

# Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados – uma revisão sistemática

## Haloperidol plus promethazine for agitated patients – a systematic review

Gisele Huf<sup>1</sup>, Evandro Silva Freire Coutinho<sup>2</sup>, Clive Elliot Adams<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** A tranquilização farmacológica rápida e segura de episódios de agitação/agressividade é muitas vezes inevitável. Esta revisão investiga a efetividade da combinação haloperidol e prometazina intramuscular, muito utilizada no Brasil. **Método:** Através de busca nos registros do Cochrane Schizophrenia Group, foram incluídos todos os ensaios clínicos nos quais a combinação haloperidol e prometazina foi avaliada em pacientes agressivos com psicose. Todos os estudos relevantes foram avaliados quanto à qualidade e tiveram seus dados extraídos de forma confiável. **Resultados:** Foram identificados quatro estudos relevantes de alta qualidade. A combinação haloperidol e prometazina foi comparada com midazolam, lorazepam, haloperidol isolado e olanzapina, todos administrados por via intramuscular. No Brasil, a combinação foi efetiva, com mais de 2/3 dos pacientes tranquilos em 30 minutos, mas midazolam foi mais rápido. Na Índia, comparado a lorazepam, a combinação haloperidol e prometazina foi mais efetiva. Após as primeiras horas, as diferenças foram negligenciáveis. O uso de haloperidol isolado acarretou maior incidência de efeitos adversos. Olanzapina promove tranquilização tão rapidamente quanto a combinação, mas não tem efeito tão duradouro e mais pessoas necessitaram medicação adicional nas quatro horas subsequentes. **Conclusão:** Todos os medicamentos avaliados são eficazes, mas esta revisão demonstra vantagens no uso da combinação haloperidol e prometazina.

**Descritores:** Revisão; Haloperidol; Prometazina; Combinação de medicamentos; Brasil

### Abstract

**Objective:** Rapid and safe tranquillisation is sometimes unavoidable. We conducted this systematic review to determine the value of the combination haloperidol plus promethazine, frequently used in Brazil. **Method:** We searched the Cochrane Schizophrenia Group's Register and included all randomised clinical trials involving aggressive people with psychosis for which haloperidol plus promethazine was being used. We reliably selected, quality assessed and extracted data from all relevant studies. **Results:** We identified four relevant high quality studies. The combination haloperidol plus promethazine mix was compared with midazolam, lorazepam, haloperidol alone and olanzapine Intramuscular. In Brazil, haloperidol plus promethazine was effective with over 2/3 of people being tranquil by 30 minutes, but midazolam was more swift and in India, compared with lorazepam, the combination was more effective. Over the next few hours reported differences are negligible. Haloperidol given without promethazine in this situation causes frequent serious adverse effects. Olanzapine is as rapidly tranquillising as haloperidol plus promethazine, but did not have an enduring effect and more people needed additional drugs within 4 hours. **Conclusion:** All treatments evaluated are effective, but this review provides compelling evidence as to clear advantages of the haloperidol plus promethazine combination.

**Descriptors:** Review; Haloperidol; Promethazine; Drug combinations; Brazil

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>2</sup> Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>3</sup> Cochrane Schizophrenia Group, Divisão de Psiquiatria, University of Nottingham, UK

### Correspondência

Gisele Huf  
INCQS/Fiocruz  
Av. Brasil, 4365 – Manguinhos - Cx. Postal 926  
21040-900 Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
Tel: (+55 21) 3865-5112 Fax: (+55 21) 3865-5139  
E-mail: gisele.huf@incqs.fiocruz.br

Submitted: November 27, 2008

Accepted: May 4, 2009

## Introdução

Serviços de saúde não raramente precisam lidar com pessoas agitadas ou violentas, e, em emergências psiquiátricas, este comportamento é particularmente prevalente (10%)<sup>1</sup>. Em ambiente psiquiátrico, a maioria destes episódios é consequência de doenças graves, como esquizofrenia ou abuso de drogas<sup>2</sup>. Os principais manuais recomendam que os pacientes sejam verbalmente tranquilizados, que uma história pregressa seja colhida e que um exame físico e testes laboratoriais sejam realizados antes do início do tratamento farmacológico<sup>3,4</sup>. Na prática, a urgência desta situação geralmente faz com que a equipe necessite atuar dispendendo de um histórico curto e fragmentado, um diagnóstico puramente especulativo e um exame físico apenas superficial. Na maioria das vezes, a necessidade de garantir a segurança de todos os envolvidos torna a tranquilização farmacológica rápida inevitável.

