

ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

ANDRADE, Rafaela Ferreira

rafa_powerrfl@hotmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: Os antipsicóticos se tornaram a base para o tratamento da esquizofrenia a mais de 50 anos sendo utilizados para tratamento em fase aguda da doença, na terapia de manutenção e recidivas. Com o passar dos anos, uma nova classe de antipsicóticos foi inaugurada com o advento clozapina. Os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos representam o grande avanço terapêutica da esquizofrenia nas últimas décadas, trazem uma perspectiva melhor para qualidade de vida destes pacientes. O termo atípico refere-se á capacidade de promover ação antipsicótica, sem promover sintomas extrapiramidais, em doses terapêuticas. Possuem outras características que estreitam ainda mais a definição de atipicidade como: a ausência de hiperprolactinemia, maior eficácia nos sintomas positivos e negativos e de desorganização, ausência de discinesia tardia ou distonia após administração crônica, pois possuem uma adversidade de ação, agindo em receptores como dopaminérgicos e serotoninérgicos. Alguns destes medicamentos já foram lançados no mercado, sendo ele a clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida e aripiprazol. Outros medicamentos ainda estão em fases de testes. Contudo, os antipsicóticos atípicos surgiram na tentativa de minimizar os efeitos colaterais causados por antipsicóticos típicos e introduzir novamente o paciente na sociedade, contando com o auxílio da psicoterapia e colaboração familiar, garantido assim farmacoterapia do paciente e seu tratamento adequado.

Palavras-clave: Esquizofrenia, Antipsicóticos, Clozapina.

Abstract: Antipsychotic drugs have become the basis for the treatment of schizophrenia over years, being used for treatment in the acute phase of disease, maintenance therapy and relapse. Over the years, a new class of antipsychotics was inaugurated with the advent of clozapine. The second-generation antipsychotics or atypical represent a major advance in the treatment of schizophrenia in recent decades, bring a perspective to better quality of life of these patients. The term refers to the unusual ability to promote antipsychotic action, without causing extrapyramidal symptoms at therapeutic doses. Have other characteristics that further narrows the definition of atypicality as: the absence of hyperprolactinemia, increased efficiency in positive and negative symptoms and disorganization, absence of tardive dyskinesia or dystonia following chronic administration, because a diversity of action, acting as receivers dopamine and serotonin. Some of these drugs have already been launched; they were clozapine, olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone, amisulpride and aripiprazole. Other drugs are still in testing phases. However, atypical antipsychotics have emerged in an attempt to minimize side effects caused by typical antipsychotics and re-enter the patient into society, with the help of psychotherapy and family collaboration, thus ensuring the patient's drug therapy and its proper treatment.

Keywords: Schizophrenia, Antipsychotic, Clozapine.

Introdução

A esquizofrenia é uma doença mental, inserida dentro do grupo das psicoses, caracterizada por alterações do pensamento e percepção, ocasionando em uma forma de reacionamento prejudicada com o meio circundante ao indivíduo (APA, 2002). Inicialmente atribuía-se o conceito a uma forma de “demência precoce” descrita por Emil Kraepelin em 1896, que afetaria jovens após um período psicótico. Contudo, foi o psiquiatra suíço Eugen Bleuler que, em 1911, percebeu que afecção não acometia apenas sujeitos em idade precoce, podendo ocorrer entre 15 e 54 anos de idade, tendo uma diferença de 5 anos mais tarde para as mulheres, sendo atribuída a referência do termo esquizofrenia.(PRADO et al.,2003;DURÃO;SOUZA,2006) É uma doença relativamente comum sendo encontrada aproximadamente em 1% da população(FALKAI et al.,2006;MARI;LEITÃO,2000).

A esquizofrenia apresenta diferentes sintomas, sendo separadas por sintomas positivos que são delírios, alucinações, distúrbios do pensamento, agitação e desconfiança, e negativos que refletem a ausência de comportamento social e anulação das respostas emocionais (FALKAI et al.;2006).

Mesmo com os avanços tecnológicos, nenhum tipo de exame laboratorial ou marcador biológico possui a capacidade de identificar a esquizofrenia. (PRADO et al.,2003), com isso o diagnóstico da doença deve ser feito de acordo com a classificação DSM-IV ou CID-10 que dependem da presença persistente de alguns sintomas, podendo assim diagnosticar a esquizofrenia e definir seus subtipos(APA, 2002; FALKAI et al.,2006). Sua etiologia é muito complexa e desconhecida (FALKAI et al.,2006; PORTH; KUNERT, 2004), entretanto alguns fatores são predisponentes para a doença como genéticos, bioquímicos, constitucionais e ambientais. A hipótese dopaminérgica é a mais citada como produtora dos sintomas da esquizofrenia (PRADO et al., 2003), com isso se torna uma doença crônica, onde seu tratamento é feito para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente (DURÃO;SOUZA, 2006).

Segundo Porth e Kunert (2006) o tratamento da esquizofrenia tem o objetivo de induzir à remissão, prevenir a recorrência e estabelecer as funções comportamental, cognitiva e psicossocial, tanto a farmacoterapia quanto a psicoterapia é essencial no tratamento da doença. Nos últimos cinquenta anos os antipsicóticos têm sido a base do tratamento da esquizofrenia, também conhecidos como neurolépticos (FALKAI et al.,2006).

