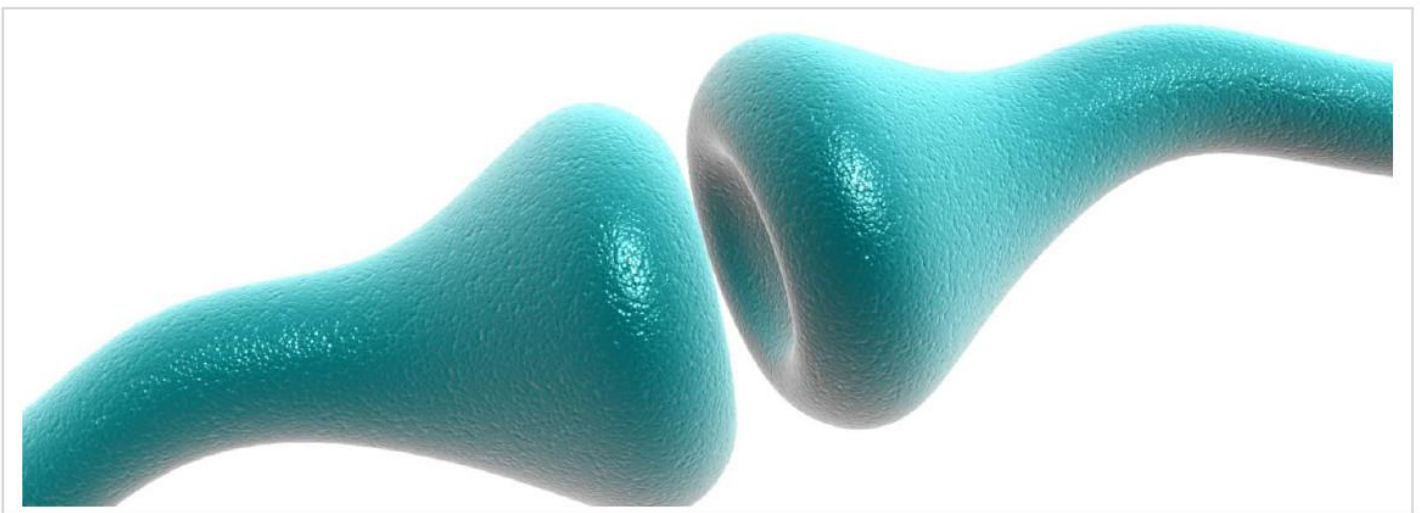


Aripiprazol

Eficácia, segurança e tolerabilidade no tratamento da Síndrome de Tourette, incluindo tratamento em crianças, adolescentes e adultos¹.



A terapia oral com aripiprazol é eficaz no tratamento dos tiques motores e vocais presentes em pacientes com Síndrome de Tourette, sendo segura e bem tolerada por crianças, adolescentes^{1,2,4} e adultos^{5,6}.

Antipsicóticos atípicos como aripiprazol e risperidona apresentam vantagens sobre outros fármacos classicamente utilizados no tratamento dos tiques, sendo mais seguros e tolerados pela maioria dos pacientes⁸.

Estudos & Atualidades

Estudo avalia a eficácia e tolerabilidade do aripiprazol no tratamento de tiques motores e vocais em crianças e adolescentes com Síndrome de Tourette¹.

72 pacientes com Síndrome de Tourette e idade entre 6 – 18 anos receberam o seguinte tratamento:

