

Antipsicóticos – uma abordagem farmacológica, com enfoque clínico

Solange A. M. Coutinho¹

Denise R. S. Chagas²

Patrícia Maronas³

Resumo: O presente artigo objetiva discutir os aspectos psicofarmacológicos dos antipsicóticos e as bases para o tratamento das psicoses, com enfoque na esquizofrenia. São abordadas as principais vias dopaminérgicas centrais e como elas são alteradas nos quadros psicóticos. Os antipsicóticos de primeira, segunda e terceira geração são discutidos, quanto ao mecanismo de ação, influências sobre as vias dopaminérgicas mesolímbica, mesocortical, nigro-estriada e túbulo-infundibular, efeitos colaterais e indicações terapêuticas, sendo feita uma análise comparativa entre eles.

Introdução

As psicoses são quadros caracterizados pela ruptura com o real. Ocorre desorganização do pensamento, distorções perceptivas (alucinações auditivas, visuais, delírios), alterações do comportamento motor (agitação ou catatonia), alterações das relações interpessoais e alterações nas respostas afetivas. Podem aparecer como alterações não orgânicas primárias, como a esquizofrenia e a psicose afetiva bipolar, como psicoses orgânicas (psicose induzida por drogas, tumores cerebrais, infecções do SNC) ou como sintoma de uma série de doenças neurológicas como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson. Com o aumento da idade média da população, a incidência de doenças degenerativas do SNC com consequentes quadros psicóticos tem aumentado consideravelmente, o que demanda cada vez mais, novos e eficazes métodos terapêuticos.

Entre 1910 e 1920 praticamente não havia tratamento para a psicose. Em 1930 surge o primeiro tratamento biológico para quadros psicóticos - a eletroconvulsoterapia. que, mesmo assim, só alcançava 30% de resposta terapêutica.

Nas décadas de 50 e 60 é que chegam os primeiros antipsicóticos, chamados primeira geração, convencionais ou típicos.

A clorpromazina foi descoberta em 1957 e o haloperidol em 1959. Com esses medicamentos foi possível alcançar mais de 60% de melhora, aumentando significativamente as chances de melhora dos pacientes com esquizofrenia. A clorpromazina representa um importante marco histórico na psiquiatria, já que foi o primeiro psicofármaco introduzido no mercado.

Hoje sabemos que a psicose esquizofrênica está relacionada à alterações das concentrações de dopamina nas áreas mesolímbicas e mesocorticais do SNC, estando a dopamina aumentada na primeira (dando origem os sintomas positivos como agressividade, alucinações e delírios) e

¹ Solange de Azevedo Mello Coutinho. Profa. Responsável pela disciplina de Farmacologia (básica e clínica) da Escola de Medicina Souza Marques. Mestre em Farmacologia pela UFRJ

² Denise Ribeiro Santos das Chagas. Professora de Farmacologia (básica e clínica) da Escola de Medicina Souza Marques. Médica anesthesiologista da secretaria estadual de saúde Especialista em Farmacologia UFRJ

³ Patrícia Maronas. Professora de Farmacologia (básica e clínica) da Escola de Medicina Souza Marques . Fisioterapeuta. ,Doutora em Farmacologia pela UFRJ

reduzida na segunda (dando origem aos sintomas negativos, como embotamento afetivo, retraimento social),

Por muitos anos vivemos o paradigma de que o tratamento da esquizofrenia era muito difícil, pois se aumentarmos o nível de dopamina, melhoramos os sintomas negativos, porém agravamos os positivos, e vice versa. Parecia estarmos diante de um dilema. Essa situação é agravada pela constatação de que existem outras vias dopaminérgicas além das que controlam o comportamento e a emoção, mas que controlam níveis hormonais (prolactina) e motricidade (via extrapiramidal). A interferência com a atividade de dopamina induzida por fármacos poderia afetar essas vias, determinando efeitos colaterais importantes.

Os antipsicóticos típicos ou convencionais, melhoram os sintomas positivos da esquizofrenia (delírios, alucinações, exageros na linguagem, agressividade), mas pioram os sintomas negativos (passividade, embotamento afetivo, retraimento social), produzindo ainda uma enorme quantidade de efeitos colaterais.

O surgimento e fármacos de segunda e terceira geração parecem solucionar, pelo menos em parte esse aparente dilema.

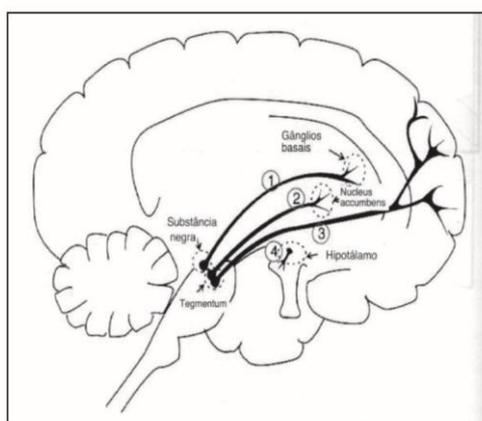
Em 1990 surgem os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos, trazendo uma nova perspectiva para o tratamento da doença. Esses, melhoram os sintomas positivos e negativos, ocasionando menos efeitos colaterais do que os típicos, sendo hoje, usados como primeira opção.