De acordo com Elkis e Louzã (2007) em 1950, com a descoberta dos antipsicóticos de primeira geração (APGs), ocorreu eficácia no combate aos sintomas psicóticos, reduzindo assim a permanência nos hospitais, trazendo grandes benefícios aos pacientes com esquizofrenia, a clorpromazina e o haloperidol foram os primeiros antipsicóticos sendo possível aumentar a melhora em até 60% dos pacientes(BALLONE,2008), e com o surgimento de antipsicóticos atípicos o progresso foi ainda maior, pois são mais eficazes quanto a redução dos sintomas (FALKAI et al.,2006).

Os antipsicóticos atípicos surgiram com a introdução da clozapina em 1990 (ELKIS;LOUZÃ,2007), causam menos efeitos colaterais e seu perfil farmacológico é diferente dos compostos “clássicos” (RANG et al.,2001), e promovem ação antipsicótica, sem produzir sintomas extrapiramidais, devido às doses administradas (OLIVEIRA,2000). A esquizofrenia é um distúrbio mental muito complexo, onde não se sabe a sua causa, possui diversas hipóteses e seu tratamento não traz a cura, tenta estabilizar a doença e melhorar a qualidade de vida do paciente diminuindo seus sintomas psicóticos.

O objetivo desta revisão de literatura é abordar um dos tratamentos da esquizofrenia, que são os antipsicóticos de segunda geração (ASGs) ou atípicos, mais utilizados neste distúrbio mental em relação aos mecanismos de ação, eficácia e efeitos colaterais dos mesmos.

AS HIPÓTESE DA ESQUIZOFRENIA

Segundo Rang e seus colaboradores (2001), a verdadeira causa da esquizofrenia ainda continua indefinida, porém envolve uma combinação de fatores genéticos e ambiental, e atualmente é considerada como um distúrbio de neurodesenvolvimento e não como um distúrbio neurodegenerativo. A hipótese dopaminérgica, do ponto de vista bioquímico, é a mais citada como causadora dos sintomas da esquizofrenia, no entanto a hiperatividade dopaminérgica vem sendo questionada nos últimos anos, pois algumas pesquisas têm mostrado que não é a única alteração bioquímica, principalmente após os antipsicóticos atípicos que atuam em outros sistemas neuroquímicos (PRADO et al., 2003).

Hipótese dopaminérgica

Segundo Falkai e seus colaboradores (2003) a hipótese dopaminérgica se baseia em uma produção aumentada desse neurotransmissor, ou uma hipersensibilidade dos receptores de dopamina, em certa região do cérebro (sistema mesolímbico), onde resulta em hiperexcitabilidade e o aparecimento dos sintomas positivos, e em regiões cerebrais frontais, resulta de um estado hipodopaminérgico que está associado aos sintomas negativos. As principais fontes de evidências que sustentam esta hipótese são: a indução de quadros psicóticos por anfetaminas (agente que induz liberação de dopamina); e que o efeito terapêutico das drogas antipsicóticas se dá através do bloqueio de receptores dopaminérgicos tipo D2 (BRESSAN; PILOWSKY, 2003). A hipótese dopaminérgica da esquizofrenia começa ganhar força na década de 60, onde diversos estudos foram feitos, um deles foi feito com fármacos simpatomiméticos de ação indireta, anfetamina, que promove a liberação de dopamina, pode produzir no homem um quadro de paranoia semelhante àquele que pacientes com esquizofrenia manifesta, que pode ser inibido com a administração de antagonistas dos receptores D2 (MENEGETTI et al., 2004).

O aumento de receptores de dopamina do subtipo D4 foi mais pronunciado (60%), enquanto que o aumento dos subtipos D2 e D3 foram menos pronunciados, constituindo também evidência adicional de hiperatividade dopaminérgica na esquizofrenia (MENEGETTI et al., 2004).

Hipótese glutamatérgica

O sistema glutamatérgico é o maior sistema que estimula o Sistema Nervoso Central é responsável pelas funções cognitivas fundamentais como memória e aprendizado.

Recentemente algumas pesquisas sugerem que os receptores glutamatérgicos tipo N-methyl-D-aspartato (NMDA) estão envolvidos na fisiopatologia da esquizofrenia, onde pacientes com a doença apresentavam uma diminuição na concentração de glutamato no líquido céfalo-raquidiano, originando assim uma teoria sugerindo déficit de glutamato na esquizofrenia (BRESSAN; PILOWSKY, 2003; RANG et al., 2001).

Hipótese serotoninérgica

Outra hipótese da esquizofrenia foi evidenciada através da observação de que agonista de receptores de serotonina, e.g. mescalina e a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), produzem alucinações semelhantes àquelas observadas em pacientes esquizofrênicos (MENEGETTI et

al., 2004). Os receptores 5HT contribuem significativamente para o perfil clínico de algumas drogas mais recentes que possuem alta afinidade pelo mesmo (RANG et al., 2001).

ANTIPSIÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO OU ATÍPICOS

Os antipsicóticos se tornaram base para tratamento da esquizofrenia nos últimos 50 anos, são utilizados geralmente em fase aguda do tratamento, na terapia de manutenção e na prevenção de recidiva da esquizofrenia em longo prazo (FALKAI et al., 2006), uma nova classe de antipsicóticos foi inaugurada com o advento da clozapina (ELKIS; LOUZÃ, 2007).