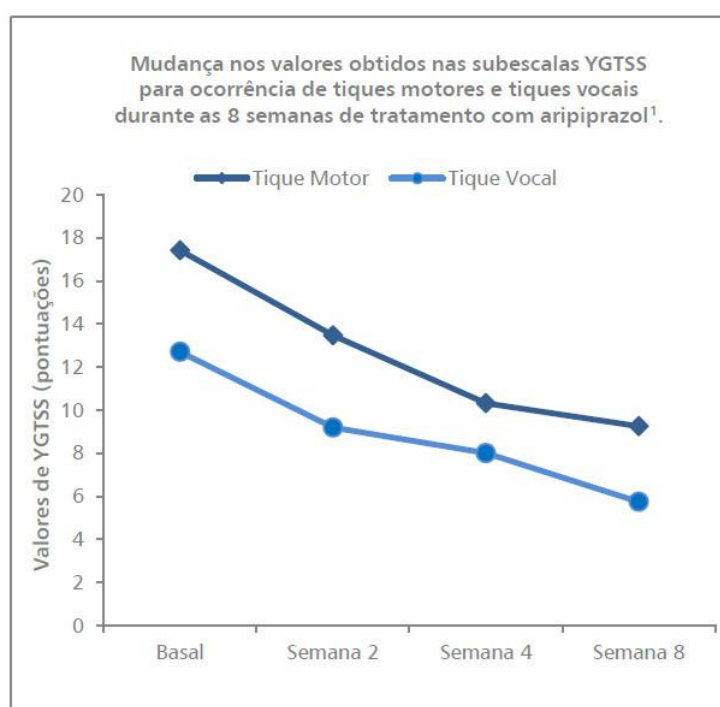
**Crianças: Aripiprazol 1,25-2,5mg
Adolescentes: Aripiprazol 2,5-5mg**

O tratamento teve duração total de oito semanas, sendo as doses ajustadas de acordo com a idade e o paciente, e aumentadas gradativamente. A eficácia do tratamento foi avaliada através da utilização de escalas, entre elas *The Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) e *Clinical Global Impressions – Tics* (CGI-Tics), que medem a severidade dos tiques. Outra ferramenta utilizada foi a *Child Behavior Checklist* (CBCL), a qual avalia o comportamento da criança e do adolescente. As avaliações ocorreram antes, durante (semanas 2 e 4) e ao final do tratamento. Os pacientes realizaram ainda eletrocardiograma, sendo também acompanhados quanto à ocorrência de efeitos adversos.

2

Resultados:

- Durante as oito semanas de tratamento, a administração de aripiprazol foi associada à redução significativa na severidade dos tiques motores e vocais, com 50,3% de redução média nos valores obtidos na escala YGTSS, após oito semanas;
- Redução significativa nas pontuações obtidas na escala CGI-Tics também foi observada, assim como no CBCL;
- A terapia com aripiprazol foi bem tolerada pela maioria dos pacientes, com 29,2% apresentando náusea e 26,4% sedação;
- Ao longo do tratamento não foram observadas variações significativas no índice de massa corporal, nos parâmetros bioquímicos avaliados e na condução cardíaca.



A terapia oral com aripiprazol é eficaz no tratamento dos tiques motores e vocais presentes em pacientes com Síndrome de Tourette, sendo segura e bem tolerada por crianças e adolescentes¹.

Propostas Terapêuticas

Cápsulas de aripiprazol para crianças¹

Aripiprazol.....1,25mg
Administrar uma cápsula ao dia.

* A dose de aripiprazol deve ser aumentada gradativamente, conforme orientação médica e observando a evolução clínica do paciente.

Cápsulas de aripiprazol para adolescentes¹

Aripiprazol.....2,5mg
Administrar uma cápsula ao dia.

* A dose de aripiprazol deve ser aumentada gradativamente, conforme orientação médica e observando a evolução clínica do paciente.

Estudos & Atualidades

Estudo avalia o efeito do aripiprazol no tratamento de tiques em crianças e adolescentes com Síndrome de Tourette².

11 pacientes com Síndrome de Tourette, com idade entre 9 – 19 anos, que não responderam bem ao tratamento prévio com clonidina, haloperidol e risperidona, receberam o seguinte tratamento:



Crianças: Aripiprazol 1,25-2,5mg
Adolescentes: Aripiprazol 2,5-5mg

O tratamento teve duração total de dez semanas, sendo as doses ajustadas de acordo com a idade e o paciente e aumentadas gradativamente. A eficácia do tratamento foi avaliada utilizando-se as escalas de pontuações obtidas antes e ao final do tratamento: *The Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)* e *Clinical Global Impressions – Tics (CGI-Tics)*.

