

# ANTIPSIKÓTICOS

CLARICE GORENSTEIN

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

# ANTIPSIKÓTICOS

**Denominações:** neurolépticos, drogas antiesquizofrenia, tranquilizantes maiores

**Usos:** principalmente no tratamento das psicoses

# Psicoses

- ◆ **Características:** alterações de pensamento, comportamento, presença de alucinações, delírios
- ◆ **Orgânicas:**
  - estados confusionais induzidos por drogas
  - doenças do SNC (tumores, traumas, epilepsia, reações alérgicas, demências, etc)
- ◆ **Não orgânicas:**
  - afetivas – depressão e mania
  - esquizofrênicas
  - outras

# Uso Clínico dos Antipsicóticos

- ◆ **esquizofrenia**
- ◆ **episódios de mania, estados mistos maníaco-depressivos, depressões psicóticas**
- ◆ **comportamento de violência impulsiva**
- ◆ **distúrbios de comportamento em doenças de Alzheimer, Parkinson, psicoses orgânicas**

# Uso Clínico dos Antipsicóticos

- ◆ **Doença (Coréia) de Huntington: bloqueio dos movimentos involuntários**
- ◆ **controle de náuseas e vômitos**
- ◆ **tratamento dos soluços incoercíveis**
- ◆ **pré-medicação cirúrgica - BDZ são preferidos**
- ◆ **neuroleptoanalgesia - droperidol + fentanil**

# Esquizofrenia

- **Principal transtorno PSICÓTICO**
- **Frequente: afeta ~1% da população geral**
- **Causas permanecem desconhecidas**
- **Efeitos devastadores**
  - **Desde adolescência ou início idade adulta**
  - **Diminuição acentuada qualidade de vida / produtividade**
  - **Necessidade de tratamento medicamentoso a longo prazo**
  - **10% morrem por suicídio**
  - **Sobrecarga para família e sociedade / Grandes custos humanos e financeiros**

# Etiologia

Heterogeneidade etiológica é provável, com múltiplos fatores envolvidos

**FATORES GENÉTICOS**



**FATORES DE VULNERABILIDADE**

**FATORES AMBIENTAIS**

complicações obstétricas, infecções virais,  
desnutrição durante a vida precoce,  
estresse materno durante gravidez

# Sintomatologia

## Sintomas positivos

- Delírios
- Alucinações / pseudo-alucinações
- Incoerência do pensamento
- Alterações afetivas
- Alterações psicomotoras

## Sintomas negativos

- Embotamento afetivo
- Pobreza do discurso
- Pobreza do conteúdo do discurso
- Empobrecimento funcional
- Distractibilidade
- Isolamento social

**Sintomas catatônicos  
podem predominar numa  
minoria de quadros agudos**



## **Classificação Atual: CID-10 (1992)**

### **Critérios operacionais**

#### **Presença de sintomas de pelo menos um dos subgrupos por $\geq 1$ mês:**

- (a) Eco, inserção, roubo ou difusão do pensamento**
- (b) Delírios de controle, passividade; percepção delirante**
- (c) Alucinações auditivas**
- (d) Delírios bizarros ( políticos, religiosos, grandeza)**

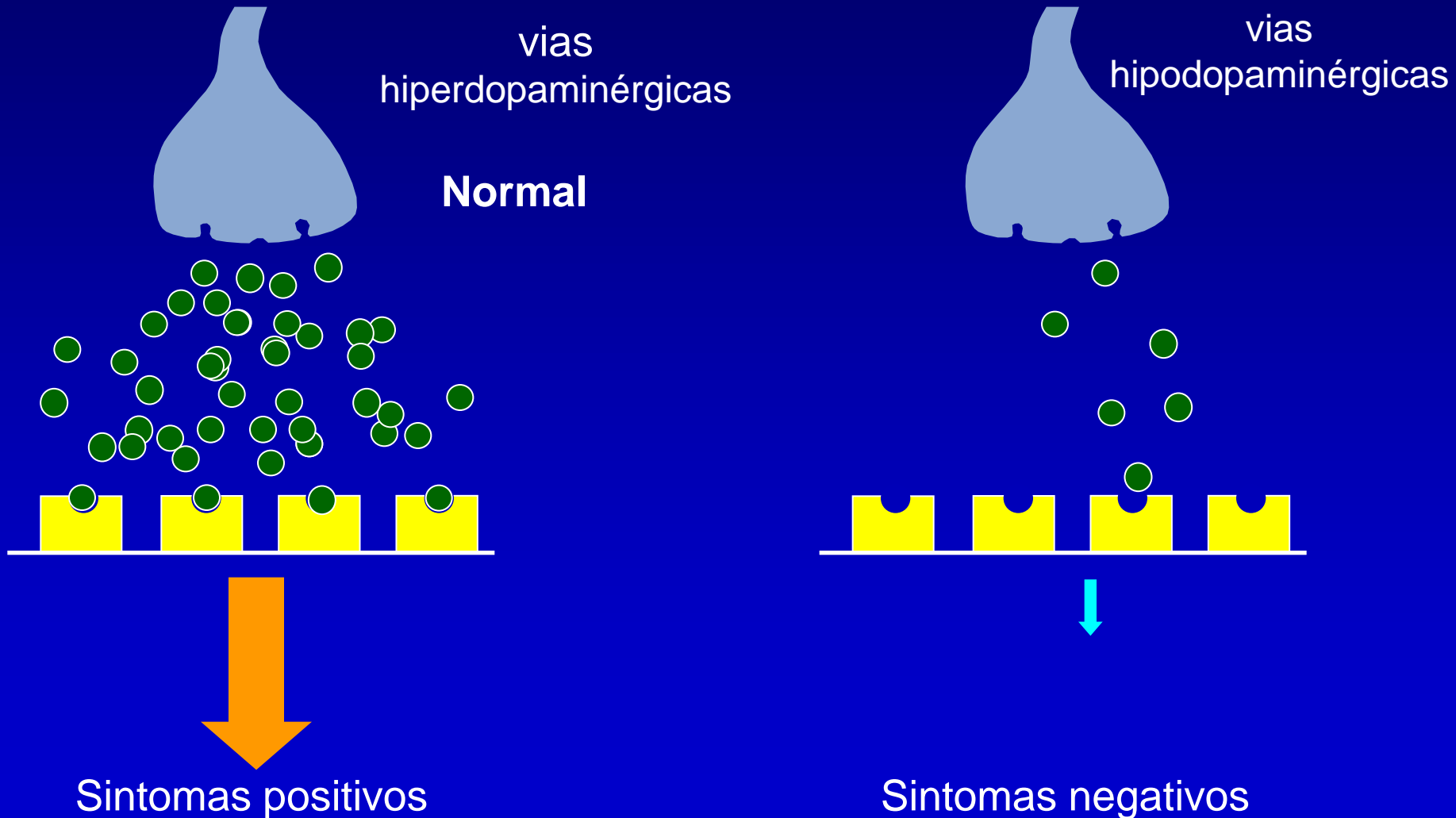
#### **Presença de sintomas de pelo menos dois dos subgrupos por $\geq 1$ mês:**

- (e) alucinações, em geral acompanhadas de delírios pouco estruturados**
- (f) incoerência do pensamento, neologismos**
- (g) comportamento catatônico**
- (h) sintomas negativos**

#### **Ausência de sintomas afetivos proeminentes**

#### **Ausência de doenças cerebrais, intoxicações por drogas, ou síndromes de abstinência**

# Teoria dopaminérgica da esquizofrenia



# Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia

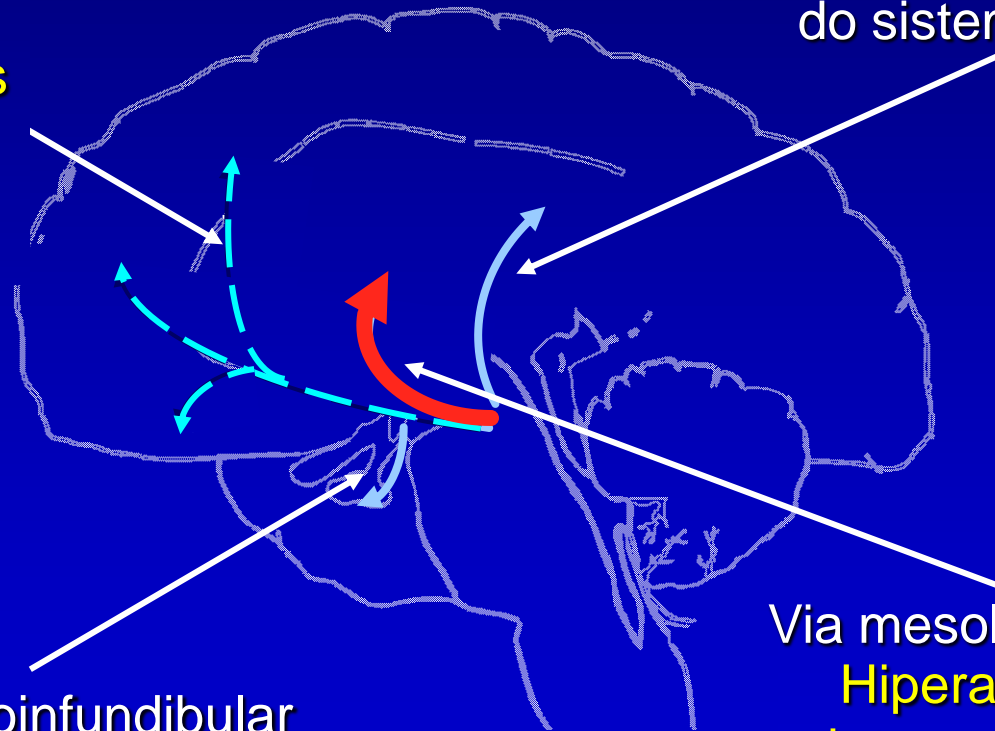
Via mesocortical

Hipoatividade:  
sintomas negativos

amotivação

deficits cognitivos

Via nigrostriatal (parte  
do sistema EP)



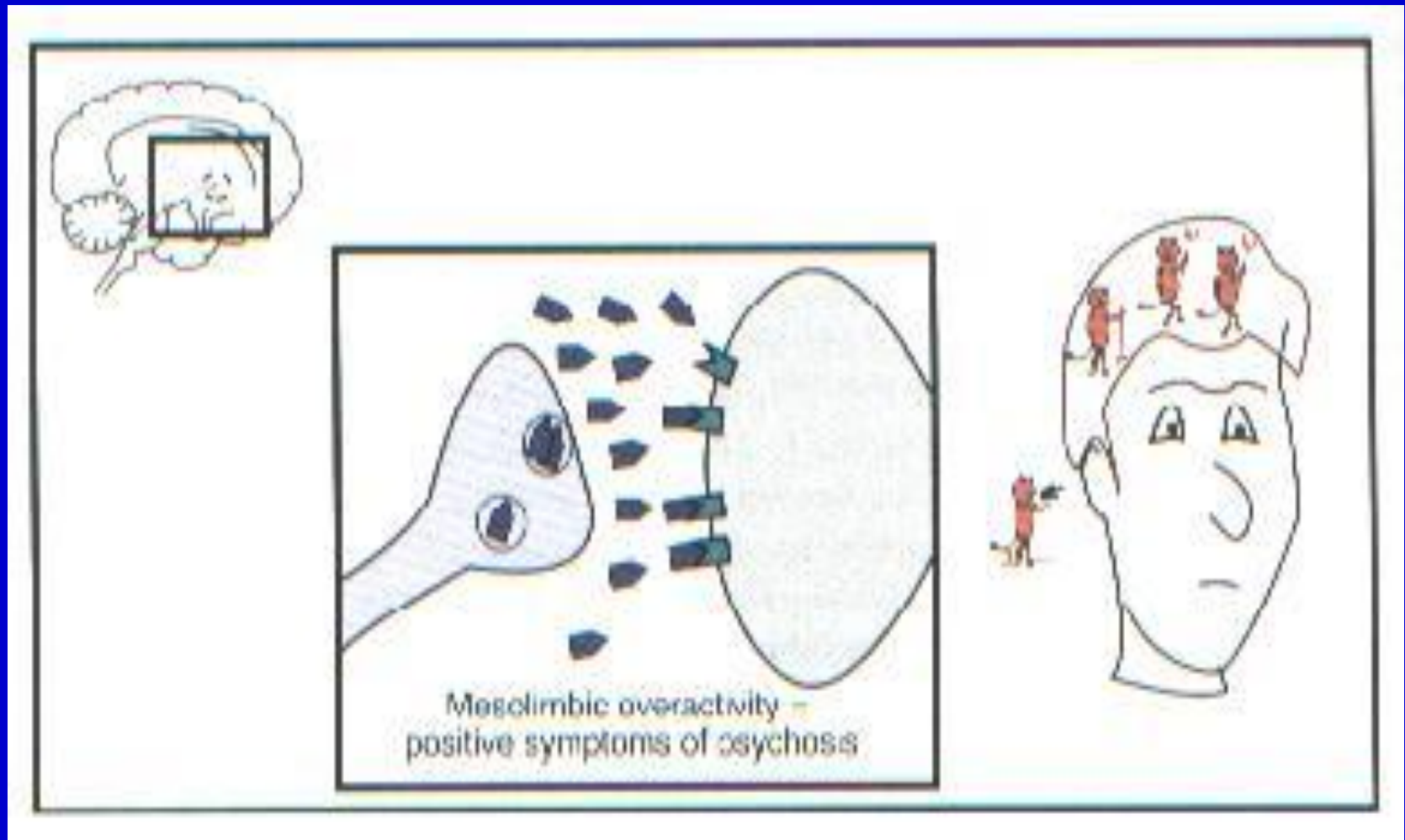
Via tuberoinfundibular

(inibe a liberação de prolactina)