A clozapina, considerada o primeiro antipsicótico de segunda geração (ou atípico) foi descoberta em 1970 mas, devido ao problema da agranulocitose, aparece no mercado somente em 1988, sendo aprovada para uso nos Estados Unidos em 1990 e no Brasil em 1992. Outros atípicos surgem, como opção para a melhor abordagem de pacientes psicóticos.

Esquizofrenia e vias dopaminérgicas centrais

A base neuroquímica da esquizofrenia permanece desconhecida. Todavia, o neurotransmissor monoaminérgico dopamina (DA) há muito exerce papel proeminente nas hipóteses sobre a esquizofrenia, fato que vem sendo apoiado pelo mecanismo de ação dos fármacos antipsicóticos, como veremos adiante.

Existem quatro vias dopaminérgicas no cérebro, relacionadas aos sintomas da esquizofrenia, e aos efeitos adversos dos antipsicóticos.(fig 1) O conhecimento destas vias nos permite a escolha adequada de acordo com os sintomas predominantes no paciente esquizofrênico, além de minimizar as reações adversas.



- 1. NIGRO-ESTRIADA (DA2)
CONTROLE DO MOVIMENTO E
POSTURA(VIA EXTRAPIRAMIDAL)
- 2. MESOLÍMBICA (D2,3,4)
CONTROLE DO
COMPORTAMENTO AFETIVO
- 3. MESOCORTICAL (DA2)
CONTROLE DO
COMPORTAMENTO AFETIVO
- 4. TÚBERO-INFUNDIBULAR-
(DA2) CONTRÔLE DA
SECRECÃO DE PROLACTINA

Figura 1: Vias dopaminérgicas e receptores dopaminérgicos presentes em cada área.
(ADAPTADO DE STHAL 2010)

Relação entre as Vias Dopaminérgicas com os sintomas da esquizofrenia, efeitos terapêuticos e reações adversas aos Antipsicóticos:

Via Mesolímbica: projeta-se dos corpos celulares dopaminérgicos na área tegumentar ventral do tronco cerebral para os terminais axônicos numa das áreas límbicas do cérebro, o *nucleus accumbens*, no estriado ventral. Acredita-se que a **hiperatividade dopaminérgica** dessa via seja responsável pelos sintomas positivos da esquizofrenia.

SINTOMAS POSITIVOS: podem ser dramáticos, surgir subitamente quando o paciente descompensa com um episódio psicótico e são os sintomas mais eficazmente tratados pelos antipsicóticos.

- Delírios: interpretação incorreta das percepções ou vivências
- Alucinações : podem ocorrer em qualquer modalidade sensorial (auditivas, visuais, olfativas, gustativas e táteis)
- Roubo do pensamento
- Agressividade
- Comportamento desorganizado (catatônico ou agitado)
- Exageros na linguagem

Via Mesocortical: projeta-se da área tegumentar ventral até o córtex pré-frontal dorsolateral regulam a cognição e as funções executivas, enquanto seus ramos que vão até as partes ventromediais do córtex pré-frontal, regulam as emoções e o afeto. A **hipoatividade dopaminérgica** nessas áreas explicam os sintomas negativos da esquizofrenia.

SINTOMAS NEGATIVOS: o grau dos sintomas negativos determina, em grande parte se os pacientes podem viver independentemente, manter relações sociais estáveis ou permanecer em seu emprego.

- Embotamento afetivo
- Retraimento social
- Passividade
- Pensamento desorganizado
- Perda da iniciativa
- Alteração. do aprendizado e da atenção

Sintomas negativos-chave, identificados apenas pela observação do paciente:

- Redução da fala: paciente apresenta fala em quantidade restrita, usa poucas palavras e respostas não verbais. Pode haver também o empobrecimento do conteúdo da fala, na qual as palavras transmitem pouco significado.
- Aparência descuidada: paciente evidencia descuido da aparência e da higiene.
- Contato ocular limitado. Paciente raramente faz contato olhos nos olhos.

Via Dopaminérgica Nigroestriada: faz projeção a partir de corpos celulares dopaminérgicos na substância negra do tronco cerebral por axônios que terminam nos gânglios da base ou no estriado. A via dopaminérgica nigroestriada faz parte do sistema nervoso extrapiramidal e controla o movimento.

Deficiência de dopamina nessa via causa transtornos de movimento, como a doença de Parkinson, caracterizados por rigidez, acinesia/ bradicinesia, e tremor de repouso.

Antipsicóticos que bloqueiam receptores DA2 nessa via levam aos sintomas extrapiramidais (SEP)

Via Dopaminérgica Tuberoinfundibular: os neurônios dopaminérgicos que fazem projeção do hipotálamo para a hipófise anterior constituem a via dopaminérgica túbero-infundibular. Normalmente, esses neurônios estão ativos e inibem a liberação de prolactina. Se o funcionamento desses neurônios for alterado por drogas, os níveis de prolactina podem aumentar. Níveis elevados de prolactina associam-se a galactorréia (secreção mamária), amenorreia (perda da ovulação e dos períodos menstruais) e possivelmente disfunção sexual.

Esses problemas podem ocorrer após o tratamento com alguns antipsicóticos, como será discutido mais adiante.

Antipsicóticos típicos (clássicos ou convencionais ou de 1ª geração)

Os antipsicóticos surgiram a partir da descoberta casual de Delay e Deniker no início da década de 50. Estes estavam pesquisando novos fármacos anti-histamínicos e identificaram que a clorpromazina, com propriedades anti-histamínicas, além de produzir sedação, diminuía a intensidade de sintomas psicóticos apresentando importante resposta em pacientes esquizofrênicos. A descoberta da clorpromazina não foi apenas um grande avanço para o tratamento das psicoses, mas um grande avanço para a psiquiatria, que até então não dispunha de métodos farmacológicos efetivos para o tratamento das doenças mentais.

