
Quetiapina: 3 medicamentos em uma única molécula: uma breve revisão e atualização

*Quetiapine: 3 medicines in a single molecule:
a brief review and update*

Quetiapina: 3 medicamentos en una sola molécula:
breve reseña y actualización

Leonardo Caixeta



[ORCID](#) - [Lattes](#)

Ciro Mendes Vargas - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Yanley Lucio Nogueira - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Leonardo Baldaçara - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Suzy Mara Maia dos Reis Alfaia - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Arthur Rabahi - [ORCID](#) - [Lattes](#)

Victor de Melo Caixeta - [ORCID](#) - [Lattes](#)

RESUMO:

O conhecimento sobre a neurobiologia dos transtornos psiquiátricos tem aumentado nas últimas décadas, da mesma forma que a psicofarmacologia tem gerado novos insights sobre o mecanismo de ação e aplicação de antipsicóticos modernos. A quetiapina se destaca como uma das principais e mais difundidas moléculas do grupo, razão pela qual merece ser mais bem compreendida nos seus vários aspectos, motivo dessa atualização.

Metodologia: Conduzimos uma breve revisão e atualização sobre vários aspectos da quetiapina, desde componentes de sua ação farmacológica, efeitos colaterais recentemente descritos, até novas indicações na psiquiatria moderna. **Resultados:** A molécula quetiapina é muito versátil, tendo amplo espectro de ações e indicações, não se restringindo à sua classe de antipsicótico e extrapolando para situações clínicas como insônia, depressão unipolar e bipolar, transtornos de ansiedade, transtorno de personalidade limítrofe, delirium, abuso de substâncias comórbidas, e

outras. A quetiapina tem efeitos hipnóticos em doses baixas, efeitos sobre o humor em doses intermediárias e efeitos antipsicóticos em doses mais altas. Sua segurança na gravidez e amamentação, bem como na infância e em idosos, amplia ainda mais seu conjunto de indicações. Cuidados devem ser tomados com a síndrome de descontinuação e com seus efeitos metabólicos, mas a sedação e o ganho de peso são seus principais efeitos colaterais. **Conclusão:** A quetiapina se revela uma molécula altamente útil para várias condições psiquiátricas que representam problemas de saúde pública, dada sua prevalência global. Sua segurança e boa tolerabilidade, além de amplo espectro de indicações, a tornam uma molécula promissora para uso desde a atenção básica até cenários clínicos de transtornos psiquiátricos graves e resistentes aos tratamentos convencionais.

Palavras-chave: fumarato de quetiapina, quetiapina, farmacologia, psicopatologia, uso *off-label*

ABSTRACT:

Knowledge about the neurobiology of psychiatric disorders has increased in recent decades, in the same way that psychopharmacology has generated new insights into the mechanism of action and application of modern antipsychotics. Quetiapine stands out as one of the main and most widespread molecules in the group, which is why it deserves to be better understood in its various aspects, the reason for this update.

Methodology: We conducted a brief review and update on various aspects of quetiapine, from components of its pharmacological action, recently described side effects, to new indications in modern Psychiatry. **Results:**

The quetiapine molecule is very versatile, having a broad spectrum of actions and indications, not restricted to its antipsychotic class and extrapolating to clinical situations such as insomnia, unipolar and bipolar depression, anxiety disorders, borderline personality disorder, delirium, abuse of comorbid substances, and others. Quetiapine has hypnotic effects at low doses, mood effects at intermediate doses, and antipsychotic effects at higher doses. Its safety during pregnancy and breastfeeding, as well as in childhood and the elderly, further expands its range of indications. Care must be taken with discontinuation syndrome and its metabolic effects, but sedation and weight gain are its main side effects. **Conclusions:** Quetiapine proves to be a highly useful molecule for several psychiatric conditions that represent public health problems, given its global prevalence. Its safety and good tolerability, in addition to a broad spectrum of indications, make it a promising molecule for use in basic care and

clinical settings for severe psychiatric disorders that are resistant to conventional treatments.

Keywords: quetiapine fumarate, quetiapine, pharmacology, psychopathology, off-label use

RESUMEN:

El conocimiento sobre la neurobiología de los trastornos psiquiátricos ha aumentado en las últimas décadas, de la misma manera que la psicofarmacología ha generado nuevos conocimientos sobre el mecanismo de acción y aplicación de los antipsicóticos modernos. La quetiapina destaca como una de las principales y más extendidas moléculas del grupo, por lo que merece ser mejor comprendida en sus diversas vertientes, motivo de esta actualización. **Metodología:** Realizamos una breve revisión y actualización sobre varios aspectos de la quetiapina, desde componentes de su acción farmacológica, efectos secundarios descritos recientemente, hasta nuevas indicaciones en la Psiquiatría moderna. **Resultados:** La molécula de quetiapina es muy versátil, tiene un amplio espectro de acciones e indicaciones, no restringida a su clase antipsicótica y extrapolándose a situaciones clínicas como insomnio, depresión unipolar y bipolar, trastornos de ansiedad, trastorno límite de la personalidad, delirio, abuso de comorbilidad. sustancias y otros. La quetiapina tiene efectos hipnóticos en dosis bajas, efectos sobre el estado de ánimo en dosis intermedias y efectos antipsicóticos en dosis más altas. Su seguridad durante el embarazo y la lactancia, así como en la infancia y la tercera edad, amplía aún más su abanico de indicaciones. Hay que tener cuidado con el síndrome de discontinuación y sus efectos metabólicos, pero la sedación y el aumento de peso son sus principales efectos secundarios. **Conclusiones:** La quetiapina demuestra ser una molécula de gran utilidad para varias condiciones psiquiátricas que representan problemas de salud pública, dada su prevalencia global. Su seguridad y buena tolerabilidad, además de un amplio espectro de indicaciones, la convierten en una molécula prometedora para su uso en atención básica y entornos clínicos para trastornos psiquiátricos graves que son resistentes a los tratamientos convencionales.

Palabras clave: fumarato de quetiapina, quetiapina, farmacología, psicopatología, uso no indicado en la etiqueta

Como citar: Caixeta L, Vargas CM, Nogueira YL, Baldaçara L, Alfaia SMMR, Rabahi A, Caixeta VM. Quetiapina: 3 medicamentos em uma única molécula: uma breve revisão e atualização. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-20. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.1054>

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: não se aplica

Recebido em: 24/09/2023

Aprovado em: 21/12/2023

Publicado em: 30/12/2023

Editor Chefe responsável pelo artigo: Thiago Henrique Roza

Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Caixeta L [1-3, 5-8, 10-14], Baldaçara L [2-3, 5-8, 10-14], Vargas CM, Nogueira YL, Alfaia SMMR, Rabahi A [2, 5-6, 11-14], Caixeta VM [2-3, 5-8, 10-14]

Introdução

Os antipsicóticos foram os grandes responsáveis pelo esvaziamento dos antigos manicômios e consequente inauguração de uma nova era na Psiquiatria, mais centrada em tratamentos ambulatoriais, evitando a institucionalização e consequente alienação do paciente de sua comunidade e favorecendo o envolvimento familiar na condução do tratamento [1, 2].

Desde a descoberta da clorpromazina em 1952, portanto, os antipsicóticos de primeira geração revolucionaram os cuidados psiquiátricos em termos de facilitar a alta hospitalar e permitir que muitos pacientes com doença mental grave fossem tratados na comunidade. O advento da descoberta dos antipsicóticos foi tão importante e emblemático que muitos historiadores da Medicina o situam como o marco inaugural das chamadas Neurociências [2]. Alguns autores elencam os antipsicóticos entre as dez drogas que mais contribuíram para a melhoria das condições humanas e para o progresso da Medicina [1].

Uma segunda onda de profundas mudanças no cenário terapêutico da Psiquiatria foi proporcionada pelo advento dos antipsicóticos de segunda geração, uma revolução inaugurada com a descoberta da clozapina, na década de 1970 [2]. Os antipsicóticos de segunda geração deram início a uma mudança progressiva do manejo paternalista dos sintomas da doença mental para uma abordagem centrada no paciente, que enfatizou alvos importantes para os pacientes – funcionamento psicossocial, qualidade de vida e recuperação [3]. As evidências atuais indicam que os antipsicóticos de segunda geração apresentam um perfil de segurança e tolerabilidade muito superior em comparação com os antipsicóticos de primeira geração, criando espaço para sua utilização mais liberal e ampliando as possibilidades de indicação para grupos mais vulneráveis ou com mais demandas funcionais [4].

A segurança e a tolerabilidade proporcionadas pela nova geração de antipsicóticos ampliou também seu uso para além das fronteiras da psicose. Diante disso, esse grupo de medicações não está mais limitado a categorias específicas do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais -DSM e seu uso atual extrapola em muito as condições psicóticas, como poderia se supor apenas pela designação tradicional de 'antipsicóticos' [5]. De fato, uma nova nomenclatura psicofarmacológica tem sido proposta na tentativa de se superar as limitações impostas pela classificação atual que engessa de forma equivocada moléculas que são polivalentes numa única categoria de indicações terapêuticas (antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos, etc.). Essa nova nomenclatura denominada 'nomenclatura baseada em neurociências' (neuroscience based nomenclature) foi proposta por um painel de experts para auxiliar os clínicos a incorporarem os novos insights proporcionados pelas neurociências na sua tomada de decisões, de forma a basearem sua prescrição médica nos avanços recentes da psicofarmacologia [6].