Segundo Ballone (2008) os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos surgiram em 1990, trazendo uma nova perspectiva para o tratamento da doença, a clozapina é considerada o primeiro antipsicótico atípico, foi descoberta em 1970, porém aparece no mercado somente em 1988, devido ao problema de agranulocitose, sendo aprovada para uso, em 1990 nos Estados Unidos, e em 1992 no Brasil, com isso houve o lançamento de novos antipsicóticos atípicos no mercado como a risperidona em 1994, a olanzapina em 1996, a quetiapina em 1997 e a ziprasidona no ano 2000.

O termo atípico refere-se à capacidade de promover ação antipsicótica, sem promover sintomas extrapiramidais, ao menos em doses terapêuticas, incluindo também maior eficácia nos sintomas positivos e negativos e de desorganização, além da ausência de discinesias tardia ou distonia, que são movimentos involuntários podendo ser incapacitantes, devido à administração crônica dos antipsicóticos, também não podem ser classificados de sedativos ou incisivos, como se faz com os antipsicóticos típicos, tendo em vista sua diversidade de ação (BALLONE, 2008; FALKAI et al., 2006; OLIVEIRA, 2000).

De acordo com Falkai e seus colaboradores (2006) a eficácia, dos antipsicóticos de primeira geração (APGs) é inquestionável, quanto à redução dos sintomas positivos e na prevenção de recidivas, porém é limitada no alcance sobre os sintomas negativos e a disfunção cognitiva, onde contribuem para baixa qualidade de vida e os déficits funcionais o que compromete a aderência ao tratamento. Devido está limitação houve um progresso ainda maior, pois ao antipsicóticos de segunda geração (ASG), em sua maioria, mostram-se mais eficazes quanto à redução da psicopatologia, redução do número de recaídas e consequentes re-hospitalizações (ELKIS; LOUZÃ, 2007).

No entanto, os antipsicóticos de segunda geração estão relacionados a alguns riscos, como metabolismo de lipídeos, distúrbios de utilização de glicose e ganho de peso, que são conhecidos em antipsicóticos convencionais, porém com alguns ASGs podem ser mais pronunciados (FALKAI et al., 2006), tendo ainda um número muito significativo de ASGs sendo objetivo de ensaios clínicos e alguns já encontram-se disponíveis e outros deverão ser lançados em breve, com isso aumenta as opções terapêuticas para o tratamento da esquizofrenia (ELKIS; LOUZÃ, 2007).

Principais Antipsicóticos Atípicos no Brasil	
Nome Químico	Nome Comercial
Amisprida	Socian
Clozapina	Leponex
Olanzapina	Zyprexa
Quetiapina	Seroquel
Risperidona	Risperidal, Risperdol
Ziprazidona	Geodon
Aripiprazol	Abylife

Figura 1. Principais antipsicóticos de segunda geração. Fonte BALLONE (2008).

Clozapina

A clozapina é um antipsicótico atípicos de referência, foi testada na Europa na década de 60, porem observou-se que produzia agranulocitose em uma taxa mais elevada do que a observada nos antipsicóticos já utilizados, com isso sua retirada do mercado foi inevitável (BALLONE, 2008; ELKIS; LOUZÃ, 2007; OLIVEIRA, 2000).

Segundo Oliveira (2000) a partir de 1988, a importância da clozapina voltou a ser questionada, devido ao ensaio duplo-cego realizado com duração de 6 semanas em pacientes hospitalizados resistentes, onde mostrou eficácia em 30% ou mais dos pacientes que não respondia a outros antipsicóticos, mostrando-se útil no alívio dos sintomas positivos e negativos dos mesmos. Com base nestes estudos a clozapina voltou a ser comercializada em 1990, e sua principal indicação é para tratamento da esquizofrenia refrataria a outros antipsicóticos (BALLONE, 2008).

A clozapina é dibenzodiazepina (PRADO et al., 2003), seu mecanismo de ação parece estar relacionado ao bloqueio de receptores de dopamina, onde apresenta uma fraca atividade em receptores D1, D2, D3 e D5, mas demonstra uma alta potencia em receptores D4, devido a este bloqueio poderia se explicar a ausência de efeitos extrapiramidais, rápida sedação e ação antipsicótica, além de potente efeito antiadrenérgico, anticolinérgico, anti-histamínico e inibidor de reação de alerta (BALLONE, 2008).

Segundo Ballone (2008) a clozapina apresenta também propriedades anti-serotoninérgicas, não induz catalepsia, não inibe o comportamento estereotipado induzido por apomorfina ou anfetaminas, onde foi demonstrada em estudos farmacológicos experimentais, sua absorção digestiva é rápida e completa (90% a 95%), após administração via oral, sua biodisponibilidade chega a medi de 50% - 60% devido ao efeito de primeira passagem hepática, em seguida libera dois metabólitos principais, sendo um deles a desmetilclozapinaque é o terapeuticamente ativo.