Posteriormente foram introduzidos outros medicamentos derivados da fenotiazinas com propriedades antipsicóticas e as butirofenonas (haloperidol). Estes foram os primeiros medicamentos que apresentaram capacidade comprovada de tratar a esquizofrenia e outras doenças psicóticas.

Na época que foram introduzidos, foi feita a observação de que tais fármacos melhoravam significativamente os sintomas positivos das psicoses, porém às custas de produzir uma série de efeitos neurológicos, como distonias orofaciais e tremores. Na época, foi considerado que a produção de tal quadro era essencial para o efeito terapêutico e os antipsicóticos recém-descobertos, foram chamados de *neurolépticos*. Foi prática comum no tratamento vigente das psicoses, o uso de uma dose muito alta, capaz de produzir o quadro neurológico – *impregnação neuroléptica*. Hoje sabemos que as manifestações neurológicas nada mais são do que efeitos colaterais dos antipsicóticos e nada tem a ver com o efeito terapêutico, havendo uma tendência ao abandono do termo neuroléptico.

A partir da descoberta da clorpromazina e do haloperidol, vários antipsicóticos com propriedades semelhantes foram introduzidos no mercado. A tabela 1 mostra a classificação dos antipsicóticos típicos.

Tabela 1
classificação dos antipsicóticos convencionais ou típicos ou de primeira geração quanto à estrutura química

CLASSIFICAÇÃO	PROTÓTIPO
Fenotiazinas:	
➤ Alifáticas	Clorpromazina
➤ Piperazínicas	Flufenazina/Perfenazina
➤ Piperidínicas	Tioridazida/ Mesoridazida
Butirofenonas	Haloperidol/Pimozida
Tioxantênicos	Tiotixene
Dibenzoxazepínicas	Loxapina
Dihidroindolonas	Molindona

Os antipsicóticos convencionais não diferem entre si quanto à eficácia no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia. Entretanto há uma diferença significativa em relação ao

efeito sedativo. Quanto à essa diferença os antipsicóticos convencionais podem ser classificados em incisivos (seriam os menos sedativos e com maior efeito antidelirante e antialucinatório) e os sedativos, que poderiam se opção em pacientes com agitação psicomotora e insônia. A tabela 2 mostra os antipsicóticos convencionais segundo essa classificação.

Tabela 2
Classificação dos antipsicóticos convencionais quanto ao seu principal efeito

SEDATIVOS – Usados preferencialmente em a gitação psicomotora	INCISIVOS Ação antidelírio e anti-alucinação
Clorpromazina	Haloperidol
Levomepromazina	Penflupridol
Sulpirida	Flufenazina
Tioridazida	Fenotiazina
Trifluoperazina	

Mecanismo de ação dos antipsicóticos típicos:

Os antipsicóticos típicos apresentam como mecanismo de ação, o bloqueio de receptores da dopamina (D2). Na via mesolímbica, o efeito dos antipsicóticos típicos se deve a redução da hiperatividade dopaminérgica corrigindo os sintomas positivos (caracterizam-se por delírios, alucinações e desorganização do pensamento) da psicose. Entretanto, não há bloqueio seletivo dos receptores D2 na via mesolímbica. Este bloqueio ocorre em todo o cérebro levando à inúmeras consequências de relevância clínica.

Efeitos colaterais decorrentes da redução da atividade dopaminérgica no SNC:

Os principais efeitos colaterais dos antipsicóticos típicos devem-se principalmente ao bloqueio dos receptores D2 em outras vias como a mesocortical, nigro-estriada e túbero-infundibular. Dentre os mais comuns destacam-se :

- Agravamento dos sintomas negativos por bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 na via mesocortical. Normalmente, na psicose, ocorre redução da atividade dopaminérgica nesta via. O uso de antipsicóticos típicos intensifica esta característica.
- Síndrome extrapiramidal (SEP) com acatisia, distonias e discinesias. A síndrome extrapiramidal decorre do bloqueio dos receptores D2 na via nigro-estriada sendo um efeito colateral comum com antipsicóticos típicos especialmente os de alta potência. A discinesia tardia é uma SEP de aparecimento tardio (anos de uso) e se deve à hipersensibilização dos receptores dopaminérgicos (up-regulation) que ocorre com o uso crônico. Trata-se de uma exceção, pois não se deve à redução da atividade da dopamina, mas sim um aumento. Os principais tipos de SEP encontram-se caracterizados na tabela 3.
- Distúrbios endócrinos por aumento dos níveis de prolactina devido ao bloqueio dos receptores D2 na via túbero-infundibular, onde fisiologicamente a dopamina modula negativamente a secreção de dopamina. É comum a ocorrência de ginecomastia, galactorréia, amenorreia e redução da libido.

Tabela 3
Principais características da SEP induzida por antipsicóticos.