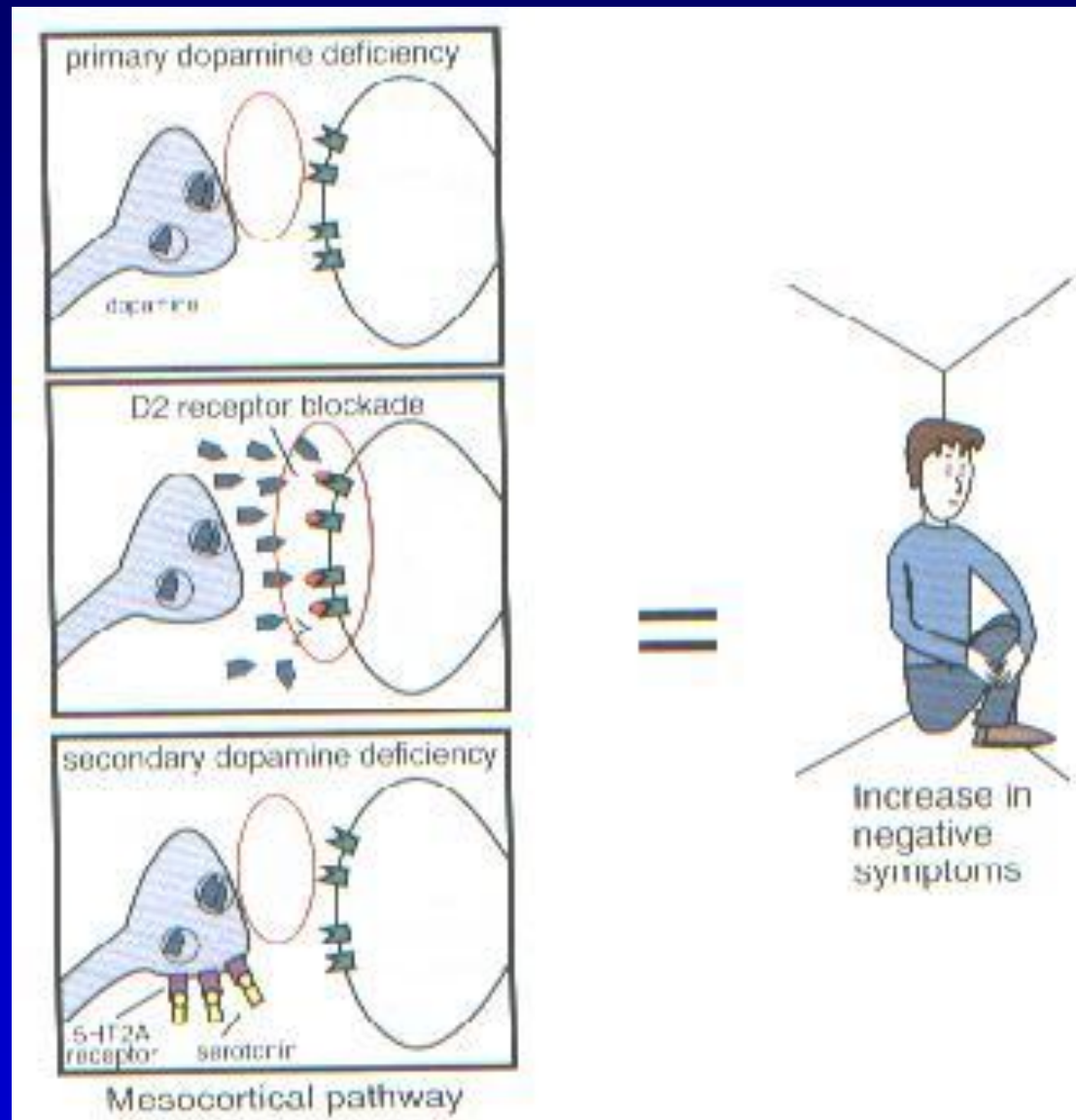
Via mesolímbica

Hiperatividade:  
sintomas positivos

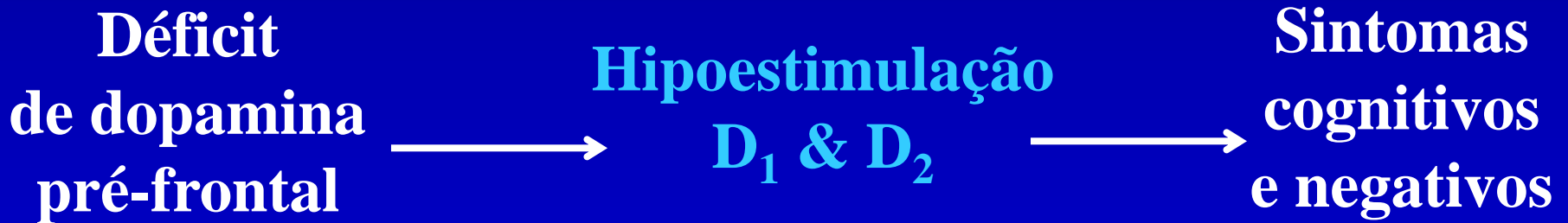
# Hiperatividade mesolímbica sintomas positivos



# Deficiência de dopamina como causa de sintomas negativos e cognitivos



# Hipótese Dopaminérgica



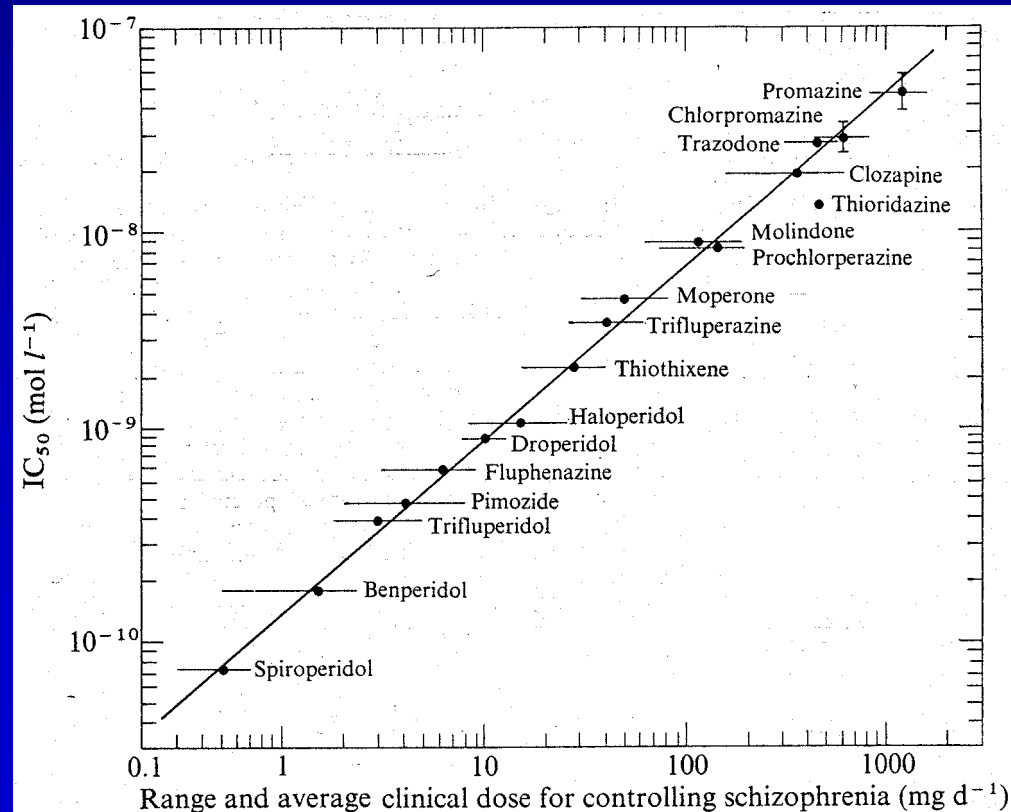
# Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia

*Carlsson & Lindquist, 1963*

- Mecanismo de ação de antipsicóticos:  
bloqueio de receptores D2

**Excesso de atividade dopaminérgica estaria associada aos sintomas psicóticos**

*Peroutka & Snyder, 1980*



# **Drogas Antipsicóticas**

- ◆ **Classe heterogênea**

- ◆ **Propriedade comum:**

**antagonistas de receptores dopaminérgicos**



# **Drogas Antipsicóticas**

## **Histórico**

- ◆ **1949:** Laborit - teste drogas relacionadas com a prometazina
- ◆ **1952:** Jean Delay e Pierre Deniker - administração doses crescentes de clorpromazina a pacientes agitados, maníacos hiperativos e esquizofrênicos
- ◆ **1954:** Nathan Kline - propriedades neurolépticas da reserpina demonstrada em esquizofrênicos

# Classificação dos Antipsicóticos

- ◆ **Típicos** (clássicos, convencionais) - primeiros antipsicóticos
- ◆ **“Atípicos”** - menos efeitos extrapiramidais

## Agentes antipsicóticos convencionais usados para o tratamento de psicoses e esquizofrenia nos Estados Unidos

<b>Nome Genérico</b>	<b>Nome Comercial</b>
Acetofenazina	Tindal
Clorpromazina	Thorazine
Clorprotixeno	Taractan
Clozapina	Clozaril
Flufenazina	Prolixin; Permitil
<b>HALOPERIDOL</b>	<b>HALDOL</b>
Loxapina	Loxitane
Mesoridazina	Serentil
Molindone	Moban; Lidone
Perfenazina	Trilafon
<b>PIMOZIDE</b>	<b>ORAP</b>
Piperacetazina	Quide
Proclorperazina	Compazine
<b>TIORIDAZINA</b>	<b>MELERIL</b>
tiotixene	navane
<b>TRIFLUOPERAZINA</b>	<b>STELAZINE</b>
Triflupromazina	Vesprin

# Classificação das drogas antipsicóticas

## “Drogas antipsicóticas típicas”

---

### Classificação

### Protótipo

#### Fenotiazinas

Alifáticas  
Piperazina  
  
Piperidina

Clorpromazina  
Flufenazina  
Perfenazina  
tioridazina  
Mesoridazina

#### Butirofenonas

Haloperidol  
Pimozide

#### Tioxantina

Tiotixene

#### Dibenzoxazepinas

Loxapina

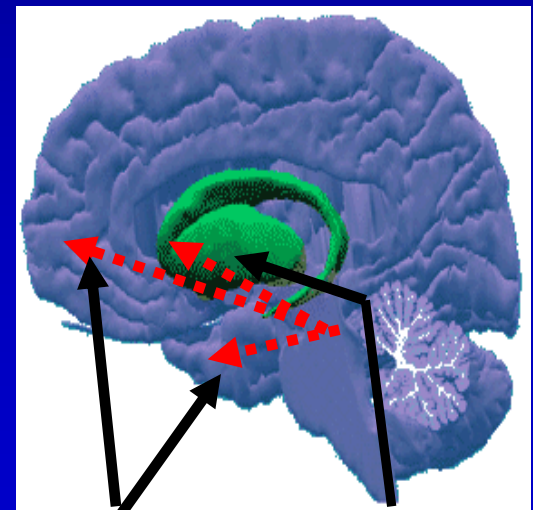
#### Dihidroindolonas

Molindona

# Dopamina no SNC - principais vias

♦ **mesolímbica e mesocortical: comportamento**

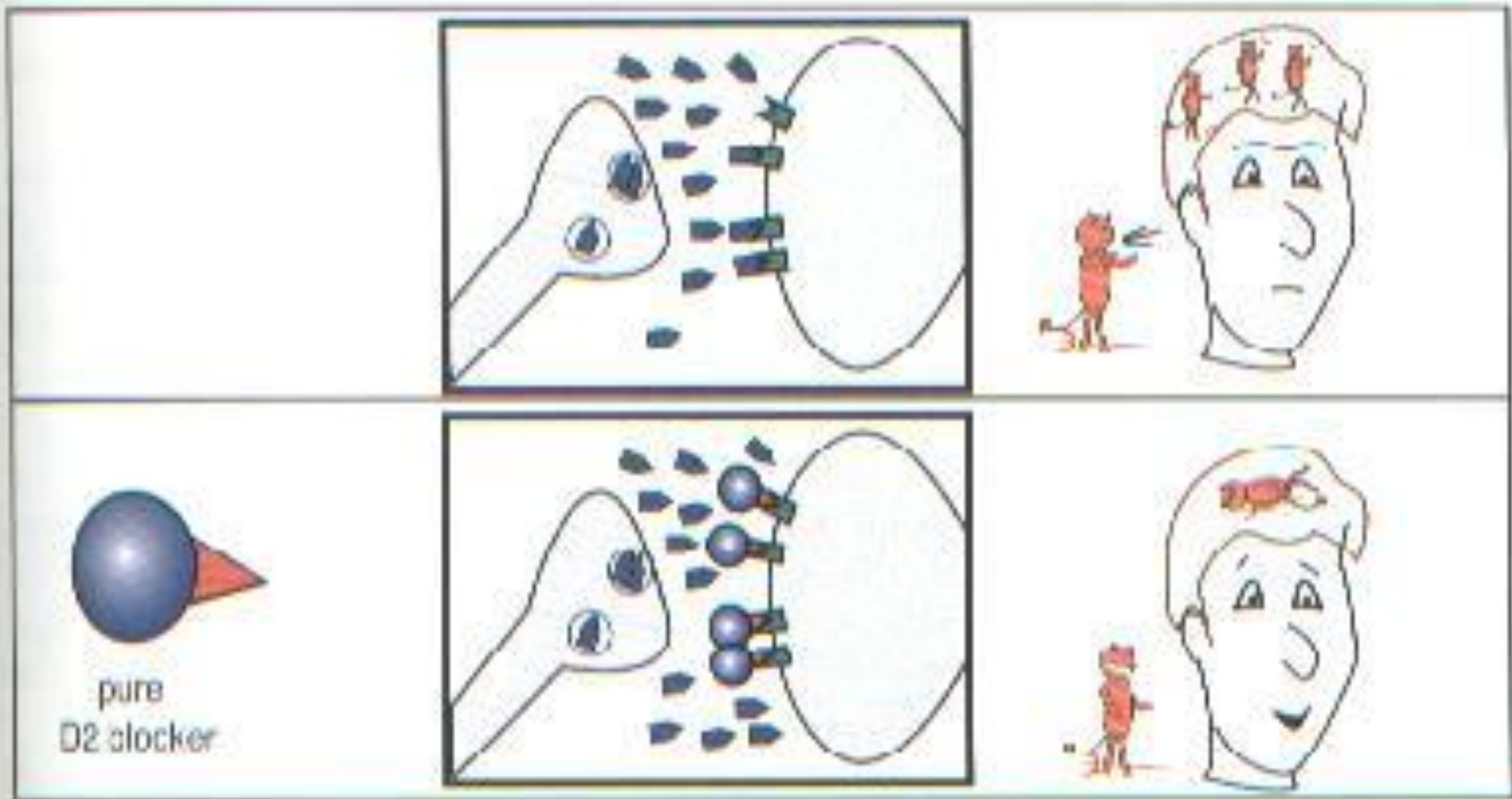
os efeitos terapêuticos dos antipsicóticos  
estão associados ao bloqueio de  
receptores dopaminérgicos da via  
mesolímbica