Os medicamentos utilizados nesta situação deveriam assegurar que a pessoa se tranquilizasse de maneira segura e rápida. No entanto, os manuais geralmente se resumem a consensos de especialistas e diferem quanto à droga recomendada<sup>3,4</sup>. Inquéritos sobre a preferência<sup>5,6</sup> e a prática<sup>7,8</sup> dos clínicos quanto ao tratamento farmacológico revelam alguma variação, embora as classes mais frequentemente usadas sejam os antipsicóticos de primeira geração e/ou benzodiazepínicos<sup>1,9</sup>.

A combinação haloperidol e prometazina administrada por via intramuscular é consistentemente usada no Brasil<sup>9</sup> e na Índia<sup>10</sup>. Esta combinação tem um custo muito baixo e ambas as drogas fazem parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde<sup>11</sup>.

O objetivo desta revisão foi avaliar a efetividade da combinação haloperidol + prometazina (HP) administrada por via intramuscular para controlar a agitação secundária à psicose.

## Método

Uma revisão sistemática foi conduzida segundo a metodologia descrita no *Cochrane Collaboration Handbook*<sup>12</sup>. Foram considerados para inclusão os ensaios clínicos controlados com pessoas com episódios agudos de agressividade secundários à doença psicótica, nos quais se fez uso da combinação HP administrada por via intramuscular em qualquer dose, independente do tratamento utilizado pelo grupo de comparação. Portadores de outras categorias diagnósticas também foram incluídos, desde que a proporção destes grupos não ultrapassasse a proporção do grupo com distúrbios psicóticos. Todos os desfechos foram agrupados por tempo: até 30 minutos, 2 horas, 4 horas, 24 horas e após 24 horas. Os desfechos primários foram: 1) não tranquilo ou adormecido até 30 minutos, 2) outro episódio de agressividade até 24 horas, e 3) efeitos adversos importantes até 24 horas. Desfechos secundários foram o uso de contenção física, necessidade de medicação tranquilizante adicional, recusa da medicação oral, melhora clínica global e alta hospitalar.

Para identificar os estudos foram realizadas buscas eletrônicas no *Cochrane Schizophrenia Group's Register* usando o termo \*Promethaz\* e buscas manuais nas listas de referências. Os autores de cada um dos estudos incluídos foram contatados para informação adicional sobre dados não publicados. Dois revisores (GH, CEA) avaliaram os estudos de forma independente. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada seguindo as recomendações descritas no *Cochrane Collaboration Handbook*<sup>12</sup>. O ocultamento da alocação foi o principal aspecto considerado.

No caso dos desfechos dicotômicos, riscos relativos e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados

através do modelo de efeitos fixos. Quando estes resultados foram estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ), o número necessário para tratar e seu respectivo intervalo de confiança de 95% foram calculados. Para desfechos contínuos foram obtidas diferenças de médias ponderadas pelo inverso das variâncias através do modelo de efeitos fixos. O software utilizado para metanálise foi o RevMan 4.2.

A heterogeneidade entre os resultados dos estudos foi avaliada através da estatística  $I^2$ <sup>13</sup> que expressa a proporção da variação total que se deve à variação entre os estudos.

## Resultados

Treze estudos identificados na busca foram excluídos, nenhum deles avaliava a combinação HP e a maioria investigava o valor da prometazina para pessoas com distúrbios do movimento induzidos por medicamentos. Não foram identificados outros trabalhos em andamento.

Quatro estudos foram incluídos, sendo dois realizados no Rio de Janeiro, Brasil, e dois em Vellore, Tamil Nadu, Índia. Os estudos utilizaram protocolos muito semelhantes<sup>14</sup>, e pelo menos um autor (CEA) participou de todos eles. As principais características dos trabalhos incluídos são sumarizadas na Tabela 1.

O período de seguimento foi de duas semanas em todos os estudos, embora os principais desfechos tenham ocorrido nas primeiras horas. A proporção de pacientes considerados psicóticos variou de 73 a 81%. A proporção de pacientes com agitação por abuso de substâncias foi de 17 e 18% nos estudos do Rio de Janeiro-Brasil e 5 e 6% nos estudos de Vellore-Índia. A grande maioria dos participantes foi considerada intensamente agitada.

As doses utilizadas no grupo de intervenção variaram de 5 a 10mg de haloperidol e de 25-50mg de prometazina. No estudo TREC-Rio-I, para os pacientes que receberam a combinação, os clínicos optaram por 5mg para cerca de metade dos pacientes e, para a maioria, a dose de prometazina foi de 50mg. Na Índia, a quase totalidade dos participantes recebeu 10mg de haloperidol e 50mg de prometazina. Das 150 pessoas alocadas para receber midazolam no estudo do Rio de Janeiro, 124 receberam 15mg e 26 receberam 7,5mg. No estudo TREC-Índia-I, todos alocados para lorazepam receberam 4mg. No estudo TREC-Índia-II, apenas dois pacientes alocados para olanzapina IM receberam 5mg, tendo a maioria recebido 10mg. A dose de haloperidol, quando administrado isoladamente no estudo TREC-Rio-II, foi de 10mg para mais de dois terços dos pacientes.