Síndrome extrapiramidal	Característica	Tempo para aparecimento

Distonias	Ocorrem em qualquer parte do corpo. Mais comuns na face. 2-10% Dos pacientes	1-5 Dias
Parkinson	Tremor de repouso, bradicinesia, espasticidade, perda da mímica facial. 30% dos pacientes	5-30 Dias de uso
Síndrome do coelho	Tremor peri-oral	Mêses de uso
Síndrome de Pisa	Inclinação do tronco e cabeça	Meses de uso
Acatisia	Inquietação nas pernas. Incapacidade de se manter sentado 23% Dos pacientes	5-60 Dias de uso
Discinesia tardia	Movimentos coreoatetóicos	Anos de uso

As distonias, a síndrome parkinsoniana, síndrome do coelho, síndrome de Pisa e acatisia decorrem da hipoatividade das vias dopaminérgicas nigro-estriadas devido ao bloqueio dopaminérgico DA2. A discinesia tardia, entretanto, se deve à hipersensibilização (“up-regulation”) dos receptores dopaminérgicos DA2, com consequente hiperatividade dopaminérgica.

A síndrome extrapiramidal induzida pelos antipsicóticos típicos é por muitas vezes um problema na adesão ao tratamento. Alguns fármacos demonstraram eficácia no controle da síndrome. A discinesia tardia, entretanto é de difícil controle, sendo a melhor abordagem a prevenção do seu aparecimento. O quadro 1 apresenta alternativa para o tratamento da SEP.

Quadro 1

Tratamento da SEP causada pelo uso de antipsicóticos típicos

<p>➤ SEP CAUSADA POR HIPOATIVIDADE DOPAMINÉRGICA NA VIA TUBERO-INFUNDIBULAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SUSPENSÃO DO ANTIPSICÓTICO OU REDUÇÃO DA DOSE - ANTIMUSCARÍNICOS: BENZTROPINA 1-3 mg 2X/DIA TRIXIFENIDIL 5-10 mg 2X/DIA - ANTI-HISTAMÍNICOS: DIFENIDRAMINA 25-50 mg 3X/DIA - ANTIPARKINSONIANOS AMANTADINA-100mg VO 2X/DIA - PROPRANOLOL 20 mg 2X/DIA (PARA ACATISIA) <p>➤ DISCINESIA TARDIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - INICIALMENTE, MANUTENÇÃO DO ANTIPSICÓTICO E, MUITAS VEZES, AUMENTO DA DOSE - BENZODIAZEPÍNICOS -DIAZEPAN 5-10mg/DIA - SAIS DE LÍCIO 750 mg/DIA - SUSPENSÃO GRADATIVA DO ANTIPSICÓTICO

Uma temida complicação do uso de antipsicóticos é o aparecimento de um quadro emergencial, grave, de altas taxas de mortalidade – a *síndrome neuroléptica maligna*. Essa ocorre em 0,2% dos pacientes tratados, que apresentam uma predisposição genética. É de aparecimento precoce (semanas de uso do antipsicótico). O paciente apresenta sinais prodrômicos, como o agravamento do quadro psicótico, sialorréia, disfagia e depois segue com um quadro grave de instabilidade hemodinâmica e autonômica, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, elevação da temperatura corporal, rigidez muscular, rabdomiólise e mioglobinúria. O quadro

guarda uma semelhança com a hipertermia maligna. O tratamento implica na internação do paciente, retirada do antipsicótico, resfriamento do corpo, dantrolene sódico e bromocriptina.

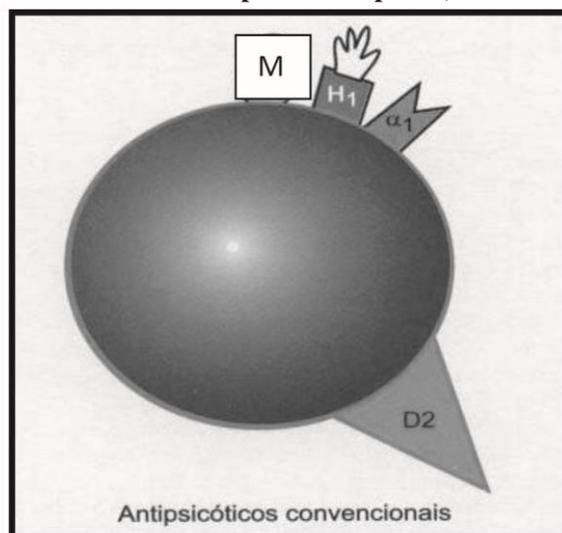
Efeitos colaterais independentes do bloqueio dos receptores de Dopamina D2

Os antipsicóticos típicos são muito inespecíficos para o bloqueio de receptores dopaminérgicos. Bloqueiam outros receptores, o que não agrega efeito terapêutico e sim efeitos colaterais. (Fig.2)

- Distúrbios cardiovasculares decorrentes do bloqueio de receptores alfa1 adrenérgicos. Este bloqueio está relacionado com a hipotensão ortostática, tontura e sonolência. Estes efeitos são mais comuns com os antipsicóticos típicos mais sedativos como a clorpromazina.
- Sonolência e ganho de peso são efeitos colaterais dos antipsicóticos típicos devido ao bloqueio de receptores de histamina H1.
- Xerostomia, visão turva, constipação intestinal e distúrbios cognitivos são alguns dos efeitos colaterais relacionados ao efeito anticolinérgico dos antipsicóticos típicos devido ao bloqueio dos receptores de acetilcolina muscarínicos M1.