3

Resultados:

- Após dez semanas de tratamento, a severidade dos tiques foi significativamente reduzida;
- As pontuações médias obtidas na subescala YGTSS - Severidade Global foram reduzidas de $61,82 \pm 13,49$ (valor basal) para $33,73 \pm 15,18$ (valor final), enquanto as obtidas na subescala YGTSS – severidade dos tiques foram reduzidas de $28,18 \pm 7,74$ (valor basal) para $16,73 \pm 7,54$ (valor final);
- Por sua vez, as pontuações médias obtidas através da escala CGI-Tics foi de $4,45 \pm 0,52$ (valor basal) para $3,18 \pm 0,60$, com 91% dos pacientes apresentando melhora muito significativa ou melhora significativa;
- Efeitos adversos incluíram aumento do apetite e ganho de peso, porém, com ocorrência apenas em alguns pacientes;
- Efeitos extrapiramidais leves, dor de cabeça e cansaço também foram relatados em alguns pacientes.



O aripiprazol promove redução significativa na ocorrência de tiques em pacientes com Síndrome de Tourette, apresentando bom perfil de segurança e tolerabilidade em crianças e adolescentes².

Estudo relata caso clínico de adolescente diagnosticado com Síndrome de Tourette e avalia a eficácia da terapia oral com aripiprazol na melhora dos sintomas associados a esta desordem³.

Paciente adolescente (idade de dezessete anos), diagnosticado com Síndrome de Tourette desde os nove anos, começou a desenvolver tiques motores. Inicialmente, o tratamento com clonidina foi iniciado, porém, sem sucesso. Em seguida, a seguinte terapia foi iniciada:



Aripiprazol 5mg/dia

Resultados:

- Após quarenta e oito horas do início do tratamento foi possível observar redução significativa nos sintomas;
- A dose de aripiprazol foi gradualmente aumentada após quatro semanas do início do tratamento, para 6,5mg/dia, com resultados também significativos;
- Durante os seis meses seguintes a dose foi aumentada para 10mg/dia, com adicional redução dos sintomas;
- Efeitos adversos não foram relatados.

O aripiprazol foi eficaz e seguro em tratar os tiques associados à Síndrome de Tourette em paciente adolescente não responsivo à terapia prévia com clonidina³.

Estudos & Atualidades

Estudo avalia a eficácia do aripiprazol no tratamento dos tiques e/ou crises explosivas (*explosive outbursts*) em crianças e adolescentes com Síndrome de Tourette⁴.

37 pacientes com Síndrome de Tourette, com ou sem crises explosivas, com idade entre 8 – 18 anos, refratários ao tratamento prévio, foram submetidos ao seguinte protocolo de tratamento:



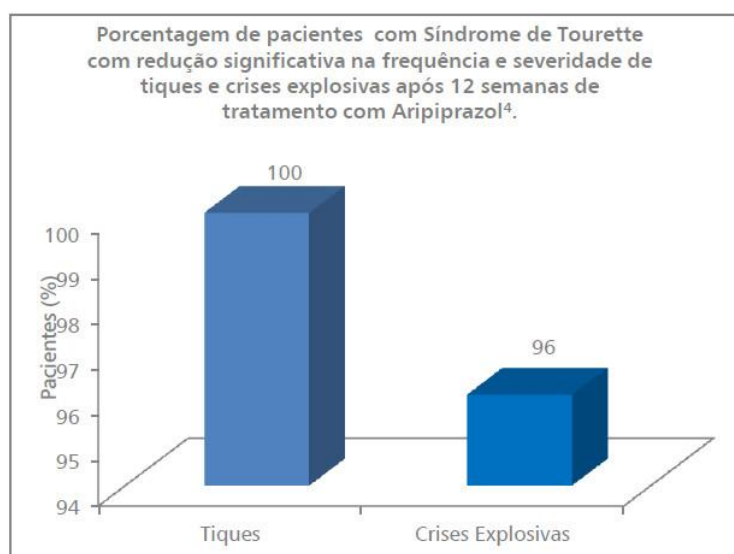
Crianças: Aripiprazol 1,25-2,5mg
Adolescentes: Aripiprazol 2,5-5mg