Entre os antipsicóticos de segunda geração, por sua vez, a quetiapina se destaca como uma das principais e mais difundidas moléculas do grupo. A quetiapina é o antipsicótico mais prescrito na América do Norte. Em 2008, os antipsicóticos se tornaram a classe de medicamentos mais vendidos nos Estados Unidos [7]. Por toda sua relevância, a quetiapina merece ser mais bem compreendida nos seus vários aspectos, motivo dessa atualização.

Mecanismo de ação

A quetiapina é um derivado dibenzotiazepínico com afinidade moderada para os receptores 5-HT_{2A}, alfa 1, M1 e H1, uma afinidade menor para os

receptores D2 e 5-HT1A, e uma afinidade muito baixa para os receptores 5-HT2C, alfa 2 e D [8, 9]. A quetiapina atua estrategicamente elevando os níveis de dopamina pré-frontal quando antagoniza os receptores 5-HT2A, e como agonista parcial de 5-HT1A, o que também aumenta a transmissão serotoninérgica.

Acredita-se que a norquetiapina, o metabólito ativo da quetiapina, seja também responsável pelos efeitos ansiolíticos e antidepressivos da quetiapina por meio da inibição do transportador de norepinefrina e do agonismo do receptor de serotonina. Os efeitos sedativos da quetiapina às vezes são diminuídos em doses mais altas, um fenômeno potencialmente atribuível à alta afinidade da norquetiapina para o transportador de norepinefrina e dos níveis elevados de norepinefrina sináptica resultantes [5].

O metabolismo da quetiapina é mediado pelo sistema do citocromo P450, e CYP 3A4 e CYP 2D6 são as enzimas predominantes envolvidas na transformação do fármaco. Com relação às características farmacocinéticas da quetiapina, a meia-vida do composto original é de 7 horas, e a biodisponibilidade oral do medicamento na forma de comprimido é de quase 100% da biodisponibilidade em solução oral. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 1 a 2 horas para a formulação de liberação imediata. A ligação às proteínas plasmáticas é de 83% e o volume de distribuição da quetiapina é de 10 ± 4 L por kg [10].

Indicações

A quetiapina (QTP) foi aprovada primeiramente para o tratamento agudo de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar sobretudo baseado no estudo BOLDER [11]. Posteriormente, foi aprovada no tratamento de manutenção do transtorno bipolar como adjuvante ao lítio ou divalproato, para o tratamento agudo de episódios hipomaníacos e maníacos associados ao transtorno bipolar I, tanto como monoterapia quanto como adjuvante do lítio ou divalproato, bem como para o tratamento da esquizofrenia em adultos e adolescentes [10, 12].

Na penúltima edição do CANMAT [13], a quetiapina foi alçada à condição de medicamento de primeira linha no tratamento da mania aguda, seja em monoterapia ou em combinação com estabilizador do humor, com base no estudo EMBOLDEN [14]. Aproximadamente 50% dos pacientes responderão à monoterapia com melhora significativa nos sintomas

maníacos dentro de 3 a 4 semanas. A quetiapina pode ser usada para tratamento da mania aguda com doses mais altas, ou pode ser associada a um estabilizador do humor (lítio ou divalproato, dependendo de algumas variáveis associadas).

Um grande ensaio clínico controlado com placebo deixou evidente a eficácia da quetiapina de liberação estendida como tratamento adjuvante do transtorno depressivo maior [15], tornando-a, portanto, uma das poucas moléculas eficazes tanto no tratamento da depressão unipolar quanto bipolar, facilitando seu uso em cenários clínicos (por exemplo na atenção primária) onde os médicos não têm formação psicopatológica suficiente para o diagnóstico diferencial entre depressão unipolar ou bipolar.

Segundo a última versão do CANMAT [13], a monoterapia e a combinação de quetiapina são terapias de manutenção de primeira linha recomendadas para pacientes com um episódio misto. Em participantes com episódio misto do DSM-IV que responderam ao tratamento na fase aguda, a monoterapia com quetiapina foi mais eficaz do que o placebo na prevenção da recaída em qualquer episódio de humor, episódio maníaco ou episódio depressivo (nível 2). Embora a recaída para episódio misto especificamente não tenha sido relatada, a opinião de especialistas apoia esse uso (nível 4).

Em uma análise *post-hoc* de participantes com um índice de episódio misto que responderam à quetiapina adjuvante ao lítio ou divalproato, a continuação da terapia combinada de quetiapina mostrou-se mais eficaz do que a monoterapia com estabilizador de humor para prevenir um subsequente episódio misto, maníaco, depressivo ou qualquer outro episódio de humor (nível 2) [16].