O desfecho primário em todos os estudos foi a tranquilização ou adormecimento. Os trabalhos do Rio de Janeiro especificaram o tempo em 20 minutos e avaliaram este desfecho a cada 20 minutos na primeira hora e em duas horas. Na Índia, o primeiro estudo especificou o desfecho primário em 4 horas e o segundo, aos 15 minutos e 2 horas. Com a vantagem de um protocolo comum, os mesmos desfechos foram avaliados em todos os estudos, embora, na Índia, algumas escalas tenham sido utilizadas. Em todos os estudos o processo de randomização e ocultamento da alocação foi o mesmo<sup>14</sup>, recebendo uma classificação A (baixo risco de viés, de acordo com o manual da *Cochrane Collaboration*). O cegamento ocorreu apenas até o momento da alocação no grupo de tratamento. Os estudos TREC foram desenhados para avaliar as intervenções em uma perspectiva pragmática e elas não são cegas na rotina. Nos estudos do Rio de Janeiro, a avaliação do desfecho não foi cega, mas houve uma avaliação da sua validade através do estudo de confiabilidade em uma subamostra. Na Índia, a avaliação do desfecho aos 240 minutos foi cega. As perdas em todos os estudos variaram entre 1 e 2%, e as razões para o abandono foram bem documentadas.

Tabela 1 - Sumário das características dos estudos incluídos

	TREC-Rio I	TREC-Índia I	TREC-Rio II	TREC-Índia II
<b>Métodos</b>	Ocultamento da alocação: A Local: serviço de emergência de três hospitais psiquiátricos N = 301 Duração: 14 dias Cegamento do desfecho: não	Ocultamento da alocação: A Local: serviço de emergência de um hospital psiquiátrico N = 200 Duração: 14 dias Cegamento do desfecho: não	Ocultamento da alocação: A Local: serviço de emergência de um hospital psiquiátrico N = 316 Duração: 14 dias Cegamento do desfecho: não	Ocultamento da alocação: A Local: serviço de emergência de um hospital universitário N = 300 Duração: 14 dias Cegamento do desfecho: não
<b>Intervenção comparada a Haloperidol + Prometazina</b>	Midazolam	Lorazepam	Haloperidol	Olanzapina
<b>Doses*</b>	1. HPL IM: até 10mg + PTZ IM até 50mg N = 150 2. MDZ IM: até 15mg N = 151	1. HPL IM: até 10mg + PTZ IM até 50mg N = 100 2. LRZ IM: até 4mg N = 100	1. HPL IM: até 10mg + PTZ IM até 50mg N = 160 2. HPL IM: até 10mg N = 156	1. HPL IM: até 10mg + PTZ IM até 50mg N = 150 2. OLZ IM: até 10mg N = 150
<b>Participantes</b>	Diagnóstico: psicose (219), abuso substâncias (51), outros (30). N = 301 Sexo: homens 146, mulheres 155. Idade: média ~38 (DP ~11). História: 1º atendimento (26), intensamente agitado (192).	Diagnóstico: psicose (156), abuso substâncias (10), outros (34). N = 200 Sexo: homens 119, mulheres 81. Idade: média ~31 (DP~9). História: intensamente agitado (171), CGI-I: média ~5,1 (SD ~0,7).	Diagnóstico: psicose (244), abuso substâncias (58), outros (14). N = 316 Sexo: homens 170, mulheres 146. Idade: média ~39,8. História: 1º atendimento (59), intensamente agitado (204).	Diagnóstico: psicose (243), abuso substâncias (20), outros (34). N = 300 Sexo: homens 188, mulheres 112. Idade: média ~30,5. História: intensamente agitado (155), CGI-I: média ~4,6 (SD ~0,7).
<b>Desfechos</b>	Desfecho primário*: tranqüilo ou adormecido em 20 minutos. Secundários: tranqüilo ou adormecido em 40, 60, 120 minutos; outros episódios de agressão, uso de contenção física e medicação adicional, necessidade de ver o médico de novo, recusa da medicação oral, alta, efeitos adversos, abandono.	Desfecho primário*: tranqüilo ou adormecido em 15 e 240 minutos. Secundários: tranqüilo ou adormecido em 30, 60, 120 minutos; outros episódios de agressão, uso de contenção física e medicação adicional, necessidade de ver o médico de novo, recusa da medicação oral, CGI-I, alta, efeitos adversos, abandono.	Desfecho primário*: tranqüilo ou adormecido em 20 minutos. Secundários: tranqüilo ou adormecido em 40, 60, 120 minutos; outros episódios de agressão, uso de contenção física e medicação adicional, necessidade de ver o médico de novo, recusa da medicação oral, alta, efeitos adversos (Barnes Akathisia Scale, Simpson & Angus), abandono.	Desfecho primário*: tranqüilo ou adormecido em 15 e 240 minutos. Secundários: tranqüilo ou adormecido em 30, 60, 120 minutos; outros episódios de agressão, uso de contenção física e medicação adicional, necessidade de ver o médico de novo, recusa da medicação oral, CGI-I, alta, efeitos adversos (Barnes Akathisia Scale, Simpson & Angus), abandono.