4

O tratamento teve duração total de doze semanas, sendo as doses ajustadas de acordo com a idade e o paciente e aumentadas gradativamente. A severidade dos tiques foi avaliada utilizando-se a escala *Clinical Global Impressions – Tics (CGI-Tics)*, enquanto a frequência e severidade das crises explosivas foram avaliadas pela escala *Clinical Global Impressions – Rage (CGI-Rage)*.

Resultados:

- Ao final do tratamento, todos os pacientes que completaram o estudo (78%) apresentaram redução significativa na severidade e frequência dos tiques;
- A maioria destes pacientes também apresentou redução significativa na frequência e severidade das crises explosivas;
- O aripiprazol foi bem tolerado pela maioria dos pacientes, sendo que 22% descontinuaram o tratamento antes de doze semanas em função de efeitos adversos como sedação, acatisia e ganho de peso.



PONTUAÇÕES OBTIDAS PARA AS ESCALAS CGI-TICS E CGI-RAGE ANTES E APÓS TRATAMENTO COM ARIPIPRAZOL

ESCALA	VALOR BASAL \pm DP	VALOR APÓS TRATAMENTO \pm DP	VALOR DE P
CGI-TICS	4,38 \pm 0,81	2,69 \pm 0,88	0,001
CGI-RAGE)	4,96 \pm 1,22	2,53 \pm 1,13	0,001

A terapia com aripiprazol reduz a frequência e severidade dos tiques e crises explosivas em pacientes com Síndrome de Tourette. Na maioria dos pacientes esta terapia é segura e bem tolerada⁴.

Propostas Terapêuticas

Cápsulas de aripiprazol³

Aripiprazol.....5mg
Administrar uma cápsula ao dia nas primeiras quatro semanas de tratamento, devendo a dose ser gradativamente aumentada após este período, conforme orientação médica.

Cápsulas contendo clonidina³

Clonidina.....0,025mg
Administrar uma cápsula ao dia.

* Aumentar as doses gradativamente até 0,3mg/dia.

Estudo clínico avaliou o efeito benéfico do aripiprazol sobre a severidade e frequência dos tiques em onze pacientes com Síndrome de Tourette, com idade entre 7 - 50 anos e demonstrou a eficácia deste fármaco em controlar esses sintomas, com um perfil de segurança e tolerabilidade superior aos apresentados pelos outros fármacos classicamente utilizados no tratamento desta desordem, entre eles a clonidina e o haloperidol⁵.

Estudos & Atualidades

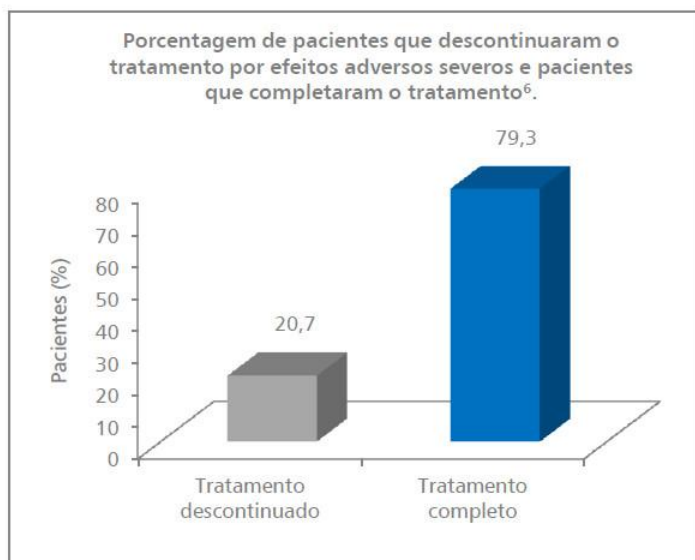
Estudo avalia o perfil de tolerabilidade do aripiprazol em pacientes com Síndrome de Tourette⁶.