No início do tratamento com a clozapina deve ter a ausência de outras drogas psicóticas, a fim de evitar interferência no seu mecanismo de ação prejudicando assim seu efeito esperado, porem se houver necessidade, o uso de um antipsicótico de alta potencia, em baixas doses, é recomendado ate que o tratamento com clozapina seja estabelecido, onde pode demorar de duas a três semanas (OLIVEIRA, 2000).

De acordo com Ballone (2008) e Oliveira (2000) a dose recomendada de início é de 12,5 – 25mg/dia deverão ser aumentadas lentamente ate que dose de 300 – 450mg/dia sejam atingidas, onde a maioria dos pacientes consegue em uma eficácia clinica, porem algumas pessoas o conseguem atingir esta eficácia com 600mg/dia, sua dose máxima esta em torno de 900mg/dia.

A principal vantagem da clozapina é a baixa incidência de causar sintomas extrapiramidais em comparação com os antipsicóticos típicos, produz menos acatisia, a ausência de discinesia tardia, contribuindo assim para a adesão do paciente, produz pequeno ou nenhum aumento dos níveis de prolactina, evitando assim efeitos colaterais como ginecomastia, amenorréia, galactorréia e impotência sexual (BALLONE, 2008; OLIVEIRA, 2000).

Por outro lado Durão e Souza (2006) relatam a principal reação adversa da clozapina, agranulocitose, que é observada em 1 a 2% dos casos, quando os níveis de leucócitos totais, granulócitos e neutrófilos diminuírem e atingirem $3000/\text{mm}^3$ e $1500/\text{mm}^3$ é necessário interromper o tratamento com a clozapina, portanto é necessário que haja uma monitorização no período de risco máximo. Os casos de agranulocitose pelo menos de 50% a 80% ocorrem nas primeiras 18 semanas de tratamento, com isso os hemogramas devem ser semanais nesse período, passando depois a serem mensais, a clozapina pode causar efeitos colaterais cardiovasculares como taquicardia, hipotensão ortostática, e distúrbios de condução, a clozapina também pode causar ganho de peso, podendo alcançar 6 kg ou 9% do peso corpóreo em até 16 semanas, porém este ganho de peso pode ter relação positiva com a resposta clínica (OLIVEIRA, 2000).

De acordo com Ballone (2008) a clozapina pode interagir com alguns tipos de medicamentos como cimetidina ou outros indutores enzimáticos do citocromo P450, que pode reduzir os níveis de clozapina fazendo com que haja ressurgimento de sintomas antipsicóticos, ou a mesma pode potencializar os efeitos de IMAO, anti-histaminicos e psicofármacos se administrados simultaneamente.

Olanzapina

A olanzapina foi lançada no mercado em 1996 também como antipsicótico atípico, é uma tienobenzodiazepina, possui afinidade sobre vários tipos de receptores, dopaminérgicos (D1-D4), serotoninérgico (5-HT1, 5-HT2 e 5-HT6), muscarínicos (subtipos 1-5), adrenérgicos (alfa 1 e 2) e histaminérgico (H1), alguns estudos realizados in vivo e in vitro demonstraram que possui maior afinidade de ligação aos receptores de serotonina, e também reduz a descarga de neurônios dopaminérgicos mesolímbico, tendo menor efeito sobre as vias estriatais, envolvidas na função motora (BALLONE, 2008; OLIVEIRA, 2000; PRADO *et al.*, 2003).

Segundo Oliveira (2000) ensaios clínicos demonstrou que a olanzapina diminui os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, e possui baixa incidência de efeitos extrapiramidais, por outro lado Ballone (2008) afirma que a mesma também atua sobre os sintomas afetivos que estão associados a esta patologia, sendo muito eficaz na manutenção durante o tratamento contínuo, em pacientes que responderam ao tratamento inicial.

No início do tratamento com a olanzapina são recomendadas doses de 5-10mg/dia, onde o intervalo posológico pode oscilar entre 5 e 20 mg/dia sendo a dose máxima (PRADO *et al.*, 2003), após a administração oral a olanzapina alcança concentração plasmática máxima em 5 a 8 horas, possui ligação com proteínas plasmáticas que podem chegar até exercendo assim uma ótima ação antipsicótica (BALLONE, 2008).

De acordo com Falkai e seus colaboradores (2006) a olanzapina em doses de 5 a 20 mg/dia, se comparada com o haloperidol nas mesmas doses, mostra-se superior na melhora dos sintomas positivos, negativos, na qualidade de vida e no funcionamento social do paciente. Oliveira (2000), também afirma que em resultados de metanálise, realizado por um grupo de pesquisadores, nas doses diárias de 7,5 -20 mg/dia, a olanzapina é mais efetiva que o haloperidol, mostrando maior segurança, menos interrupções do tratamento e devido à

produção de menos efeitos extrapiramidais estes pacientes necessitam de menos medicações anticolinérgicas.

Por outro lado, a olanzapina pode causar alguns efeitos adversos de leves a moderados, sendo o principal ganho de peso, sonolência e hiperprolactinemia, podendo ocasionar galactorréia e ginecomastia. Efeitos como tontura, hipotensão ortostática e efeitos anticolinérgicos são menos frequentes (BALLONE, 2008; OLIVEIRA, 2000).