\* Todas as doses foram a critério do médico, administradas por via intramuscular.

CGI: Clinical Global Impression

IM: intramuscular

Desfecho primário escolhido pelos clínicos do hospital

### 1) A comparação HP vs. benzodiazepínicos (dois estudos)

Quanto ao desfecho principal, os resultados foram muito heterogêneos para serem combinados ( $I^2$  acima de 80%). Midazolam aparenta ser o mais rápido dos benzodiazepínicos, mas a heterogeneidade observada parece resultar de uma eficiência diferente da combinação HP. No estudo TREC-Rio-I, cerca de um terço dos pacientes do grupo HP não estavam sedados em 30 minutos (vs. midazolam  $n = 301$ ,  $RR = 1,32$ ,  $IC: 1,16-1,49$ ), enquanto em TREC-Índia-I, esta proporção foi de 5% (vs. lorazepam,  $n = 200$ ,  $RR = 0,26$ ,  $IC: 0,10-0,68$ ). A heterogeneidade decresce à medida que mais pessoas se tranqüilizam, mas está presente ( $I^2$  variou de 95% a 84%). O estudo do Rio de Janeiro considerou midazolam o mais efetivo para provocar adormecimento, enquanto na Índia, a combinação HP favorece este desfecho. Apesar da heterogeneidade observada, pode-se afirmar que o tratamento com a combinação HP resulta em 67-95% das pessoas agitadas tranqüilizadas em 30 minutos.

Efeitos adversos foram raros, mas em cada um dos estudos uma pessoa no grupo dos benzodiazepínicos experimentou dificuldades respiratórias. Apesar das circunstâncias mitigantes na pessoa que recebeu midazolam (agressividade induzida por cocaína), houve necessidade de administrar flumazenil para reverter o quadro respiratório. O incidente induzido pelo lorazepam foi menos grave, uma pessoa com história de asma brônquica reclamou de dificuldades respiratórias. Uma pessoa no grupo HP com história de epilepsia sofreu uma convulsão no Rio de Janeiro. TREC-Índia-I

empregou escalas para avaliar efeitos extrapiramidais e acatisia, mas ninguém apresentou alteração dos escores. Isso pode se dever ao efeito protetor da prometazina, hipótese esta amparada pelos achados do estudo TREC-Rio-II.

Um número reduzido de pessoas necessitou de tranqüilização farmacológica adicional (2-4%), sem diferenças entre os grupos de tratamento. A utilização de contenção física diferiu no Brasil (24%) e na Índia (11%), mas, aparentemente, nenhuma intervenção parece influenciar as taxas com que elas são utilizadas ou removidas<sup>15</sup>. Isso parece indicar que as razões pelas quais a contenção física é utilizada não concernem apenas à tranqüilização. Também não há indícios de que alguma intervenção interfira nas taxas de recorrência dos episódios de agressividade no primeiro dia, na necessidade de nova consulta com o médico, ou nas taxas de alta em 15 dias. Houve poucas perdas nos estudos, sem relato de diferenças entre os grupos de tratamento.

### 2) A comparação HP vs. haloperidol (um estudo)

A diferença na proporção de indivíduos não tranqüilizados foi de 30% no grupo HP contra 46% no grupo que recebeu apenas haloperidol ( $RR = 0,65$ ,  $IC95\%: 0,49-0,87$ ,  $NNT = 6$ ), mas esta diferença começa a desaparecer a partir dos 40 minutos. É importante salientar que o estudo TREC-Rio-II foi interrompido prematuramente pelo comitê de monitoramento dos dados, devido principalmente à diferença entre os grupos no surgimento de efeitos

adversos importantes. Um paciente em cada grupo apresentou uma convulsão, resultado consistente com os outros estudos TREC. Uma em cada 100 pessoas que fazem uso de haloperidol, mesmo com prometazina, sofrem uma convulsão. No entanto, 10 pessoas no grupo do haloperidol e nenhuma no grupo HP apresentaram distonia aguda. Embora sem significância estatística e em escala moderada, todas as avaliações de eficácia (como necessidade de medicação adicional, de chamar o médico, uso de contenção física, recusa da medicação oral, presença de outro episódio de agressividade e alta hospitalar em 14 dias) favoreceram a combinação HP. A perda de seguimento foi um evento raro.