via cortico-  
mesolímbica

# Ação dos antagonistas D2 no sistema mesolímbico

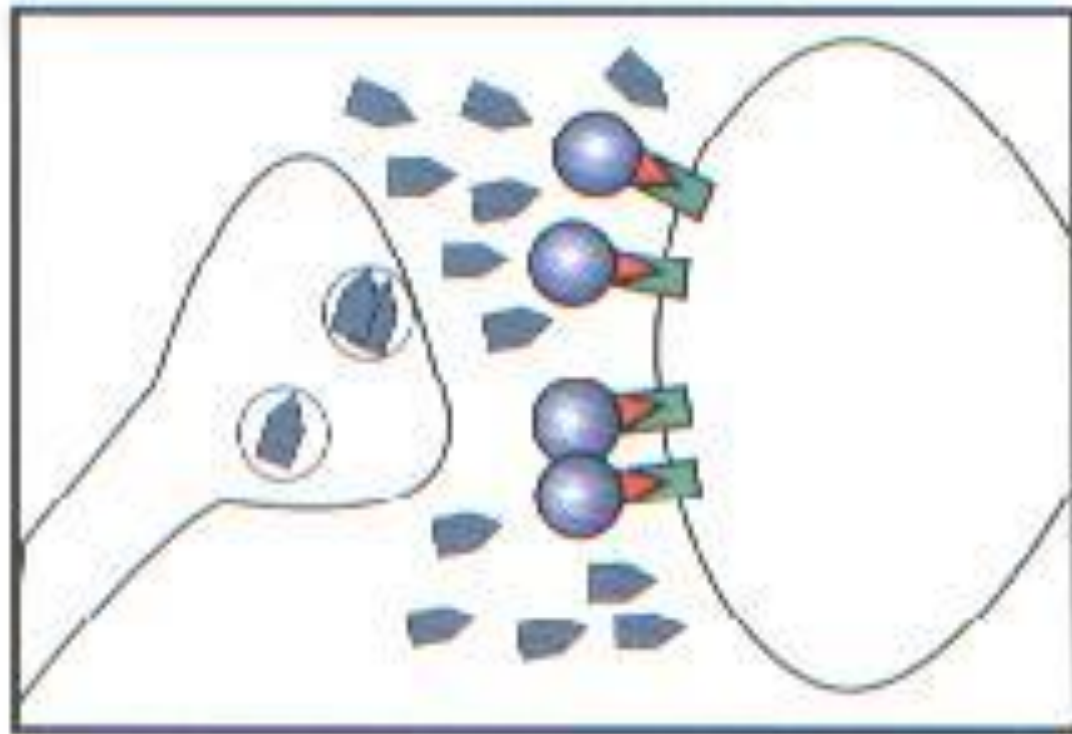
## melhora dos sintomas positivos



# Ação dos antagonistas D2 na via mesocortical

## piora dos sintomas negativos

Mesocortical pathway

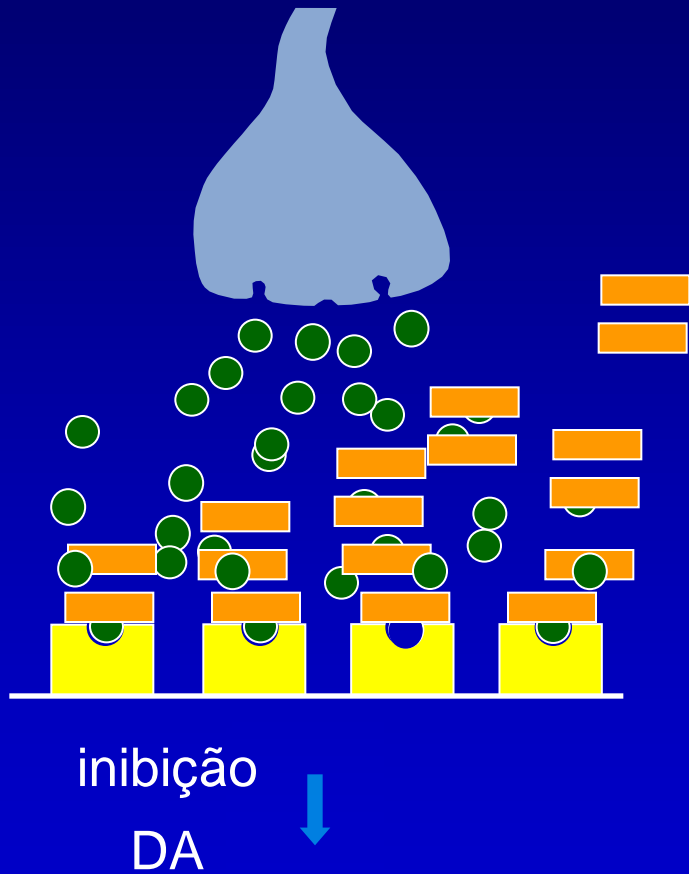


=



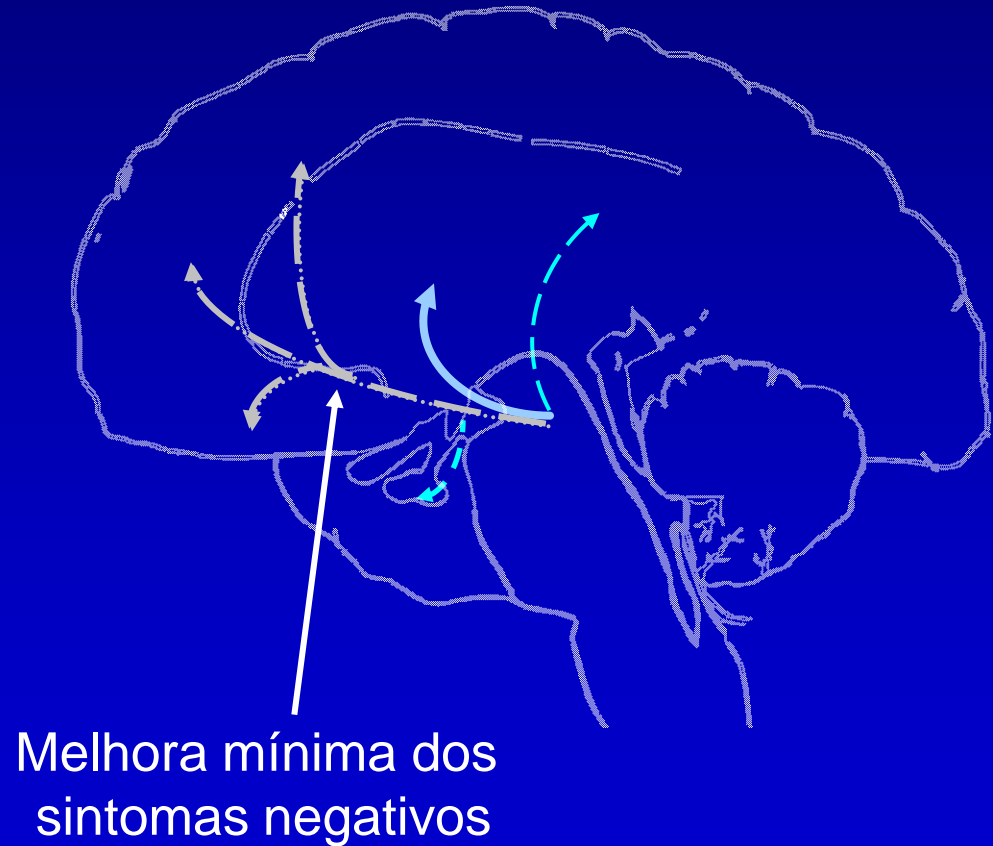
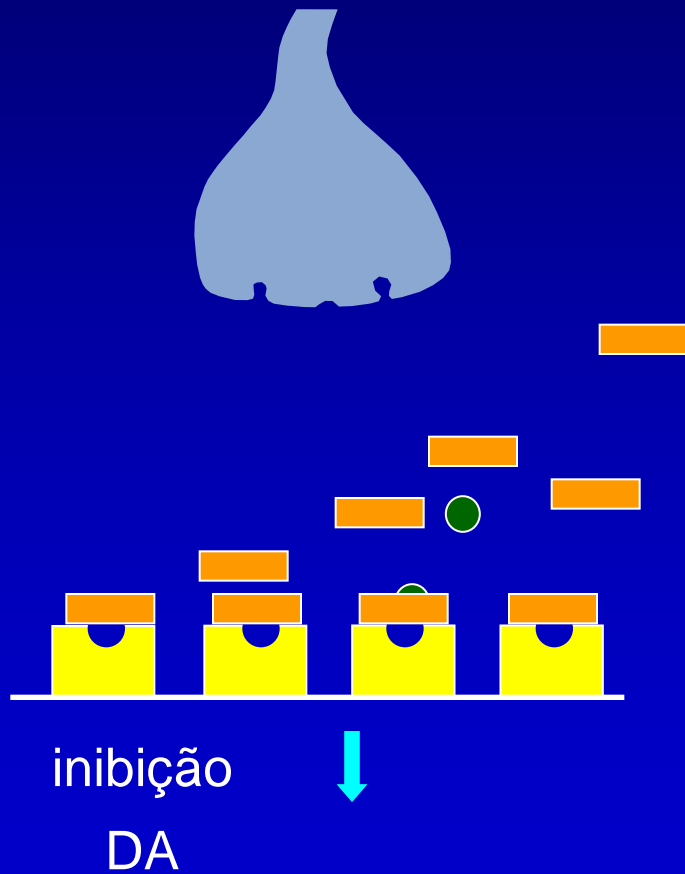
Increase in  
negative  
symptoms

# Antagonismo dopaminérgico: sintomas positivos





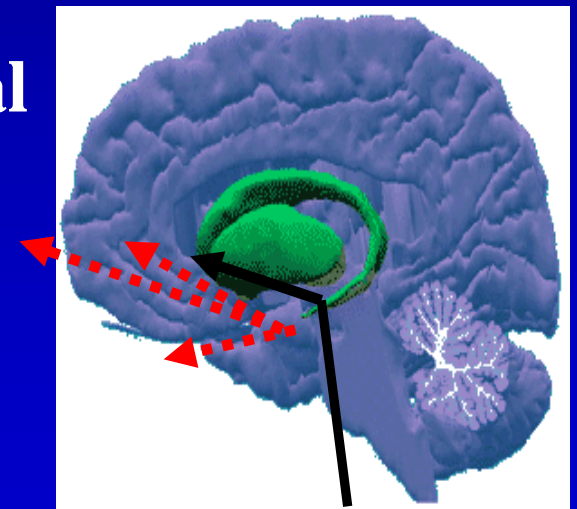
# Antagonismo dopaminérgico: sintomas negativos



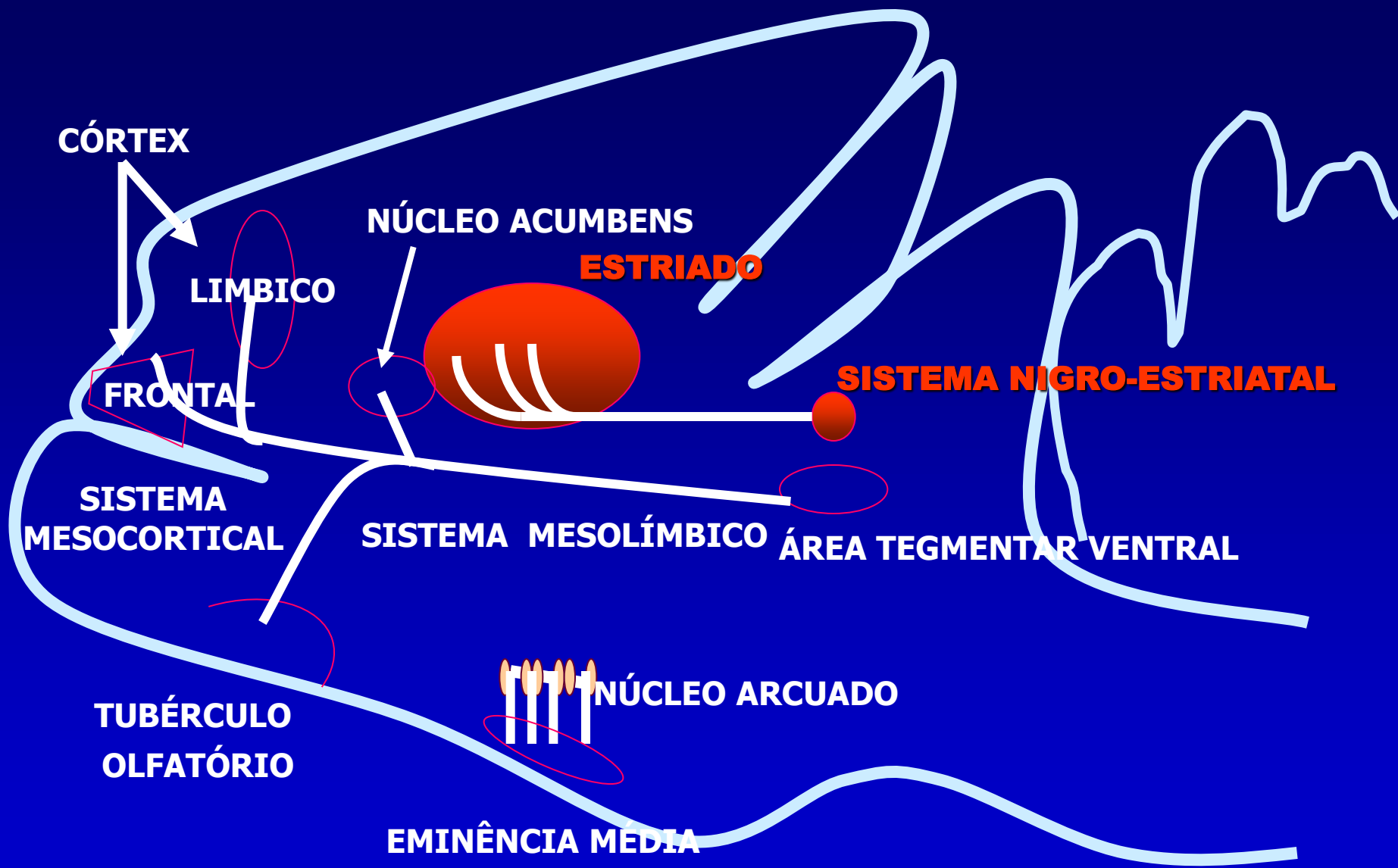
# Principais vias dopaminérgicas

## ◆ nigroestriatal: controle motor

a doença de Parkinson está associada  
com uma deficiência de neurônios  
dopaminérgicos na via nigroestriatal

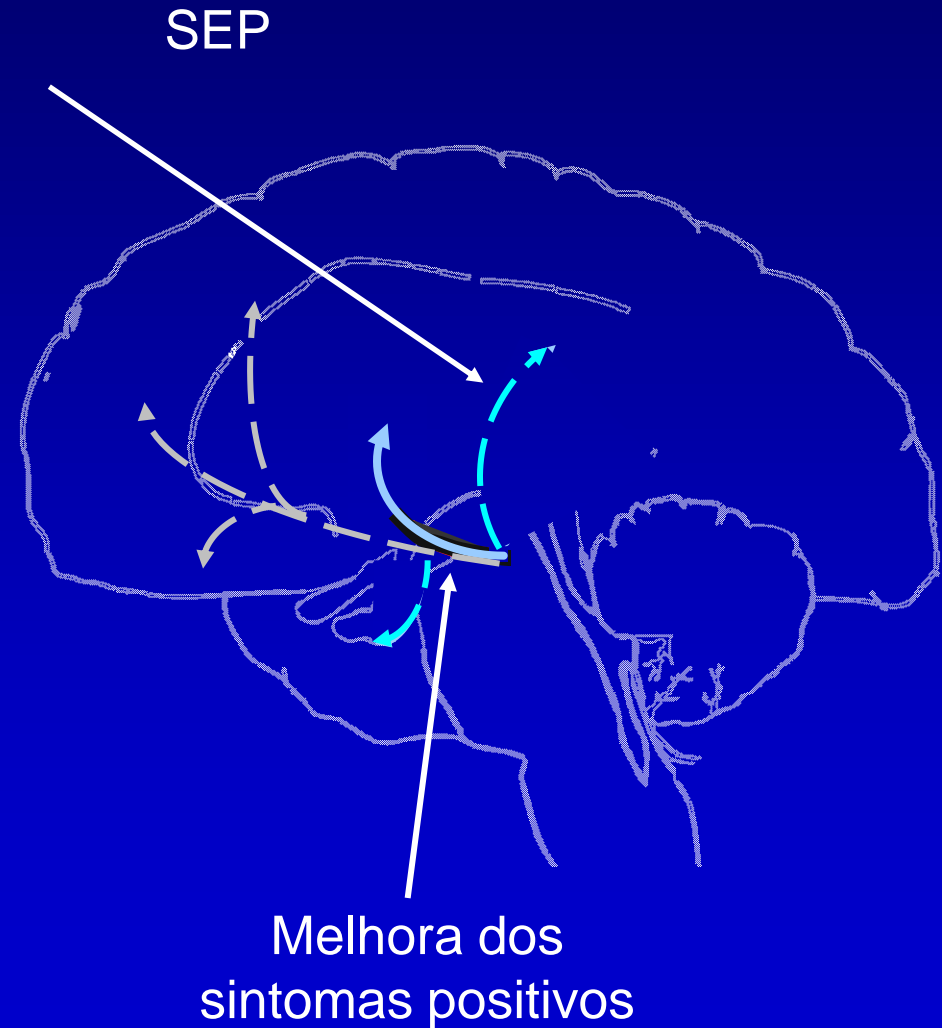
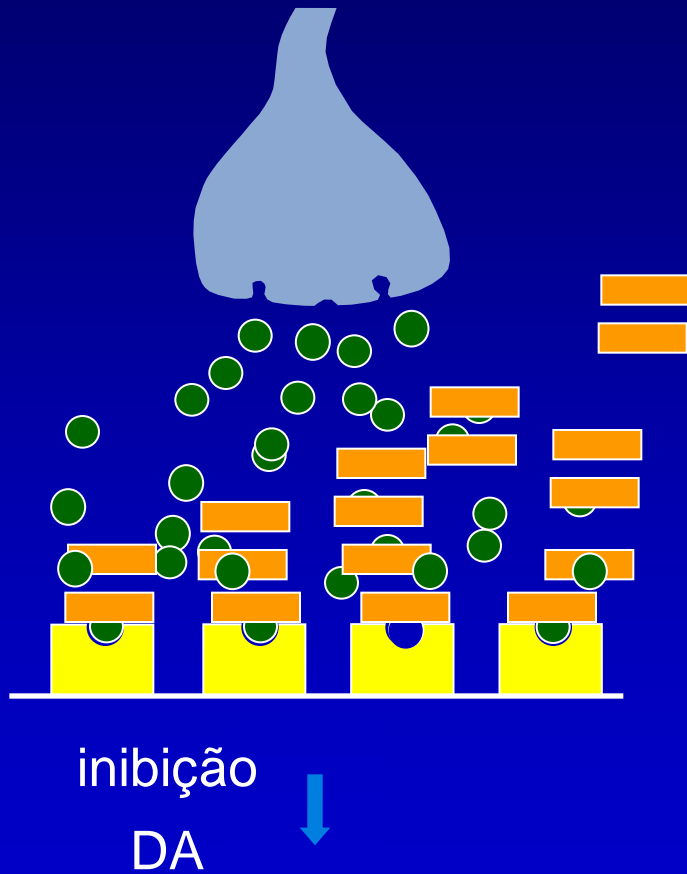