Segundo Ballone (2008) a olanzapina ainda pode interagir com alguns fármacos se administrados simultaneamente, como é o caso da carbamazepina que pode ser um indutor enzimático, diminuindo a concentração da olanzapina no sangue e conseqüentemente seu efeito, pois terá o seu metabolismo acelerado, ou a mesma antagonizar os efeitos de agonistas dopaminérgicos, uma vez que ela atua sobre estes receptores.

Quetiapina

A quetiapina é um antipsicótico, derivado de dibenzotiazepina, estruturalmente relacionado com a clozapina, porém não necessita de monitorização sanguínea, com ampla afinidade por diferentes receptores no sistema nervoso central (OLIVEIRA, 2000). Surgiu em 1997, onde seu mecanismo de ação está relacionado à maior afinidade por receptores de serotonina (5-HT) e menor afinidade em receptores dopaminérgicos D1 e D2, possui também afinidade por receptores histaminérgicos e alfa-1 adrenérgico (BALLONE, 2008; PRADO *et al.*, 2003).

De acordo com Oliveira (2000) o antagonismo destes receptores, onde o predomínio é no 5-HT se comparado com D2, é uma das principais características para atipicidade da quetiapina, mostrando-se tão eficaz no tratamento da esquizofrenia quanto os antipsicóticos de referência, causando menos efeitos extrapiramidais, entre outros efeitos colaterais. O tratamento da quetiapina deve ser iniciado com doses de 50mg/dia devendo ser aumentada gradativamente, até atingir a faixa considerada eficaz que está em torno de 300 mg/dia a 450 mg/dia, porém dependendo do paciente a dose pode ser ajustada em 150 mg/dia 750 mg/dia (BALLONE, 2008; OLIVEIRA, 2000).

Segundo Falkai e seus colaboradores (2006), foram realizados alguns estudos que demonstraram que a quetiapina produziu melhora significativa dos sintomas negativos na dose de 300mg/dia, comparada ao haloperidol 12 mg/dia não houve diferença significativa, porém comparada a clorpromazina 750 mg/dia, houve uma melhor eficácia na sintomatologia.

Por outro lado Oliveira (2000), afirma que a quetiapina se comparada a clorpromazina é muito eficaz no que diz respeito a sintomas positivos e negativos, com menos efeitos colaterais e sem haver presença de hiperprolactinemia em 101 pacientes tratados, em comparação com 100 controles em uso de clorpromazina.

Contudo a quetiapina possui eficácia no tratamento da esquizofrenia, em sintomas positivos e negativos em fase aguda e crônica da doença, não causa elevação prolongada da prolactina e os efeitos extrapiramidais ocorrem com menos frequência (BALLONE, 2008), mas como todos os medicamentos também possuem alguns efeitos colaterais que são mais frequentes como sonolência, tontura, boca seca, constipação (OLIVEIRA, 2000) e outros menos frequentes como hipotensão ortostática, taquicardia e síncope em alguns pacientes devido atividade de bloqueio adrenérgico, astenia leve, ganho de peso limitado, estes efeitos ocorrem principalmente na fase inicial da dose e nas primeiras semanas (BALLONE, 2008; RANG *et al.*, 2001).

De acordo com Ballone (2008) a quetiapina pode ainda interagir com alguns fármacos, devido aos seus efeitos primários sobre o sistema nervoso central, onde o cuidado na combinação com outros agentes de ação central e com álcool deve ser imprescindível, pois a quetiapina poderá ter seu efeito potencializado ou diminuído.

Risperidona

A risperidona surgiu em 1994, é um derivado de benzisoxazólico, com forte atividade bloqueadora dos receptores dopaminérgicos D2 e receptores serotoninérgicos 5-HT₂, seu mecanismo de ação pode estar associado também ao bloqueio de receptores alfa-1 e alfa-2 adrenérgicos e H-1 histaminérgico, sendo destituída de efeitos anticolinérgicos (BALLONE, 2008; OLIVEIRA,2000; PRADO *et al.*,2003), a risperidona pertence ao grupo de antipsicóticos atípicos, com eficácia similar a dos clássicos no tratamento da esquizofrenia,porém não possui os mesmos efeitos colaterais, como os sintomas extrapiramidais que ocorrem com menos frequência (BALLONE, 2008), sendo eficaz tanto nos sintomas positivos quanto negativos da doença (OLIVEIRA, 2000).

O início do tratamento com a risperidona deve ser feito com doses de 1 a 2 mg/dia, que deve ser aumentada vagarosamente até a dose de 3 mg duas vezes ao dia (BALLONE, 2008), a dose entre 4 e 6mg/dia é a dose indicada como ótima, onde se observa atividade antipsicótica, porém alguns pacientes necessitam de doses maiores para controle dos sintomas (OLIVEIRA, 2000). A dose máxima recomendada da risperidona é de 16 mg/dia, porém na prática não há vantagens de doses acima de 8mg/dia, pois pode ocasionar efeitos colaterais (PRADO *et al.*, 2003).

Segundo Falkai e seus colaboradores (2006) estudos realizados demonstram que a risperidona em doses de 6 a 16mg/dia comparado com placebo no tratamento dos sintomas gerais e positivos é eficaz, e em estudos de curta duração, apenas 6 mg/dia foram necessários para uma melhora superior dos sintomas positivos e negativos, produzindo menor numero de efeitos extrapiramidais que os agentes convencionais de comparação (haloperidol e flupentixol). Existem ainda, alguns relatos que os antipsicóticos de segunda geração, como a risperidona, podem ser mais eficazes no tratamento dos sintomas catatônicos.