Em 2023 foi publicado um estudo piloto randomizado controlado para avaliar a eficácia da monoterapia com quetiapina (QTP) em pacientes com depressão bipolar com características mistas definidas pelo DSM-5 e comparados a terapia combinada de QTP mais valproato (QTP + V), versus QTP mais lítio (QTP + L) para aqueles pacientes que responderam insuficientemente à monoterapia com QTP. Quase 60% dos pacientes inscritos responderam à monoterapia com QTP nas primeiras duas semanas de tratamento. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na eficácia entre QTP + V e QTP + L. Os autores concluíram

que a monoterapia com QTP pareceu ser eficaz em pacientes com depressão bipolar com características mistas, e para aqueles que responderam insuficientemente ao QTP, a combinação com valproato ou lítio pareceu ter efeitos positivos [17].

Aplicações clínicas

A quetiapina representa uma das moléculas mais utilizadas, relevantes e consagradas da Psiquiatria. Talvez seu uso ubíquo esteja associado ao seu amplo espectro de ação, reconhecida por muitos especialistas como sendo

três remédios numa só molécula, a depender da faixa de dose em que é utilizada. Explicando: a quetiapina é um medicamento antipsicótico *off-label* comum para o tratamento da insônia em doses mais baixas, ao mesmo tempo que é uma terapêutica aprovada para transtornos de humor em doses moderadas e também aprovada para esquizofrenia e outras psicoses em doses mais altas [5].

Embora a quetiapina tenha sido introduzida como um antipsicótico atípico com eficácia clínica em pacientes com esquizofrenia, ela foi progressivamente usada em uma variedade de estados e doenças psiquiátricas nos últimos 20 anos. As condições mais comuns incluem transtornos de humor e ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, agressividade, hostilidade, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de personalidade *borderline*, *delirium*, abuso de substâncias comórbidas e insônia [10].

No primeiro estudo a avaliar o efeito da quetiapina na insônia primária em um estudo controlado randomizado ficou demonstrado que a quetiapina na dose de 25 mg à noite melhora o tempo total de sono e reduz a latência de sono na insônia primária com poucos efeitos colaterais [18]. Meta-análises posteriores confirmaram essa impressão [19].

Com base em uma metanálise recente (um total de 2.248 participantes randomizados em três ensaios clínicos controlados com placebo foram incluídos), a quetiapina-XR em monoterapia foi considerada tão eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) em pacientes adultos quanto os ISRS, com a vantagem comparativa sobre estes quando avaliada a melhora do sono [20]. Apesar de sua baixa aceitabilidade e tolerabilidade nesse estudo, o uso de 50-150 mg/dia de quetiapina-XR para

pacientes adultos com TAG pode ser considerado como um tratamento alternativo, segundo conclusão dos autores.

Em um importante estudo comparando a eficácia e tolerabilidade de dosagens baixas e moderadas de quetiapina de liberação prolongada em adultos com transtorno de personalidade borderline, os participantes tratados com 150 mg/dia de quetiapina tiveram uma redução significativa na gravidade dos sintomas em comparação com aqueles que receberam placebo [21].

A quetiapina tem avançado como uma farmacoterapia potencialmente promissora para o alcoolismo [22]. Os efeitos da quetiapina sobre o consumo de álcool podem ser devidos aos seus efeitos no humor, ansiedade e sono, o que pode ajudar a aliviar os sintomas de abstinência prolongados e tratar comorbidades psiquiátricas frequentemente associadas aos transtornos por uso de álcool. Pesquisas adicionais são necessárias para determinar com mais clareza sua utilidade clínica como tratamento independente para essa indicação, bem como para identificar pacientes com maior probabilidade de responder favoravelmente a esse medicamento.

A quetiapina parece especialmente útil em determinados cenários clínicos, como por exemplo a atenção básica. Segundo um estudo, a quetiapina tem ajudado os médicos de família a tratarem pacientes com problemas complexos de saúde mental sem que tenham de recorrer à prescrição de benzodiazepínicos [23]. Ajudaria, portanto, no apoio na funcionalidade diária de pacientes com necessidades psicossociais complexas, evitando ou corrigindo a dependência de benzodiazepínicos.

Considerando sua eficácia em uma ampla variedade de condições neuropsiquiátricas e seu excelente perfil de tolerabilidade, a quetiapina emergiu como um medicamento psicotrópico de amplo espectro, útil na psiquiatria em várias categorias diagnósticas [10, 24].

O conhecimento sobre a neurobiologia dos transtornos psiquiátricos tem aumentado nas últimas décadas e as evidências da literatura sugerem um papel central dos mecanismos imuno-inflamatórios nestas doenças. A quetiapina atua na sinalização de dopamina e serotonina e evidências bem estabelecidas demonstram que esses neurotransmissores podem modular funções imunes em condições saudáveis e doentes.

Partindo dessa perspectiva, nas últimas décadas, vários estudos vem tentando identificar os efeitos da quetiapina sobre as funções imunológicas a fim de evidenciar um possível efeito adicional dessa droga nas doenças psicóticas [25].