via nigroestriatal



*cérebro de rato*

# Antagonismo dopaminérgico: sintomas positivos e SEP

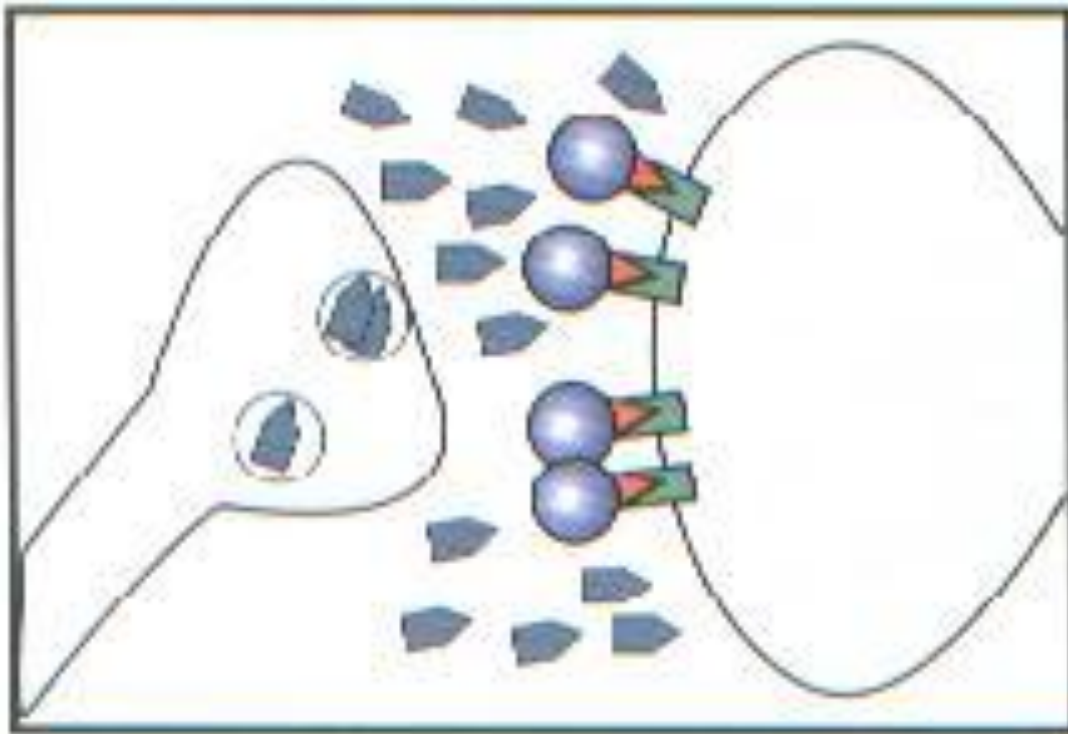


# Sintomas extrapiramidais - SEP

- 1 - **Distônias agudas** - nas primeiras 48 horas movimentos espasmódicos da musculatura do pescoço, boca, língua
- 2 - **Parkinsonismo** - desenvolvimento gradual (dias-sem.) tremor de extremidades, hipertonia, rigidez muscular
- 3 - **Acatisia** - inquietação psicomotora, desejo incontável de movimentar-se e sensação interna de tensão
- 4 - **Discinesia tardia** - após o uso crônico

# Ação dos antagonistas D2 na via nigroestriatal sintomas extrapiramidais

Nigrostriatal pathway



=



EPSs

# Efeitos adversos dos antipsicóticos

- ◆ **síndrome extrapiramidal aguda: tremor e rigidez - sintomas semelhantes ao da doença de Parkinson (Parkinsonismo farmacológico)**
  - redução de movimentos
  - acinesia ou bradicinesia
  - fraqueza muscular
  - máscara facial
  - rigidez ou tremor
- ◆ **reversível - bloqueio dos receptores DA nigroestriatais**

# Efeitos adversos dos antipsicóticos

## Administração Prolongada

### **discinesia tardia**

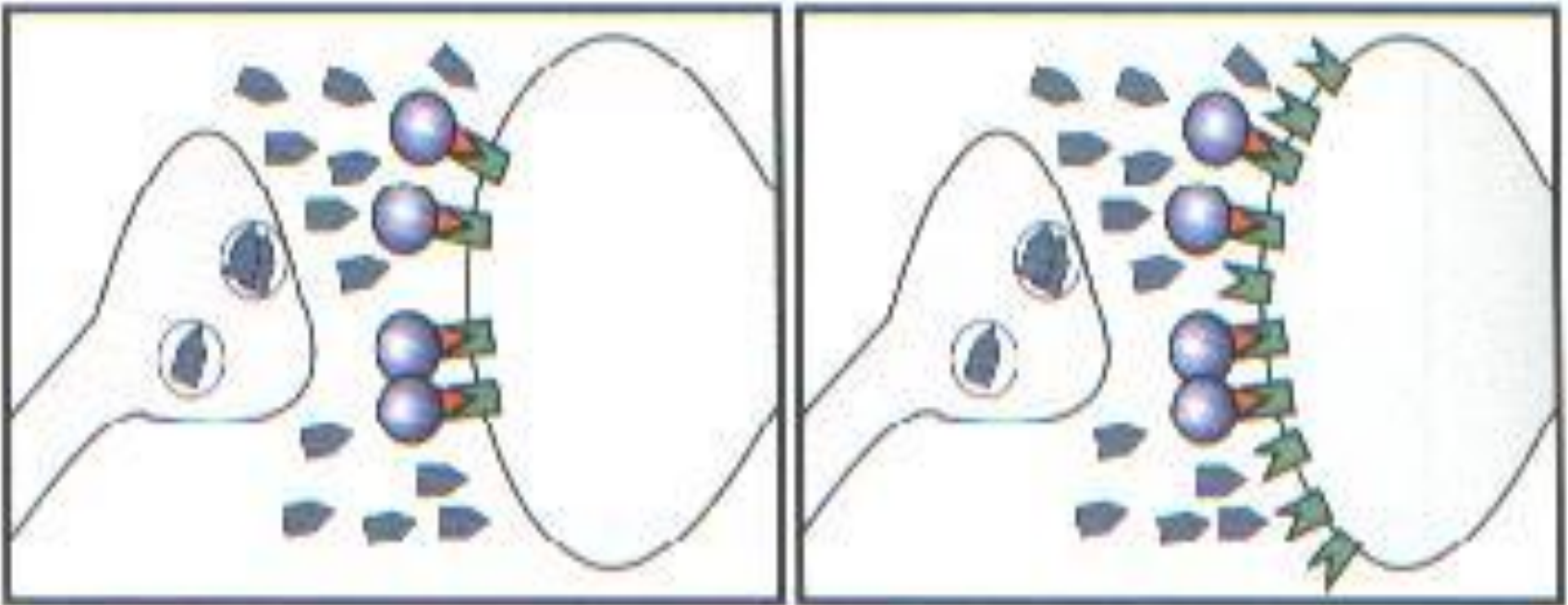
- ◆ **prejuízo dos movimentos voluntários**
- ◆ **movimentos involuntários, estereotipados, repetitivos, da face (laterais de queixo, lábios), tronco e membros**
- ◆ **15-20% dos pacientes desenvolvem a síndrome**
- ◆ **mais prevalente em pacientes mais idosos**
- ◆ **IRREVERSÍVEL**



# Mecanismo da Discinesia Tardia

- ◆ bloqueio de receptores leva à **supersensibilização** dos receptores de dopamina nos gânglios da base
- ◆ com o aumento do número de receptores, mais receptores são estimulados após a liberação de dopamina

# Discinesia tardia



bloqueio dos receptores da via nigroestriatal causa hipersensibilidade

a hipersensibilidade pode provocar os movimentos hiperquinéticos (discinesia tardia)

# Tratamento da discinesia tardia

- ◆ **diminuição da dose** - inicialmente a discinesia piora e melhora nas semanas seguintes
- ◆ **aumento da dose** - melhora a discinesia, mas a longo prazo os sintomas podem reaparecer

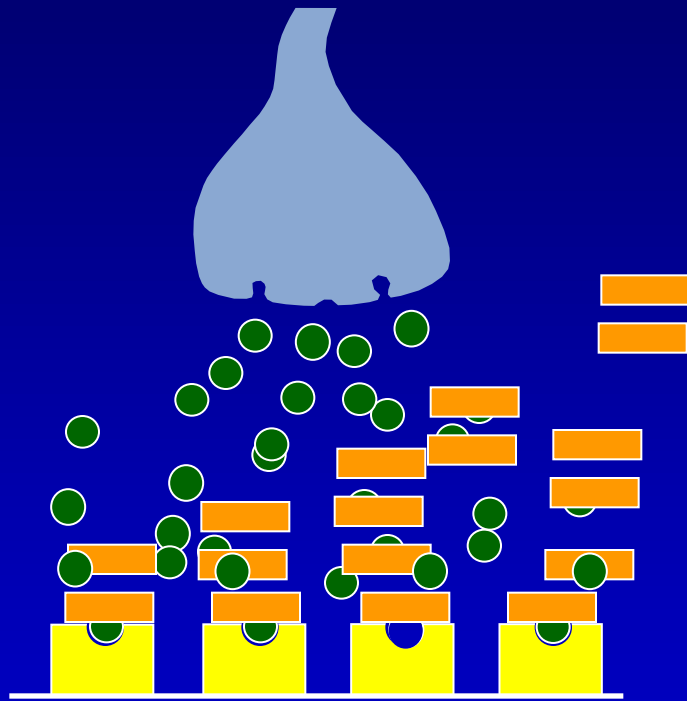
# **Dopamina no SNC - principais vias**

**◆ tubero-infundibular: controle endócrino**

**inibição da liberação de prolactina**



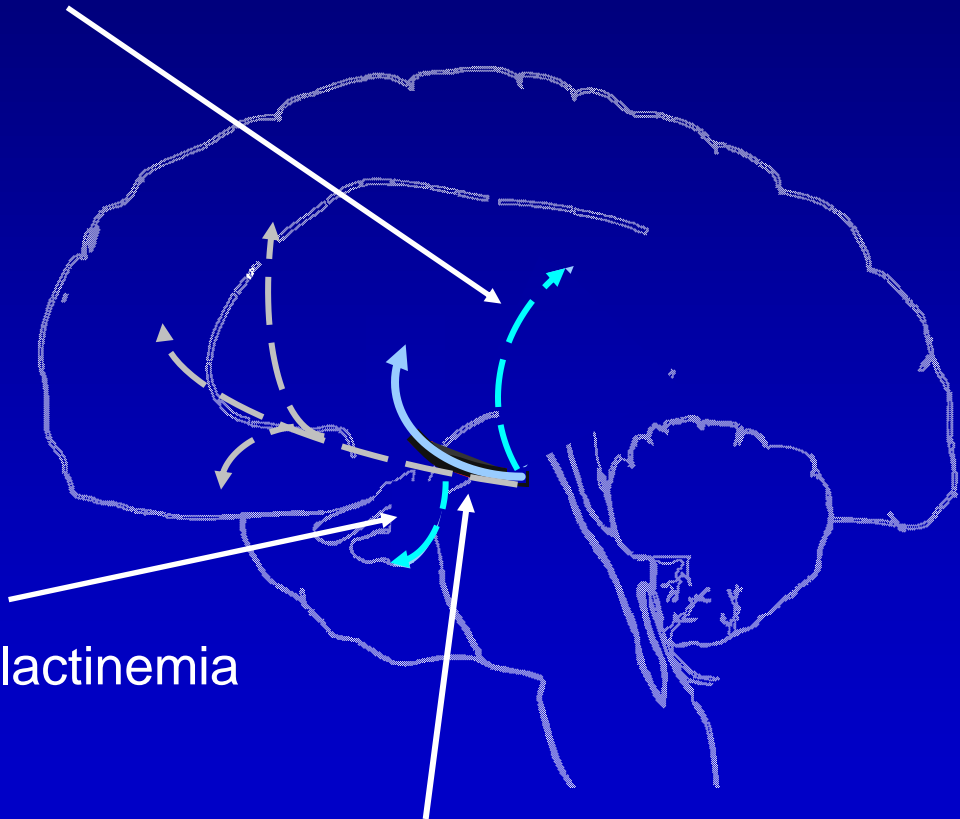
# Antagonismo dopaminérgico:



inibição  
DA

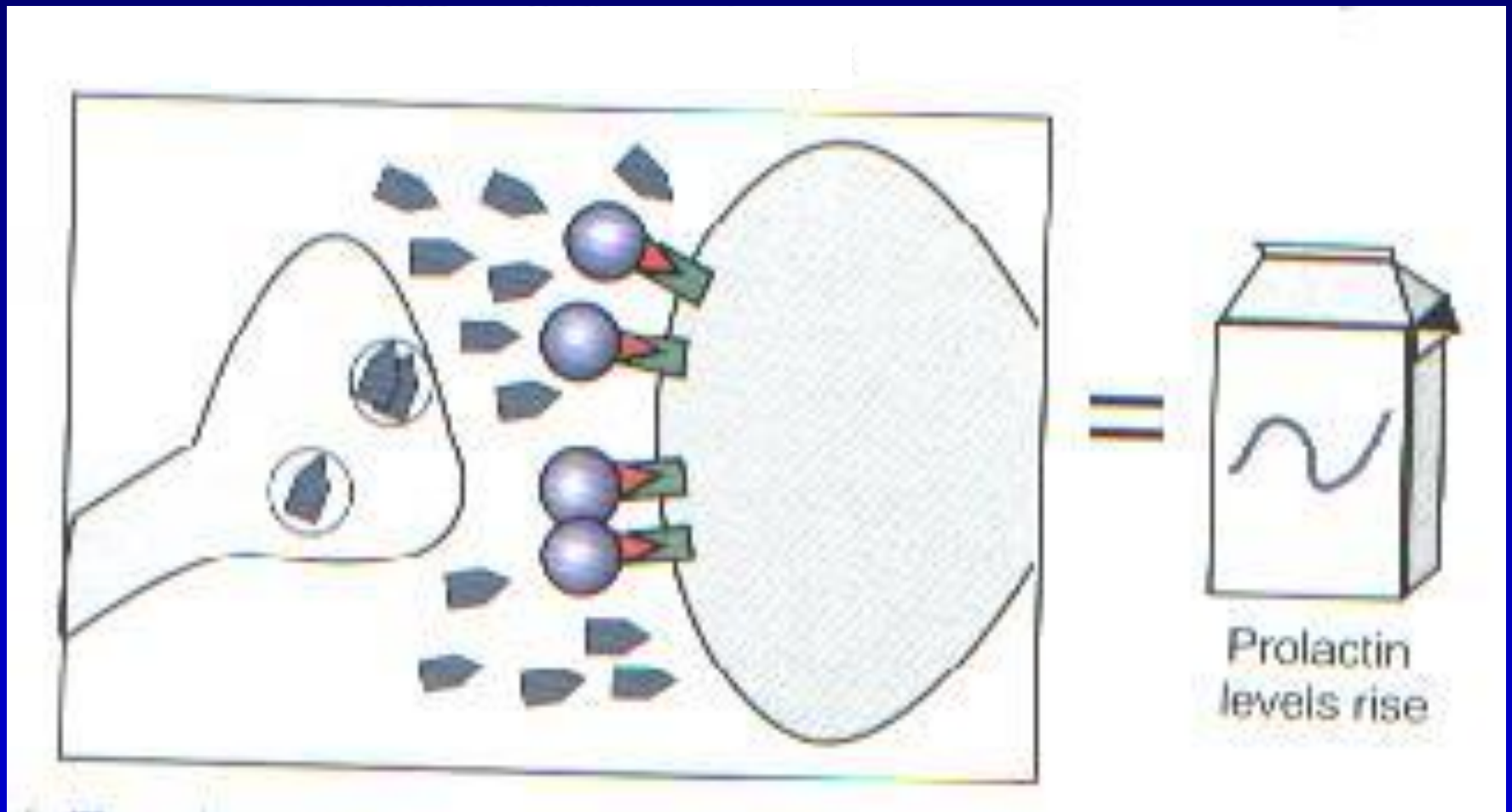
Hiperprolactinemia

SEP



Melhora dos  
sintomas positivos

# Via dopaminérgica tuberoinfundibular controle da secreção de prolactina



# **Efeitos adversos dos antipsicóticos**

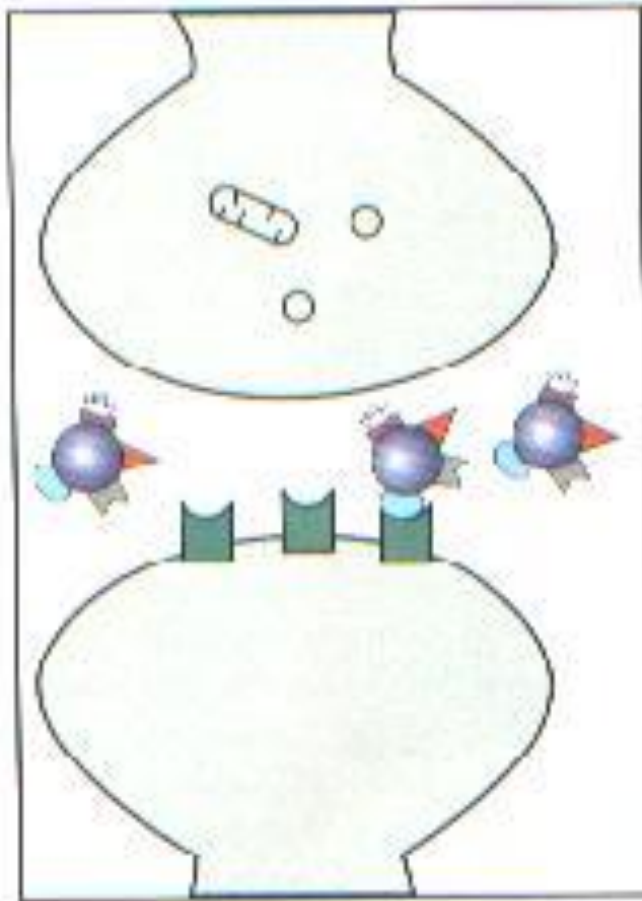
## **Sistema Neuroendócrino**

- ◆ **bloqueio dos receptores DA  
tuberoinfundibulares resulta em  
hiperprolactinemia**  
  
**amenorréia-galactorréia, infertilidade,  
diminuição da libido e ginecomastia**

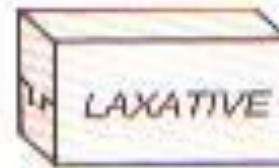


# Efeitos colaterais dos antipsicóticos típicos

bloqueio de receptores colinérgicos (M1)



constipation



blurred vision



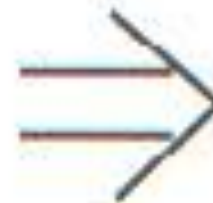
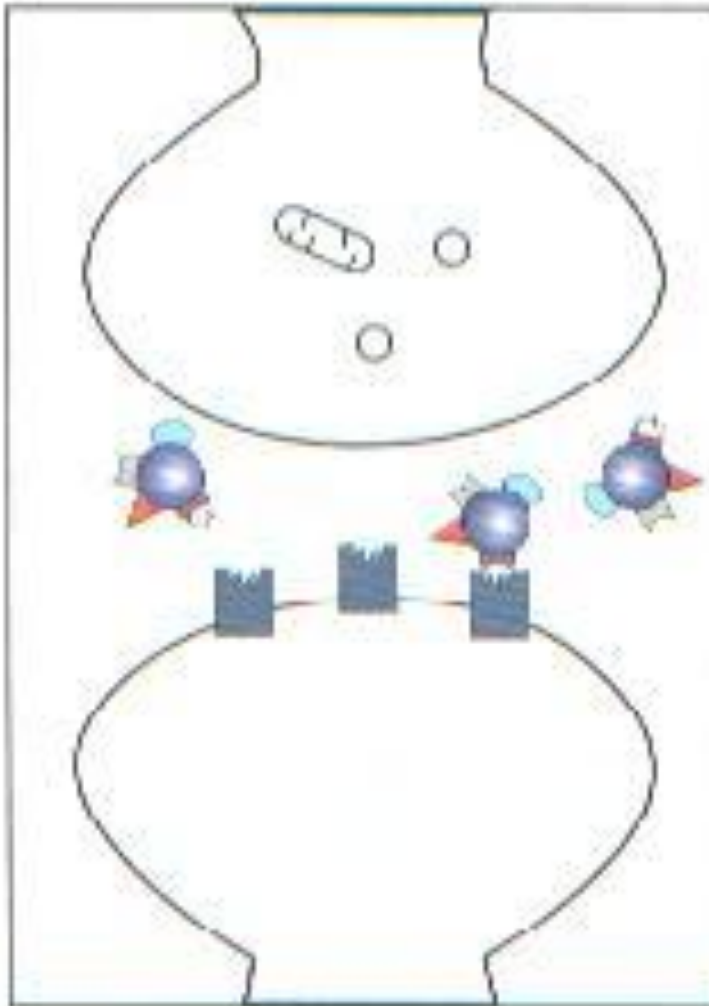
dry mouth



drowsiness

# Efeitos colaterais dos antipsicóticos típicos

## bloqueio de receptores histaminérgicos (H1)



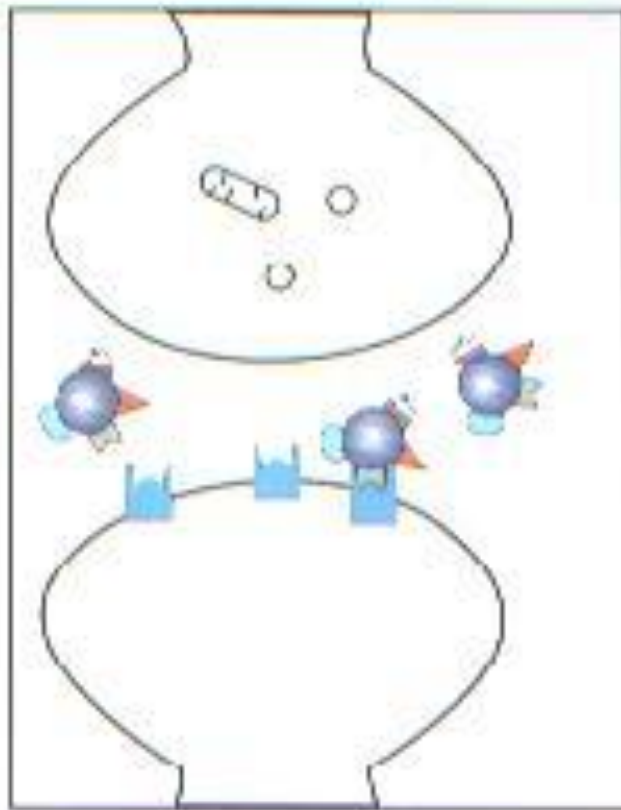
weight gain



drowsiness

# Efeitos colaterais dos antipsicóticos típicos

## bloqueio de receptores alfa-1



decreased  
blood pressure



dizziness



drowsiness

# Efeitos adversos dos antipsicóticos

## Sistema Nervoso Autônomo

- ◆ boca seca, perda da acomodação visual e constipação: bloqueio colinérgico
- ◆ hipotensão ortostática, impotência, dificuldade de ejaculação: bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico

## Sistema Neuroendócrino

- ◆ aumento do apetite e ganho de peso

## Outros

- ◆ complicações oculares, toxicidade cardíaca, reações cutâneas, icterícia, discrasias sangüíneas

# Efeitos adversos dos antipsicóticos

## Síndrome Neuroleptica Maligna

- ◆ ocorre em 0,5-1,0% dos pacientes
- ◆ parece uma forma grave de Parkinsonismo com catatonia, tremores e instabilidade do sistema autonômico (alterações na PA e FC)
- ◆ em casos graves diminui a sudorese e provoca febre alta
- ◆ mortalidade de 10% dos casos
- ◆ **tratamento:** anticolinérgicos de ação central

# Antipsicóticos Típicos

## ◆ Fenotiazínicos:

- alifáticos: clorpromazina
- piperazínicos: flufenazina, trifluoperazina
- piperidínicos: tioridazina

## ◆ Butirofenonas: haloperidol

## ◆ Tioxantenos: clorprotixeno; tiotixeno

# Fenotiazinas - clorpromazina

- ◆ **protótipo: clorpromazina - sedativa, efeitos extrapiramidais moderados**
- ◆ **ação em vários receptores: antagonista de receptores muscarínicos, 5-HT<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, histaminérgicos**

# Neurolépticos Típicos - ação em receptores

	<b>D<sub>1</sub></b>	<b>D<sub>2</sub></b>	<b>α</b>	<b>5-HT<sub>2</sub></b>	<b>H<sub>1</sub></b>	<b>Musc</b>
<b>Fenotiazínicos</b>						
<b>Alifáticos</b>	++	+++	+++	+	++	++
<b>Piperazínicos</b>	+	+++	++	+	++	++
<b>Piperidínicos</b>	+	++	+++	++		++
<b>Butirofenonas</b>						
<b>Haloperidol</b>	+	+++	±	+	+	±
<b>Tioxantenos</b>						
<b>Tiotixeno</b>	+	+++	++	+	++	++



# Fenotiazinas - Flufenazina

- ◆ **pouca sedação**
- ◆ **efeitos extrapiramidais pronunciados**
- ◆ **hipotensivo**
- ◆ **disponível em formas de longa duração (decanoato) para aumentar a aderência ao tratamento**

# Butirofenonas

- ◆ **haloperidol** - droga mais utilizada
- ◆ **haloperidol ester - decanoato** - forma injetável de longa duração
- ◆ **outras drogas:**
  - **espiropirona (espiroperidol)** - um dos antipsicóticos mais potentes
  - **droperidol** - utilizado como adjunto em anestésias devido as suas propriedades sedativas

# Antipsicóticos de alta potência

Haloperidol - Flufenazina - Trifluoperazina

- ◆ **Maior** ligação a receptores D2:

- Maior eficácia
- Mais SEP (Sintomas Extrapiramidais)
- Maior incidência maior de discinesia

- ◆ **Menos** problemas cognitivos

- Menos sedação
- Menos efeitos anticolinérgicos

- ◆ **Menos** efeitos cardiovasculares

# Antipsicóticos de baixa potência

## Tioridazina - Clorpromazina

- ◆ **Menor ligação a receptores D2:**
  - **Menor** eficácia
  - **Menos** SEP (Sintomas Extrapiramidais)
  - **Menor** incidência maior de discinesia
- ◆ **Mais problemas cognitivos**
  - **Mais** sedação
  - **Mais** efeitos anticolinérgicos
- ◆ **Mais efeitos cardiovasculares**

# Eficácia Clínica dos Antipsicóticos Típicos

- ◆ sintomas agudos da esquizofrenia - controlam o comportamento bizarro e diminuem a agitação
- ◆ tratamento prolongado previne ataques de esquizofrenia, permitindo a retirada do paciente do hospital
- ◆ preparações de liberação lenta são utilizadas na terapia de manutenção
- ◆ são eficazes em **50-70%** dos esquizofrênicos - os sintomas negativos são os mais resistentes

# Eficácia Clínica dos Antipsicóticos Típicos

- ◆ sintomas agudos da esquizofrenia - controlam o comportamento bizarro e diminuem a agitação
- ◆ tratamento prolongado previne ataques de esquizofrenia, permitindo a retirada do paciente do hospital
- ◆ preparações de liberação lenta são utilizadas na terapia de manutenção
- ◆ são eficazes em **50-70%** dos esquizofrênicos - os sintomas negativos são os mais resistentes

# Problemas associados ao tratamento com antipsicóticos convencionais

1. **Efeitos colaterais** (EEPs e outros)
2. **Sintomas negativos** têm resposta pobre e podem até ser agravados
3. **Há refratariedade** (sintomas positivos) em até 30% dos casos

**ADVENTO DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS**

# Antipsicóticos atípicos

---

Clozapina (Leponex)

Risperidona (Risperdal)

Olanzapina (Zyprexa)

Quetiapina (Seroquel)

Ziprasidona (Geodon)

Aripiprazol (Abilify)