De acordo com Oliveira (2000) a risperidona possui menos efeitos extrapiramidais que o haloperidol, quando as doses administradas são inferiores a 8mg/dia, pois essa vantagem pode ser perdida em doses superiores, a eficácia da risperidona envolve um grande espectro manifestações da esquizofrenia como os sintomas positivos e negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade e sintomas afetivos. Por outro lado, a risperidona possui alguns efeitos adversos esperados, como insônia, agitação, tontura, rinite, hipotensão, ganho de peso, distúrbios menstruais, pode apresentar galactorrêia, efeitos extrapiramidais (BALLONE, 2008) associados às doses da risperidona administradas.

No tratamento com a risperidona devem-se ter alguns cuidados na administração simultânea com outros fármacos, pois ela pode potencializar os efeitos de agentes hipotensores e antagonizar efeitos da levodopa e agonistas dopaminérgicos (BALLONE, 2008).

Ziprasidona

A ziprasidona surgiu no ano 2000, um dos antipsicóticos atípicos mais novos no mercado, seu mecanismo de ação está relacionado ao efeito antagonista sobre os receptores de serotonina (5-HT₂), apresentando maior afinidade por estes receptores do que por receptores de dopamina D2 (ELKIS *et al.*, 2006).

Após 12 horas da administração de uma dose de 40 mg da ziprasidona, mostrou-se que o bloqueio do receptor de serotonina tipo 2A foi maior que 80% , e receptor tipo D2 maior que 50%,a ziprasidona também interage com receptores histamínicos H-1, receptores alfa-1 e norepinefrina (BALLONE, 2008), podendo ainda ser distinguida da risperidona pelo seu potente antagonismo nos receptores 5-HT_{1a} e 5-HT_{1c} (PRADO *et al.*, 2003).

O tratamento da clozapina deve ser iniciado com doses de 40mg duas vezes ao dia podendo chegar a 160mg/dia em duas tomadas juntamente com as refeições (BALLONE, 2008; PRADO *et al.*, 2003).

Segundo Ballone (2008), a ziprasidona é amplamente metabolizada, após administração oral, onde leva a formação de S-metil-diidroziprasidona, ziprasidona-sulfona e sulfóxido, sendo assim a ziprasidona inalterada apresenta cerca de 46% de toda concentração sérica relacionada ao fármaco, ainda não foram realizados estudos conclusivos de comparação com outros antipsicóticos, porém foi realizado um estudo de 12 meses, com placebo-controlado em pacientes crônico estáveis, mostrando que a ziprasidona é eficaz na prevenção da exacerbação aguda da esquizofrenia.

De acordo com Falkai e seus colaboradores (2006) a ziprasidona em estudos realizados, mostrou-se eficaz nos sintomas negativos da esquizofrenia em longo prazo, em pacientes com predomínio destes sintomas. Portanto, a ziprasidona demonstra eficácia nos sintomas positivos e negativos da doença, apresenta baixa incidência de sintomas extrapiramidais, hipotensão postural, sedação e piora cognitiva (ELKIS *et al.*, 2006), porém como todos os medicamentos, possui alguns efeitos adversos que devem ser levados em consideração como astenia, tontura, sonolência, prolongamento do intervalo QT, com isso a ziprasidona é contraindicada para pacientes com infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca descompensada e arritmias tratadas com drogas antiarrítmicas classes I e II, e devido aos efeitos da ziprasidona no sistema nervoso central deve-se ter cuidado na administração simultânea com fármacos que tenham ação central e álcool, principalmente nos receptores de dopamina e serotonina, a fim de evitar interação medicamentosa, ocasionando outros efeitos colaterais (BALLONE, 2008).

Amisulprida

A amisulprida é um antipsicótico atípico, com estrutura benzamida substituída, relacionada com sulpirida e tiaprida, seu mecanismo de ação pode estar associado à alta afinidade para bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 e D3, porém não possui nenhuma afinidade para serotonina, adrenérgicos, histamina e colinérgicos (TERAN; VALLEJO, 2003; MATA; ORTIZ, 2001), foi desenvolvida recentemente na Europa, onde ganhou o termo atípico, ao demonstrar sua ação sobre sintomas negativos e afetivos de pacientes com esquizofrenia crônica em doses consideradas baixas (50mg a 150mg/dia), além do baixo risco a efeitos extrapiramidais (BALLONE, 2008).

O tratamento com amisulprida pode variar nas doses, isso vai depender da avaliação médica para cada paciente, a dose recomendada é de 400 a 800mg/dia, em duas tomadas, porém a dose do paciente pode ser ajustada entre 100 a 800mg/dia dependendo da resposta clínica e tolerabilidade do mesmo (TERAN; VALLEJO, 2003), a dose máxima utilizada é de 1.200mg/dia, mas é utilizado geralmente nas síndromes psicóticas produtivas (BALLONE, 2008). Segundo Ballone (2008) após administração oral da amisulprida, dentro de 3,7 horas sua concentração plasmática é atingida, tendo uma biodisponibilidade de 36%, é eliminada pela urina, principalmente sob sua forma inalterada, gerando um metabólito principal (derivado N-óxido) que representa cerca de 4 a 10% do total eliminado, e após 24 horas, a eliminação se torna mais lenta, com uma meia-vida de 12 a 19 horas.

