

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Farmacologia

Drogas de ação central

Candidato: **Felipe Villela Gomes**

Abril, 2020

Primeira aula do módulo "Drogas de ação central" nas disciplinas Farmacologia Básica para Terapia Ocupacional (RCG2025) e Fisioterapia (RCG2026).

Drogas de ação central

- Aula 1: Antipsicóticos (FVG)
- Aula 2: Antidepressivos e ansiolíticos (hipnóticos) – 22/04 (Prof. Felipe Gomes)
- Aula 3: Drogas utilizadas no tratamento da Doença de Parkinson – 29/04 (Prof. Leonardo Resstel)
- Aula 4: Drogas utilizadas em transtornos neurodegenerativos – 06/05 (Profa. Alline Campos)
- Aula 5: Drogas de abuso – 13/05 (Prof. Francisco Guimaraes)

O módulo "Drogas de ação central" será dividido em 5 aulas:

- 1 – Antipsicóticos (fármacos utilizados no tratamento das psicoses)
- 2 – Antidepressivos e ansiolíticos (hipnóticos)
- 3 – Drogas utilizadas no tratamento da Doença de Parkinson
- 4 – Drogas utilizadas em transtornos neurodegenerativos
- 5 – Drogas de abuso

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Farmacologia

Fármacos utilizados no tratamento das psicoses

Candidato: **Felipe Villela Gomes**

Abril, 2020

Esse material é referente a aula sobre antipsicóticos, que são os fármacos utilizados no tratamento das psicoses.

Exemplo de importância desta aula para alunos de Terapia Ocupacional: Profissionais de TO fazem parte, por exemplo, da equipe multi-profissional dos Centros de Atenção Psicossocial (CAPs). Podem estar, por tanto, em contato direto com pacientes que fazem uso de antipsicóticos.

Exemplo de importância desta aula para alunos de Fisioterapia: Alguns antipsicóticos induzem efeitos adversos motores que podem interferir em estratégias de reabilitação fisioterapêutica.

Tratamento farmacológico das psicoses

SUMÁRIO

I) Psicoses

I) Esquizofrenia

- Epidemiologia
- Etiologia (hipóteses)

II) Antipsicóticos

- Histórico
- Mecanismo de ação dos antipsicóticos
- Diferenciar antipsicóticos de 1ª e 2ª geração
- Efeitos indesejáveis

As psicoses compreendem alterações na percepção da realidade, como os delírios (crença em ideias falsas e impossíveis) e as alucinações (uma pessoa vê/ouve algo que não existe ou vê algo que existe mas o vê incorretamente)

A discussão será focada na esquizofrenia, uma vez que esta é principal transtorno psiquiátrico acompanhado de quadros psicóticos e também a principal indicação terapêutica dos medicamentos antipsicóticos.

Começaremos por descrever a doença e o que se conhece sobre a sua patogênese, incluindo algumas hipóteses que tentam explicar a doença, e suas relações com o mecanismo de ação dos antipsicóticos que estão em uso atualmente.

Também será apresentado evidências para a diferenciação entre antipsicóticos de 1ª (típicos) e 2ª geração (atípicos)

Psicoses

PSICOSES

- Funcionais : esquizofrenia e distúrbios afetivos
- Orgânicas: demência, síndromes de retirada e intoxicações

“Distúrbios do pensamento, percepção, afeto e comportamento que levam a uma perda do contato com a realidade”

transtorno psiquiátrico crônico incapacitante

ESQUIZOFRENIA

natureza complexa manifestações múltiplas



A psicose é geralmente caracterizada por um senso distorcido ou inexistente da realidade e na percepção que incluem pensamentos bizarros, alucinações, delírios, e é frequentemente acompanhada de comportamento bizarro e fala desorganizada (com comunicação confusa e sem sentido).

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico, geralmente incapacitante e de natureza complexa, com manifestações múltiplas e quadros variados. Embora a esquizofrenia seja considerada o transtorno protótipo para compreensão da fenomenologia das psicoses e do impacto do tratamento com antipsicóticos, outras condições médicas podem ser acompanhadas de psicose, como por exemplo, transtornos afetivos (mania e depressão); doença de Alzheimer. Além disso, quadros psicóticos podem ser induzidos por substâncias (drogas de abuso, como anfetaminas e maconha; e tratamento farmacológico – L-dopa no tratamento da doença de Parkinson).

Esquizofrenia

Epidemiologia: afeta cerca de 1-1,5% da população mundial.

OMS (2013) - 11ª causa de incapacidade

Alto custo econômico

Sobre a esquizofrenia, estima-se que aproximadamente 1% da população mundial apresenta esquizofrenia, com uma incidência similar entre as diferentes culturas e áreas geográficas.

De acordo com a OMS, em 2013 a esquizofrenia aparecia como a 11ª principal causa de incapacidade. A esquizofrenia, apesar de contribuir menos com a taxa de incapacidade (em relação a depressão, por exemplo – segunda principal causa de incapacidade) devido à sua menor prevalência (cerca de 1%), é considerada a condição médica mais incapacitante entre as doenças crônicas não fatais.

A esquizofrenia tipicamente começa a afetar o indivíduo no final da adolescência/início da idade adulta, comprometendo o indivíduo em período da vida de maior produtividade. Gerando um alto custo econômico, sendo considerada o transtorno psiquiátrico mais oneroso em relação aos gastos por paciente.

Esquizofrenia

Alto custo econômico

Table 1. Excess Costs of Schizophrenia in the United States in 2002^a

Type of Cost	Cost, \$ (in millions)
Direct health care costs	
Drugs	5,043
Outpatient care/professional fees	6,951
Hospital inpatient stays and services	2,764
Long-term care	7,967
Total direct health care costs	22,726
Direct non-health care costs	
Law enforcement	2,637
Research and training	291
Homeless shelters	6,397
Total direct non-health care costs	9,325
Direct cost offsets	(1,739)
Indirect costs	
Unemployment	21,644
Reduced productivity at work	1,734
Premature mortality (suicide)	1,100
Caregiver	7,899
Total indirect costs	32,378
2002 Total excess costs	62,689

^aResults were calculated using a prevalence rate of 5.1 per 1000 lives in the U.S. population.

Wu et al., J Clin Psychiatry; 2005.

Pra se ter uma ideia, em 2002 nos EUA, a esquizofrenia teve um custo estimado em 62 bilhões de dólares, sendo que deste total, 22 bilhões com o custo direto (relacionado aos gastos com tratamento farmacoterapêutico e hospitalizações) e 32 bilhões com o custo indireto (relacionado principalmente com fatores associados a incapacidade).

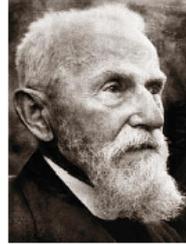
Esquizofrenia

1896 - Emil Kraepelin: Psicose maniaco-depressiva e *Dementia praecox*.

1911 - Eugen Bleuler: Esquizofrenia. Não é uma demência e a idade do início da doença nem sempre ocorria na adolescência.



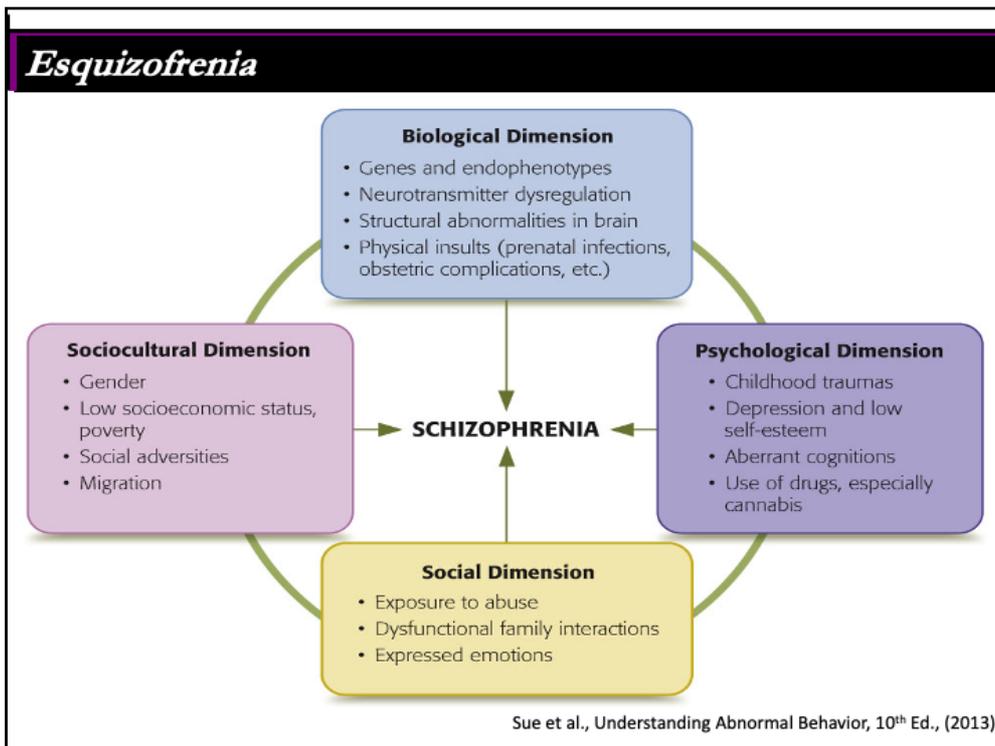
Emil Kraepelin



Eugen Bleuler

A descrição da esquizofrenia iniciou-se no final do séc. XIX com as observações do psiquiatra alemão Emil Kraepelin que separou um conceito unitário de insanidade em duas formas distintas, a psicose maniaco-depressiva (relacionada aos transtornos afetivos) e a demência precoce para descrever uma deterioração cognitiva progressiva que se iniciava na adolescência, ao contrário das demências características das idades avançadas.

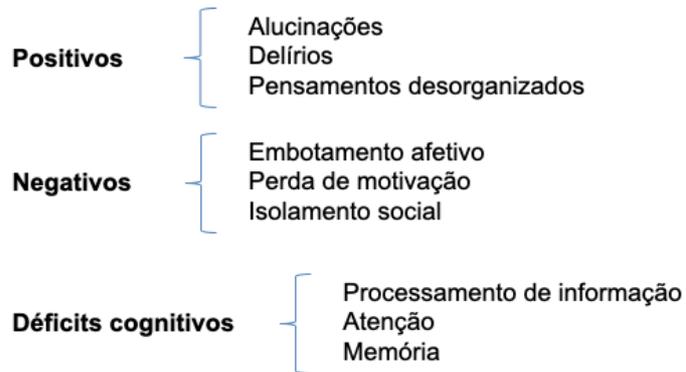
Posteriormente, Eugen Bleuler, psiquiatra suíço, reforçou a individualização das síndromes de acordo com Kraepelin, mas propôs um termo substituto para demência precoce, chamando-a de esquizofrenia, que do grego significa cisão/fragmentação do pensamento. Além disso, Bleuler enfatizou que a doença não era uma demência e nem sempre tinha início na adolescência. Desde então, o termo esquizofrenia passou a ser largamente empregado.



Entretanto, mesmo com mais de 100 anos após a descrição inicial da esquizofrenia, as causas da doença ainda não são completamente conhecidas, mas como para a maioria dos transtornos psiquiátricos, acredita-se que a esquizofrenia origina-se da interação entre fatores socio-ambientais (exposição a traumas, drogas) e fatores genéticos.

Em relação aos fatores genéticos, eles certamente contribuem para uma suscetibilidade aumentada para a esquizofrenia. Por exemplo, a taxa de concordância em gêmeos monozigóticos para a doença é cerca de 33%. Contudo, o fato de estar longe de 100% sugere a participação de fatores sócio-ambientais. Entre os fatores sócio-ambientais que merecem destaque estão a exposição a situações de estresse e traumas, principalmente, na infância e adolescência e o abuso de drogas (maconha) na adolescência.

Sintomas da esquizofrenia



A natureza complexa da doença pode explicar a vasta gama de sintomas que os pacientes com esquizofrenia podem apresentar, sendo estes sintomas divididos em três grupos, denominados de sintomas positivos, negativos e déficits cognitivos.

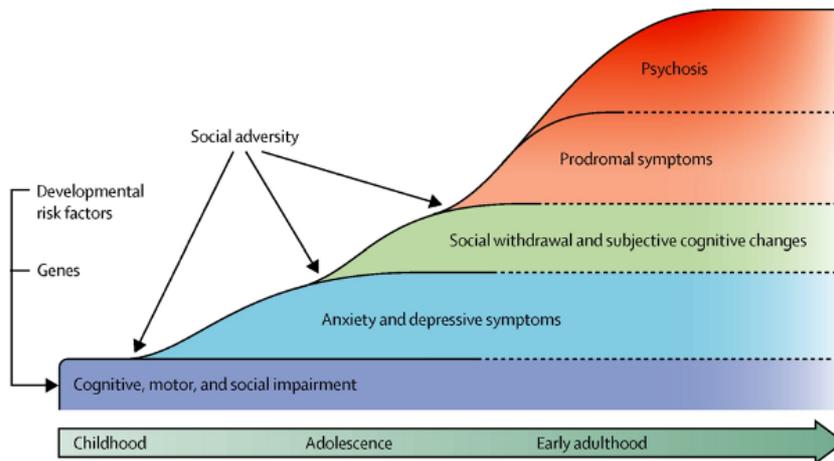
Os sintomas positivos incluem as alucinações, delírios e pensamentos desorganizados.