29 pacientes com Síndrome de Tourette, com idade entre 10 – 63 anos receberam o seguinte tratamento:

Dose inicial: Aripiprazol 5mg/dia
Dose de manutenção: 10mg/dia

A segurança e tolerabilidade do tratamento foram avaliadas através de metodologia observacional, através do relato dos pacientes ou de seus responsáveis (no caso de crianças e adolescentes), assim como da avaliação médica durante as várias visitas realizadas.

5



Resultados:

- Seis pacientes descontinuaram o tratamento em função da severidade de efeitos adversos específicos;
- Dentre estes efeitos severos, os mais comumente relatados foram sedação e distúrbios do sono;
- A maioria dos pacientes não apresentou efeitos adversos severos, tolerando bem a terapia com aripiprazol.

O aripiprazol apresenta bom perfil de tolerabilidade, com a maioria dos pacientes respondendo bem ao tratamento⁶.

Estudo avalia a segurança cardiovascular do aripiprazol em pacientes com Síndrome de Tourette comparando-a à apresentada pela pimozidina⁷.

O manejo farmacológico da Síndrome de Tourette baseia-se na utilização de antipsicóticos, a qual está associada à ocorrência de anormalidades eletrocardiográficas, incluindo prolongamento no intervalo QTC. Atualmente, um novo antipsicótico, Aripiprazol, tem sido utilizado no tratamento desta desordem, devendo seu perfil de segurança cardiovascular ser avaliado.

50 pacientes com Síndrome de Tourette e idade entre 6–18 anos receberam os seguintes tratamentos, por período de vinte e quatro meses:

Grupo 1 (n=25)
Pimozidina – Dose média 4,4mg/dia
* Não disponível na farmácia magistral

Grupo 2 (n=25)
Aripiprazol – Dose média 5,3mg/dia

Todos os pacientes foram submetidos a baterias de exames cardiovasculares antes, durante (meses 6, 12 e 18) e ao final do tratamento.

Resultados:

- O grupo tratado com pimozidina apresentou redução significativa na pressão sanguínea e prolongamento significativo nos valores de QT e QTC;
- Por sua vez, o grupo tratado com aripiprazol não apresentou alterações estatisticamente significativas nos parâmetros cardiovasculares avaliados.

O aripiprazol apresenta perfil cardiovascular mais seguro que a pimozidina, sendo uma opção mais adequada no tratamento dos tiques associados à Síndrome de Tourette⁷.

Estudos & Atualidades

Revisão apresenta as opções não-farmacológicas e farmacológicas no tratamento dos tiques associados à Síndrome de Tourette⁸.

- O tratamento dos tiques inicia-se pela educação do paciente e da família a respeito do tema, incluindo discussões sobre o fundamento dos tiques, suas características e etiologia, juntamente ao profissional habilitado;
- Opções não-farmacológicas envolvem abordagens comportamentais como terapia cognitiva comportamental, treinamento de relaxamento e treinamento para reversão do hábito, acupuntura e estimulação magnética transcraniana repetitiva;
- Opções farmacológicas incluem antipsicóticos típicos como a clonidina e o haloperidol, assim como antipsicóticos atípicos, como o aripiprazol e a risperidona, além de outros fármacos como a olanzapina e o clonazepam, que reduzem significativamente a frequência e severidade dos tiques.

