

## Olanzapina

### Introdução

Os antipsicóticos como o haloperidol têm desempenhado um papel importante no controlo de sintomas em cuidados paliativos, como náuseas, vómitos e delirium. A olanzapina, é um antipsicótico mais recente, classificado como um antipsicótico atípico, tem um perfil melhor de efeitos indesejáveis, devido à sua menor afinidade para o receptor  $D_2$  da dopamina, o que causa menores efeitos extrapiramidais [1]. Os antipsicóticos atípicos foram avaliados no controlo dos mesmos sintomas e a olanzapina mostrou a sua utilidade em vários sintomas encontrados em cuidados paliativos.

O nome químico da olanzapina é 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)10*H*-tieno(2,3-*b*[1,5]benzodiazepina). É uma molécula que contém a estrutura tienobenzodiazepina. Esta classe de fármacos foi desenvolvida para criar uma classe de benzodiazepinas com menor actividade relaxante muscular [1].

### Farmacologia

A olanzapina, assim como outros antipsicóticos atípicos (embora com algumas diferenças), caracteriza-se por ter afinidades para uma variedade de subtipos de neurotransmissores [1]:

- Serotonérgicos – 5-hidroxitriptamina 1A [ $5-HT_{1A}$ ],  $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_6$ ,  $5-HT_7$ .
- Dopaminérgicos –  $D_1$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ .
- Histamínicos –  $H_1$ .
- Muscarínicos –  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ ,  $M_5$ .
- Adrenérgicos -  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$

A olanzapina tem baixa afinidade para a GABA e para os receptores das benzodiazepinas [1].

A biodisponibilidade da olanzapina por via oral é de 80%. Atinge o pico de concentração em cerca de 6 horas. A semivida em indivíduos saudáveis é de 33 horas. A olanzapina sofre metabolismo de primeira passagem, com 40% da dose original a entrar na circulação sistémica. É extensamente metabolizada por glucuronidação em glucuronídeos 10-N e 4-N, os quais não têm actividade [1]. O glucuronídeo 10-N é o metabolito mais abundante. É também metabolizada sobretudo pela CYP1A22, mas também pela CYP2D6. É excretada na urina (60%) e nas fezes

(30%). Tem pouca interação com a CYP3A4. A olanzapina liga-se à albumina e à glicoproteína ácida  $\alpha$ -1.

A olanzapina existe em Portugal em 2 formas orais. Uma forma em comprimidos revestidos por película e uma forma orodispersível. A forma orodispersível dissolve-se na saliva em segundos, podendo a desintegração iniciar-se aos 15 segundos e estar completa aos 60 segundos [2]. A forma orodispersível tem um início de acção mais rápido quer deglutida quer por via sublingual em relação aos comprimidos orodispersíveis, mas às 8 horas não há diferenças significativas [3]. A boa absorção da forma orodispersível por via sublingual [3], pode ser uma vantagem para os doentes que tenham dificuldade em engolir por disfagia ou por náuseas e vômitos.

### **Interações medicamentosas**

A olanzapina interage com antidepressivos como a fluvoxamina, que inibe a CYP1A2, com elevação da concentração da olanzapina [1]. Por este motivo, os doentes devem ser monitorizados para efeitos indesejáveis como sedação, hipotensão ortostática, taquicardia, elevação das transaminases e convulsões quando os 2 fármacos são usados em conjunto. Os indutores da CYP3A4, como a carbamazepina, podem reduzir a concentração da olanzapina.

### **Efeitos indesejáveis**

A maioria dos efeitos indesejáveis foram estudados em psiquiatria e não em cuidados paliativos. A olanzapina pode causar vários efeitos indesejáveis, incluindo hipotensão ortostática, sedação, obstipação, tonturas e xerostomia. Como potente agente antimuscarínico pode causar efeitos anticolinérgicos, como delirium. Os efeitos extrapiramidais são pouco frequentes, mas há casos de acatisia [1]. Há casos de leucopenia/neutropenia. Pode associar-se a aumento do peso quando tomada por longos períodos, o que não foi estudado em cuidados paliativos, mas que poderia ser um efeito benéfico nesse contexto. Pode provocar hiperglicemia. Pode ainda provocar síndrome maligna dos neurolépticos. Estão descritos edemas periféricos associados à olanzapina, mas também edema da face [4].

Há o risco de prolongamento do intervalo QT ou de perturbações do ritmo cardíaco, mas esses efeitos são raros [5]. Em cerca de 2% dos doentes há uma elevação assintomática das transaminases. Está contraindicada nos doentes em risco de glaucoma agudo de ângulo fechado. A olanzapina deve também ser usada com cuidado nos doentes idosos com demência devido ao aumento de três vezes do risco de AVC [5].

## Uso clínico

Devido ao seu efeito sedativo e à sua longa semivida, a olanzapina deve ser preferencialmente administrada à noite em dose única. No entanto, pode administrar-se noutras ocasiões como dose de resgate.