De acordo com Teran e Vallejo (2003) possui uma rápida disseminação na barreira hemato-encefálica, devido sua absorção, apresenta uma redução do metabolismo hepático, sendo eliminada principalmente na urina, com isso não gera acúmulo da droga e sua farmacocinética permanece inalterada após administração de doses repetidas.

Falkai e seus colaboradores (2006) demonstram que em estudos realizados em pacientes com sintomas comparada aos antipsicóticos de primeira geração, é o único antipsicótico

atípico amplamente predominantemente negativos, a amisulprida mostra-se muito eficaz quando estudado nessa população de pacientes, onde a dose eficaz está numa faixa de 50 a 300mg/dia na melhora dos sintomas negativos.

Contudo, a amisulprida possui reações adversas que devem ser levadas em consideração como aumento dos níveis plasmáticos de prolactina, ganho de peso, hipotensão, bradicardia, reações alérgicas, convulsões, ocasionalmente sintomas extrapiramidais (TERAN; VALLEJO, 2003), síndrome neuroléptica maligna, devido a altas doses da amisulprida, amenorréia, galactorréia e ginecomastia (BALLONE, 2008).

No tratamento com amisulprida, algumas associações devem ser evitadas, por exemplo, com agonistas da dopamina (levodopa), devido ao antagonismo existente entre a levodopa e os antipsicóticos, podendo ter sua ação atenuada, a amisulprida pode ainda potencializar os efeitos dos anti-hipertensivos, hipotensores e hipnóticos, tranqüilizantes, anestésicos que são depressores do sistema nervoso central (BALLONE, 2008; TERAN; VALLEJO, 2003).

Aripiprazol

O aripiprazol, um derivado quinolinônico, que foi recentemente introduzido no mercado (TONELLI, 2006), possui uma farmacodinâmica muito peculiar aos outros antipsicóticos (ROCHA, 2009), pois seu mecanismo de ação está associado ao agonismo parcial de receptores 5-HT_{1A} e de dopamina tipo 2 e antagonismo de receptores de serotonina tipo 2A (SOUZA *et al.*, 2010).

Segundo Hounie e seus colaboradores (2004) o aripiprazol também é chamada de estabilizador do sistema dopaminérgico, devido o seu mecanismo de ação-agonismo parcial em receptores D₂, onde se liga mais a receptores D₂ acoplados à proteína G do aos não acoplados, onde sua afinidade pelo D₂ é de 4 a 20 vezes menor do que o haloperidol, clorpromazina ou outros antipsicóticos típicos.

De acordo com Tonelli (2006) a ação de agonista parcial do receptor 5-HT_{1A} do aripiprazol, pode estar associada à melhora da ansiedade, depressão, sintomas negativos e menos sintomas extrapiramidais, portanto a eficácia do aripiprazol no tratamento da esquizofrenia foi demonstrada em diversos ensaios clínicos duplo-cego randomizado, onde o fármaco foi comparado a outros antipsicóticos e ao placebo.

Falkai e seus colaboradores, (2006), relata que em estudos duplo-cego realizados, em pacientes com tratamento de aripiprazol (30mg/dia) em comparação com a perfenazina (39,1mg/dia), houve melhora significativa na impressão global, nos sintomas gerais, nos sintomas positivos e negativos, já o aripiprazol na dose de 15mg/dia e o haloperidol 10mg/dia mostraram eficácia superior na melhora dos sintomas negativos em relação ao placebo, num estudo de 4 semanas de duração, porém o aripiprazol na dose 30mg/dia mostrou resposta superior ao haloperidol 10mg/dia, onde foi demonstrado através de dados de dois estudos com duração de 52 semanas.

O aripiprazol quando comparado a outros antipsicóticos possui um perfil de efeitos colaterais caracterizado por menor ganho de peso, menor sedação, ausência de elevação da prolactina e prolongamento do intervalo QT (WANNMACHER, 2004; HOUNIE *et al.*, 2004).

No entanto, o risco de causar nsônia é maior (WANNMACHER, 2004) e apesar do efeito favorável no tratamento de pacientes com esquizofrenia associado a um bom perfil de tolerabilidade e segurança, demonstrados nestes estudos clínicos, alguns trabalhos recentes mostram o contrário, que o aripiprazol também possui riscos de efeitos extrapiramidais, onde houve alguns relatos de parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna, discinesia, alguns destes sintomas foram resolvidos com a suspensão da droga, porém os dados disponíveis na

literatura demonstram que o aripiprazol, com seu mecanismo de ação distinto, parece ser uma alternativa segura para o tratamento da doença (TONELLI, 2006).

A escolha do antipsicótico

A escolha correta do antipsicótico auxilia muito na adesão do paciente ao tratamento, é necessário abordar com profundidade todos os efeitos colaterais relacionados à medicação, se necessário reduzir a dosagem, trocar a medicação, ou utilizar outras medicações simultaneamente para alívios de alguns sintomas, como extrapiramidais, são válidas (ELKIS; ROSA, 2007).