6

OPÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA O TRATAMENTO DOS TIQUES ASSOCIADOS À SÍNDROME DE TOURETTE

FÁRMACO	DOSE	INFORMAÇÕES	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS
ARIPIPAZOL	Em pacientes com idade acima de 10 anos, deve-se iniciar a terapia com dose de 2mg ao dia, podendo esta ser gradativamente aumentada. A dose usual máxima é de 10-30mg/dia.	Antipsicótico atípico desenvolvido mais recentemente, sendo eficaz e seguro no tratamento dos tiques. É bem tolerado pelos pacientes, causando menos efeitos adversos comumente associados ao uso de antipsicóticos tradicionais.	Sedação, sonolência, cansaço, ansiedade, depressão, acatisia, entre outros.
CLONAZEPAM	Iniciar com dose de 0,25-0,5mg ao dia, antes de dormir. Aumentar a dose gradativamente até 0,5-4mg/dia, dividida em duas a três administrações ao dia.	Benzodiazepínico que apresenta benefícios no controle dos tiques, especialmente naqueles com ansiedade associada.	Sedação, sonolência, cansaço, confusão mental, hiperatividade, ataxia, entre outros.
CLONIDINA	Iniciar com dose de 0,05mg ao dia, antes de dormir. Aumentar a dose gradativamente (0,05mg por vez) a cada 3-7 dias. A dose usual máxima é de 0,3-0,4mg/dia.	Amplamente utilizada no controle dos tiques, sendo muitas vezes o fármaco de primeira escolha. É eficaz em pacientes que apresentam tiques associados ao Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).	Sedação, irritabilidade, cansaço, boca seca, dor de cabeça, hipotensão ortostática, perturbações do sono, entre outros.
FLUFENAZINA	Iniciar com dose de 0,5-1mg ao dia, antes de dormir. Aumentar a dose gradativamente até 2-5mg/dia, dividida em duas administrações ao dia.	Antipsicótico tradicional, a flufenazina é eficaz no tratamento dos tiques, apresentando menos efeitos adversos que o haloperidol e a clonidina.	Efeitos extrapiramidais, síndrome neuroléptica maligna, parkinsonismo, ansiedade, dor de cabeça, confusão mental, ganho de peso, ginecomastia, entre outros.
HALOPERIDOL	Iniciar com dose de 0,25-0,5mg/dia, administrada à noite. Se o fármaco for bem tolerado pelo paciente a dose pode ser aumentada semanalmente em 0,25-0,5mg, até atingir dose diária máxima de 0,75-5mg.	Primeiro antipsicótico tradicional utilizado no tratamento dos tiques, sendo eficaz em suprimi-los. A alta incidência de efeitos adversos severos em alguns pacientes levou à limitação do uso de haloperidol, sendo este substituído por novos fármacos.	Efeitos extrapiramidais, síndrome neuroléptica maligna, parkinsonismo, ansiedade, agitação, euforia, ganho de peso, taquicardia, ginecomastia, disfunção sexual, entre outros.
OLANZAPINA	Iniciar com dose de 2,5mg/dia, antes de dormir. Aumentar a dose gradativamente até 5-10mg/dia, dividida em duas a três administrações ao dia.	Antipsicótico atípico que apresenta benefícios sobre o controle dos tiques. Sua utilização está comumente associada a aumento de peso, sonolência e sedação.	Hipotensão, sonolência, ganho de peso, hiperglicemia, acatisia, parkinsonismo, tonturas, entre outros.
RISPERIDONA	Iniciar com dose de 0,25-0,5mg ao dia, antes de dormir. Aumentar a dose gradativamente até 2-4mg/dia, dividida em duas administrações ao dia.	Antipsicótico atípico mais avaliado em estudos clínicos para o tratamento dos tiques, com elevada eficácia. Alguns pacientes apresentam efeitos adversos severos associados à utilização de Risperidona, no entanto, de maneira geral apresenta bom perfil de segurança e tolerabilidade.	Hipotensão, sonolência, ganho de peso, hiperglicemia, efeitos extrapiramidais, tonturas, entre outros.
TOPIRAMATO	Iniciar com dose de 25mg ao dia, a qual poderá ser gradativamente aumentada. A medicação deve ser administrada em doses divididas, com dose usual máxima de 50-300mg/dia.	Antiepiléptico utilizado na profilaxia da enxaqueca que apresenta efeito benéfico no controle dos tiques.	Dificuldade de concentração, confusão mental, parestesia, ataxia, diplopia, sonolência, fadiga, depressão, perda de peso, entre outros.