# Antipsicóticos atípicos

- ◆ **benzamidás: sulpirida, amisulprida**
- ◆ **benzisoxazolas: risperidona, ziprasidona**
- ◆ **dibenzodiazepinas: clozapina**
- ◆ **dibenzotiazepina: quetiapina**
- ◆ **difenilbutilpiperazinas: pimozida**
- ◆ **imidazolidinone: sertindol**
- ◆ **tienobenzodiazepina: olanzapina**

# **CLOZAPINA**

## **Protótipo dos antipsicóticos atípicos**

- ◆ **sintetizada no início dos anos 60 (Hippius, 1989)**
- ◆ **bloqueia o receptor D<sub>4</sub>**
- ◆ **parece mais eficaz do que outros antipsicóticos**
- ◆ **não provoca efeitos extrapiramidais**
- ◆ **efeitos colaterais: sedação, efeitos anticolinérgicos e hipotensores, ganho de peso**
- ◆ **provoca discrasias sanguíneas (agranulocitose – diminuição produção de glob brancos: diminuição da imunidade) em cerca de 2% dos pacientes**

# Clozapina

Na última década:

- **Melhora clínica demonstrada em 30 a 50% de pacientes resistentes a neurolépticos convencionais (Breier et al., 1994; Schooler et al., 1994; Lieberman et al., 1994)**

Benefícios podem incluir também:

- **Melhora de sintomas negativos (Kane et al., 1988; Meltzer, 1995)**
- **Ausência de discinesia tardia (Bassitt et al., 1998)**

Apesar dos inconvenientes

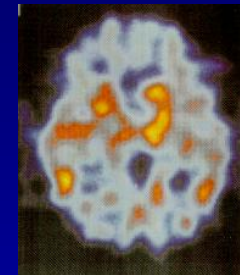
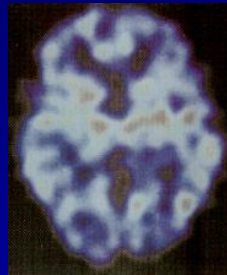


*relação custo-benefício é favorável*

(Revicki, 1999)

# Qual o mecanismo de ação da clozapina?

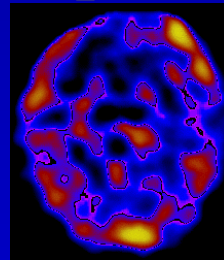
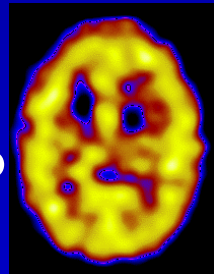
## 1. Antagonismo moderado de receptores D2



*Pilowsky et al., 1992*

Paciente não-medicado    Convencional    CLOZAPINA

## 2. Antagonismo intenso de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>

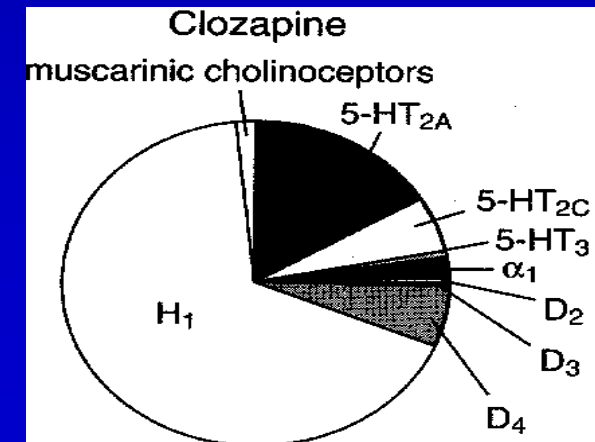


CLOZAPINA

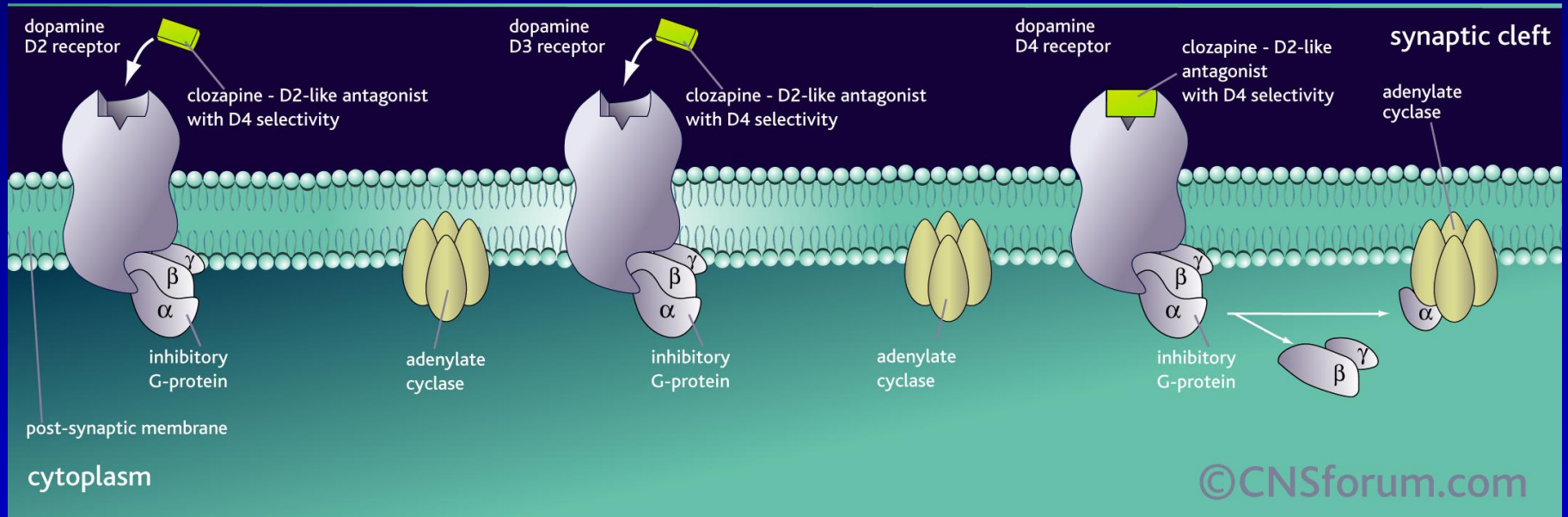
Paciente não medicado

## 3. Ação também em vários outros receptores:

*Busatto et al., 1997*

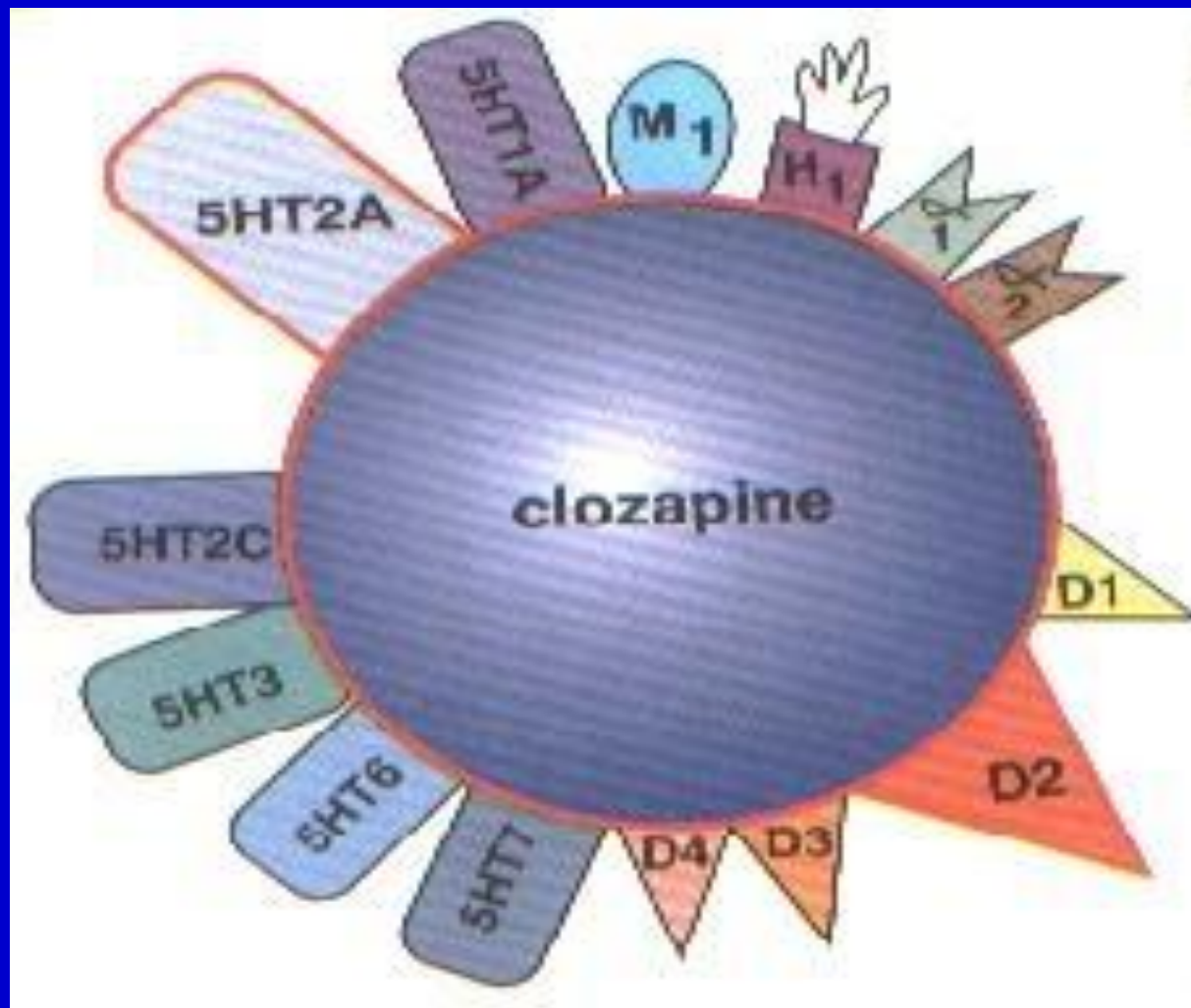


# CLOZAPINA



- ◆ Liga-se a um subtipo específico de receptor dopaminérgico, (subtipo D<sub>4</sub>)

# Clozapina

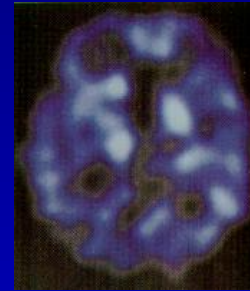
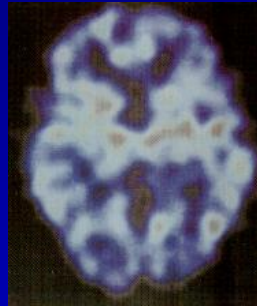


# Outros antipsicóticos atípicos: Risperidona

Preenche os critérios farmacológicos de “atipicidade”

Antagonismo D2 comparável ao de antipsicóticos tradicionais

Antipsicótico convencional

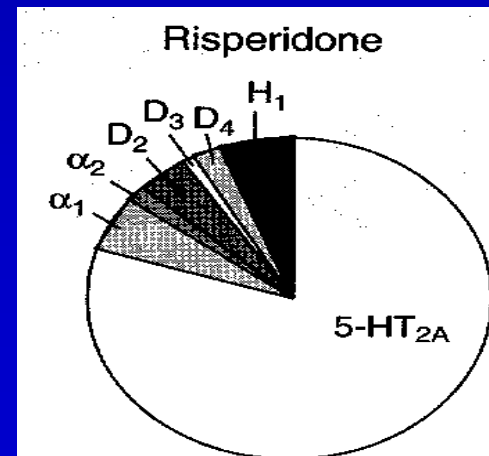


(Busatto et al., 1995)