Eficácia

Estudos pré-clínicos mostraram que a quetiapina é um antipsicótico atípico com muitas semelhanças com a clozapina [26]. Ambos os estudos controlados por placebo e comparativos em pacientes com esquizofrenia demonstraram que a quetiapina tem eficácia a longo prazo em domínios positivos e negativos, bem como efeitos benéficos nos sintomas afetivos e cognitivos.

Estudos clínicos comparativos confirmam que a quetiapina é pelo menos tão eficaz quanto os antipsicóticos-padrão, clorpromazina e haloperidol, e as taxas de resposta com quetiapina são semelhantes às relatadas com outros antipsicóticos atípicos [27]. A quetiapina também demonstrou eficácia superior ao haloperidol em pacientes parcialmente responsivos, que podem ser particularmente difíceis de tratar [26].

A quetiapina tem eficácia clínica dose-dependente, inspirando Stahl [5] a questionar se era uma droga diferente em doses diferentes. Em doses baixas (50 mg por dia), a quetiapina tem efeitos hipnóticos e sedativos bem demonstrados atribuíveis ao bloqueio do receptor 1 da histamina. Com doses médias (300 mg por dia), os efeitos do humor são secundários ao bloqueio dopaminérgico (receptor D2) e serotoninérgico (receptor 5HT2A). Com doses mais elevadas (800 mg por dia), para fins de verdadeira atividade antipsicótica, os efeitos clínicos são mediados por bloqueio dos receptores serotoninérgicos, muscarínicos, alfa-adrenérgicos e histaminérgicos [10].

Tolerabilidade

A quetiapina é geralmente bem tolerada sem necessidade de eletrocardiograma de rotina ou monitorização sanguínea e tem efeitos discretos sobre o peso. Exclusivamente entre outros antipsicóticos atípicos de primeira linha, a quetiapina está associada a uma incidência de SEP (sintomas extrapiramidais) comparada ao placebo e a um efeito indistinguível do placebo na prolactina plasmática em todas as doses. Assim, os médicos podem aumentar com segurança a dose de quetiapina, sem aumentar o risco de SEP ou hiperprolactinemia. Vários estudos

também mostraram que a quetiapina é bem tolerada e eficaz em pacientes particularmente suscetíveis aos SEP, incluindo idosos e adolescentes e aqueles com patologia dopaminérgica pré-existente, como na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson [26].

Posologia e modo de usar

A quetiapina tem uma ampla faixa de dosagem clínica (25-750 mg/dia), embora doses de 400 mg ou mais devam ser usadas em pacientes que não respondem totalmente a doses mais baixas do medicamento [12].

Na maior parte dos pacientes, recomenda-se iniciar gradualmente, para se evitarem efeitos colaterais indesejáveis, sobretudo sedação excessiva. Para tanto, sugere-se começar com 25 mg, 2 vezes por dia, após o que se pode aumentar 25 a 50 mg por dose, 2 ou 3 vezes no segundo e terceiro dias e, se tolerado e quando necessário, chegar a 300 a 400 mg por dia, no quarto dia, divididos em 2 ou 3 doses. Observar que 800 mg por dia representa a dose máxima sugerida [28].

Alguns especialistas preferem aumentos de 25 mg por semana, quando o quadro psiquiátrico não é urgente. A maioria dos pacientes com depressão responde a doses de 100 a 200 mg/dia, enquanto nos pacientes psicóticos a dose alvo gira em torno de 400-800 mg por dia. A quetiapina é eficaz como um medicamento para ajudar a dormir em doses de 50-150 mg/dia [19].

O uso deve ser concentrado sobretudo ao deitar-se, pelos seus efeitos sedativos, porém pode ser usada ao longo do dia para abordar sintomas ansiosos. Dada sua meia-vida prolongada, pode ser usada em tomada única, mas as doses podem ser divididas, sobretudo diante de dosagens mais altas ou a necessidade de cobertura de sintomas mais intensos pontualmente ao longo do dia [28].

Condições especiais

Gravidez e Amamentação

Os dados relacionados ao uso de quetiapina na gravidez são extremamente limitados, embora faltem evidências claras de efeitos teratogênicos. Os riscos para o recém-nascido associados ao uso de antipsicóticos no terceiro trimestre incluem movimentos musculares anormais e sintomas de abstinência. No entanto, condições psiquiátricas não controladas também podem estar associadas a danos fetais; assim, a decisão de iniciar ou descontinuar a terapia antipsicótica em pacientes grávidas deve ser feita

11 Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2023;13:1-20

<https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.1054>



caso a caso [10]. De forma geral, vários trabalhos mostram que a quetiapina é segura para uso durante a gravidez e durante a amamentação [29, 30].