A olanzapina é um antipsicótico que tem sido usada no tratamento da esquizofrenia. Mostrou também eficácia no tratamento da depressão resistente ao tratamento em combinação com a fluoxetina [7]. Também na mania aguda no contexto da doença bipolar se mostrou benéfica. A Food and Drug Administration aprovou a combinação olanzapina/fluoxetina para a depressão bipolar.

A olanzapina mostrou eficácia na dose de 2,5 a 5 mg por dia no tratamento dos efeitos neuropsiquiátricos dos corticosteróides [7]. Embora não seja claro qual deva ser a duração do tratamento, após a resolução dos sintomas pode-se reduzir a sua dose progressivamente. A olanzapina e a risperidona são considerados, por alguns investigadores, os fármacos de primeira linha nesta situação, devido a causarem menos reacções extrapiramidais do que os antipsicóticos típicos como o haloperidol. O reconhecimento precoce deverá reduzir a gravidade e a duração dos efeitos neuropsiquiátricos associados aos corticosteróides. A qualidade dos dados que levaram às recomendações indicadas não é muito boa, pelo que não devem ser consideradas definitivas [7]. Também noutros contextos a olanzapina se mostrou eficaz no controlo do delirium com uma dose média de 4,5 mg/dia, mas não mais eficaz do que o haloperidol ou a risperidona com que foi comparado [8]. Contudo esta conclusão baseia-se em estudos com problemas metodológicos.

A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda que nos adultos com cancro avançado se use a olanzapina na dose de 2,5 a 5 mg à noite para o tratamento da caquexia [9]. Esta recomendação baseou-se num estudo randomizado de 2023 que mostrou que os doentes com cancro avançado que fizeram olanzapina tiveram em maior número um aumento de peso >5% e melhoria do apetite [10].

A olanzapina é eficaz como antiemético em vários contextos. Uma revisão Cochrane concluiu que a olanzapina é eficaz na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos associados a quimioterapia moderadamente e altamente emetogénica [11]. A dose mais eficaz, se 5 ou 10 mg, não é clara. Ficou inconclusivo se a olanzapina aumenta o risco de efeitos indesejáveis.

Nas náuseas e vômitos em cuidados paliativos existem dados, embora de discutível qualidade, que indicam que a olanzapina na dose de 2,5 a 5 mg à noite, aproveitando o seu efeito sedativo, por via sublingual é eficaz [5]. Mesmo nos doentes com oclusão intestinal incompleta, a olanzapina pode ser eficaz no controlo das náuseas e dos vômitos [12].

## Referências

1. Prommer E. Olanzapine: palliative medicine update. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013 Feb;30(1):75-82. doi: 10.1177/1049909112441241.
2. Montgomery W, Treuer T, Karagianis J, Ascher-Svanum H, Harrison G. Orally disintegrating olanzapine review: effectiveness, patient preference, adherence, and other properties. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:109-25. doi: 10.2147/PPA.S27344.
3. Markowitz JS, DeVane CL, Malcolm RJ, Gefroh HA, Wang JS, Zhu HJ, Donovan JL. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2006 Feb;46(2):164-71. doi: 10.1177/0091270005283839.
4. Julião M, Sobral MA, Ferreira T, Calaveiras P, Costa E, Daniel AS, Lemos-Caldas M, Bruera E. Facial edema as an adverse drug reaction to olanzapine in a patient with cancer receiving palliative care. *Palliat Support Care*. 2022 Oct;20(5):752-753. doi: 10.1017/S1478951522000037.
5. Saudemont G, Prod'Homme C, Da Silva A, Villet S, Reich M, Penel N, Gamblin V. The use of olanzapine as an antiemetic in palliative medicine: a systematic review of the literature. *BMC Palliat Care*. 2020 Apr 22;19(1):56. doi: 10.1186/s12904-020-00559-4.
6. Meftah AM, Deckler E, Citrome L, Kantrowitz JT. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgrad Med*. 2020 Jan;132(1):80-90. doi: 10.1080/00325481.2019.1701823.
7. Akid I, Nesbit S, Nanavati J, Bienvenu OJ, Smith TJ. Prevention of Steroid-Induced Neuropsychiatric Complications with Neuroleptic Drugs: A Review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2022 Apr;39(4):472-476. doi: 10.1177/10499091211034771.
8. Sadlonova M, Duque L, Smith D, Madva EN, Amonoo HL, Vogelsang J, Staton SC, von Arnim CAF, Huffman JC, Celano CM. Pharmacologic treatment of delirium symptoms: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022 Nov-Dec;79:60-75. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2022.10.010.

9. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Smith TJ, Loprinzi CL; Cancer Cachexia Expert Panel. Cancer Cachexia: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2023 Sep 1;41(25):4178-4179. doi: 10.1200/JCO.23.01280.
10. Sandhya L, Devi Sreenivasan N, Goenka L, Dubashi B, Kayal S, Solaiappan M, Govindarajalou R, Kt H, Ganesan P. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2023 May 10;41(14):2617-2627. doi: 10.1200/JCO.22.01997.
11. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, Ware L, Head K, Burton MJ, Wee B. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 21;9(9):CD012555. doi: 10.1002/14651858.CD012555.pub2.
12. Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and incomplete bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Oct;44(4):604-7. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.10.023.