### 3) A comparação HP vs. olanzapina (um estudo)

No estudo da Índia, tanto HP quanto olanzapina IM foram alta e rapidamente efetivos. A maioria das pessoas estava tranqüila ou adormecida em meia hora com ambos os tratamentos. A combinação HP parece induzir mais sedação do que a olanzapina (75% vs. 57%, 1 RCT, n = 300, RR = 0,75, IC: 0,60-0,95, NNT = 8, IC: 5-36), o que pode ou não ser considerado uma vantagem. No que concerne aos efeitos adversos, nenhum tratamento foi tóxico e não houve ocorrência de efeitos extrapiramidais. Mais pessoas no grupo da olanzapina (65/150) necessitaram medicação adicional nas primeiras quatro horas do que no grupo HP (31/150, NNT = 5, IC: 4-8). Isso pode ser encarado como uma desvantagem considerável para a olanzapina IM. Uma vez que essas medicações adicionais foram prescritas pelos médicos, não é surpresa que significativamente mais pessoas no grupo da olanzapina tenham requerido uma nova visita do médico (NNT = 6, IC: 5-12). Cerca de metade dos pacientes no estudo TREC-Índia-II receberam alta em quatro horas. Novamente, houve poucas perdas. Após duas semanas, menos de 10% dos dados estavam perdidos.

### Discussão

O uso de estudos que compartilham desenho e pesquisadores comuns poderia resultar em replicação de erros metodológicos. Contudo, considerando que a escolha do desfecho primário não foi feita pelos pesquisadores, mas pelos clínicos que trabalham na linha de frente dos serviços de emergência psiquiátrica do Rio de Janeiro, é possível que este escopo clínico possa proteger esta revisão de uma escolha enviesada de desfechos. Os estudos TREC (Tranquilização Rápida-Ensaio Clínico) foram desenhados e conduzidos em resposta à necessidade de boas evidências para uma intervenção amplamente utilizada, primeiro no Rio de Janeiro, e depois em Vellore, Tamil Nadu, Índia. Um inquérito preliminar nos serviços de emergência psiquiátrica do Rio de Janeiro<sup>9</sup> indicou a combinação HP como a medicação favorita. Midazolam, um benzodiazepínico de ação rápida disponível na rede pública, era uma outra opção. Trabalhando em conjunto com os clínicos dessas emergências psiquiátricas, o desenho de um ensaio clínico foi então publicado<sup>14</sup> e posto em prática. Psiquiatras em Vellore também utilizavam HP, mas tinham lorazepam, e posteriormente olanzapina, como alternativas. Eles usaram essencialmente o mesmo protocolo em seu trabalho.

TREC-Rio-I e TREC-Índia-I foram descritos como os únicos estudos de alta qualidade metodológica nesta área<sup>16</sup>. TREC-Índia-II foi conduzido no rastro do sucesso do primeiro estudo e avalia os efeitos da olanzapina intramuscular – disponível para os pacientes no Christian Medical Centre em Vellore, Índia, e comparada à droga de referência, a combinação HP. TREC-Rio-II compara esta combinação com o haloperidol isolado do uso da prometazina. O uso isolado de haloperidol é amplamente recomendado por manuais

importantes nos EUA<sup>17</sup> e Reino Unido<sup>16</sup>. Com a combinação HP administrada a 510 pacientes nestes quatro estudos, este tratamento tornou-se o mais avaliado para o manejo da agitação e agressão em ensaios clínicos randomizados.

Quando a combinação HP foi comparada a benzodiazepínicos, midazolam provou ser um pouco mais rápido, lorazepam mais lento, mas a combinação foi altamente efetiva para este grupo de pessoas. O que permanece como tema de debate é a rapidez e a segurança. Certamente na Índia, o uso do lorazepam expõe as pessoas a um maior período de agitação, enquanto no Rio de Janeiro o midazolam oferece uma proteção mais rápida para os envolvidos. Em relação aos efeitos adversos, pode-se afirmar que, a despeito de sua eficácia, a depressão respiratória induzida pelo uso de benzodiazepínicos na tranquilização da pessoa agressiva pode ser suficientemente preocupante para limitar sua utilização em locais onde a equipe não está adequadamente preparada para avaliar e lidar com a depressão respiratória. O alto custo do flumazenil também pode afetar sua pronta disponibilidade nos serviços. É possível que a convulsão que a pessoa no grupo HP sofreu tenha sido deflagrada pelo haloperidol, uma vez que ele diminui o limiar convulsivante, mas também existe a possibilidade de que o próprio estado de agitação que trouxe a pessoa à emergência representasse o pródromo de uma convulsão. O fato de que poucas pessoas tenham necessitado tranquilização adicional é consistente com os achados de um inquérito do Brasil<sup>9</sup>, mas não em outros países, como o Reino Unido, onde as taxas de uso de outras injeções foram aproximadamente 25%<sup>7</sup>. Para o Brasil e a Índia, isso pode ser encarado como uma grande vantagem de suas estratégias de manejo.