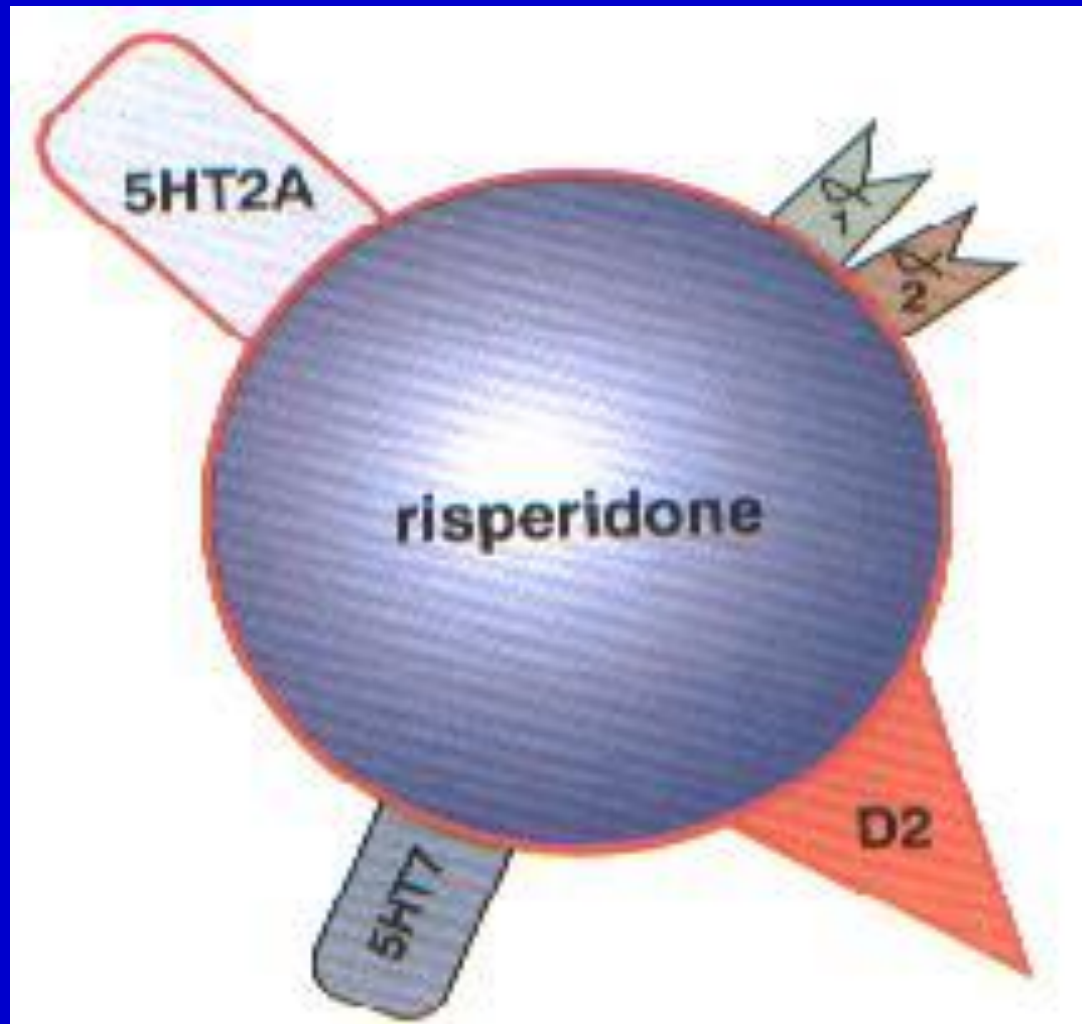
Risperidona

Bloqueio 5-HT<sub>2</sub> significativamente maior que D<sub>2</sub>

Leysen et al., 1993

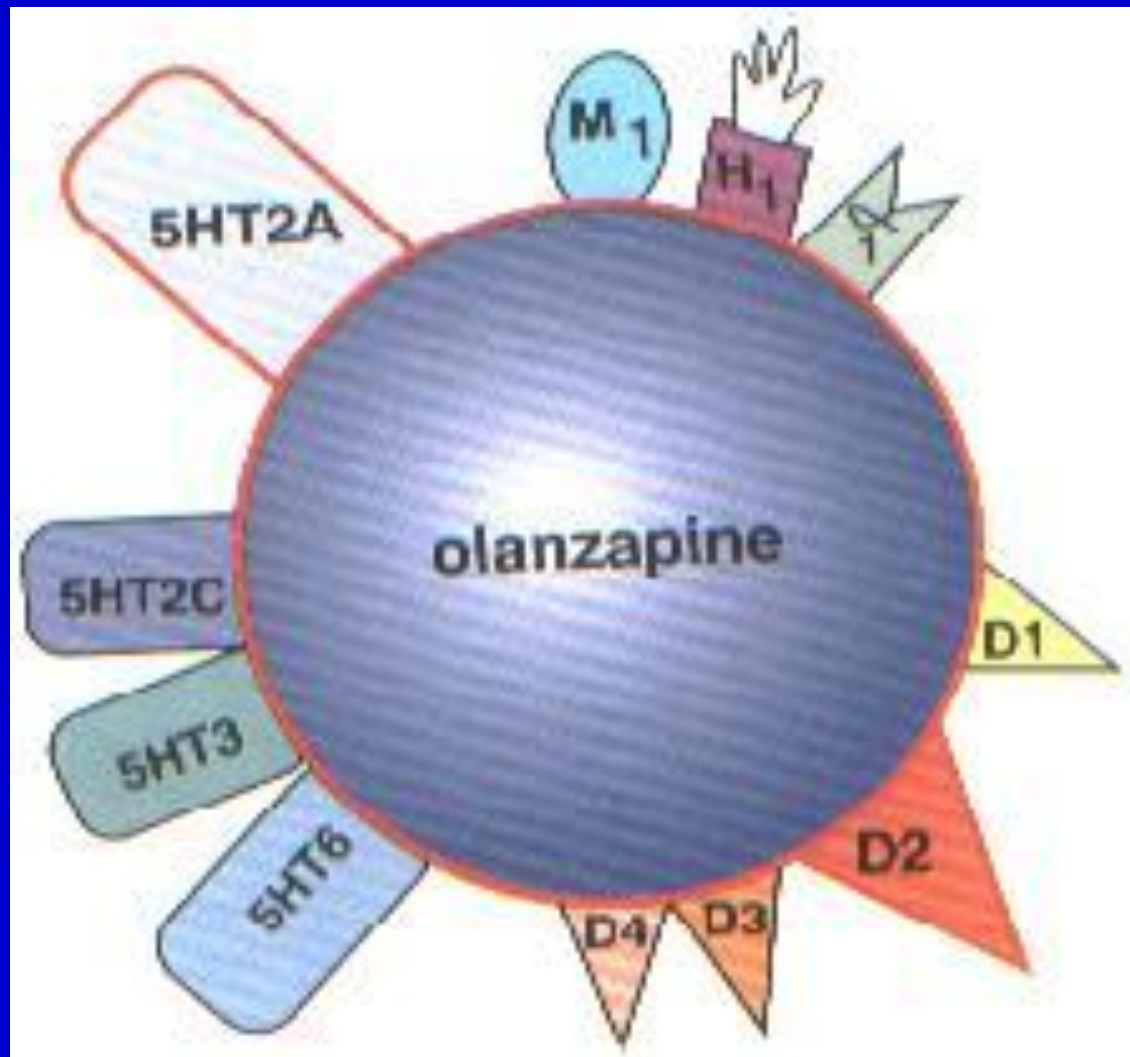


# Risperidone

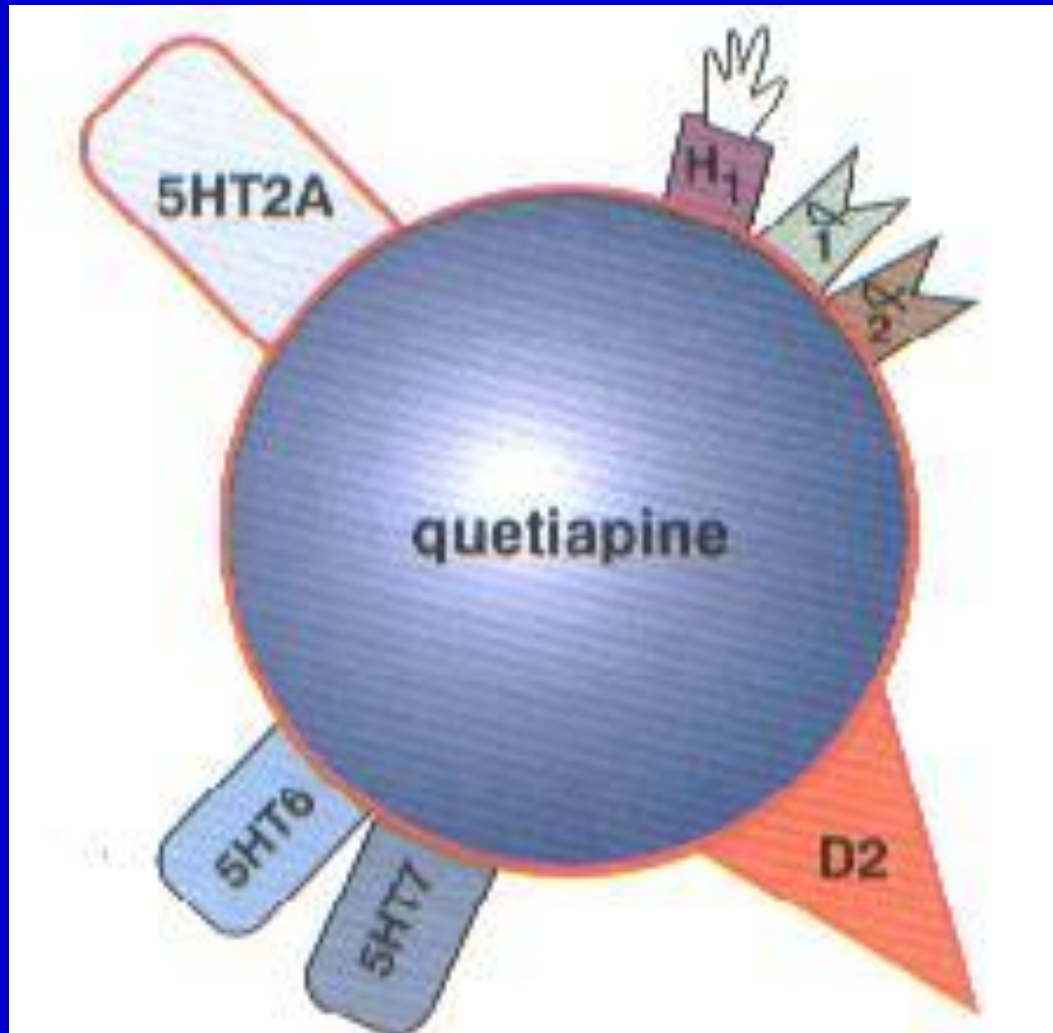




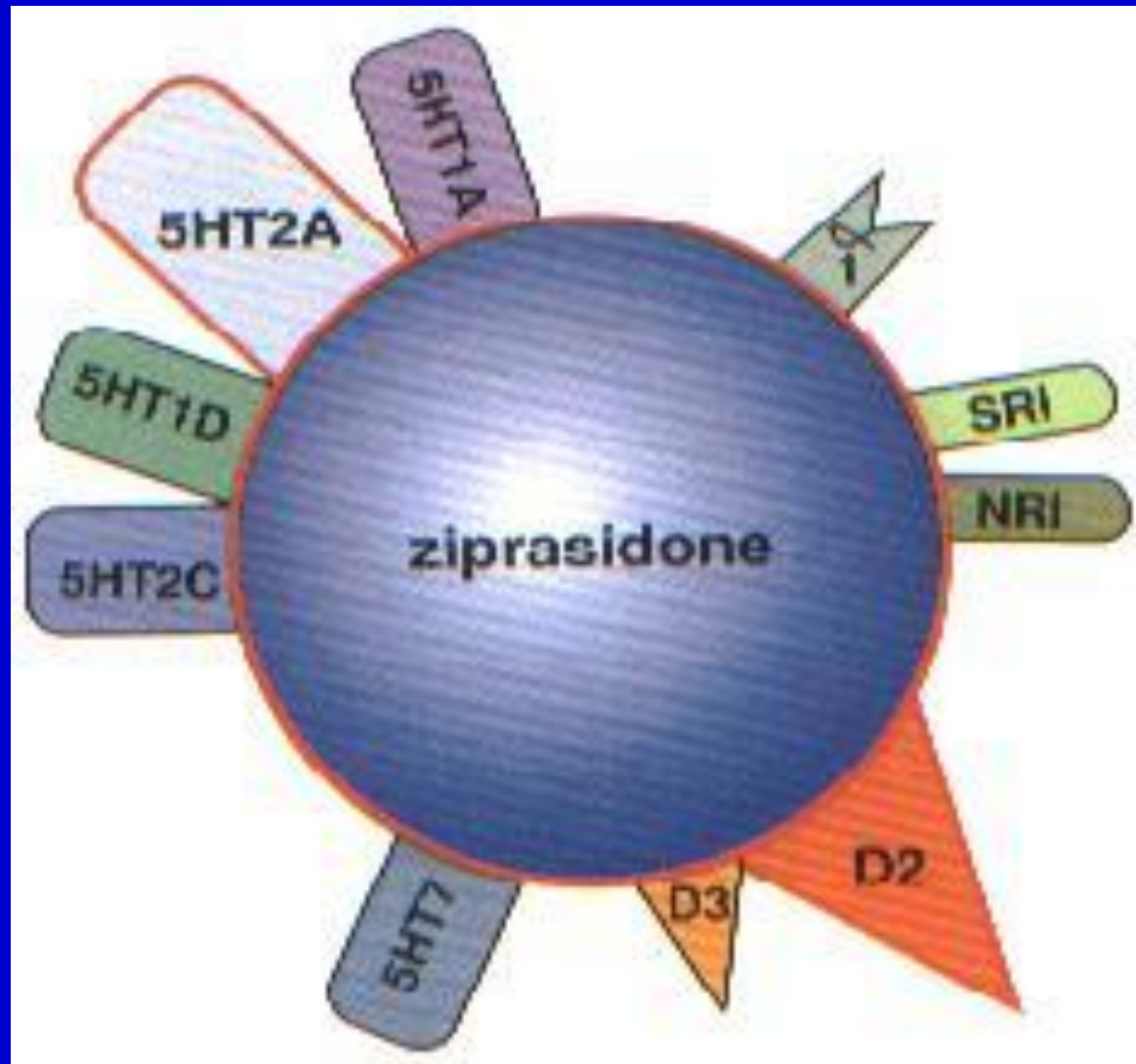
# Olanzapina



# Quetiapina



# Ziprasidone

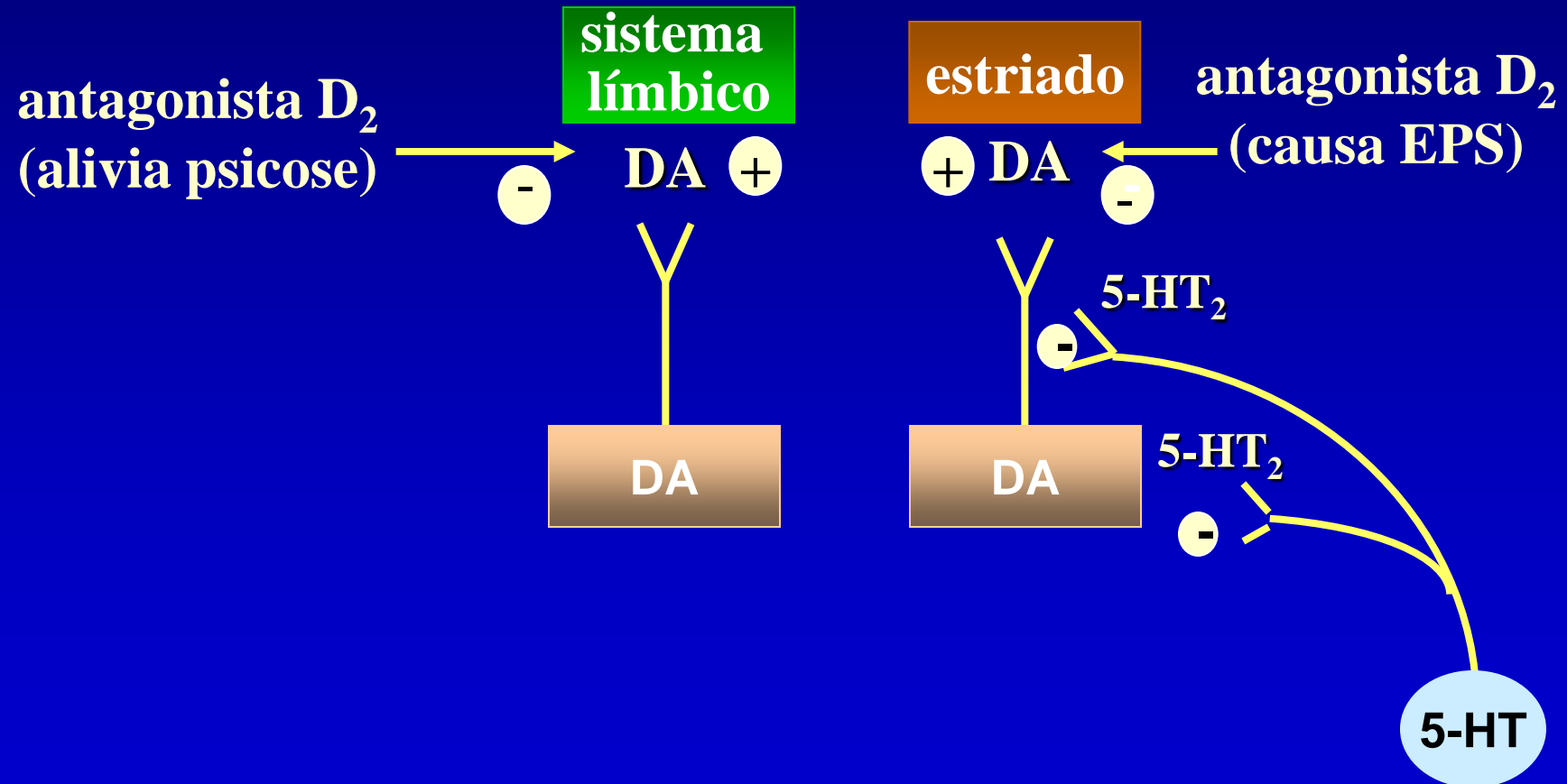


# Antipsicóticos “atípicos”

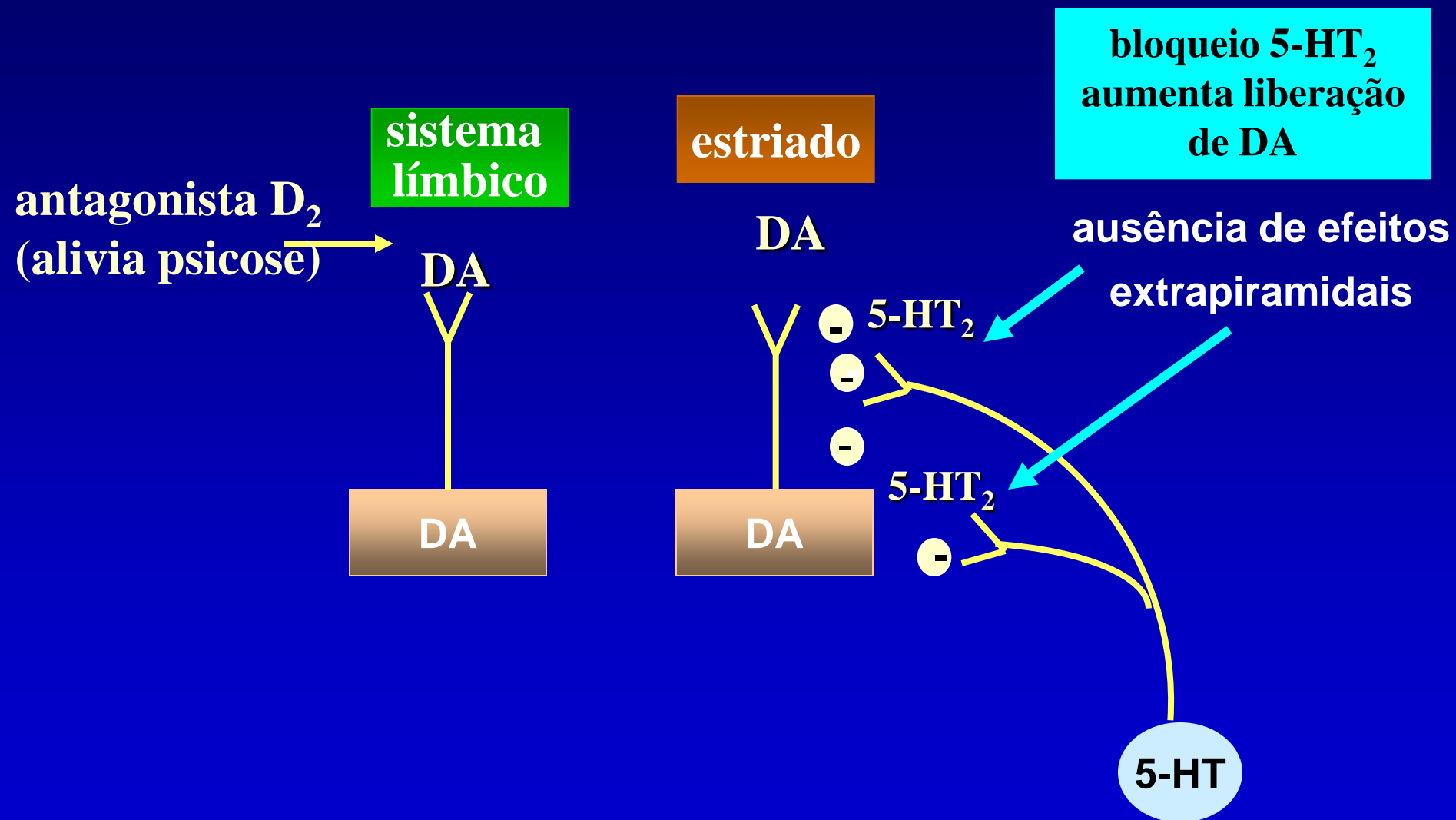
- ◆ são bloqueadores moderados dos receptores dopaminérgicos