Figura. 2

Antipsicóticos típicos (convencionais)



Bloqueio de receptores da2 (efeito terapeutico) e bloqueio de receptores alfa1 (hipotensão, congestão nasal), h1 (sonolência, ganho de peso), e muscarínico (taquicardia, xerostomia, visão turva, constipação, retenção urinária, distúrbios cognitivos) (ADAPTADO DE STHAL 2010)

Antipsicóticos atípicos:

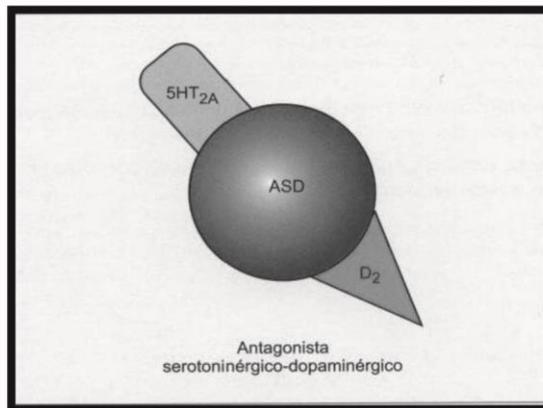
Até a década de 70, o tratamento das psicoses contava com antipsicóticos típicos, convencionais ou de primeira geração. Estávamos, entretanto, longe de uma abordagem terapêutica satisfatória, visto que os mesmos melhoram significativamente os sintomas positivos da esquizofrenia, mas, às custas de um agravamento dos sintomas negativos, produção de hiperprolactinemia e indução da síndrome extrapiramidal. Ainda contávamos com a inespecificidade para o bloqueio dopaminérgico, resultando em inúmeros efeitos colaterais devido ao bloqueio adrenérgico (alfa1), colinérgico (muscarínico), e histaminérgico (H1) e, portanto uma infinidade de efeitos colaterais.

Foi nesse cenário de insatisfação que surgiram os antipsicóticos atípicos, como a clozapina (1989), risperidona (1993) olanzapina (1996), quetiapina (1997) e ziprazidona (2001). Os antipsicóticos atípicos e suas doses estão mostrados na tabela 7.

Esses novos fármacos apresentam um mecanismo de ação diferenciado, pois além de bloquearem receptores dopaminérgicos (DA2) como fazem os típicos, eles interferem na modulação serotoninérgica, o que faz toda a diferença.(Fig 3).

Figura. 3

Mecanismo de ação dos antipsicóticos atípicos

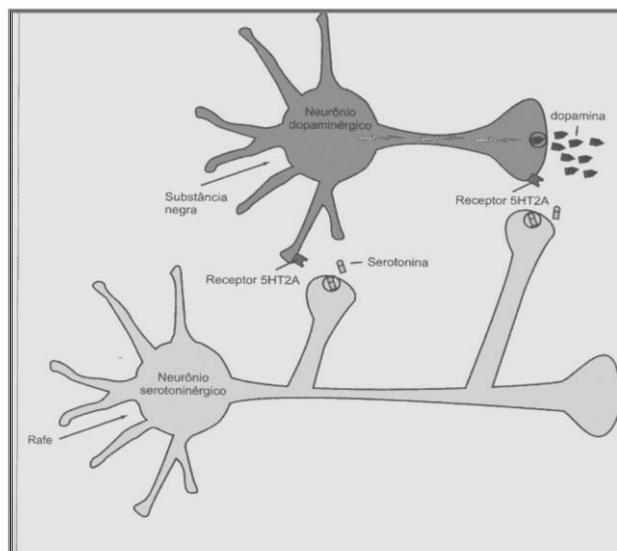


Exercem bloqueio de receptores DA2 nas quatro vias dopaminérgicas. Alguns (clozapina) bloqueiam receptores DA3 e DA4 da via mesolímbica. Bloqueiam receptores serotoninérgicos 5HT2a. São considerados antagonistas dopaminérgicos-serotoninérgicos (Stahl 2010)

A serotonina, via receptor 5HT2a modula negativamente a liberação de dopamina.(Fig.4). Essa modulação inibitória ocorre tanto ao nível somatodendrítico quanto ao nível pré-sináptico. A modulação somatodendrítica parece envolver a ativação de um neurônio inibitório secretor de GABA (ácido gama-amino butírico) Os antipsicóticos atípicos bloqueiam os receptores 5HT2a, e aumentam a liberação de dopamina.

Figura. 4

Modulação serotoninérgica exercida no neurônio dopaminérgico. (Sthal, 2010).



A serotonina via receptor 5HT2a modula negativamente a liberação de dopamina, atuando tanto ao nível somatodendrítico quanto ao nível pré-sináptico. Há evidências de que essa inibição seja indireta, possivelmente envolvendo a ativação de um neurônio GABAérgico, principalmente na região somatodendrítica.

O impacto desse efeito, entretanto, se manifesta de maneira desigual nas quatro vias dopaminérgicas:

A via mesocortical, na qual a dopamina encontra-se reduzida na psicose esquizofrênica, respondendo pelo aparecimento de sintomas negativos, tem intensa modulação serotoninérgica. Assim sendo os antipsicóticos atípicos aumentam a liberação de dopamina nessa área, melhorando os sintomas negativos. Há que se observar que apesar dos receptores dopaminérgicos DA2 estarem bloqueados, o efeito de elevação dos níveis de dopamina prevalece nessa área.

Na via mesolímbica, praticamente não temos a modulação serotoninérgica relevante. Nessa área então, prevalece o bloqueio dopaminérgico, resultando em melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, que resultam da elevação de dopamina.