O tratamento dos tiques em pacientes com Síndrome de Tourette deve abordar estratégias comportamentais e cognitivas conjuntamente à terapia farmacológica convencional. Antipsicóticos atípicos como o aripiprazol e a risperidona apresentam vantagens sobre outros fármacos, sendo mais seguros e tolerados pela maioria dos pacientes⁸.

Estudos & Atualidades

Revisão traz as recomendações da *European Society for the Study of Tourette Syndrome* (ESSTS) para o tratamento de tiques em pacientes com Síndrome de Tourette⁹.

- Inicialmente o paciente deve ser submetido à psicoeducação e tratamento comportamental, como por exemplo, treinamento para reversão do hábito;
- Caso estas intervenções sejam insuficientes ou não disponíveis a farmacoterapia deve ser iniciada;
- Os medicamentos sugeridos para o tratamento dos tiques associados à Síndrome de Tourette incluem a risperidona, o aripiprazol e o haloperidol;
- A clonidina também é recomendada, especialmente quando o Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) está presente conjuntamente aos tiques.

7

De acordo com a ESSTS o manejo dos tiques em pacientes com Síndrome de Tourette deve envolver terapias psicoeducacionais e comportamentais, assim como a terapia farmacológica, destacando-se as terapias com risperidona, aripiprazol, clonidina e haloperidol⁹.

Outra revisão apresenta recentes avanços para o tratamento farmacológico da Síndrome de Tourette e demonstra a eficácia do aripiprazol e topiramato no controle dos tiques. Além disso, estas novas opções de tratamento são associadas à maior segurança e tolerabilidade pelos pacientes¹⁰.



Propostas Terapêuticas

Solução oral de aripiprazol

Aripiprazol.....2mg/5ml⁸
Solução oral qsp.....100ml
Administrar uma dose ao dia, podendo esta ser aumentada conforme orientação médica.
Dose = 5ml.

* Agitar bem antes do uso.

** A formulação é estável por trinta dias.

*** Armazenar em frasco âmbar, sob refrigeração.

Cápsulas de topiramato⁸

Topiramato.....25mg
Administrar uma cápsula ao dia.
* Aumentar a dose gradativamente, conforme orientação médica.

Cápsulas de flufenazina⁸

Flufenazina.....0,5-1,0mg
Administrar uma cápsula à noite, antes de dormir.
* Aumentar a dose gradativamente, conforme orientação médica.

Cápsulas de haloperidol^{8,9}

Haloperidol.....0,25-0,5mg
Administrar uma cápsula à noite, antes de dormir.
* Aumentar a dose gradativamente, conforme orientação médica.

Cápsulas de risperidona^{8,9}

Risperidona.....0,25-0,5mg
Administrar uma cápsula à noite, antes de dormir.
* Aumentar a dose gradativamente, conforme orientação médica.

Cápsulas de clonazepam⁸

Clonazepam.....0,25-0,5mg
Administrar uma cápsula à noite, antes de dormir.
* Aumentar a dose gradativamente, conforme orientação médica.

Cápsulas de olanzapina⁸

Olanzapina.....2,5mg
Administrar uma cápsula à noite, antes de dormir.
* Aumentar a dose gradativamente, conforme orientação médica.