Uso em populações de crianças e adolescentes

Um estudo randomizado controlado por placebo mostrou melhorias estatisticamente significativas nas pontuações da Escala de Síndrome

Positiva e Negativa em jovens de 13 a 17 anos com diagnóstico de esquizofrenia [31]. Evidências sugerem um papel da quetiapina no tratamento da mania bipolar em adolescentes, embora os dados relacionados ao seu uso na depressão bipolar sejam limitados [32]. Além disso, há evidências para o uso de quetiapina em crianças com autismo [10]. Em crianças, as doses devem ser ajustadas para se evitar sedação excessiva.

Idosos e populações vulneráveis

Em idosos as doses também devem ser ajustadas para se evitar sedação excessiva. Da mesma forma, pacientes com insuficiência renal geralmente necessitarão adequação de doses. Pacientes com graves distúrbios metabólicos (obesos, diabéticos, dislipidêmicos graves) deverão ter especial precaução com o uso da medicação, sobretudo se idosos e com histórico recente de acidente vascular cerebral ou infarto [30].

Segurança / reações adversas/ intoxicação/ abuso

Em geral, a quetiapina é uma medicação extremamente segura, sendo usada amplamente em várias faixas etárias desde há mais de 20 anos em todos os pontos do planeta. Raramente, efeitos colaterais justificarão a descontinuação do tratamento, mas quando isso acontece, geralmente é motivado pela sedação ou ganho de peso [30].

Entre os principais efeitos colaterais da quetiapina, podemos listar [30]: sonolência, ganho de peso, elevações dos níveis de triglicérides séricos, elevações do colesterol total, diminuição do colesterol HDL, tontura, boca seca, constipação, sintomas extrapiramidais, síndrome das pernas inquietas e sintomas de descontinuação.

O bloqueio do receptor 1 da histamina leva a efeitos sedativos e também se acredita que seja responsável pelo ganho de peso dose-dependente. Tontura, hipotensão e síncope resultam do bloqueio do receptor alfa 1-

adrenérgico [5]. Os efeitos colaterais anticolinérgicos, particularmente em altas doses, são consequência do bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos. Os efeitos adversos clássicos incluem visão turva, boca seca, retenção urinária, constipação e íleo paralítico. A desregulação da temperatura é um efeito adverso independente da dose, supostamente resultante do antagonismo dos receptores D2 e 5HT2A.

É importante ressaltar que, em comparação com os antipsicóticos de primeira geração, a quetiapina (um antipsicótico de segunda geração) exibe atividade mais transitória do receptor D2 e, portanto, está associada a uma diminuição da incidência de sintomas extrapiramidais (SEP). No entanto, SEP e discinesia tardia são riscos potenciais do tratamento com quetiapina.

A quetiapina também tem o potencial de produzir a síndrome neuroléptica maligna devido ao bloqueio do receptor de dopamina, embora esse efeito colateral seja raríssimo. Os efeitos colaterais metabólicos incluem elevação de triglicerídeos, resistência à insulina e hipotireoidismo em doses médias e altas. Secundariamente à resistência à insulina, a quetiapina está associada a um risco aumentado de diabetes tipo 2 [5].

Os sintomas de descontinuação são um efeito colateral incomum da interrupção da quetiapina, que pode ter implicações clínicas. Em uma revisão recente que avaliou 13 artigos (todos relatos de casos individuais), ocorreu uma associação entre a interrupção rápida da quetiapina e o aparecimento de sintomas somáticos, como náuseas, vômitos, agitação, inquietação, diaforese, irritabilidade, ansiedade, disforia, distúrbios do sono, insônia, taquicardia, hipertensão e tontura.

Três estudos citados na mesma revisão [33] também relataram o início de uma discinesia de abstinência caracterizada por movimentos coreiformes anormais, bem como confusão e distúrbios da fala em alguns casos. No entanto, esses achados foram limitados pelo número e qualidade dos relatos de casos identificados.

Os médicos devem, portanto, estar alertas para a possibilidade de retirada da quetiapina em indivíduos que apresentam sintomas somáticos ou movimentos coreiformes.

Uma superdose letal é rara quando a quetiapina é tomada isoladamente. A toxicidade relacionada à quetiapina é tipicamente associada à depressão

do sistema nervoso central (SNC), levando à fala arrastada, sedação e hipotensão. A quetiapina (na verdade, todos os antipsicóticos atípicos) tem um alerta na bula associado à morte em idosos com demência, e acredita-se que doses mais altas exacerbam esse risco [5, 10].

Infelizmente, o abuso recreacional de quetiapina é relativamente comum nos Estados Unidos, e é usado nesse país com muito mais frequência do que qualquer outro antipsicótico de segunda geração, um alerta para os médicos que trabalham em serviços de emergência [34].

É importante ressaltar que a quetiapina pode aumentar os efeitos euforizantes de drogas recreativas, como heroína e cocaína, mas também pode ser usada para combater os efeitos de estimulantes, bem como atenuar os sintomas de abstinência [10].

Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* mostram que a quetiapina é predominantemente metabolizada pela CYP 3A4 [9]. A coadministração de medicamentos conhecidos por induzir CYP 3A4 (como muitos anticonvulsivantes) pode levar a uma diminuição clinicamente relevante nas concentrações de QTP: isso é verdade no caso da fenitoína, da carbamazepina, fenobarbital e rifampicina, que aumentam acentuadamente a depuração da QTP e, portanto, torna necessários ajustes de dose da QTP.

A fenitoína, particularmente, tem o potencial de reduzir os níveis de quetiapina em até cinco vezes. Concentrações plasmáticas reduzidas de QTP também foram encontradas em pacientes recebendo tioridazina, que não é um indutor conhecido, mas possivelmente pode prejudicar a absorção de QTP.

Em contraste, cetoconazol e outros medicamentos da mesma classe de antifúngicos, são inibidores do CYP 3A4, aumentando as concentrações de QTP e diminuindo a sua depuração. Muitos medicamentos antivirais usados no tratamento de HIV, AIDS e hepatite C também são fortes inibidores de 3A4 [3, 9].

A quetiapina é um medicamento que prolonga o intervalo QT, e o uso concomitante com amiodarona, sotalol, metadona ou fluoroquinolonas acarreta o risco de QT prolongado e Torsades de Pointes [3].

Os medicamentos usados no tratamento da doença de Parkinson (como levodopa, ropinirol ou pramipexol) irão interagir com a quetiapina, e o uso combinado com antagonistas da dopamina (como a metoclopramida) está associado ao desenvolvimento de SEP [3, 5].

Medicamentos anti-hipertensivos e bloqueadores alfa-adrenérgicos (como a tansulosina) podem potencializar os efeitos hipotensivos da quetiapina. Outras interações sinérgicas incluem aquelas com medicamentos anticolinérgicos (antidepressivos tricíclicos, inibidores da colinesterase e anti-histamínicos), agentes antidiabéticos, estimulantes e depressores do SNC, como opioides, benzodiazepínicos e álcool [3, 5].

A quetiapina deve ser usada com cautela em pacientes em uso de varfarina, pois foi observado aumento da razão normalizada internacional (RNI) com essa combinação. Além disso, foi relatado um aumento de 11 vezes nos níveis de quetiapina quando a droga é tomada em combinação com o antiemético aprepitanto [3, 10].

Conclusão

A quetiapina se revela uma molécula altamente útil para várias condições psiquiátricas que representam problemas de saúde pública, dada sua prevalência global. Sua segurança e boa tolerabilidade, além de amplo espectro de indicações, a tornam uma molécula promissora para uso desde a atenção básica até cenários clínicos de transtornos psiquiátricos graves e resistentes aos tratamentos convencionais.

A eficácia consistente no tratamento de todos os domínios do humor, bem como de sintomas esquizofrênicos, além de sua ótima tolerabilidade, particularmente na baixa ocorrência de SEP em comparação com placebo, tornam a quetiapina um fármaco muito eficaz e seguro para os pacientes.

Assim, a quetiapina é uma terapia de primeira linha adequada para o tratamento de transtornos do humor, sobretudo depressão bipolar, além de esquizofrenia e outras psicoses, como também um adjunto no tratamento da depressão maior.

A quetiapina tem efeitos hipnóticos em doses baixas, efeitos sobre o humor em doses intermediárias e efeitos antipsicóticos em doses mais altas.

Referências

1. Hager T. Dez drogas: as plantas, os pós e os comprimidos que mudaram a história da medicina. São Paulo: Todavia; 2019.
2. Shorter E. A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac. New Jersey: John Wiley & Sons; 1997.
3. Procyshyn RM, Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, editors. Clinical handbook of psychotropic drugs. 23rd ed. Göttingen: Hogrefe; 2019.
<https://doi.org/10.1027/00561-000>
4. Carney AC. Efficacy of quetiapine off-label uses: data synthesis. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2013;51(8):11-8.
<https://doi.org/10.3928/02793695-20130709-01> PMID:23848159
5. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide. 7th ed. New York: Cambridge University Press; 2020.
<https://doi.org/10.1017/9781108921275>
6. Zohar J, Blier P, Stahl S, Moller HJ, Kupfer D, Correl C, Yamawaki S, Uchida H, Drago F, Goodwin G, Nutt D. NbN 2R: neuroscience based nomenclature. 2nd ed. Utrecht: European College of Neuropsychopharmacology; 2019.
7. Kuehn BM. Questionable antipsychotic prescribing remains common, despite serious risks. JAMA. 2010;303(16):1582-4.
<https://doi.org/10.1001/jama.2010.453> PMID:20424239
8. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. Clin Pharmacokinet. 2001;40(7):509-22.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200140070-00003> PMID:11510628
9. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, Altamura AC. Clinical Pharmacokinetics of atypical antipsychotics: an update. Clin Pharmacokinet. 2018;57(12):1493-528.
<https://doi.org/10.1007/s40262-018-0664-3> PMID:29915922

10. Curry DE, Richards BL. A brief review of quetiapine. *Am J Psychiatry Resid J*. 2022;18(2):20-2.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp-rj.2022.180207>
11. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-9.
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7>
PMID:17110817
12. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry*. 1997;42(4):233-46.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00190-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00190-x) PMID:9270900
13. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. 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. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
PMID:29536616 - PMCID:PMC5947163
14. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M; EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):150-62.
<https://doi.org/10.4088/jcp.08m04995gre> PMID:20122369
15. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):540-9.