Nas vias túbero-infundibular (que controla a secreção de prolactina) e nigro-estriada (que controla o movimento e postura), há moderada modulação serotoninérgica, resultando em um equilíbrio entre o aumento da dopamina e o bloqueio dopaminérgico. Isso produz uma interferência mínima no movimento (baixa incidência de efeitos extra-piramidais) e na secreção de prolactina (menor incidência de ginecomastia, galactorréia, redução da libido).

Assim sendo, os antipsicóticos atípicos, apresentam um perfil de efeitos clínicos muito mais satisfatório do que os convencionais (Fig.5)

Figura. 5

Resumo das características clínicas dos antipsicóticos atípicos



Os antipsicóticos atípicos, entretanto, apresentam efeitos colaterais próprios e não devem ser consideradas drogas completamente seguras. Estudos recentes questionam e investigam a possibilidade do agravamento da síndrome metabólica, induzida por alguns atípicos. A tabela 4 indica os principais efeitos colaterais desse grupo.

Tabela 4

Efeitos colaterais dos principais antipsicóticos atípicos

Droga	Ganho de peso	Dislipidemia	Resistência Insulínica	Prolongamento do intervalo Q-T
Clozapina	++++	+++	+	+-
Olanzapina	+++	++	++	+-
Risperidona	++	-	-	+
Quetiapina	+-	++	Nd	++
Ziprasidona	-	-	Nd	+++

ND (dados não disponíveis)

- (Não produz) + - (pouca probabilidade) + à ++++ (níveis crescentes de probabilidade) Clozapina produz agranulocitose e quetiapina catarata

A clozapina merece uma análise mais detalhada, pois foi o primeiro antipsicótico atípico a ser lançado no mercado, e logo o entusiasmo foi cortado pela observação de que ela produzia agranulocitose fatal em alguns pacientes. Hoje sabemos que a clozapina é um fármaco muito eficaz no controle dos quadros psicóticos. Podemos dizer que a clozapina é o antipsicótico mais eficaz. Ela bloqueia receptores Da2, Da3 e DA4, ainda H1 da histamina e receptores colinérgicos muscarínicos. Produz ganho de peso e sedação. A agranulocitose se manifesta em 0,8% dos pacientes tratados. Sua posição atual, é no tratamento dos casos refratários aos outros antipsicóticos. Seu uso deve ser restrito à esses casos. O paciente em uso de clozapina deve ter uma monitoração adequada. Deve fazer hemograma semanal nos primeiros 6 meses de uso e posteriormente, a cada 2 semanas. Seu uso deve ser restrito àqueles pacientes com uma contagem de glóbulos brancos $\geq 3500/\text{mm}^3$ e de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$. No planejamento terapêutico devemos iniciar com 5% da dose prevista e ir aumentando gradativamente.

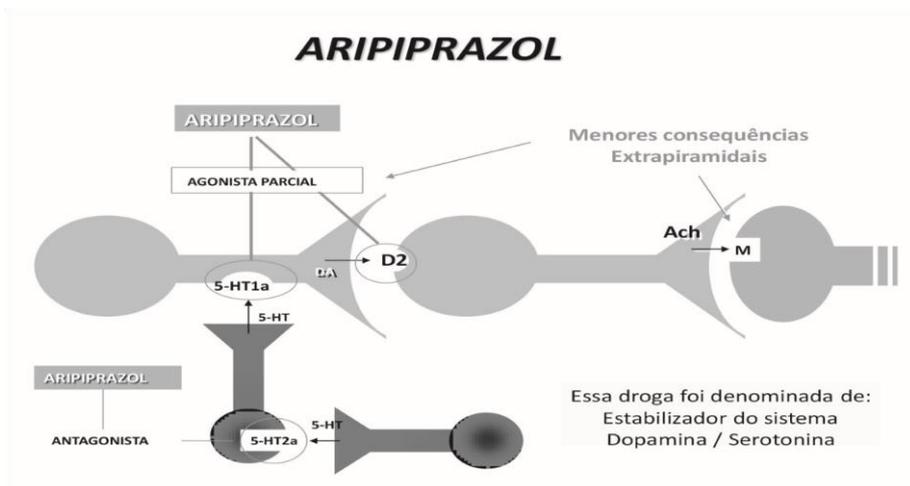
Outros antipsicóticos:

ARIPIPRAZOL

O aripiprazol é um antipsicótico com diferente mecanismo de ação. Segundo alguns autores ele estaria classificado como de terceira geração. Este fármaco é um agonista parcial dos receptores dopaminérgicos DA2. Assim, nas áreas onde a dopamina está aumentada (via mesolímbica), ele atua como antagonista, reduzindo a atividade dopaminérgica e melhorando os sintomas positivos. Nas áreas onde a dopamina está reduzida (via mesocortical) ele produz um efeito agonista, aumentando a atividade dopaminérgica e melhorando os sintomas negativos. Nas áreas onde o nível de dopamina está normal (vias nigro-estriada e túbero-infundibular) ele não produz interferências significativas. O aripiprazol também exerce bloqueio serotoninérgico 5HT2a, e bloqueio muscarínico, o que ajuda a atenuar os efeitos colaterais da SEP. O Bifeprunox é fármaco novo, com propriedades muito semelhantes às do aripiprazol.