Na comparação da combinação com o uso do haloperidol isolado, o haloperidol é uma opção adequada se um maior período de exposição à agressividade puder ser tolerado e em situações onde há que se favorecer a tranquilização sem sedação; mas ao fim de duas horas, 59% de todos os participantes estão adormecidos. No entanto, a possibilidade de distonia aguda permanece um problema. A prometazina claramente protegeu os participantes contra este efeito dramático e foi em parte devido a taxas elevadas deste evento adverso no grupo que recebeu apenas haloperidol que o estudo TREC-Rio-II teve que ser interrompido. Efeitos como esses podem passar despercebidos onde os serviços atendem pacientes agressivos de maneira mais dispersa; contudo, é provável que a adesão estrita aos manuais que recomendam o uso isolado de haloperidol nestes casos não apenas irá expor todos a perigo por mais tempo, mas também causar um sofrimento evitável aos pacientes. Não houve outras diferenças importantes entre estas intervenções, mas pode-se especular que, se este estudo não tivesse sido interrompido e recrutasse os 700 pacientes previstos, uma associação entre a maneira como uma pessoa é tratada nos estágios iniciais da doença e o padrão subsequente de cuidados tivesse se tornado evidente.

A olanzapina revelou-se tão efetiva quanto a combinação HP para tranquilização rápida dos pacientes, mas diferenças importantes foram observadas na necessidade de cuidados adicionais, sejam intervenções farmacológicas ou atenção médica. Por outro lado, mais pessoas são sedadas ao sono com o uso da combinação. Efeitos adversos graves não estiveram presentes em nenhuma das intervenções.

A comparação HP vs. benzodiazepínicos apresentou resultados heterogêneos, não tendo sido identificada uma razão clara para esta inconsistência. Uma possibilidade é que esta diferença possa ter sido algo exagerada ao usarmos as proporções calculadas aos 20 minutos no TREC-Rio-I como se

o fossem aos 30 minutos. Mais pessoas se tranquilizavam ao longo do tempo e, portanto, as diferenças não eram tão grandes quanto as apresentadas na revisão. No entanto, a proporção de pessoas no estudo do Rio de Janeiro deveria ter se elevado a 86% para que essa diferença perdesse a significância estatística; este não foi o caso.

Não há indicação de que a alocação ou seu ocultamento tenham sido violados. As tabelas comparando as características de base dos pacientes em ambos os estudos amparam a idéia de que a randomização funcionou a contento. Questionamos se a natureza aberta do estudo possa ter introduzido viés na avaliação do desfecho. Ambos TREC-Rio-I e TREC-Índia-I eram estudos cegos apenas até o momento da alocação, mas, uma vez aberta a caixa, os que administravam o tratamento e potencialmente, mas não invariavelmente, os que avaliavam o desfecho conheciam o tratamento administrado<sup>14</sup>. Dados de ambos os estudos sugerem que essas avaliações foram conduzidas de maneira confiável - a avaliação do desfecho foi feita por diversos membros do corpo de trabalhadores dos hospitais, e não pelos pesquisadores. As avaliações feitas em quatro horas no estudo TREC-Índia-I foram cegas e testadas.

Outra fonte de heterogeneidade a ser questionada refere-se às intervenções. No estudo TREC-Rio-I, 52% dos pacientes alocados para HP receberam 5mg de haloperidol e 48%, 10mg. No estudo TREC-Índia-I, todos aqueles randomizados para haloperidol receberam 10mg. A maioria das pessoas alocadas para a combinação recebeu 50mg de prometazina. Uma análise *post hoc* nos dados do Brasil não sugere que a diferença na eficiência da combinação verificada na Índia seja devida à maior dose de haloperidol; no entanto, uma conclusão definitiva a respeito da importância da dose de haloperidol requer uma comparação randomizada direta entre as duas doses, com tamanho amostral adequado.