Segundo Falkai e seus colaboradores (2006) o uso de antipsicóticos atípicos, exceto a clozapina, é recomendado como primeira linha de tratamento para indivíduos com esquizofrenia diagnosticada recentemente, principalmente quanto ao risco reduzido de sintomas extrapiramidais e à melhor tolerabilidade, clozapina só é indicada como primeira escolha se o risco de suicídio for proeminente ou persistente.

De acordo com Elkis e Rosa (2007) a dosagem de escolha deve ser sempre a menor possível, uma vez que quase todos os antipsicóticos tomados por via oral, possuem uma meia-vida longa e permitem uma tomada única ao dia.

Conclusão

A esquizofrenia é uma doença muito complexa, tendo várias hipóteses, porém não se sabe ao certo qual sua verdadeira causa, na década de 50 quando surgiram os antipsicóticos denominados típicos como haloperidol, houve uma nova esperança para os portadores da doença, aumentando as chances de retomar sua vida social. No entanto, os efeitos colaterais causados por estas drogas, principalmente os efeitos extrapiramidais, dificultavam esta conquista.

Os antipsicóticos atípicos sugeriram com o intuito de minimizar os efeitos colaterais, principalmente efeitos extrapiramidais, que eram causados por antipsicóticos convencionais (clorpromazina, haloperidol), a atipicidade dos mesmos se dá ao fato de atuarem sobre receptores diferentes, com ação agonista ou antagonista, com isso conseguem alcançar uma melhor eficácia em alguns sintomas, como por exemplo, os sintomas negativos, porém os neurolépticos atípicos não estão isentos de efeitos colaterais, tendo como um dos principais o ganho de peso, e seu uso prolongado, ou até mesmo doses inadequadas podem provocar disfunções motoras e problemas cardíacos, portanto o risco benefício deve ser avaliado, em relação a todos os antipsicóticos. Deve-se salientar que a esquizofrenia não tem cura, portanto somente o tratamento com psicofármacos não é o suficiente para o controle da doença, o paciente deve fazer um acompanhamento com psicoterapia, médico e sem dúvida o apoio e colaboração da família, e com isso garantir a sua farmacoterapia e uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-IV-TR-TR. 4. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.

BALLONE, G.J. Antipsicóticos Atípicos. [S.I] : [s.n.], 2008. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br>> Acesso em: 25 de junho de 2012.

BRESSAN, R.A.; PILOWSKI, L.S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v.25, n.3, 2003.

DURÃO, A.M.S.; SOUZA, M.C.B.M. Cotidiano de portadores de esquizofrenia, após uso de um antipsicótico atípico e acompanhamento em grupo: Visão Familiar. Revista Latino-Americana de Enfermagem, Ribeirão Preto, v.14, n.4, 2006.

ELKIS, HELIO. Estudo multicêntrico da ziprasidona intramuscular e oral no tratamento das psicoses agudas. São Paulo: Moreira, 2006.

ELKIS, H.; LOUZÃ, M.R. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo, v.34, supl. 2, 2007.

FALKAI, Peter. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia. Parte 1: tratamento agudo. Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo, v.33, supl.1, p.7-64, 2006.

HOUNIE, ANA. Aripiprazol e síndrome de Tourette. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v.26, n.3, 2004.

MARI, J.J.; LEITÃO, R.J. A epidemiologia da esquizofrenia. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v.22, supl.1, 2000.

MATA, I.; ORTIZ, A. Nuevos antipsicóticos. Información Terapêutica del Sistema Nacional de Salud, [S.I], v.25, n.1, 2001.

MENEGATTI, RICARDO. Esquizofrenia: Quarenta anos de hipótese dopaminérgica sob a ótica da química medicinal. Química Nova, São Paulo, v.27, n.3, 2004.

OLIVEIRA, I.R. Antipsicóticos Atípicos: farmacologia e uso clínico. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v.22, supl.1, 2000.

PRADO, F.C. Ramos. Atualização Terapêutica: Manual prático de diagnóstico e tratamento. In: SHIRAKAWA, I.; CHAVES, A. C. Esquizofrenia. 21. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2003.cap.19, p. 1542-1544.

PORTH, C.M.; KUNERT, M.P. Fisiopatologia. In: _____. Distúrbios do Pensamento e da Vontade: Esquizofrenia. 6.ed. Rio de Janeiro: G. Koogan, 2004. cap.7, p. 1190-1192.

RANG, P.HUMPHERY. Farmacologia. In: _____. Drogas Antipsicóticas. 4. ed. Rio de Janeiro: G.Koogan, 2001. cap. 34, p. 451-459.

ROCHA, F.F. Gagueira induzida por aripiprazol e tratada com risperidona. Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v.31, n.4, 2009.

SOUZA, M.G.S. Mania/hipomania induzida por aripiprazol. Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo, v. 37, n.4, 2010.

TERAN, C.; VALLEJO, M. Nuevos principios activos: Revisión 2002. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, [S.I], v.27, n.1, 2003.

TONELLI, H.A. Efeitos do aripiprazol na supersensibilidade de receptores dopaminérgicos centrais. 2006. Dissertação (Mestrado em Farmacologia)- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

WANNMACHER, L. Antipsicóticos atípicos: mais eficazes e seguros. Uso racional de medicamentos, Brasília, v.1, n.12, p.4, 2004.