Os sintomas negativos compreendem o embotamento afetivo (ausência de expressão das emoções), perda de motivação e o isolamento social.

Já os déficits cognitivos afetam funções como o processamento de informações, atenção e memória.

Sintomas da esquizofrenia

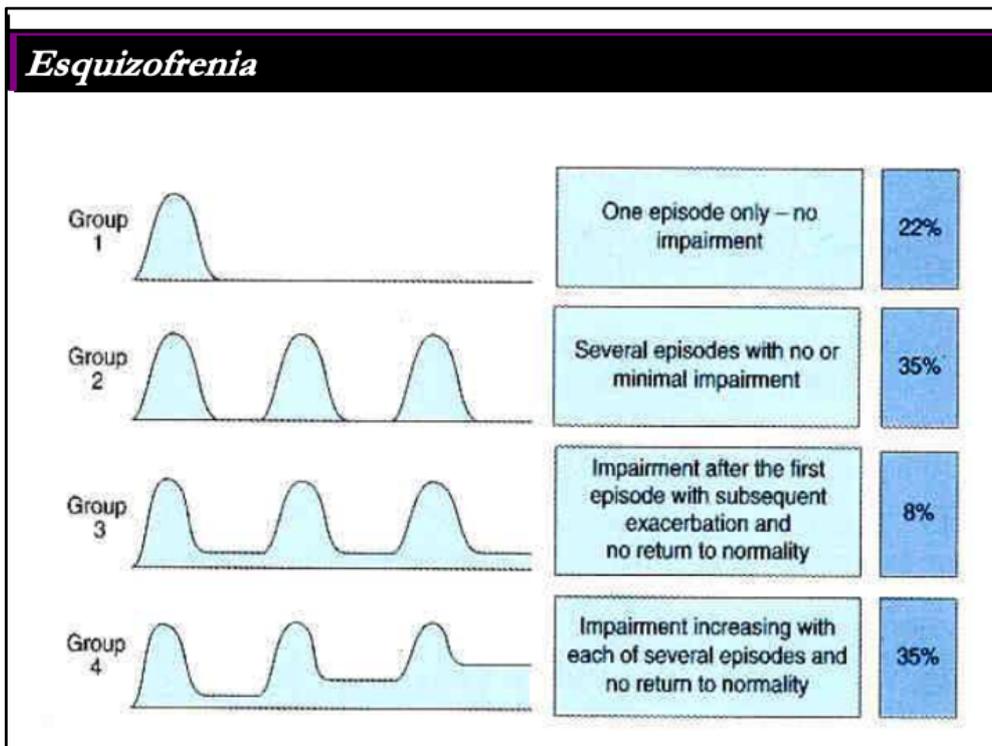
Sintomas negativos e cognitivos precedem os sintomas positivos



Howes e Murray, Lancet 383; 2014.

Usualmente, as manifestações claras do transtorno (as psicoses) são precedidos por um período de sintomas pouco definidos e atenuados (fase prodrômica), caracterizado por afastamento social, mudanças súbitas nas respostas emocionais e déficits cognitivos que precedem os sintomas positivos (que surgem frequentemente no final da adolescência/início da idade adulta), que são os sintomas que fazem com que o paciente procure os serviços de saúde e seja diagnosticado com esquizofrenia. Além disso, os sintomas negativos e prejuízos cognitivos dão um bom indicio do prognóstico da doença ao longo da vida do paciente, uma vez que a exacerbação dos sintomas negativos e cognitivos estão relacionados a um pior prognóstico.

Esquizofrenia



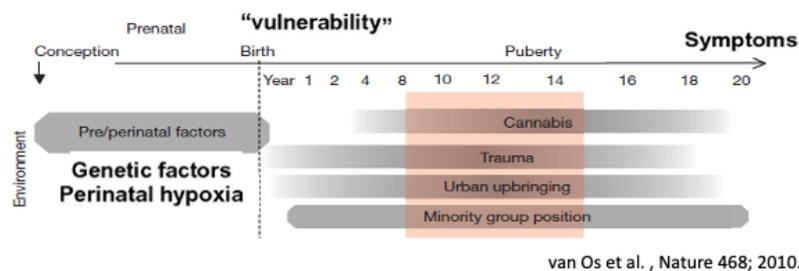
Perto de um quinto dos pacientes tem um episódio psicótico agudo e se recupera integralmente.

Entretanto, a maioria dos pacientes com esquizofrenia apresenta a sucessão de episódios psicóticos agudos, ao longo de vários anos, com prejuízo progressivo. Alguns apresentam episódios múltiplos, mas com prejuízos mínimos ou que se estabilizam.

É importante destacar que a esquizofrenia não tem cura.

Hipóteses da esquizofrenia

- Disfunções neuroquímicas (dopamina e glutamato)
- Alterações no neurodesenvolvimento
- “Two-hit”



Varias hipóteses tentam explicar a esquizofrenia, como as hipóteses baseadas em disfunções neuroquímicas e no efeito de drogas na clinica, como a hipótese dopaminérgica e glutamatérgica da esquizofrenia, há ainda hipóteses baseadas em alterações no desenvolvimento do sistema nervoso central e, mais recentemente a hipótese conhecida como “two-hit” ou de dois fatores, na qual acredita-se que fatores pre/perinatais, como fatores genéticos ou complicações durante o parto tornam o individuo vulnerável a fatores socioambientais na adolescência, um período critico do neurodesenvolvimento, fazendo com que a exposição a esses fatores desencadeie a doença.

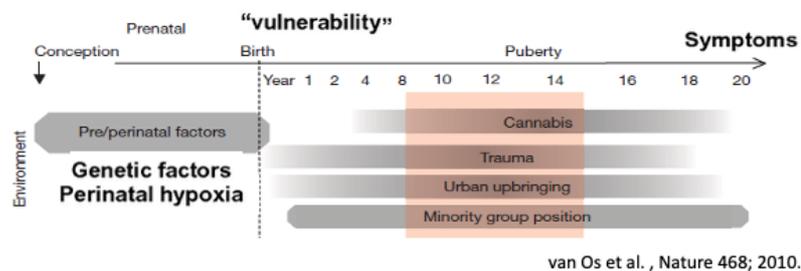
Ainda que vários sistemas neurotransmissores contribuam para a patologia complexa da esquizofrenia, a disfunção dopaminérgica é considerada a base deste transtorno (principalmente dos sintomas positivos).

Hipóteses da esquizofrenia

- Disfunções neuroquímicas (dopamina e glutamato)

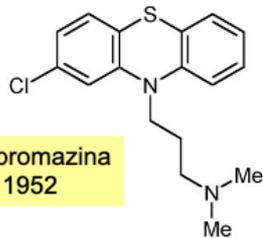
- Alterações no neurodesenvolvimento

- “Two-hit”



Ainda que vários sistemas neurotransmissores contribuam para a patologia complexa da esquizofrenia, a disfunção dopaminérgica é considerada a base deste transtorno (principalmente dos sintomas positivos) e principal alvo para ação dos fármacos antipsicóticos.

Antipsicóticos



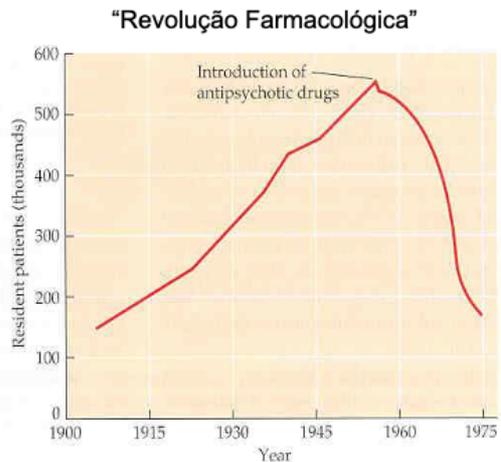
Clorpromazina
1952



Henry
Laborit

Jean
Delay

Pierre
Deniker



Meyer e Quenzer, Psychopharmacology: drugs, the brain and behavior; 2005.

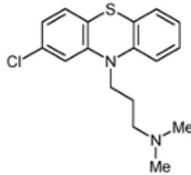
O marco inicial na história dos antipsicóticos foi a descoberta casual dos efeitos da Clorpromazina.

Essa descoberta remonta da busca, pelo cirurgião francês Henry-Marie Laborit, de compostos capazes de atenuar o “choque” relacionado aos procedimentos cirúrgicos. Para atenuar essa reação, Laborit administrava aos pacientes um conjunto de substâncias, e entre essas continha um anti-histamínico (a Prometazina). Na busca de novos anti-histamínicos que pudessem ser utilizados com esse fim, foi enviado a Laborit um composto denominado Clorpromazina, sintetizado em 1950. Ao administrar esse composto, Laborit observou que os pacientes se declaravam “mais relaxados e calmos”, mostrando “desinteresse” frente ao estresse do período pré-operatório. A partir dessas observações, foi sugerido o potencial uso da Clorpromazina como um “Tranquilizante”. Os primeiros estudos clínicos com esse medicamento em pacientes psiquiátricos foram realizados por Jean Delay e a Pierre Deniker, em Paris, com resultados bastante positivos.

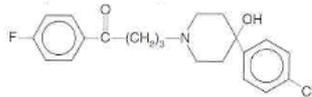
Esses achados iniciaram uma verdadeira revolução farmacológica no tratamento de transtornos psiquiátricos. Como pode ser observado no gráfico, a introdução dos antipsicóticos resultou em uma acentuada redução no número de pacientes institucionalizados em hospitais psiquiátricos, uma vez que a administração dessas drogas resultou em uma melhora significativa na qualidade de vida desses pacientes, fazendo que eles pudessem retornar ao convívio social.

Antipsicóticos

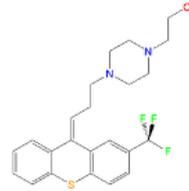
Classes, conforme química/farmacologia



Fenotiazinas
Clorpromazina
Flufenazina



Butirofenona
Haloperidol



Tioxantenos
Flupentixol

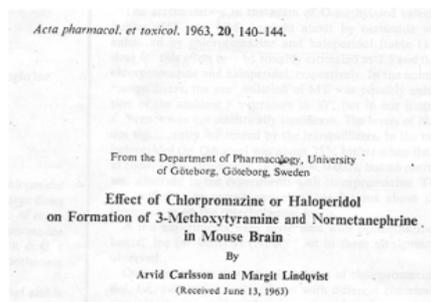
Etc...

{ Tranqüilizantes Maiores
Neurolépticos
Antipsicóticos Típicos (1ª geração)

Uma variedade de drogas foi desenvolvida após a clorpromazina.

Clorpromazina considerada o primeiro dos antipsicóticos. Ela pertence à classe química das fenotiazinas. Poucos anos após o início de sua utilização, uma nova classe foi introduzida, a das butirofenonas, tendo como protótipo o Haloperidol. Esses fármacos foram inicialmente batizados de “Tranqüilizantes Maiores” (em oposição aos benzodiazepínicos, os “Tranqüilizantes Menores”) ou “neurolépticos”, curiosamente não devido aos seus efeitos terapêuticos, mas sim devido aos seus efeitos colaterais de “natureza neurológica” e a indução de efeitos extrapiramidais motores, que serão discutidos adiante. Atualmente, eles são agrupados em duas categorias: “Antipsicóticos Típicos” (de 1ª. Geração) ou “Antipsicóticos Atípicos (2ª. Geração) como veremos adiante.

Antipsicóticos e dopamina



The effect is, it is suggested, due to a compensatory activation of monoaminergic neurons after blockade of monoaminergic receptors.

reduced by neuroleptic drugs. Carlsson and Lindqvist⁴ found that these drugs increase dopamine turnover and suggested this was secondary to blockade of the dopamine receptor

Crow, 1980

On the basis of this and further neuropharmacological research with haloperidol and chlorpromazine, Carlsson and Lindqvist, in 1963, founded their seminal hypothesis that the blockade of dopamine receptors was responsible for the clinical effects of antipsychotic drugs (48). Only 12 years later,

Lehmann & Bann, 1997



NATURE|Vol 447|24 May 2007

"I won the Nobel Prize 40 years after my discovery. Einstein won one some 20 years after his. So I guess my work was twice as complicated."
— Arvid Carlsson

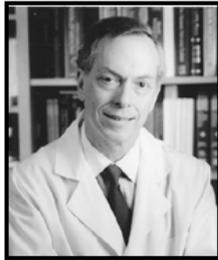
Os primeiros avanços para a compreensão do mecanismos de ação pelos quais os antipsicóticos produziam seus efeitos surgiram na década de 1960.

Arvid Carlsson (agraciado com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina no ano 2000) e Lindqvist observaram que a clorpromazina e o haloperidol aumentavam a produção de metabolitos de catecolaminas e sugeriram que esse fato decorreria do aumento da taxa de renovação destes neurotransmissores, por um mecanismo de retroalimentação compensatória ao bloqueio dos receptores de monoaminas ocasionado pela droga.