Uma terceira via de explicação para a inconsistência encontrada é através das diferenças entre os participantes e locais dos dois países. As pessoas que compareceram às emergências psiquiátricas no Brasil e Índia foram semelhantes em termos de diagnóstico e gravidade do distúrbio. No Brasil, as pessoas eram um pouco mais velhas, tendiam mais ao abuso de substâncias e, podemos especular, apresentavam índice de massa corporal maior. Mas é improvável que essas diferenças possam justificar o fato de a combinação HP ter sido tão superior na Índia. Os locais aonde os estudos foram conduzidos eram, de fato, muito diferentes. No Rio de Janeiro, essas emergências conduzem os pacientes diretamente a enfermarias psiquiátricas, mais freqüentemente os pacientes chegam desacompanhados da família e a alta em poucas horas é rara. Na Índia, as circunstâncias e expectativas são consideravelmente diversas: o serviço de emergência não conduz diretamente à enfermaria psiquiátrica; o local é relativamente tranquilo, com amplos espaços abertos, permitindo uma tolerância maior ao comportamento agitado que a média das emergências; as famílias muito freqüentemente acompanham o paciente e a alta hospitalar é rotina após estes episódios (cerca de 50% em quatro horas). Podemos especular que as circunstâncias no cuidado, juntamente com percepções e expectativas culturais quanto à progressão e ao manejo do episódio possam exercer uma forte influência no desfecho.

### Conclusão

Todas as intervenções avaliadas nesta revisão são efetivas para a agitação secundária à doença mental. Ambos os benzodiazepínicos

funcionam bem, midazolam mais rapidamente que HP, e lorazepam com alguma desvantagem em relação à combinação. No entanto, ambos os benzodiazepínicos são capazes de causar depressão respiratória, provavelmente o midazolam em maior grau, e há que se questionar o uso dessas drogas em serviços nos quais a equipe pode não estar adequadamente preparada para avaliar e lidar com a depressão respiratória. Em termos de efetividade e segurança, a evidência parece favorecer a combinação sobre qualquer outra comparação usada nos estudos para lidar com a agressividade aguda com poucos efeitos adversos. Qualquer pessoa que receba haloperidol nestas circunstâncias extremas corre o risco de sofrer uma convulsão (cerca de 1/100), mas a adição de prometazina aplaca o risco de distonia aguda. O uso isolado do haloperidol parece difícil de justificar, pelo risco de períodos de agressividade mais prolongados e efeitos adversos importantes. A olanzapina intramuscular parece uma opção viável, ela se compara bem ao tratamento mais antigo e mais barato com HP em termos de tranquilização, mas a duração de sua ação parece tão curta que o risco da necessidade de novas injeções pode impedi-la de tornar-se um tratamento de primeira linha.

Mais estudos são necessários nesta área, comparando outras drogas com a combinação HP. Os estudos TREC, pela simplicidade de seu desenho, sua ambientação na rotina dos serviços e sua atenção a desfechos de interesse para médicos e pacientes podem ser replicados.

### Estudos incluídos

#### TREC-Rio-I

Huf G, Coutinho ES, Fagundes HM Jr, Carvalho AL, Ramos F A, Keusen AL, Oliveira ES, Lopez JR, Adams CE; TREC I. Current practices in managing acutely disturbed patients at three hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *Schizophr Res.* 2002;53(3):236-7.

Huf G, Coutinho ES, Adams CE. The pharmacological management of agitated patients in emergency psychiatric hospitals in Rio de Janeiro, Brazil: the results of two pragmatic randomized clinical trials. *5th European Congress on Violence in Clinical Psychiatry*; 25-27 October 2007, Amsterdam; 2007.

Huf G, Coutinho ESF, Adams CE; TREC III. The protocol and progress of TREC. *Schizophr Res.* 2002;53(3 Suppl 1):187.

Huf G, Coutinho ES, Adams CE; TREC-Rio trial. TREC-Rio trial: a randomised controlled trial for rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms. *BMC Psychiatry.* 2002;2:11.

\* TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ.* 2003;327(7417):708-13.

#### TREC-Rio-II

\* Huf G, Coutinho ES, Adams CE, TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ.* 2007;335(7625):869.

Huf G, Coutinho ES, Adams CE. The pharmacological management of agitated patients in emergency psychiatric hospitals in Rio de Janeiro, Brazil: the results of two pragmatic randomized clinical trials. *5th European Congress on Violence in Clinical Psychiatry*; 25-27 October 2007. Amsterdam; 2007.

Huf G. *Haloperidol plus promethazine versus haloperidol for psychosis induced aggression.* Unpublished protocol; 2004.

## TREC-Vellore-I

Alexander J. *Lorazepam versus a combination of haloperidol and promethazine in the acute management of agitation and aggression - a randomized controlled trial* [dissertation]. Vellore, India: Christian Medical College; 2003.