Figura 6

**Mecanismos de ação do Aripiprazol. Agonista parcial da 2 e 5 HT1a.
Bloqueador muscarínico da ACH e Antagonista 5HT2a.
Considerado estabilizador do sistema dopamina/serotonina**



ASENAPINA

Novo antipsicótico, semelhante à clozapina, com afinidade para receptores DA4 e serotoninérgicos (5HT2a,c) adrenérgicos (alfa1) e histaminérgico (H1). Não tem efeitos antimuscarínicos e não produz agranulocitose. Uso por via sublingual.

PALIPERIDONA

A paliperidona é um metabólito ativo da risperidona. Bloqueia receptores DA2, 5HT2a e alfa1 adrenérgico. Sua fórmula de liberação prolongada usa uma tecnologia de liberação osmótica oral controlada (OROS), garantindo a presença da medicação durante as 24 horas do dia, evitando, assim, picos de flutuação plasmática. Usada na dose de 6mg/dia (dose única)

Como vários estudos relacionam o uso de antipsicóticos atípicos e o desenvolvimento de dislipidemia, intolerância à glicose e síndrome metabólica e outros efeitos colaterais à longo prazo, seu uso crônico, demanda uma monitoração continuada, como demonstrado na tabela 5.

Tabela 5
Monitoração obrigatória em pacientes usando antipsicóticos atípicos

MONITORAÇÃO EM PACIENTES EM USO CRÔNICO DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS						
	Período basal	4 semanas	8 semanas	12 semanas	Trimestral	Anualmente
História pessoal/familiar	x					x
Peso (IMC)	x	x	x	x	x	x
Circunferência da cintura	x					x
Pressão arterial	x	x		x		x
Glicose plasmática em jejum	x			x		x
Perfil lipídico em jejum	x			x		x
Contagem de células sangüíneas	x	x		x		x
ECG	x					

ECG: eletrocardiograma; IMC: índice de massa corpórea.

** Avaliações mais freqüentes podem ser realizadas com base no estado clínico.*

Nota: As avaliações referem-se principalmente ao American Diabetes Association e à American Psychiatric Association (Diabetes Care 2004; 27: 596-601).

Uso de antipsicóticos de ação prolongada:

Um dos maiores problemas no tratamento da esquizofrenia é a adesão ao tratamento e muitos pacientes tem dificuldade em manter um ritmo constante de uso do fármaco. Muitas vezes é vantagem o uso de fármacos de ação prolongada, que são usados por via IM a cada 2 semanas ou a cada mês. As vantagens principais são a adesão ao tratamento e a manutenção de níveis plasmáticos constantes. A desvantagem é a impossibilidade de retirada do fármaco caso alguma reação adversa grave (síndrome neuroléptica maligna, por exemplo) ocorra. Geralmente passamos para o uso prolongado, pacientes que já usaram o mesmo fármaco em dose oral diária, por 6-8

mêses. A tabela 6 mostra algumas dessas preparações. Tanto os antipsicóticos típicos quanto os atípicos podem ser usados dessa forma.

Tabela 6
Antipsicóticos de ação prolongada - doses e intervalos posológicos.

ANTIPSIÓTICOS DE AÇÃO PROLONGADA			
Antipsicótico	ID (intervalo das doses) (semanas)	Pacientes de primeiro episódio (mg)	Pacientes de episódios múltiplos (mg)
Antipsicóticos de segunda geração			
Microesferas de risperidona	2	25	25-50
Antipsicóticos de primeira geração			
Decanoato de flupentixol	2-3	20-40	20-100
Decanoato de flufenazina	2-4	6,25-37,5	12,5-50
Decanoato de haloperidol	4	50-100	100-200
Decanoato de ferfenazina	2-4	12-100	50-200
Decanoato de zuclopentixol	2-4	100-200	200-400

Usos clínicos dos Antipsicóticos:

Os antipsicóticos são usados em inúmeras condições psiquiátricas ou não. Seus usos clínicos envolvem situações de emergência, como agitação psicomotora e surto psicótico assim como o uso crônico, muitas vezes por vários anos, como no tratamento da esquizofrenia. Os principais usos clínicos são:

- Esquizofrenia
- Transtorno afetivo maníaco e bipolar
- Quadros psicóticos induzidos por drogas,
- Psicose por lesões do snc (tumores, vasculares,)
- Psicose, em quadros neurológicos como alzheimer e parkinson
- Coréia de huntington
- Síndrome de guilles de la tourette
- Nauseas e vômitos
- Soluços incoercíveis
- Neuroleptoanalgesia

As tabelas 7 e 8 mostram as doses e efeitos colaterais, respectivamente, dos principais antipsicóticos usados na atualidade.

Tabela 7
**Doses e esquemas posológicos dos principais antipsicóticos em uso na atualidade.
(Falkai p. 2006)**

Antipsicótico	Dose inicial de antipsicótico (mg/dia)	ID ¹	Dose-alvo para primeiro episódio (mg/dia)	Dose-alvo para múltiplos episódios (mg/dia)	Dosagem máxima ² (mg/dia)
Antipsicóticos de segunda geração					
Amisulpirida	200	(1)-2	100-300	400-800	1.200
Aripiprazol	(10)-15	1	15-(30)	15-30	30
Clozapina ³	25	2-(4)	100-250	200-450	900
Olanzapina	5-10	1	5-15	5-20	20
Quetiapina	50	2	300-600	400-750	750
Risperidona	2	1-2	1-4	3-6-(10)	16
Ziprasidona	40	2	40-80	80-160	160
Zotepina	25-50	2-(4)	50-150	100-250	450
Antipsicóticos de primeira geração					
Clorpromazina	50-150	2-4	300-500	300-1.000	1.000
Flufenazina	0,4-10	2-3	2,4-10	10-20	20-(40)
Flupentixol	2-10	1-3	2-10	10-20	60
Haloperidol	1-10	(1)-2	1-4	3-15	100
Perazina	50-150	1-2	100-300	200-600	1.000
Perfenazina	4-24	1-3	6-36	12-42	56
Pimozida	1-4	2	1-4	2-12	16
Zuclopentixol	2-50	1-3	2-10	25-50	75