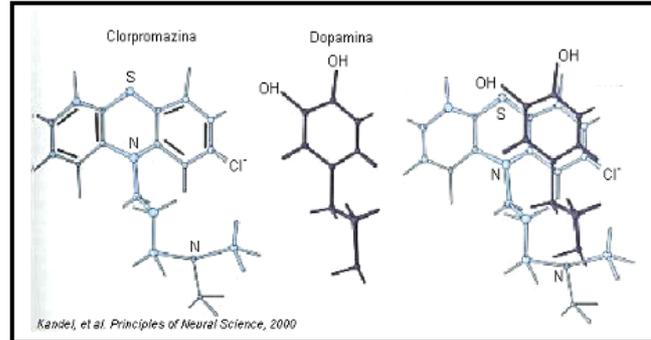
É interessante notar, portanto, que o antagonismo de dopamina não foi especificamente proposto nesse artigo. A interpretação, cautelosa, foi a de que o mecanismo seria o "antagonismo de receptores de monoaminas". Entretanto, estudos posteriores confirmaram o envolvimento do antagonismo de receptores dopaminérgicos nos efeitos dos antipsicóticos.

Antipsicóticos e dopamina

Correspondência Estereoquímica



Solomon Snyder



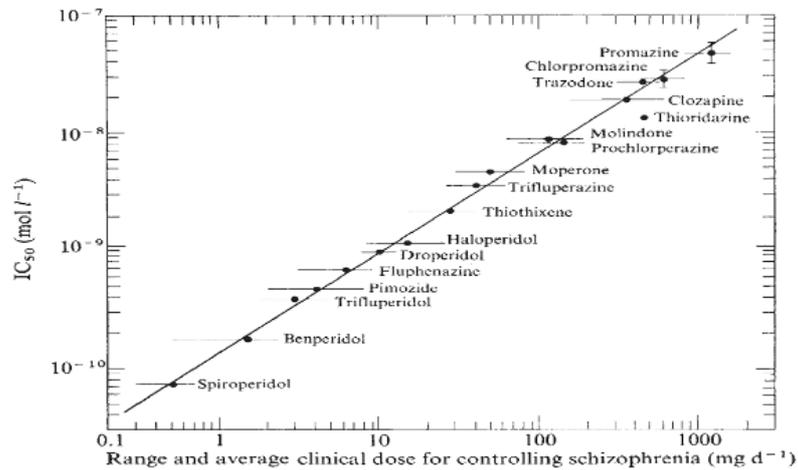
Snyder et al. PNAS, 1971

Adicionalmente, estudos de cristalografia conduzidos pelo grupo do americano Solomon Snyder mostraram que a estrutura tridimensional das fenotiazinas, incluindo a clorpromazina, é superponível à estrutura da dopamina, o que poderia então permitir o ajuste da molécula de clorpromazina ao receptor de dopamina. Sugerindo que a clorpromazina poderia se ligar ao sítio de ligação da dopamina no receptor dopaminérgico.

Esquizofrenia e dopamina

Mecanismo de ação dos antipsicóticos: antagonismo dos receptores D2

Correlação entre afinidade por D2-R e potência clínica

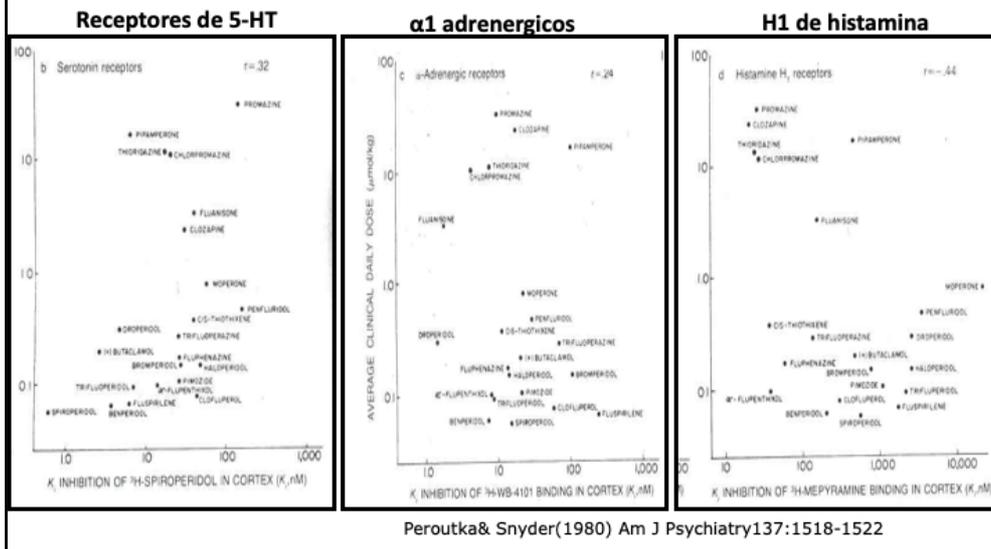


Seeman et al., Nature 261; 1976.

Em seguida, consolidou-se a proposta de que os antipsicóticos tinham por mecanismo de ação comum o antagonismo de receptores de dopamina. Principalmente, pela observação de que, aparentemente, todos os antipsicóticos utilizados na clínica tem como principal mecanismo de ação o antagonismo dos receptores dopaminérgicos do tipo D2. Sendo que esta observação pode ser vista neste gráfico clássico da Psicofarmacologia indicando uma relação direta entre a concentração necessária para reduzir a ligação do haloperidol triado a 50% (mostrado aqui pelo IC₅₀ – EIXO Y) em função da potência clínica do composto (indicado pela dose diária média utilizada no tratamento da esquizofrenia – EIXO X).

Esquizofrenia e dopamina

Antipsicóticos - ausência de correlação entre afinidade por receptores de serotonina; $\alpha 1$ adrenérgicos e H1 de histamina e potência clínica



Demonstrou-se também que, embora os antipsicóticos tenham afinidade por diversos outros receptores, como os receptores de histamina, alfa-adrenérgicos e serotoninérgicos, a potência clínica não se correlaciona com a afinidade por nenhum deles, reforçando a ideia que o antagonismo dos receptores D2 seria responsável pelo mecanismo de ação das drogas antipsicóticas.

Entretanto, como nos vamos ver a seguir, a ligação dos antipsicóticos a esses receptores (principalmente alfa-adrenérgico e de histamina) está relacionado a alguns efeitos indesejáveis induzidos por essas drogas.

Esquizofrenia e dopamina

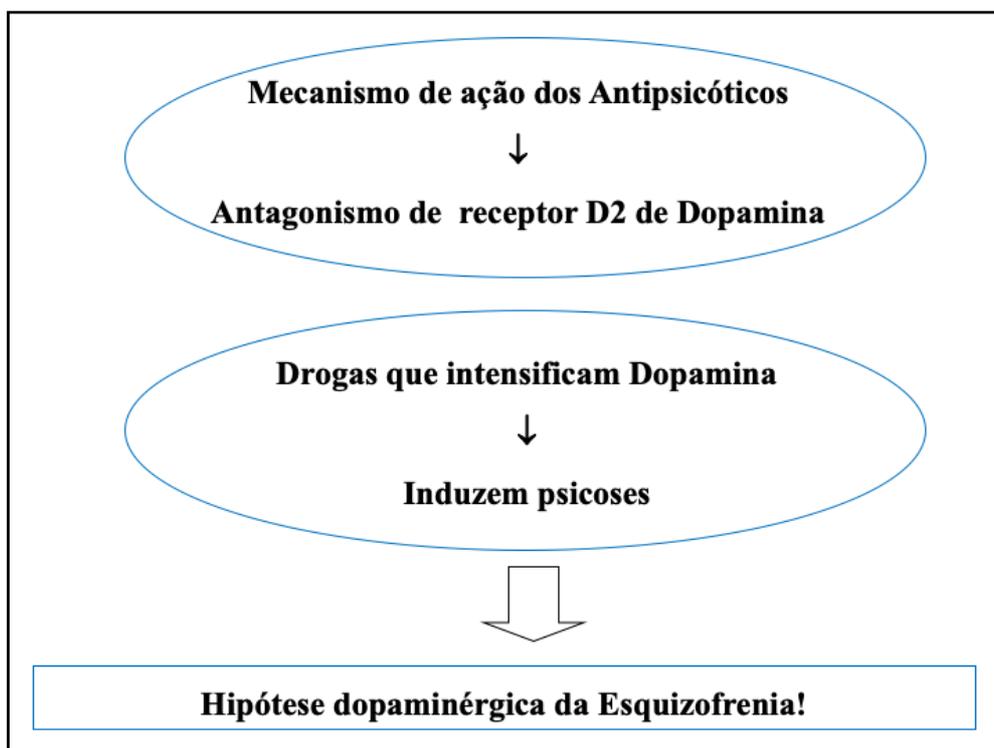
Drogas que intensificam Dopamina: indução de psicose

Table 2. Present state exam symptoms discriminating for schizophrenia in 15 subjects developing experimentally-induced amphetamine psychosis^a

	Bell (1973)					Angrist (1970)			Angrist (1972)			Griffith (1970a, b, 1972)			
	(%)	Subject					Subject			Subject			Various subjects		
		1	2	3	6	7	A	B	D	2	3	4			
Persecutory ideas	40	x					x	x		x	x		x		
Suspiciousness	67			x			x	x	x	x	x	x	x	x	x
Voices speak to patient	13	x					x								
Voices arguing	20		x		x?		x								
Auditory hallucinations	33	x				x	x	x				x			

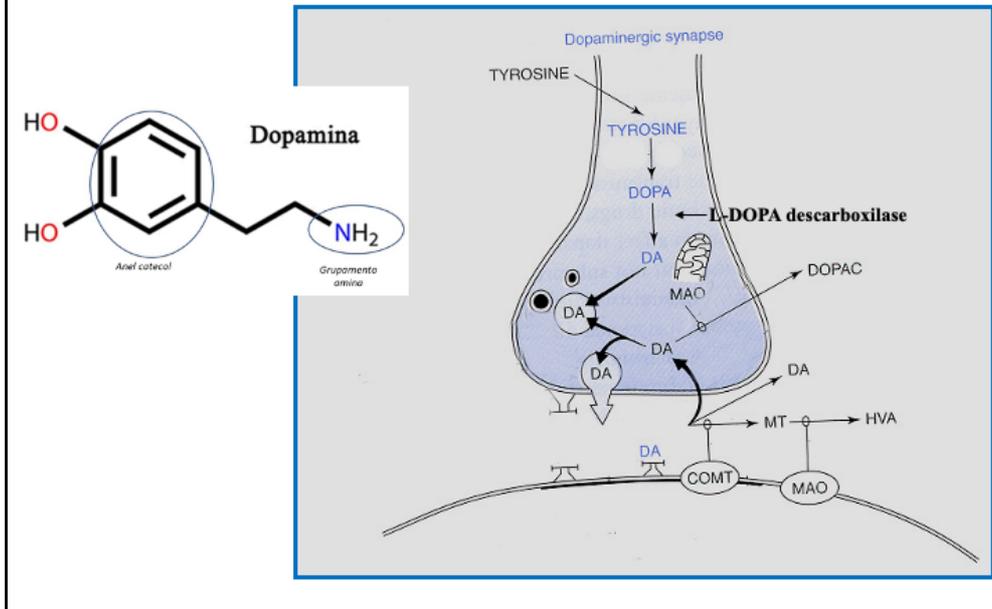
Janowsky and Rich, *Psychopharmacology* 65; 1979.

Outra observação base da hipótese dopaminérgica, são os efeitos psicotomiméticos (de indução de psicoses) induzido pela administração de drogas que potencializam a neurotransmissão dopaminérgica, como a anfetamina. Como nos podemos observar na tabela, a indução de ideias de perseguição, alucinações auditivas, entre outras, após a administração de anfetamina em voluntários sadios.



Assim, a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia tem sua origem nas características dos fármacos usados para tratar esse transtorno (todos os antipsicóticos usados clinicamente tem como principal mecanismo de ação o antagonismo dos receptores D2). Além disso, psicoestimulantes que aumentam os níveis extracelulares de dopamina podem induzir psicose em voluntários saudáveis e mesmo piorar os sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia.

Neurotransmissão dopaminérgica



A dopamina, assim como a noradrenalina e adrenalina, é uma catecolamina (estrutura básica consiste de um grupo catecol e um grupo amina).