Alexander J, John T, Tharyan P, Adams CE. TREC-India. A second arm of TREC. *Schizophr Res.* 2002;53(3 Suppl 1):236.

\* Alexander J, Tharyan P, Adams CE, John T, Mol C, Philip J. Rapid tranquilisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting: a pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam versus haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry.* 2004;185:63-9.

## TREC-Vellore-II

Raveendran NS. Rapid tranquillization of acutely agitated patients: intramuscular olanzapine vs haloperidol + promethazine - pragmatic randomized control trial. *5th European Congress*

*on Violence in Clinical Psychiatry*; 25-27 October 2007, Amsterdam; 2007.

\* Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE; Trec-India II Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: a pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ.* 2007;335(7625):865.

Tharyan P, Alexander J. *Haloperidol plus promethazine versus IM olanzapine*. Unpublished protocol; 2004.

\* indica a referência primária do estudo

## Observação

Este trabalho recebeu suporte do Cochrane Schizophrenia Group na busca de estudos.

Os autores são também autores de estudos incluídos nesta revisão.

## Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa <sup>1</sup>	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada <sup>2</sup>	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outro <sup>3</sup>
Gisele Huf	INCQS-Fiocruz	-	-	-	-	-	-
Evandro Silva Freire Coutinho	ENSP-Fiocruz	-	-	-	-	-	-
Clive Elliot Adams	Cochrane Schizophrenia Group	-	-	-	-	-	-

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: INCQS = Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde; ENSP = Escola Nacional de Saúde Pública; Fiocruz = Fundação Oswaldo Cruz. Para mais informações, ver Instruções aos autores.

## Referências

- McAllister-Williams RH, Ferrier IN. Rapid tranquillisation: time for a reappraisal of options for parenteral therapy. *Br J Psychiatry.* 2002;180:485-9.
- Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Kaplan and sadock's synopsis of psychiatry*. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
- Expert Consensus Guideline Group. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(Suppl 11):3-80.
- The Royal College of Psychiatrists. *Management of imminent violence: Clinical practice guidelines support mental health services*. London, Royal College of Psychiatrists: Gaskell; 1998.
- Cunnane JG. Drug management of disturbed behaviour by psychiatrists. *Psychiatr Bull.* 1994;18:138-9.
- Binder RL, McNiel DE. Emergency psychiatry: contemporary practices in managing acutely violent patients in 20 psychiatric emergency rooms. *Psychiatr Serv.* 1999;50(12):1553-4.
- Pilowsky LS, Ring H, Shine PJ, Battersby M, Lader M. Rapid tranquillisation. A survey of emergency prescribing in a general psychiatric hospital. *Br J Psychiatry.* 1992;160:831-5.
- Moritz F, Bauer F, Boyer A, Lemarchand P, Kerleau JM, Moirot E, Navarre C, Muller JM. Patients in a state of agitation at the admission service of a Rouen hospital emergency department. *Presse Med.* 1999;28(30):1630-4.
- Huf G, da Silva Freire Coutinho E, Fagundes HM Jr, Oliveira ES, Lopez JRR, Gewandszajder M, Carvalho AL, Keusen AL, Adams CE. Current practices in managing acutely disturbed patients at three hospitals in Rio de Janeiro-Brazil: a prevalence study. *BMC Psychiatry.* 2002;2:4.
- Alexander J. *Lorazepam versus a combination of haloperidol and promethazine in the acute management of agitation and aggression - a randomized controlled trial*. [dissertation]. Vellore, India: Christian Medical College; 2003.
- WHO Expert Committee. World Health Organization/EDM/PAR/ Procedures for Updating the WHO Model List of Essential Drugs. [cited 2002 apr 3]. Available from: <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/infedlmain.shtml> 2002.
- Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.6* (updated september 2006), [cited 2006 oct 6]. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
- Huf G, Coutinho ES, Adams CE; TREC-Rio trial. TREC-Rio trial: a randomised controlled trial for rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms. *BMC Psychiatry.* 2002;2:11.
- Migon MN, Coutinho ES, Huf G, Adams CE, Cunha GM, Allen MH. Factors associated with the use of physical restraints for agitated patients in psychiatric emergency rooms. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30(3):263-8.
- National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care, School of Health and Related Research, University of Sheffield, (SchARR), the Guideline Development Group (GDG), on behalf of the National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Disturbed (violent) behaviour: the short-term management of disturbed (violent) behaviour in inpatient psychiatric settings. Draft for 2nd stage consultation period*. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004. p.138.
- Allen MH, Currier GW, Hughes DH, Reyes-Harde M, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies. *Postgrad Med.* 2001;(Spec):1-90.