) foram relacionadas ao ganho de peso. Não foram observadas variações significativas de peso ou outras alterações cardiometabólicas ao mudar para amissulprida, paliperidona/risperidona, quetiapina ou lurasidona.⁷

CONCLUSÃO

Conclui-se que: **1)** ao iniciar um antipsicótico, vale a pena avaliar a possibilidade de se estabelecer um tratamento com menor risco de efeitos metabólicos, até porque eles surgem precocemente no acompanhamento; **2)** a troca de antipsicóticos por agentes com menor potencial de ganho ponderal, como o aripiprazol, pode melhorar o perfil de peso e outros desfechos cardiometabólicos. Ao escolher agentes de troca, o potencial de ganho de peso do antipsicótico pré e pós-troca deve ser considerado. A troca de antipsicóticos em pacientes estáveis deve ser considerada em relação ao risco de piora psiquiátrica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gettu N, Saadabadi A. Aripiprazole. 2021 Sep 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31613519.
2. 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(2):97-170.
3. Nestsiarovich A, Gaudiot CES, Baldessarini RJ, Vieta E, Zhu Y, Tohen M. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;54:75-89.
4. Bessonova L, Velligan DI, Weiden PJ, O'Sullivan AK, Yarlus A, Bayliss M, et al. Antipsychotic treatment experiences of people with bipolar I disorder: patient perspectives from an online survey. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):354.
5. Doane MJ, Bessonova L, Friedler HS, Mortimer KM, Cheng H, Brecht T, et al. Weight gain and comorbidities associated with oral second-generation antipsychotics: analysis of real-world data for patients with schizophrenia or bipolar I disorder. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):114.

6. Cuomo A, Beccarini Crescenzi B, Goracci A, Bolognesi S, Giordano N, Rossi R, et al. Drug safety evaluation of aripiprazole in bipolar disorder. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(6):455-63.
7. Siskind D, Gallagher E, Winckel K, Hollingworth S, Kisely S, Firth J, et al. Does Switching Antipsychotics Ameliorate Weight Gain in Patients With Severe Mental Illness? A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2021;47(4):948-58.