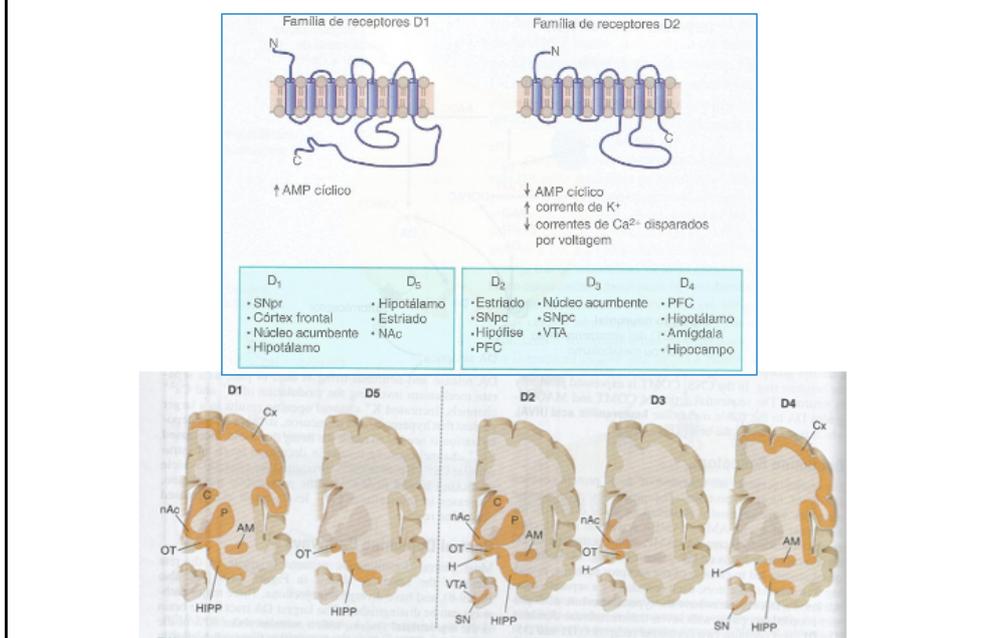
O aminoácido tirosina é o precursor na síntese das catecolaminas. O primeiro passo na síntese da dopamina é a conversão da tirosina em DOPA pela ação da enzima tirosina hidroxilase (sendo essa a etapa limitante na síntese, não só de dopamina, mas das outras catecolaminas neurotransmissores).

O passo seguinte é a síntese de dopamina a partir da L-DOPA pela ação da L-DOPA descarboxilase. Nos neurônios dopaminérgicos, o produto final da via de síntese de catecolaminas é a dopamina. Em neurônios noradrenérgicos, por exemplo, a dopamina é ainda convertida em noradrenalina pela ação da dopamina beta-hidroxilase.

A dopamina sintetizada no citoplasma dos neurônios é então armazenada em vesículas, pela ação do transportador vesicular de monoaminas. Com a chegada de um potencial de ação no terminal de um neurônio dopaminérgico, o aumento dos níveis intracelulares de cálcio irá desencadear o processo de fusão das vesículas sinápticas contendo dopamina irão com a membrana, liberando a dopamina na fenda sináptica. Na fenda sináptica, a dopamina pode interagir com receptores dopaminérgicos pós-sinápticos e também pré-sinápticos.

E ainda, diversos mecanismos existem para remover a dopamina da fenda sináptica, terminando sua ação. A maior parte da dopamina liberada é recaptada pelo transportador de dopamina presente na membrana pré-sináptica. A dopamina recaptada pode ser rearmazenada em vesículas sinápticas ou degradada pela ação da enzima monoamina oxidase. A dopamina que não é recaptada na fenda sináptica pode se difundir ou ser metabolizada pela ação da enzima catecol-O-metil-transferase (COMT).

Neurotransmissão dopaminérgica: receptores

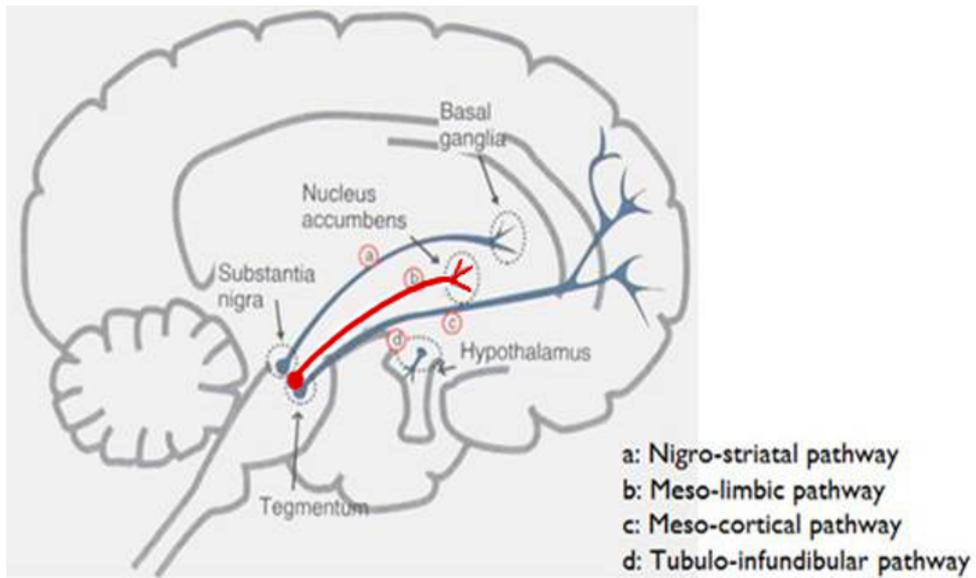


Os receptores dopaminérgicos são membros da família de receptores acoplados a proteína G. Eles foram inicialmente classificados com base no efeito da sua ativação sobre a formação de AMP cíclico – na qual a ativação da classe D1 leva ao aumento do AMPc, enquanto a ativação da classe D2 inibe a formação de AMPc. Estudos subsequentes levaram a clonagem das proteínas do receptor e revelaram 5 receptores. A classe D1 contém 2 receptores dopaminérgicos (D1 e D5), enquanto a classe D2 contém 3 receptores (D2, D3 e D4). Os 5 receptores dopaminérgicos apresentam distribuição distinta no cérebro.

A ação dos antipsicóticos deve-se, principalmente, mas não exclusivamente, ao antagonismo de receptores D2.

Hipótese dopaminérgica da Esquizofrenia

Vias Dopaminérgicas



Sobre as vias dopaminérgicas no cérebro, elas compreendem:

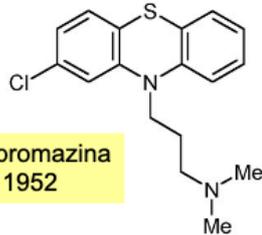
- 1) a via mesolímbica (na qual neurônios dopaminérgicos com corpo celular na área temental ventral projetam-se para o núcleo accumbens);
- 2) a via mesocortical (na qual neurônios dopaminérgicos com corpo celular na área temental ventral projetam-se para regiões corticais)
- 3) a via nigro-estriatal (na qual neurônios dopaminérgicos com corpo celular na substancia nigra projetam-se para o estriado) – importante no controle motor
- 4) a via túbero-infundibular, na qual a dopamina atua fisiologicamente para inibir a secreção de prolactina.

Acredita-se que na esquizofrenia ocorra um aumento da atividade da via mesolímbica, resultando nos sintomas positivos da doença. O bloqueio dos receptores D2 nessa via seria responsável pelo efeito terapêutico dos antipsicóticos sobre os sintomas positivos (psicóticos) da esquizofrenia)

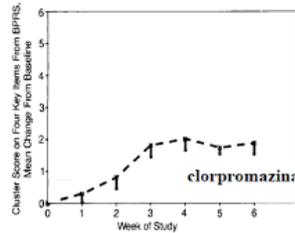
Outras vias dopaminérgicas no cérebro parecem funcionar normalmente na esquizofrenia. Entretanto, enquanto o antagonismo de receptores de dopamina pode ser responsável pelo efeito terapêutico dos antipsicóticos, esse mecanismo também resulta em importantes efeitos colaterais. A razão para tais efeitos pode ser prontamente deduzida observando-se a distribuição e a função das vias de dopamina no encéfalo, como será discutido a seguir.

Antipsicóticos

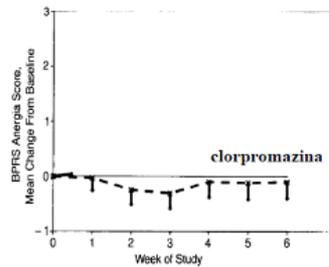
Clorpromazina
1952



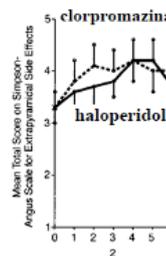
Sintomas positivos



Sintomas negativos



Efeitos extrapiramidais

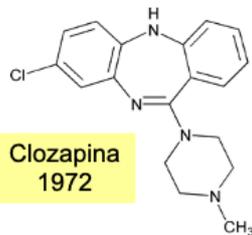


Kane et al., Arch Gen Psychiatry 45; 1988.

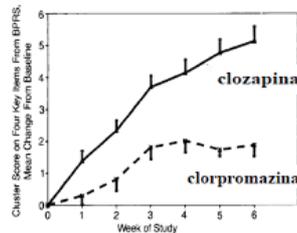
Sobre os efeitos dos antipsicóticos, de fato, foi observado que a clorpromazina melhora os sintomas positivos da esquizofrenia, um efeito que foi relacionado com o bloqueio dos receptores D2 na via mesolímbica. Mas, não melhora os sintomas negativos. Além disso, a clorpromazina e o haloperidol, um antipsicótico de primeira geração, induzem efeitos extrapiramidais ou tipo-parkinsonianos, devido ao bloqueio dos receptores D2 da via nigro-estriatal. E acreditava-se que a indução dos efeitos extrapiramidais era uma característica comum a todas as drogas antipsicóticas.

A indução de efeitos extrapiramidais é uma característica tão marcante dos antipsicóticos típicos (“neurolepticos”) que, inicialmente, acreditava-se que esse fosse um pré-requisito para a atividade terapêutica desses fármacos. De fato, um importante estudo clínico demonstrou, em 1978, que os neurolepticos, além de serem eficazes apenas sobre os sintomas positivos da esquizofrenia, induziam significativos efeitos extrapiramidais.

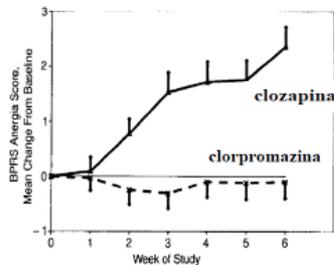
Antipsicóticos



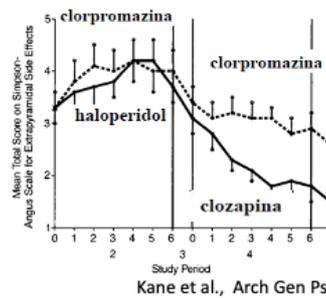
Sintomas positivos



Sintomas negativos



Efeitos extrapiramidais



Posteriormente, com a descoberta da clozapina, foi observado que a clozapina era capaz de melhorar os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. E, nesse estudo, quando os pacientes que estavam recebendo haloperidol, passaram a receber clozapina, houve uma redução na incidência de efeitos extrapiramidais, indicando uma baixa propensão da clozapina a induzir esse efeitos. Esses resultados deram origem a divisão dos antipsicóticos em duas classes distintas, dos típicos ou de primeira geração (que induzem efeitos extrapiramidais e dos atípicos (como a clozapina).

Assim os antipsicóticos atípicos (segunda geração) foram definidos pela sua habilidade de produzir uma supressão efetiva dos sintomas psicóticos em doses que não induzem significantes efeitos indesejáveis extrapiramidais.

Assim, observou-se que a Clozapina, ao contrário dos demais fármacos, atenuava os sintomas positivos sem ocasionar efeitos extrapiramidais. Além disso, apresentava eficácia contra os sintomas negativos da esquizofrenia. Um perfil absolutamente “atípico” para um antipsicótico. Assim a clozapina, passou a ser o protótipo na pesquisa de novos antipsicóticos. Assim, substâncias que, como a Clozapina, apresentam efeito terapêutico em doses que não induzem efeitos extrapiramidais, são atualmente classificados como “antipsicóticos atípicos” ou de segunda geração, em contraposição aos “antipsicóticos típicos” ou “neurolépticos” ou de primeira geração.

Efeitos indesejáveis

- Típicos:

Haloperidol e clorpromazina

↑ Efeitos extrapiramidais (EPS)

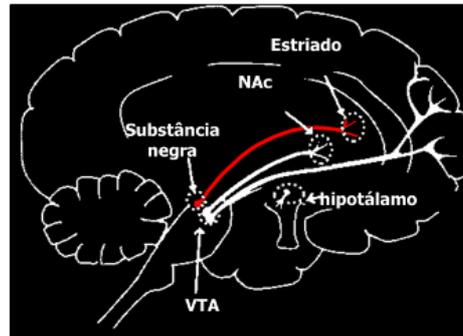
EPS → Bloqueio de D₂ no estriado

- Atípicos:

Clozapina

↓ Propensão de indução de EPS

Via dopaminérgica nigro-estriatal



Como já mencionado anteriormente, os fármacos antipsicóticos exercem seus efeitos terapêuticos principalmente pelo antagonismo dos receptores D₂.

Infelizmente, os fármacos antipsicóticos não distinguem entre receptores D₂ em outras vias cerebrais distintas e, receptores D₂ em outras vias também serão bloqueados. Deste modo, os fármacos antipsicóticos, principalmente os de primeira geração (típicos), produzem efeitos motores extrapiramidais (EPS) adversos (através do bloqueio dos receptores D₂ na via nigro-estriatal) e aumentam a liberação de prolactina (bloqueio dos receptores D₂ na via tuberoinfundibular).