<https://doi.org/10.4088/jcp.08m04629> PMID:19358791

- 16. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, Schaffer A, Beaulieu S, Parikh SV, McIntyre RS, Milev RV, Alda M, Vazquez G, Ravindran AV, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, O'Donovan C, Tourjman V, Kozicky JM, Kauer-Sant'Anna M, Malhi G, Suppes T, Vieta E, Kapczinski F, Kanba S, Lam RW, Kennedy SH, Calabrese J, Berk M, Post R. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord.* 2021;23(8):767-88. <https://doi.org/10.1111/bdi.13135> PMID:34599629
- 17. Wang Z, Zhang D, Du Y, Wang Y, Huang T, Ng CH, Huang H, Pan Y, Lai J, Hu S. Efficacy of quetiapine monotherapy and combination therapy for patients with bipolar depression with mixed features: a randomized controlled pilot study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(2):287. <https://doi.org/10.3390/ph16020287> PMID:37259431 - PMCID:PMC9966274
- 18. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(6):729-34. PMID:20572379
- 19. Lin CY, Chiang CH, Tseng MM, Tam KW, Loh EW. Effects of quetiapine on sleep: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;67:22-36. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.11.008> PMID:36463762
- 20. Maneeton N, Maneeton B, Woottitluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee V, Srisurapanont M. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:259-76. <https://doi.org/10.2147/dddt.s89485> PMID:26834458 - PMCID:PMC4716733
- 21. Black DW, Zanarini MC, Romine A, Shaw M, Allen J, Schulz SC. Comparison of low and moderate dosages of extended-release quetiapine in borderline personality disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2014;171(11):1174-



82. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13101348>

PMID:24968985

- 22. Ray LA, Heydari A, Zorick T. Quetiapine for the treatment of alcoholism: scientific rationale and review of the literature. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(5):568-75. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2010.00185.x> PMID:20887583
- 23. Kelly M, Dornan T, Pringsheim T. The lesser of two evils: a qualitative study of quetiapine prescribing by family physicians. *CMAJ Open.* 2018;6(2):E191-6. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20170145> PMID:29712643 - PMID:PMC7869656
- 24. Adityanjee, Schulz SC. Clinical use of quetiapine in disease states other than schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 13:32-8. PMID:12562145
- 25. Ferrari M, Godio M, Martini S, Callegari C, Cosentino M, Marino F. Effect of quetiapine on inflammation and immunity: a systematic review. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2023;27(2):196-207. <https://doi.org/10.1080/13651501.2022.2101928> PMID:35913757
- 26. Kasper S, Müller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(4):783-801. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.4.783> PMID:11249516
- 27. Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;96(4):265-73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb10162.x> PMID:9350955
- 28. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide.* 5th ed. New York: Cambridge University Press; 2014.
- 29. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, Linde VJ, Knudsen HE, Skaarup L, Videbech P; Danish Psychiatric Society; Danish Society of Obstetrics and Gynecology; Danish Paediatric Society; Danish Society of Clinical Pharmacology. Use of psychotropic drugs during pregnancy and



breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2015;(445):1-28.
<https://doi.org/10.1111/acps.12479> PMID:26344706

- 30. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Seeman MV, Correll CU, Carvalho AF. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:757-77.
<https://doi.org/10.2147/tcrm.s117321> PMID:28721057 -
PMCID:PMC5499790
- 31. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012;22(5):327-42.
<https://doi.org/10.1089/cap.2011.0092> PMID:23083020
- 32. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:827-38.
<https://doi.org/10.2147/dddt.s63779> PMID:25028535 -
PMCID:PMC4077390
- 33. Monahan K, Cuzens-Sutton J, Siskind D, Kisely S. Quetiapine withdrawal: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2021;55(8):772-83. <https://doi.org/10.1177/0004867420965693>
PMID:33059460
- 34. Klein L, Bangh S, Cole JB. Intentional recreational abuse of quetiapine compared to other second-generation antipsychotics. *West J Emerg Med.* 2017;18(2):243-50.
<https://doi.org/10.5811/westjem.2016.10.32322> PMID:28210359 -
PMCID:PMC5305132