¹ ID: intervalos de dose. Distribuição recomendada da dose diária: uma vez (1), duas vezes (2), etc.
² Dosagem máxima aprovada em muitos países. Na prática clínica, para alguns ASGs, são utilizadas até mesmo doses mais elevadas.
³ A clozapina não é usualmente introduzida nos casos de pacientes de primeiro episódio.

Tabela 8
Principais efeitos colaterais dos fármacos antipsicóticos usados na atualidade (Falkai p. 2006)

Efeitos colaterais	Medicação antipsicótica							
	Haloperidol	Amisulpirida	Clozapina	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina	Ziprasidona	Aripiprazol
Acatisia/parkinsonismo	+++	0+	0	0+	0+++	0+	0+	+
Discinesia tardia	+++	(+)	0	(+)	(+)	?	?	?
Convulsões	+	0	++	0	0	0	0	(+)
Prolongamento de QT	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	0(?)
Anormalidades da glicose	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Anormalidades dos lipídios	(+)	(+)	+++	+++	++	++	0	0
Constipação	+	++	+++	++	++	+	0	0
Hipotensão	++	0	(+)	(+)	++	++	+	+
Agranulocitose	0	0	+	0	0	0	0	0
Ganho de peso ⁴	+	+	+++	+++	++	++	0+	+
Elevação de prolactina	+++	+++	0	(+)	++	(+)	(+)	0
Galactorrêia	++	++	0	0	++	0	0	0
Dismenorréia/ amenorréia	++	++	0	0	++	(+)	0	0
Sedação	+++	0-(+)	+++	+++	+	++	0-(+)	0
Síndrome neuroléptica maligna	(+)	?	(+)	(+)	(+)	(+)	?	(+)

⁴ Ganho de peso durante 6 a 10 semanas: + baixo (0-1,5 kg); ++ médio (1,5-3 kg); +++ alto (> 3 kg).
0: ausência de risco; (+): ocasionalmente, não há diferença em relação ao placebo; -: leve (< 1%); ++: algumas vezes (< 10%); +++: frequentemente (> 10%); ?: nenhuma declaração possível pela falta de dados.

Conclusão:

Todos os antipsicóticos apresentam a mesma eficácia no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia. Os antipsicóticos atípicos controlam tanto os sintomas positivos quanto os negativos, produzindo menor incidência de síndrome extrapiramidal e efeitos endócrinos sobre a prolactina. Não há diferença de eficácia entre os atípicos, embora a clozapina tenha se mostrado mais eficaz em pacientes refratários aos outros antipsicóticos. Pelo risco de agranulocitose fatal, a clozapina é reservada para casos refratários e usada com devida monitoração. Os antipsicóticos atípicos tem demonstrado aumentar a incidência de síndrome metabólica, fato esse que vem sendo

valorizado ultimamente. A busca pelo antipsicótico ideal continua e vários fármacos se encontram em fases diversas de investigação. Está surgindo a terceira geração de antipsicóticos.

Bibliografia

1. Alphas, L.; Panagides J.; Lancaster, S. - Asenapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: clinical trial design and rationale. *Psychopharmacol Bull* 40(2): 41-53, 2007.
2. Alvarez-Fernandez Antipsicóticos atípicos :¿héroes o villanos?. Una perspectiva clínica. *An. Med. Interna (Madrid)* v.24 n°9 sep. 2007
3. Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry*; 44:235244. 1999
4. Carlini, E.A. *Protocolos em psicofarmacologia*. 1ª ed. Editor FAP-UNIESP . 2012
5. Carpenter WT. Evidence-based treatment for first-episode schizophrenia? *Am J Psychiatry*; 158(11):1771-1772. 2001
6. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*;, 60:553-564. 2003
7. Elkis, H.; Louzã, M.R. .Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. *Rev. Psiq. Clín.* 34, supl 2; 193-197, 2007
8. Falkai, P.; Wobrock, T.; Lieberman, J.; Glenthøj, B.; Gattaz, W.F.; Möller, H.J. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de psiquiatria para o tratamento biológico da esquizofrenia. *Rev. Psiq. Clín.* 33, supl 1; 7-64, 2006
9. Feifel D. Rationale and guidelines for the inpatient treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry*; 61 (suppl 14): 27-32. 2002
10. Glazer WM, Kane JM Depot neuroleptic therapy: a underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry*. 53:426-433. 1992
11. Golan D.E. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014
12. Irismar R.O. *Princípios da Psicofarmacologia*. 3ª ed. Editora Medbook, 2011
13. Kaplan & Sadok *Compêndio de psiquiatria* 9ª ed. Editora Artmed. 2007
14. Oliveira, R.I. Desafios atuais no tratamento da esquizofrenia: a necessidade de uma nova perspectiva. *Jornal brasileiro de psiquiatria* vol. 51 n°6, 2002
15. PJR Teixeira, FL Rocha Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor - *Rev Psiquiatr RS*, 2006
16. Stahl S. *Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010.