Os efeitos “extrapiramidais”, que são alterações motoras como bradicinesia e acatisia, constituem a chamada “síndrome Parkinsoniana”.

Efeitos indesejáveis

- Típicos:

Haloperidol e clorpromazina

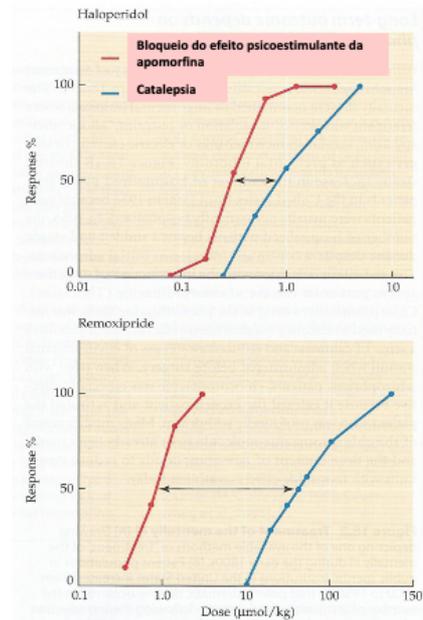
↑ Efeitos extrapiramidais (EPS)

EPS → Bloqueio de D₂ no estriado

- Atípicos:

Clozapina

↓ Propensão de indução de EPS



Em modelos animais, foi observado que, entre os antipsicóticos típicos (exemplo: haloperidol), as doses necessárias para a produção do efeito antipsicótico (atenuação do aumento da atividade locomotora induzido pela anfetamina) foram similares às doses que promoveram catalepsia (prejuízo motor que dificulta o início do movimento). Já para o antipsicótico atípico (exemplo: remoxipride, as doses que produzem efeitos antipsicóticos são bem menores do que aquelas necessárias para produzir efeito extrapiramidal. Esses dados indicam que os antipsicóticos típicos possuem alta propensão para indução de efeitos adversos motores em doses terapêuticas. Já os antipsicóticos atípicos apresentam baixa propensão para indução de efeitos adversos motores em doses terapêuticas.

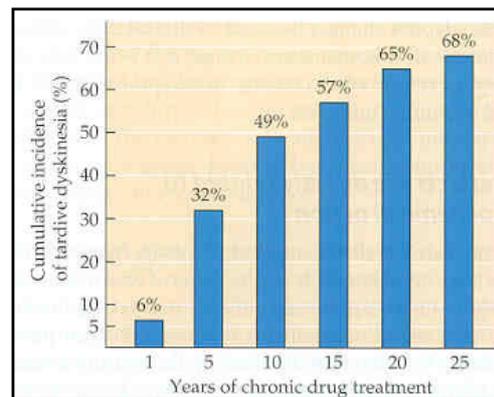
Efeitos indesejáveis



Após uso **crônico**
Pode piorar com a retirada

Uso de antipsicóticos e a discinesia tardia

Mov involuntários da face e da língua, mas também dos troncos e dos membros.
Incapacitante



Um segundo tipo de efeito motor associado com o uso de antipsicóticos (principalmente dos típicos) é a discinesia tardia. Entretanto a discinesia tardia só é observada após o tratamento crônico com essas drogas.

Após o tratamento prolongado, essas drogas podem induzir a discinesia tardia (apenas após tratamento prolongado, daí “tardia”), efeitos colaterais caracterizados por movimentos involuntários da face, como sucção com os lábios, movimentos laterais da mandíbula e movimentos anormais da língua. Pode também envolver movimentos coreiformes de braços, troncos e pernas.

A discinesia tardia pode aparecer após anos do uso, principalmente, de antipsicóticos típicos, dependendo da dose e duração do tratamento. A incidência geral é estimada entre 10 a 20% dos pacientes crônicos, mas pode ser maior que 50% em pacientes com mais de 60 anos. É um dos principais problemas da terapia antipsicótica. Frequentemente irreversível e pode piorar com a diminuição da dose ou interrupção do tratamento (sugerindo que seria causado por hipersensibilidade de receptores dopaminérgicos).

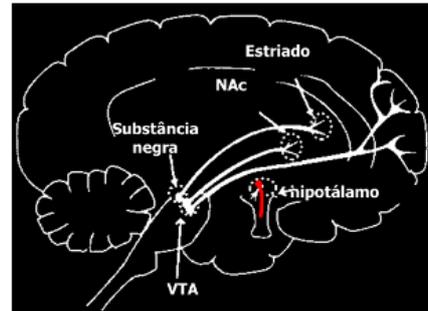
O exato mecanismo não é conhecido, mas acredita-se que envolva uma hipersensibilidade adaptativa dos receptores D2 no estriado, o que resultaria em atividade dopaminérgica excessiva!

Efeitos indesejáveis

• Hiperprolactinemia

Aumento das mamas, dor, lactação

Via dopaminérgica túbero-infundibular



Além dos efeitos extrapiramidais, os antipsicóticos podem provocar, hiperprolactinemia e galactorrêia, decorrentes do antagonismo da via dopaminérgica túbero-infundibular, que tonicamente inibe a secreção de prolactina.

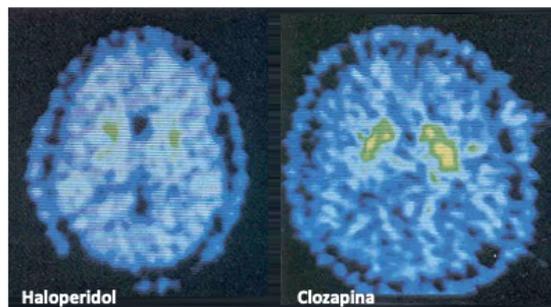
Aumento de prolactina – com conseqüente aumento e sensibilidade dos seios, diminuição do libido, amenorreia e galactorreia em mulheres e ginecomastia em homens.

Com exceção da risperidona e paliperidona, agentes antipsicóticos atípicos apresentam efeitos limitados ou quase ausentes sobre a secreção de prolactina.

Antipsicóticos típicos vs. atípicos



A ocupância de receptores D2 estriatais por antipsicóticos atípicos é menor: menor incidência de efeitos extra-piramidais ?



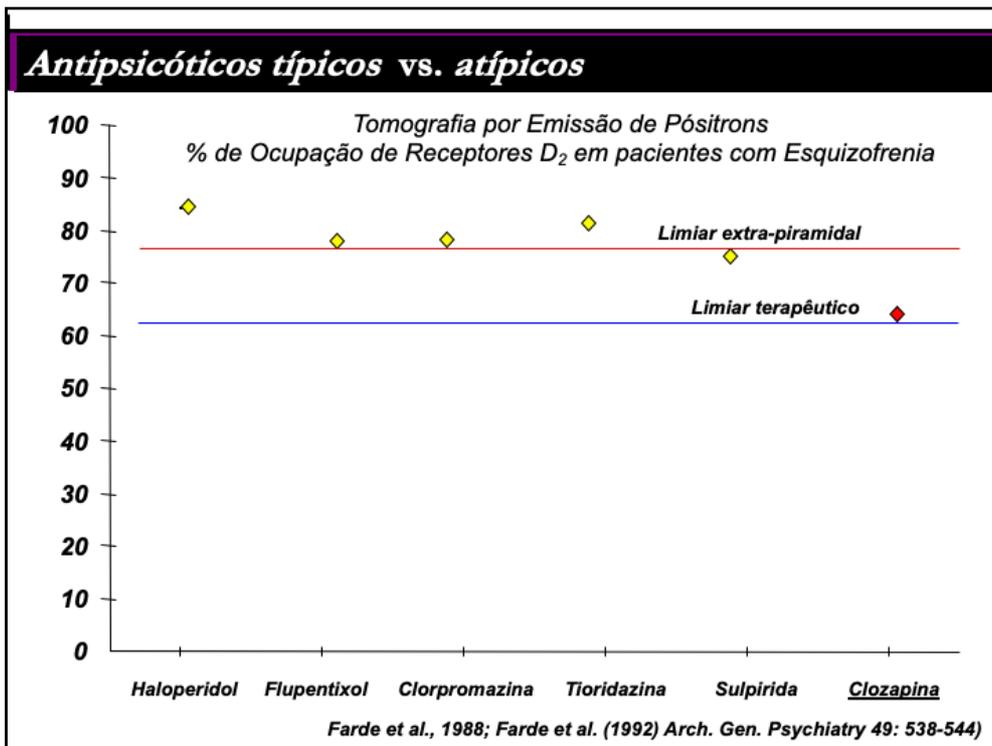
Farde et al, 1988

Existem várias hipóteses para explicar a diferenças entre os antipsicóticos típicos e atípicos.

A primeira delas tentou explicar essas diferenças levando em consideração como os antipsicóticos ocupam os receptores D2.

Para isso, é preciso mencionar os importantes estudos de neuroimagem com pacientes com esquizofrenia sob tratamento, realizados por Farde na década de 1980. Em tais estudos, foi deduzido o percentual de receptores D2 ocupados, no estriado, por doses terapêuticas de diversos antipsicóticos. Esse percentual era determinado pela competição do antipsicótico em estudo com o raclopride marcado (que possui alta afinidade pelos receptores D2 e, conseqüentemente, alta ocupação desses receptores no estriado. – figura superior “Normal”)

Doses terapêuticas de Clozapina, que não induziam efeitos extrapiramidais, resultavam em uma ocupação de cerca de 65% dos receptores (indicado pelo baixo deslocamento do raclopride pela clozapina – figura inferior direita – “clozapina”). Já as doses terapêuticas de antipsicóticos típicos, que induzem efeitos extrapiramidais, faziam com que mais de 80% dos receptores fossem ocupados (alto deslocamento do raclopride – figura inferior esquerda – “haloperidol”).



Então, foi observado que antipsicóticos com alta propensão para indução de efeitos adversos extrapiramidais (antipsicóticos típicos) tem grande ocupancia de receptores D₂ no estriado (75 a 80%). Por outro lado, essa ocupancia nunca passa de 65% com a clozapina, antipsicótico atípico, que não causa sintomas extrapiramidais.

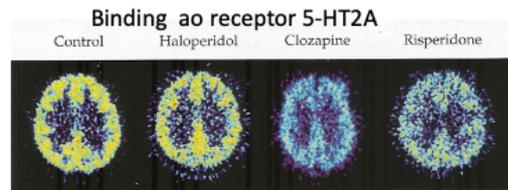
Portanto, aproximadamente, uma ocupação de receptores acima 65% parece ser necessária para o efeito terapêutico, enquanto acima de 80% resulta em efeitos extrapiramidais. Ou seja, a ocupação de receptores - e, portanto, a dose - necessária para o efeito terapêutico é, em geral, menor do que a necessária para induzir efeitos extrapiramidais. Isso mostra, mais uma vez, como era equivocada a antiga idéia de que a capacidade de induzir efeitos extrapiramidais seria um pré-requisito para a atividade antipsicótica. Pode-se concluir que o perfil ideal para um antipsicótico seria uma grande diferença entre a dose necessária para ocupar 65% (limiar para efeito terapêutico) e a necessária para ocupar 80% (limiar para efeitos extrapiramidais) dos receptores D₂ no estriado.

Antipsicóticos típicos vs. atípicos



Herbert Meltzer

Meltzer: O que diferencia os antipsicóticos é a afinidade 5-HT_{2A} >> D₂



Antipsicóticos 5-HT_{2A}/D₂

Risperidona
Quetiapina
Olanzapina
Ziprasidona

Valores médios de $-\log K_i$ para típicos e atípicos

Receptor	Típicos (n=13)	Atípicos (n=7)
$-\log K_i$ 5HT ₂	8,11±0,71	8,57±0,91
$-\log K_i$ D ₂	8,89±0,51	7,18±0,87*
Razão 5HT ₂ /D ₂	0,91±0,08	1,20±0,05*

Inconsistências:

- Amisuprida – Atípico com alta afinidade D₂
- Risperidona em doses que produzem grau de ocupação dos receptores D₂ semelhante ao haloperidol também produzem efeitos piramidais

Outras hipóteses tentam explicar essa “Farmacologia atípica” dos antipsicóticos atípicos. Por exemplo, Meltzer propôs que o que diferencia os antipsicóticos é a afinidade relativa entre os receptores de serotonina 5-HT_{2A} e os receptores de dopamina D₂.

Antipsicóticos atípicos como a clozapina e risperidona possuem maior afinidade pelos receptores 5-HT₂ que os antipsicóticos típicos como o haloperidol! Em contraste, como mostrado anteriormente, o haloperidol quase completamente bloqueia os receptores D₂ no estriado, enquanto as drogas atípicas induzem uma ocupação menor.

Assim, Meltzer procurou determinar a relação de afinidade dos antipsicóticos por esses receptores. Para tal, foram determinadas as constantes de equilíbrio de dissociação (K_i), um parâmetro farmacológico proporcional à IC₅₀.