Propriedades e Mecanismo de Ação

Síndrome de Tourette¹¹:

- Distúrbio neuropsiquiátrico caracterizado por múltiplos tiques motores ou vocais que, normalmente, iniciam-se durante a infância ou juventude de um indivíduo;
- Na grande maioria dos casos (80%), a manifestação clínica inicial da doença são os tiques motores, os quais englobam piscar, franzir a testa, contrair a musculatura da face, balançar a cabeça, contrair em trancos os músculos do abdômen ou outros grupos musculares, bem como outros movimentos mais elaborados, como tocar ou bater em objetos que se encontram próximos;
- Em muitos casos os tiques vocais também estão presentes, abrangendo ruídos não articulados, como tossir, fungar ou limpar a garganta e emissão parcial ou total de palavras;
- Em menos da metade dos casos, observam-se a coprolalia e copropraxia, que é a utilização involuntária de palavras e gestos obscenos, respectivamente;
- A etiologia desta síndrome permanece desconhecida, existindo alguns fatores associados como fatores genéticos, perinatais, psicológicos e neurobiológicos;
- Da mesma maneira, ainda não há cura estabelecida para esta desordem, sendo o tratamento baseado no controle dos tiques;
- Técnicas comportamentais como o treinamento para reversão do hábito, assim como a terapia farmacológica com antipsicóticos e outros fármacos devem ser utilizadas quando a periodicidade dos tiques se traduz em prejuízo para a autoestima e aceitação social.

8

Aripiprazol¹²:

- Antipsicótico atípico e antidepressivo utilizado no tratamento de diversas desordens psiquiátricas como a esquizofrenia e o transtorno bipolar, sendo recentemente indicado no tratamento dos tiques motores e vocais associados à Síndrome de Tourette;
- Tem sido descrito como estabilizador do sistema dopaminérgico/serotoninérgico, atuando como agonista parcial dos receptores de dopamina D2 e dos receptores de serotonina 5-HT1A, assim como antagonista de receptores 5-HT2A;
- O Aripiprazol apresenta melhor perfil de segurança em comparação aos outros antipsicóticos classicamente utilizados no tratamento dos tiques, sendo uma opção interessante para os casos não responsivos a estas terapias.



Literatura Consultada

1. Cui YH, Zheng Y, Yang YP, Liu J, Li J. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010 Aug;20(4):291-8.
2. Lyon GJ, Samar S, Jummani R, Hirsch S, Spigel A, Goldman R, Coffey BJ. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: an open-label safety and tolerability study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009 Dec;19(6):623-33.
3. Lewis K, Rappa L, Sherwood-Jachimowicz DA, Larose-Pierre M. Aripiprazole for the treatment of adolescent Tourette's syndrome: a case report. *J Pharm Pract*. 2010 Jun;23(3):239-44.
4. Budman C, Coffey BJ, Shechter R, Schrock M, Wieland N, Spigel A, Simon E. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Oct;18(5):509-15.
5. Davies L, Stern JS, Agrawal N, Robertson MM. A case series of patients with Tourette's syndrome in the United Kingdom treated with aripiprazole. *Hum Psychopharmacol*. 2006 Oct;21(7):447-53.
6. Cavanna AE, Selvini C, Termine C, Luoni C, Eddy CM, Rickards H. Tolerability profile of aripiprazole in patients with Tourette syndrome. *J Psychopharmacol*. 2011 Aug 8.
7. Gulisano M, Cali PV, Cavanna AE, Eddy C, Rickards H, Rizzo R. Cardiovascular safety of aripiprazole and pimozide in young patients with Tourette syndrome. *Neurol Sci*. 2011 Jul 6.
8. Singer HS. Treatment of tics and tourette syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2010 Nov;12(6):539-61.
9. Müller-Vahl KR, Roessner V; on behalf of the European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS). Treatment of tics in patients with Tourette syndrome: Recommendations according to the European Society for the Study of Tourette Syndrome. *Mov Disord*. 2011 Sep 28. doi: 10.1002/mds.23958.
10. Bloch M, State M, Pittenger C. Recent advances in Tourette syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2011 Apr;24(2):119-25.
11. Houni A, Petribù K. Tourette's Syndrome – bibliographic review and case reports; *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(1):50-63.
12. Drug Online Information: <http://www.drugs.com>