Na tabela, os valores de K_i foram expressos na forma logarítmica negativa, chamada pK_i (ou seja, $pK_i = -\log K_i$), que é proporcional à afinidade pelo receptor (ou seja, maior o pK_i , maior a afinidade pelo receptor). Meltzer observou que os antipsicóticos atípicos apresentavam afinidades discretamente maiores pelos receptores 5HT₂ do que os antipsicóticos típicos. Porém, os atípicos apresentavam menor afinidade pelos receptores D₂ (menor pK_i). Assim, os antipsicóticos poderiam ser diferenciados em típicos ou atípicos pela razão entre os valores de pK_i para os receptores 5HT₂ e D₂: Um elevado pK_i (ou seja, afinidade) do antipsicótico pelos receptores 5HT₂, comparada ao D₂, seria o indício de um composto com propriedades de antipsicótico atípico. Meltzer acreditava que o antagonismo dos receptores 5HT₂ seria um fator de proteção contra os efeitos motores induzidos pelo antagonismo da dopamina. Assim, a afinidade pelos receptores D₂ seria necessária para o efeito antipsicótico, mas uma afinidade maior pelo receptor 5HT₂ conferiria a um antipsicótico o caráter de atípico.

Essa hipótese levou ao desenvolvimento da risperidona, um antipsicótico atípico. Entretanto ela apresenta algumas inconsistências. Por exemplo, doses de risperidona que produzem grau de ocupação dos receptores D₂ no estriado semelhante ao observado com o haloperidol também produzem efeitos piramidais. Além disso, amisuprida: tem perfil de antipsicótico atípico, atua como antagonista seletivo D₂, mas tem afinidade desprezível por receptores 5-HT_{2A}.

Antipsicóticos típicos vs. atípicos



Shitij Kapur

Kapur: perfil de ligação aos receptores D2 explicaria a “atipicalidade”

- Típicos - dissociação lenta
- Atípicos - dissociam-se mais rapidamente

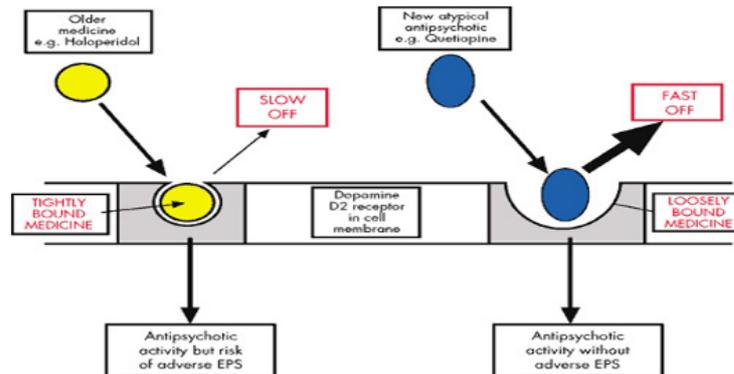


Image courtesy of: ABPI
Kapur e Seeman, Am J Psychiatry 158; 2001.

Uma hipótese alternativa, defendida principalmente por Shitij Kapur, postula que o perfil de ligação aos receptores D2 seria necessário e suficiente para explicar a “atipicalidade”. Esse autor observou, em ensaios *in vitro* com ligantes radioativos, que os antipsicóticos com perfil clínico de antipsicóticos atípicos dissociam-se mais rapidamente dos receptores D2, em comparação aos típicos. Segundo essa observação, pode-se supor que os primeiros seriam facilmente deslocados do receptor pela dopamina endógena, possibilitando as ações fisiológicas desse neurotransmissor no estriado. Já os típicos, por se dissociarem lentamente, não permitiriam a ligação da dopamina nesses receptores, ocasionando os efeitos extrapiramidais.

Antipsicóticos típicos vs. atípicos

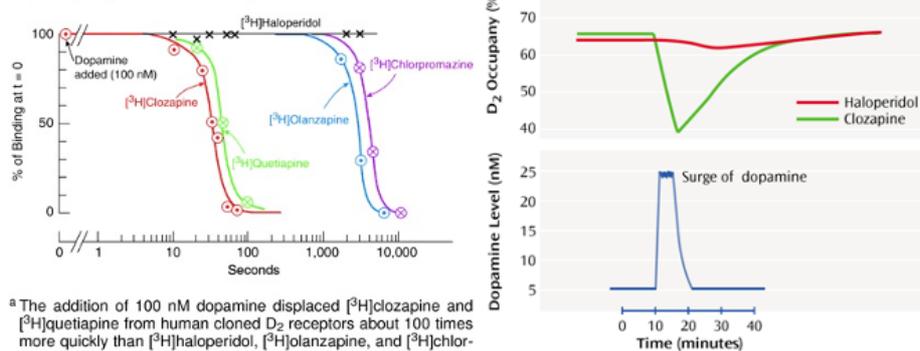


Shitij Kapur

Kapur: perfil de ligação aos receptores D2 explicaria a “atipicalidade”

- Típicos - dissociação lenta
- Atípicos - dissociam-se mais rapidamente

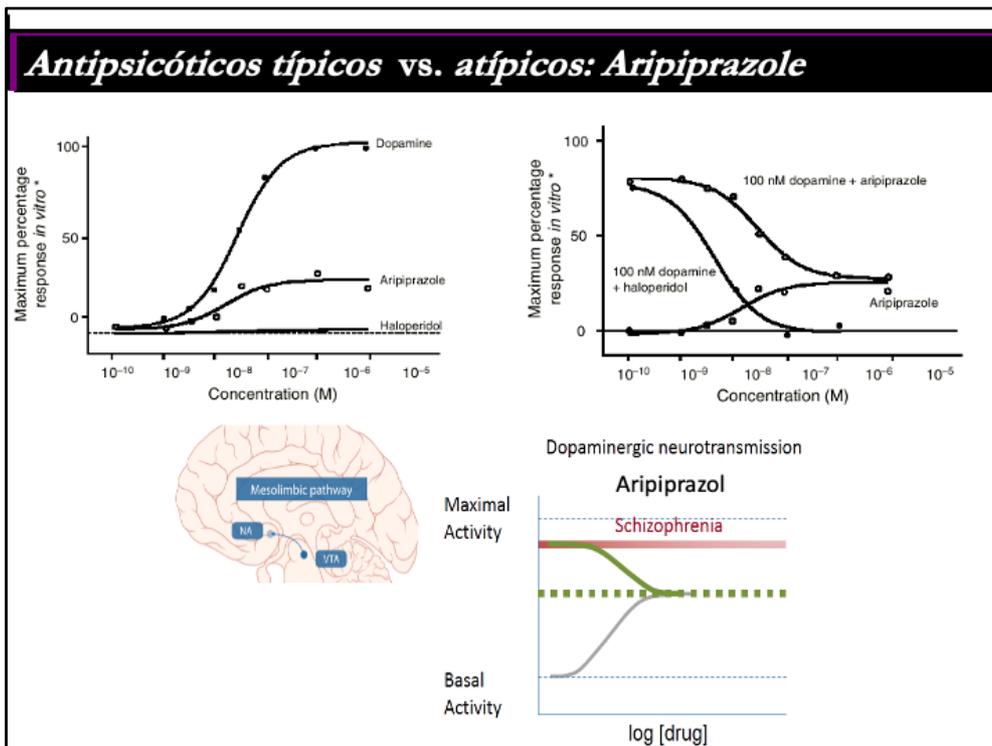
FIGURE 5. Rapid Displacement of [³H]Clozapine and [³H]Quetiapine by Dopamine at D₂ Receptors^a



Na busca de mecanismos farmacológicos que explicassem as diferenças entre antipsicóticos típicos e atípicos, Kapur determinou as constantes K_i de diversos antipsicóticos para os receptores D₂. Mas, além disso, foram também determinadas as respectivas constantes de associação ($K + 1$) e dissociação ($K - 1$). O valor de K_i (maior quanto menor for a afinidade) resulta da razão entre as constantes $K - 1$ e $K + 1$ ($K_i = K - 1 / K + 1$). Enquanto K_i é uma medida de concentração, as constantes $K - 1$ e $K + 1$ indicam, respectivamente, as velocidades nas quais uma substância se dissocia de, ou se associa a, 50% dos receptores. Conforme esperado, os antipsicóticos atípicos apresentaram maior K_i (menor afinidade) pelo receptor D₂. Porém, a novidade desses estudos foi que, além disso, os atípicos se distinguiram porque se dissociavam mais rapidamente do receptor (ou seja apresentam maior $K - 1$) do que os típicos.

Esse fato, de que os antipsicóticos atípicos se dissociam mais facilmente do receptor D₂, poderia explicar as observações prévias de que esses fármacos ocupam menos os receptores no estriado, induzindo menos efeitos extrapiramidais.

De acordo com essa hipótese, os atípicos seriam capazes de ocupar os receptores de dopamina no núcleo acúmbens (via meso-límbica), atenuando os sintomas positivos da esquizofrenia. Porém, eles não prejudicariam a função dopaminérgica no estriado (via nigro-estriatal), pois a dopamina liberada deslocaria o antipsicótico. Embora, na esquizofrenia, a liberação de dopamina (via meso-límbica) possa estar aumentada no acúmbens, a liberação desse neurotransmissor pela via nigro-estriatal já é fisiologicamente elevada, comparada à via meso-límbica. Como resultado final, a dopamina seria antagonizada no núcleo acúmbens, mas exerceria seus efeitos fisiológicos normalmente no estriado dorsal.



Finalmente, uma nova abordagem tem sido a de desenvolver fármacos que atuam não como antagonistas D2, mas como agonistas parciais. Tais fármacos atenuariam o excesso de ativação de receptores D2 na via mesolímbica, pois competiriam com a dopamina pelos receptores e, ao se ligarem reduziriam a sua ativação por possuírem menor atividade intrínseca do que a própria dopamina. Desta forma atenuariam os sintomas positivos da esquizofrenia. Por outro lado, ao substituir a dopamina nos receptores D2 do estriado dorsal, eles próprios, tendo discreta atividade intrínseca, não aboliriam a função desses receptores, evitando efeitos extrapiramidais que se observam com os antagonistas. Em outras palavras, os agonistas parciais atuariam como “estabilizadores da neurotransmissão dopaminérgica”.

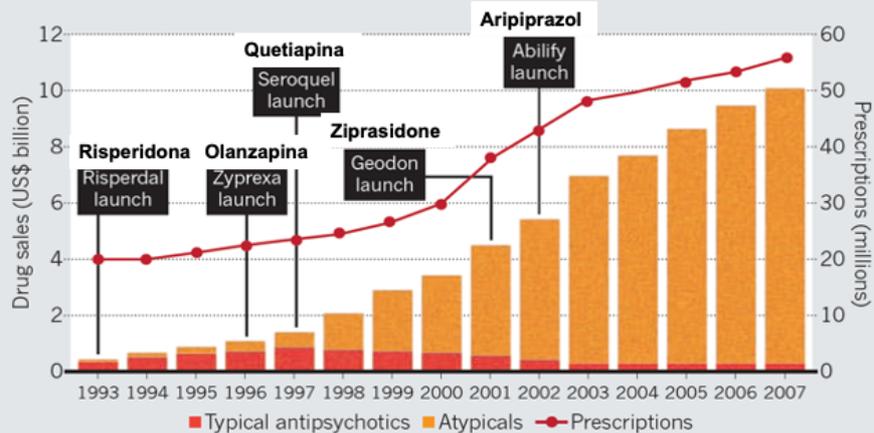
No gráfico superior a esquerda mostra que a dopamina produz 100% da estimulação disponível dos receptores D2 medido pelo acúmulo de AMPc. Na ausência de dopamina, o aripiprazole, um agonista parcial de receptores D2, produz um nível máximo de atividade dos receptores D2 de aproximadamente 25% o da dopamina. O potente antagonismo dos receptor pelo haloperidol é capaz de reduzir o efeito da dopamina a zero, mas quando a dopamina é incubada com concentrações crescentes de aripiprazole (gráfico superior a direita), a inibição máxima da atividade dos receptores D2 não excede 25% da resposta, ou seja, o nível do agonismo fornecido pelo aripiprazole.

Acredita-se que a capacidade do aripiprazole de estimular os receptores D2 na via nigroestriatal seja responsável pela ausência dos efeitos extrapiramidais e a capacidade de diminuir a atividade dopaminérgica da via mesolímbica que esta aumentada na esquizofrenia é a base para os efeitos clínicos do aripiprazole.

Antipsicóticos

SCHIZOPHRENIA DRUG SALES

The worldwide market for schizophrenia drugs has grown tenfold since the introduction of atypical antipsychotics such as Risperdal. Annual prescriptions have also risen dramatically.



Abbott, Nature 468, 2010.

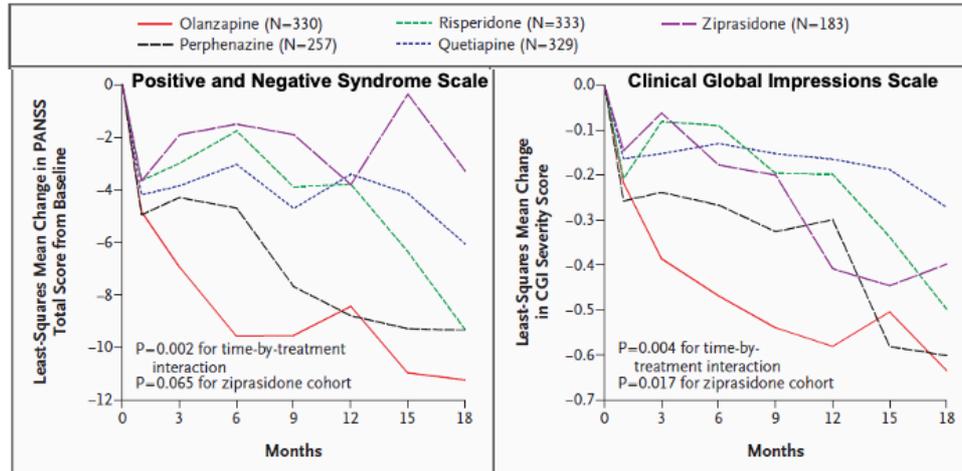
Então, a partir da clozapina, vários antipsicóticos atípicos foram lançados no mercado (como a risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazole), o que foi seguido pelo aumento do número de prescrições dessas drogas e, conseqüentemente, no faturamento da indústria farmacêutica com a venda dessas drogas.

Em 2007, as vendas de antipsicóticos excederam os 10 bilhões de dólares/ano!

Antipsicóticos típicos vs. atípicos

Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)

- 1493 pacientes; 57 centros de pesquisa
- Investimento: US\$ 43 milhões



Lieberman et al., N Engl J Med 353; 2005.

Entretanto, em um estudo clínico multicêntrico com aproximadamente 1500 pacientes, no qual foi investigado a eficácia de antipsicóticos atípicos como a olanzapina, risperidona, ziprasidona e do antipsicótico típico perfenazina, foi observado uma eficácia similar entre o típico e os atípicos no alívio dos sintomas da esquizofrenia, com uma moderada melhor eficácia para a olanzapina nos 6 meses iniciais do estudo.

Vale ressaltar que a clozapina é o antipsicótico com a melhor eficácia terapêutica. Entretanto, seu uso é restrito em pacientes que não respondem aos demais antipsicóticos disponíveis devido (esquizofrenia refratária) a propensão de indução de efeitos colaterais graves (como a agranulocitose).

Antipsicóticos típicos vs. atípicos

Table 2. Outcome Measures of Effectiveness in the Intention-to-Treat Population.^a

Outcome	Olanzapine (N=330)	Quetiapine (N=329)	Risperidone (N=333)	Perphenazine (N=257) [†]	P Value [‡]	Ziprasidone (N=183) [§]
Discontinuation of treatment for any cause						
Discontinuation — no. of patients (%)	210 (64)	269 (82)	245 (74)	192 (75)		145 (79)
Discontinuation of treatment for lack of efficacy						
Discontinuation — no. of patients (%)	48 (15)	92 (28)	91 (27)	65 (25)		44 (24)
Discontinuation of treatment owing to intolerability — no. %						
Discontinuation	62 (18)	49 (15)	34 (10)	40 (15)	28 (15)	0.04
Weight gain or metabolic effects	31 (9)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	6 (3)	<0.001
Extrapyramidal effects	8 (2)	10 (3)	11 (3)	22 (8)	7 (4)	0.002
Sedation	7 (2)	9 (3)	3 (1)	7 (3)	0	0.10
Other effects	16 (5)	18 (5)	14 (4)	8 (3)	15 (8)	0.16
Weight change from baseline to last observation[¶]						
Weight gain >7% — no./total no. (%)	92/307 (30)	49/305 (16)	42/300 (14)	29/243 (12)	12/161 (7)	<0.001
Weight change — lb						
Mean ±SE	9.4±0.9	1.1±0.9	0.8±0.9	-2.0±1.1	-1.6±1.1	<0.001
Median	7	1	0	-1	-2	
Range	-14 to 42	-25 to 25	-24 to 24	-29 to 22	-24 to 18	
Weight change — lb/mo of treatment						
Mean ±SE	2.0±0.3	0.5±0.2	0.4±0.3	-0.2±0.2	-0.3±0.3	<0.001
Median	0.8	0.1	0.0	-0.1	-0.3	
Range	-1.4 to 9.5	-4.4 to 6.3	-4.6 to 5.7	-4.9 to 4.0	-5.3 to 5.9	
Change from baseline in laboratory values						
Blood glucose — mg/dl						
Mean ±SE	15.0±2.8	6.8±2.5	6.7±2.0	5.2±2.0	2.3±3.9	
Median	7.0	4.3	5.5	1.5	2.5	
Exposure-adjusted mean ±SE	13.7±2.5	7.5±2.5	6.6±2.5	5.4±2.8	2.9±3.4	0.59
Glycosylated hemoglobin — %						
Mean ±SE	0.41±0.09	0.05±0.05	0.08±0.04	0.10±0.06	-0.10±0.14	
Median	0.20	0.10	0.05	0.05	0.10	
Exposure-adjusted mean ±SE	0.40±0.07	0.04±0.08	0.07±0.08	0.09±0.09	0.11±0.09	0.01
Cholesterol — mg/dl						
Mean ±SE	9.7±2.1	5.3±2.1	-2.1±1.9	0.5±2.3	-9.2±5.2	
Median	8.5	3.5	-3.0	0.5	-1.0	
Exposure-adjusted mean ±SE	9.4±2.4	6.6±2.4	-1.3±2.4	1.5±2.7	-8.2±3.2	<0.001
Triglycerides — mg/dl						
Mean ±SE	42.9±8.4	19.2±10.6	-2.6±6.3	8.3±11.5	-18.1±9.4	
Median	33.5	17.5	3.0	2.0	-7.0	
Exposure-adjusted mean ±SE	40.5±8.9	21.2±9.2	-2.4±9.1	9.2±10.1	-16.5±12.2	<0.001

Lieberman et al., N Engl J Med 353; 2005.

Alem disso, foi observado uma alta taxa de descontinuidade do tratamento (74%) com destaque para o abandono relacionado a alegação de falta de eficácia e baixa tolerabilidade.

Antipsicóticos típicos vs. atípicos

Table 2. Outcome Measures of Effectiveness in the Intention-to-Treat Population.^a

Outcome	Olanzapine (N=330)	Quetiapine (N=329)	Risperidone (N=333)	Perphenazine (N=257) [†]	P Value [‡]	Ziprasidone (N=183) [§]
Discontinuation of treatment for any cause						
Discontinuation — no. of patients (%)	210 (64)	269 (82)	245 (74)	192 (75)		145 (79)
Discontinuation of treatment for lack of efficacy						
Discontinuation — no. of patients (%)	48 (15)	92 (28)	91 (27)	65 (25)		44 (24)
Discontinuation of treatment owing to intolerability — no. %						
Discontinuation	62 (18)	49 (15)	34 (10)	40 (15)	28 (15)	0.04
Weight gain or metabolic effects	31 (9)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	6 (3)	<0.001
Extrapyramidal effects	8 (2)	10 (3)	11 (3)	22 (8)	7 (4)	0.002
Sedation	7 (2)	9 (3)	3 (1)	7 (3)	0	0.10
Other effects	16 (5)	18 (5)	14 (4)	8 (3)	15 (8)	0.16
Weight change from baseline to last observation[¶]						
Weight gain >7% — no./total no. (%)	92/307 (30)	49/305 (16)	42/300 (14)	29/243 (12)	12/161 (7)	<0.001
Weight change — lb						
Mean ±SE	9.4±0.9	1.1±0.9	0.8±0.9	-2.0±1.1	-1.6±1.1	<0.001
Median	7	1	0	-1	-2	
Range	-14 to 42	-25 to 25	-24 to 24	-29 to 22	-24 to 18	
Weight change — lb/mo of treatment						
Mean ±SE	2.0±0.3	0.5±0.2	0.4±0.3	-0.2±0.2	-0.3±0.3	<0.001
Median	0.8	0.1	0.0	-0.1	-0.3	
Range	-1.4 to 9.5	-4.4 to 6.3	-4.6 to 5.7	-4.9 to 4.0	-5.3 to 5.9	
Change from baseline in laboratory values						
Blood glucose — mg/dl						
Mean ±SE	15.0±2.8	6.8±2.5	6.7±2.0	5.2±2.0	2.3±3.9	
Median	7.0	4.3	5.5	1.5	2.5	
Exposure-adjusted mean ±SE	13.7±2.5	7.5±2.5	6.6±2.5	5.4±2.8	2.9±3.4	0.59
Glycosylated hemoglobin — %						
Mean ±SE	0.41±0.09	0.05±0.05	0.08±0.04	0.10±0.06	-0.10±0.14	
Median	0.20	0.10	0.05	0.05	0.10	
Exposure-adjusted mean ±SE	0.40±0.07	0.04±0.08	0.07±0.08	0.09±0.09	0.11±0.09	0.01
Cholesterol — mg/dl						
Mean ±SE	9.7±2.1	5.3±2.1	-2.1±1.9	0.5±2.3	-9.2±5.2	
Median	8.5	3.5	-3.0	0.5	-1.0	
Exposure-adjusted mean ±SE	9.4±2.4	6.6±2.4	-1.3±2.4	1.5±2.7	-8.2±3.2	<0.001
Triglycerides — mg/dl						
Mean ±SE	42.9±8.4	19.2±10.6	-2.6±6.3	8.3±11.5	-18.1±9.4	
Median	33.5	17.5	3.0	2.0	-7.0	
Exposure-adjusted mean ±SE	40.5±8.9	21.2±9.2	-2.4±9.1	9.2±10.1	-16.5±12.2	<0.001

Lieberman et al., N Engl J Med 353; 2005.

Como esperado, o grupo com maior abandono relacionado aos sintomas extrapiramidais foi dos pacientes que receberam o antipsicótico típico perfenazina.

Antipsicóticos típicos vs. atípicos

Table 2. Outcome Measures of Effectiveness in the Intention-to-Treat Population.^a

Outcome	Olanzapine (N=330)	Quetiapine (N=329)	Risperidone (N=333)	Perphenazine (N=257) [†]	P Value [‡]	Ziprasidone (N=183) [§]
Discontinuation of treatment for any cause						
Discontinuation — no. of patients (%)	210 (64)	269 (82)	245 (74)	192 (75)		145 (79)
Discontinuation of treatment for lack of efficacy						
Discontinuation — no. of patients (%)	48 (15)	92 (28)	91 (27)	65 (25)		44 (24)
Discontinuation of treatment owing to intolerability — no. %						
Discontinuation	62 (18)	49 (15)	34 (10)	40 (15)	28 (15)	0.04
Weight gain or metabolic effects	31 (9)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	6 (3)	<0.001
Extrapyramidal effects	8 (2)	10 (3)	11 (3)	22 (8)	7 (4)	0.002
Sedation	7 (2)	9 (3)	3 (1)	7 (3)	0	0.10
Other effects	16 (5)	18 (5)	14 (4)	8 (3)	15 (8)	0.16
Weight change from baseline to last observation¶						
Weight gain >7% — no./total no. (%)	92/307 (30)	49/305 (16)	42/300 (14)	29/243 (12)	12/161 (7)	<0.001
Weight change — lb						
Mean ±SE	9.4±0.9	1.1±0.9	0.8±0.9	-2.0±1.1	-1.6±1.1	<0.001
Median	7	1	0	-1	-2	
Range	-14 to 42	-25 to 25	-24 to 24	-29 to 22	-24 to 18	
Weight change — lb/mo of treatment						
Mean ±SE	2.0±0.3	0.5±0.2	0.4±0.3	-0.2±0.2	-0.3±0.3	<0.001
Median	0.8	0.1	0.0	-0.1	-0.3	
Range	-1.4 to 9.5	-4.4 to 6.3	-4.6 to 5.7	-4.9 to 4.0	-5.3 to 5.9	
Change from baseline in laboratory values 						
Blood glucose — mg/dl						
Mean ±SE	15.0±2.8	6.8±2.5	6.7±2.0	5.2±2.0	2.3±3.9	
Median	7.0	4.3	5.5	1.5	2.5	
Exposure-adjusted mean ±SE	13.7±2.5	7.5±2.5	6.6±2.5	5.4±2.8	2.9±3.4	0.59
Glycosylated hemoglobin — %						
Mean ±SE	0.41±0.09	0.05±0.05	0.08±0.04	0.10±0.06	-0.10±0.14	
Median	0.20	0.10	0.05	0.05	0.10	
Exposure-adjusted mean ±SE	0.40±0.07	0.04±0.08	0.07±0.08	0.09±0.09	0.11±0.09	0.01
Cholesterol — mg/dl						
Mean ±SE	9.7±2.1	5.3±2.1	-2.1±1.9	0.5±2.3	-9.2±5.2	
Median	8.5	3.5	-3.0	0.5	-1.0	
Exposure-adjusted mean ±SE	9.4±2.4	6.6±2.4	-1.3±2.4	1.5±2.7	-8.2±3.2	<0.001
Triglycerides — mg/dl						
Mean ±SE	42.9±8.4	19.2±10.6	-2.6±6.3	8.3±11.5	-18.1±9.4	
Median	33.5	17.5	3.0	2.0	-7.0	
Exposure-adjusted mean ±SE	40.5±8.9	21.2±9.2	-2.4±9.1	9.2±10.1	-16.5±12.2	<0.001

Lieberman et al., N Engl J Med 353; 2005.

Enquanto, a olanzapina induziu varias alterações metabólicas como ganho de peso (30%), aumento nas concentrações séricas de glicose, colesterol e triglicérides.

Efeitos indesejáveis: não-dopaminérgicos

Table 2: Receptor potencies (K_i values, nM) of selected antipsychotic agents*†

Agents	Dopamine D _{2L}	Serotonin 5-HT _{2A}	ACh muscarinic	Adrenergic α ₁	Adrenergic α ₂	Histaminic H ₁
Perphenazine	1.4	5.6	1500	10	510	–
Risperidone	3.3	0.2	> 10 000	2	55.6	58.8
Aripiprazole	3.4	3.4	> 10 000	57	–	61
Haloperidol	4	36	> 20 000	6.2	3800	1890
Ziprasidone	4.8	0.4	≥ 10 000	10.5	–	46.8
Olanzapine	11	4	1.9	19	230	7.1
Chlorpromazine	19	1.4	60	0.6	750	9.1
Loxapine	71.4	1.7	62.5	27.8	2400	5
Quetiapine	160	294	120	62.5	2500	11
Clozapine	180	1.6	7.5	9	160	2.8

Note: ACh = acetylcholine. Data are in descending order of potency at dopamine D_{2L} (predominant long form, based on gene splice variants) receptors.
 *Data are in K_i values (nM) determined by radioligands for binding to the indicated receptors.

Atropina 2.4 nM Prazosin 0.092 nM d-clorfeniramina 15 nM

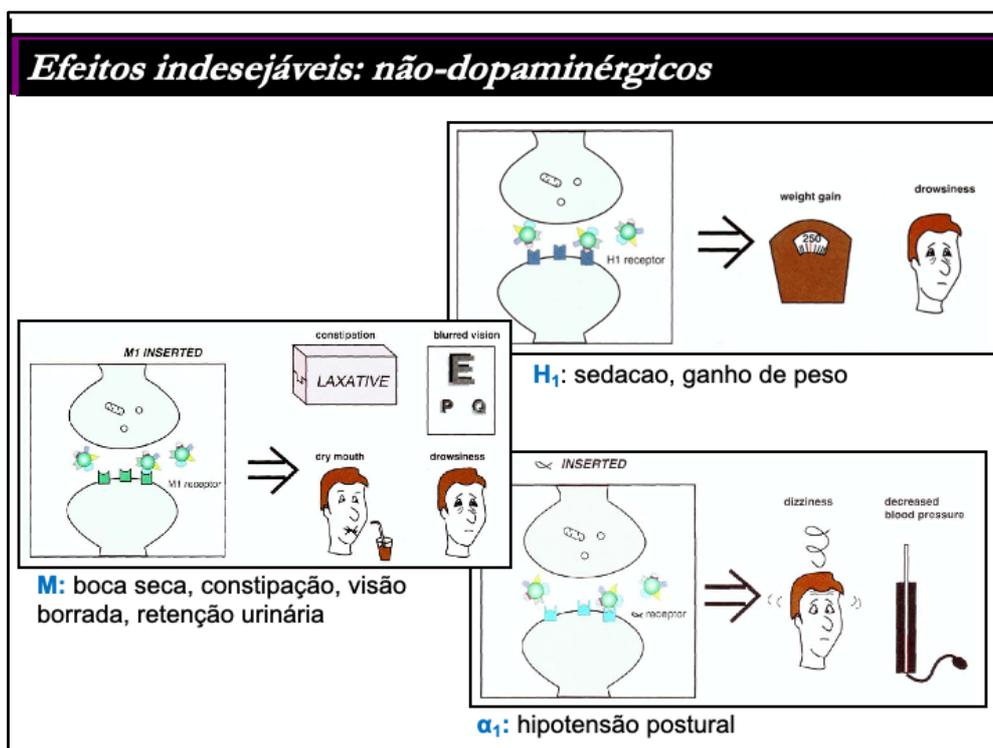
• Clozapina - Agranulocitose* ~ 1%

Gardner et al., CMAJ 172; 2005.

Finalmente, há os efeitos colaterais decorrentes da ligação a outros receptores, uma vez que vários antipsicóticos são antagonistas de receptores de histamina, alfa-adrenérgicos e muscarínicos.

O maior problema da clozapina é o aparecimento eventual de agranulocitose, que caracteriza-se pela redução acentuada no número de neutrófilos tornando o paciente suscetível a infecções graves. Requer monitorização (exige monitoramento hematológico de rotina contínuo). Dada a gravidade e potencial letalidade da agranulocitose, o uso da clozapina é restrito, na prática clínica, a casos refratários aos tratamentos convencionais.

A incidência global de agranulocitose é inferior a 1%, com maior risco durante a fase inicial de 6 primeiros meses de tratamento. Paciente que apresenta agranulocitose relacionada a clozapina, não pode ser re-exposto.



Os antipsicóticos podem induzir uma variedade de efeitos indesejáveis, alguns dos quais estão relacionados a ações farmacológicas secundárias ao antagonismo dos receptores D2.

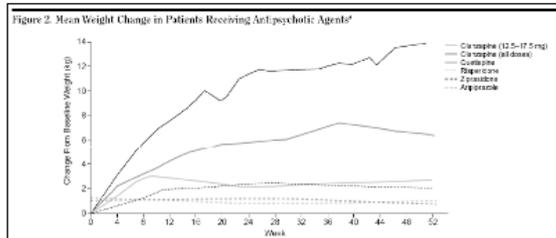
H1: O bloqueio dos receptores H1 de histamina correlaciona-se com a capacidade de sedação.

M: O antagonismo muscarínico pode levar a sintomas de boca seca, visão turva, constipação e retenção urinária (importante em homens com hiperplasia da próstata) e piora certos tipos de glaucoma.

Como aspecto positivo, cabe mencionar que o antagonismo de receptores muscarínicos, presentes no estriado dorsal, pode resultar em um efeito “anti-Parkinsoniano”, conferindo proteção contra os efeitos extrapiramidais.

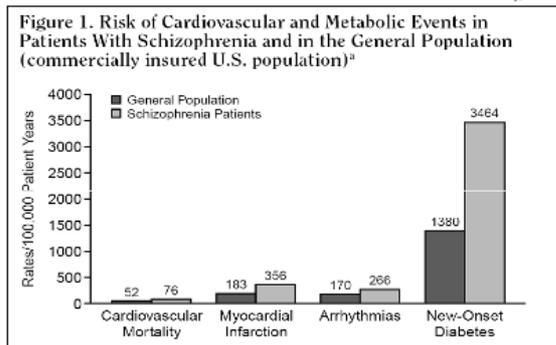
Alfa1: o bloqueio dos receptores alfa adrenérgicos interfere em mecanismos reflexos que tendem a manter a pressão arterial inalterada, quando passamos da posição deitada ou sentada para a em pé. Com isso, pode aparecer hipotensão postural. Particularmente problemático para idosos que tem o tônus vasomotor precário.

Efeitos indesejáveis: não-dopaminérgicos



Aumento de peso corporal

Casey, Am J Med 118; 2005.



Alterações metabólicas (diabetes); eventos cardiovasculares

Baff et al, Schizophr Bull; 2008.

Vários antipsicóticos tem sido relacionados a ganho de peso, desenvolvimento de diabetes, problemas metabólicos e aumento de risco de eventos cardiovasculares. Tais eventos são particularmente importantes para alguns antipsicóticos com a clozapina e olanzapina. Os mecanismos primários envolvidos incluiriam o bloqueio de receptores H1 e 5-HT_{2C} em centros hipotalâmicos relacionados ao controle de apetite e metabolismo energético e o bloqueio de receptores M3 que inibiria a liberação de insulina.

O ganho de peso é um problema significativo durante o uso prolongado de fármacos antipsicóticos (olanzapina) e representa uma barreira importante para a adesão ao tratamento, bem como um grande ameaça para saúde física e emocional do paciente.

Os efeitos metabólicos adversos tornaram-se a área de maior preocupação com o tratamento antipsicótico de longo prazo, em paralelo com a preocupação global de alta prevalência de condições pré-diabéticas e diabetes melitus tipo 2 e mortalidade por doença cardiovascular duas vezes maior em pacientes com esquizofrenia.

Antipsicóticos típicos vs. atípicos

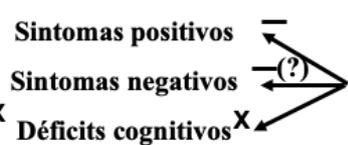
De forma geral...

Antipsicóticos Típicos

Haloperidol
Clorpromazina
Flupentixol
Perfenazina

Antipsicóticos Atípicos

Clozapina
Olanzapina
Quetiapina
Risperidona



Clozapina: agranulocitose

Demais: alterações metabólicas

Concluindo, antipsicóticos não curam a esquizofrenia!! Eles suprimem ou atenuam manifestações psicóticas agudas, bem como reduzem a frequência de recidivas na esquizofrenia. Reduzem hospitalização e viabilizam outras formas de tratamentos (psicossociais); improváveis de serem aplicados com o paciente esta confuso ou agitado. Além disso, produzem efeitos colaterais

Então, de uma forma geral, os antipsicóticos típicos melhoram os sintomas positivos, mas não os sintomas negativos e os déficits cognitivos e ainda induzem efeitos extrapiramidais.

Já os antipsicóticos atípicos, melhoram os sintomas positivos, evidências indicam que apenas a clozapina melhoraria os sintomas negativos, sendo que a atenuação desses sintomas pelos antipsicóticos e ainda controverso na literatura, e não melhoram os déficits cognitivos. Além disso, a clozapina pode causar agranulocitose, sendo seu uso indicado apenas em pacientes não responsivos a outros antipsicóticos e com monitoramento sanguíneo. E os demais induzem alterações metabólicas.

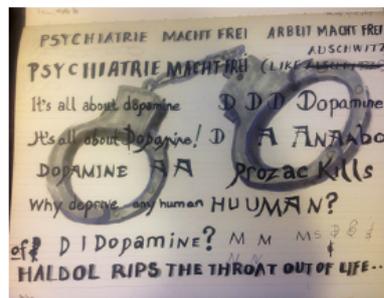
Alguns antipsicóticos atípicos são também eficazes em transtornos afetivos (quetiapina – depressão bipolar)

Necessidade de novas drogas

- Melhor tolerabilidade

- Melhorar a resposta ao tratamento

- Sintomas negativos
- Déficits cognitivos



Assim, como o tratamento atual mostra eficácia limitada para os sintomas negativos e cognitivos e devido a baixa tolerabilidade dessas drogas existe a necessidade de novos compostos, com melhor eficácia, particularmente para tratar os sintomas negativos e cognitivos e com melhor tolerabilidade.

Embora úteis para aliviar os sintomas positivos, os antipsicóticos são pouco eficazes no alívio dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia.

Novas abordagens necessitarão de uma melhor compreensão das causas e da patologia subjacente da doença, que ainda são mal compreendidas.

comunicação breve _____

Randomized controlled trial of occupational therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia

Estudo aleatorizado e controlado empregando a terapia ocupacional em pacientes com esquizofrenia refratária a tratamento antipsicótico

Patrícia Cardoso Buchain, Adriana Dias Barbosa Vizzotto, Jorge Henna Neto and Helio Elkis

Schizophrenia Program and Proerta (Projesa). Treatment Resistant Schizophrenia Project. Institute of Psychiatry of the Hospital das Clinicas of the School of Medicine-University of São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brazil

Conclusões: A combinação de TO com clozapina mostrou-se mais efetiva do que o uso de clozapina isoladamente na evolução dos pacientes com esquizofrenia refratária a tratamento antipsicótico. A TO pode representar uma alternativa adicional no arsenal terapêutico da ERTA.

Exemplo - Terapia Ocupacional e tratamento da esquizofrenia.

Exemplo de estudo indicando que a combinação de terapia ocupacional com farmacoterapia (clozapina) foi mais efetiva do que o uso isolado da clozapina.

Systematic Review of the Benefits of Physical Therapy Within a Multidisciplinary Care Approach for People With Schizophrenia

Davy Vancampfort, Michel Probst, Liv Helvik Skjaerven, Daniel Catalán-Matamoros, Amanda Lundvik-Gyllensten, Antonia Gómez-Conesa, Rutger Ijntema, Marc De Hert

Conclusion

This systematic review demonstrated that specific physical therapy interventions, including aerobic and muscle strength exercises, progressive muscle relaxation, and yoga, resulted in beneficial outcomes for psychiatric symptoms, psychological distress, state anxiety, health-related quality of life, and aerobic and muscular fitness.

Phys Ther. 2012; 92:11–23.

Exemplo – Fisioterapia e tratamento da esquizofrenia.

Revisão destacando os benefícios da fisioterapia sobre os sintomas psiquiátricos em pacientes com esquizofrenia.