- ◆ menos efeitos extrapiramidais
- ◆ são mais eficazes na diminuição dos sintomas negativos
- ◆ tem ação nos receptores 5-HT<sub>2</sub>

# Mecanismos de Ação dos Antipsicóticos Típicos

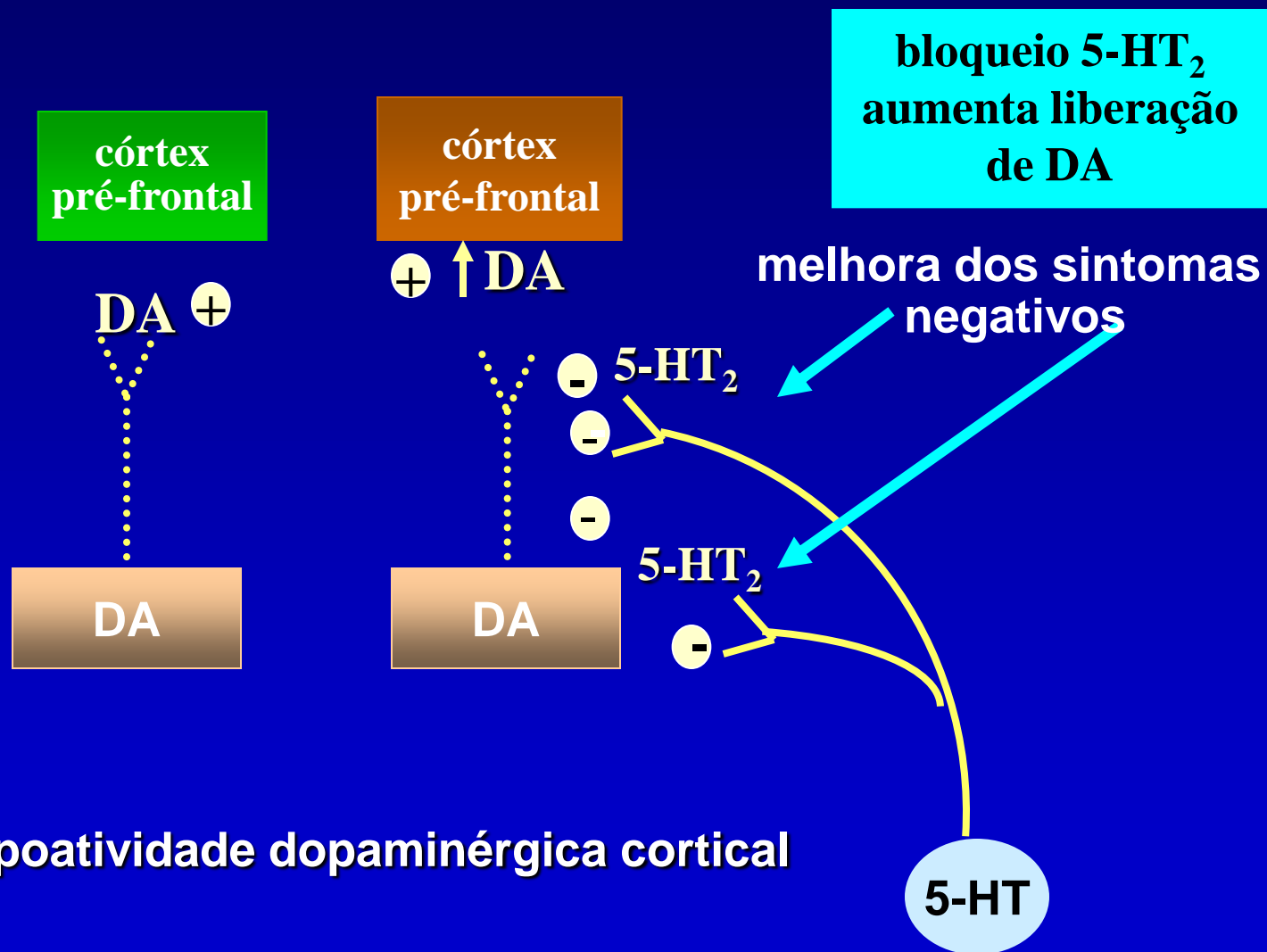
superestimulação  
causa psicose



# Mecanismos de Ação dos Antipsicóticos Atípicos

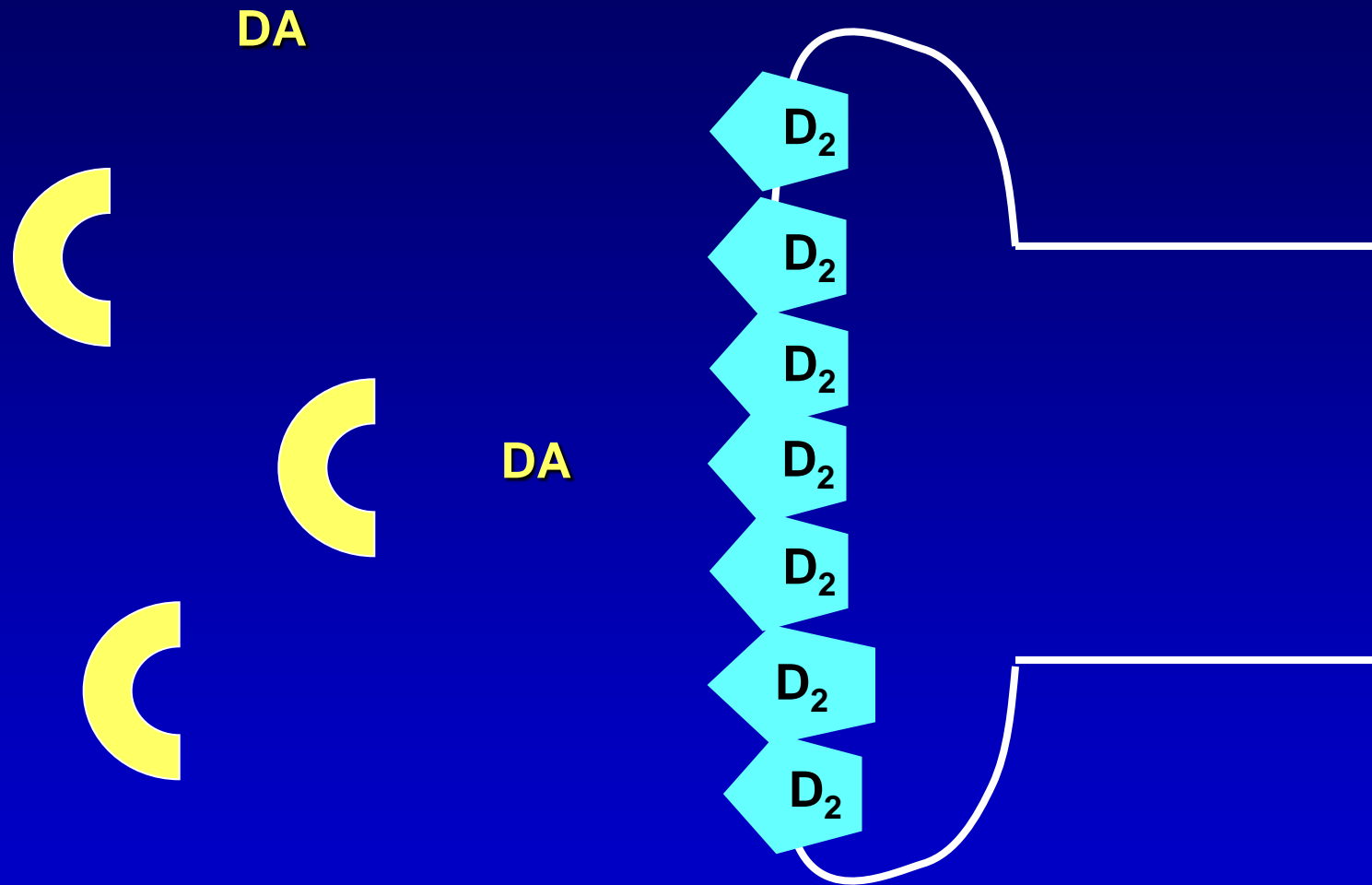


# Mecanismos de Ação dos Antipsicóticos Atípicos



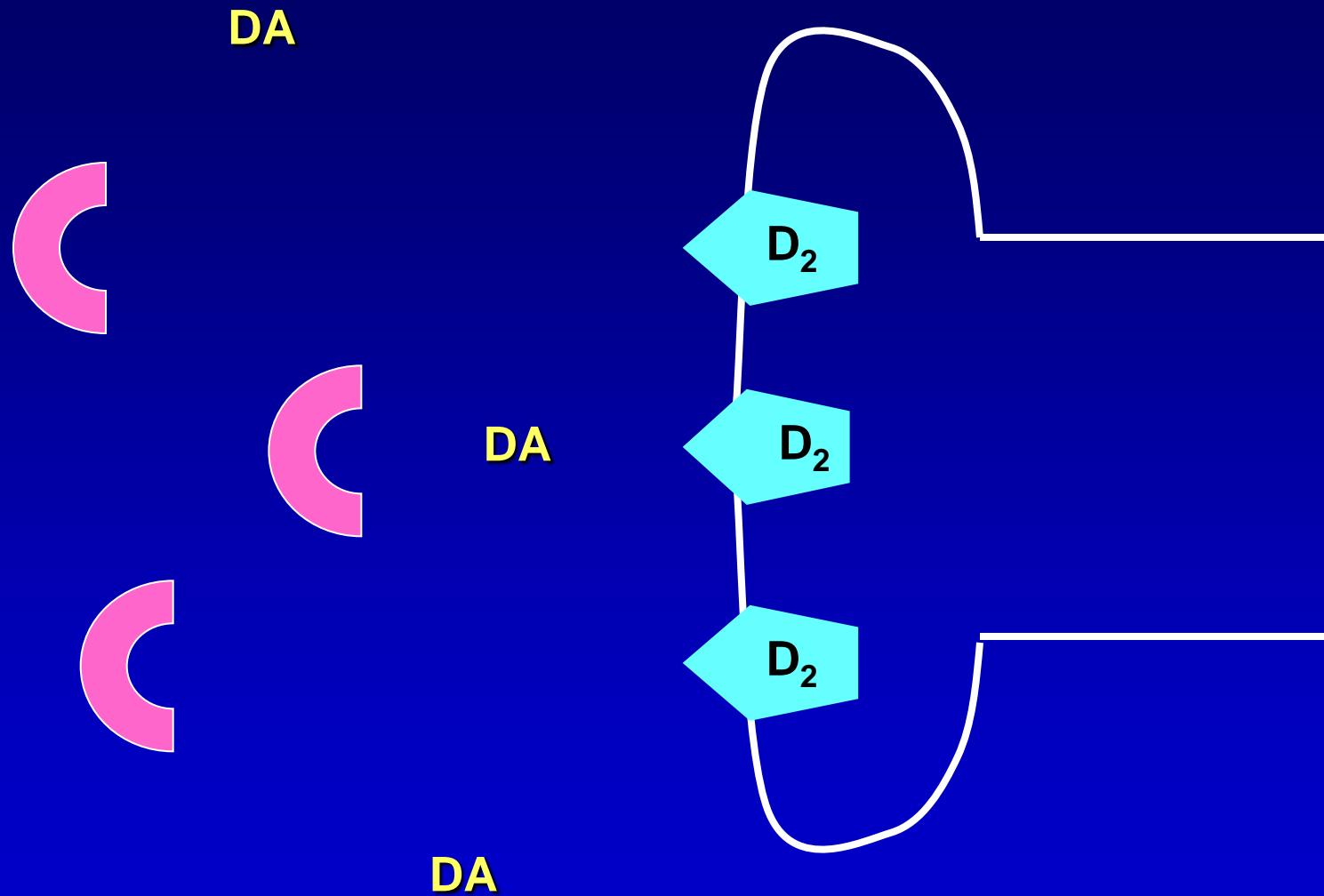
Hipótese da hipoatividade dopaminérgica cortical

# Neurofármacos Típicos



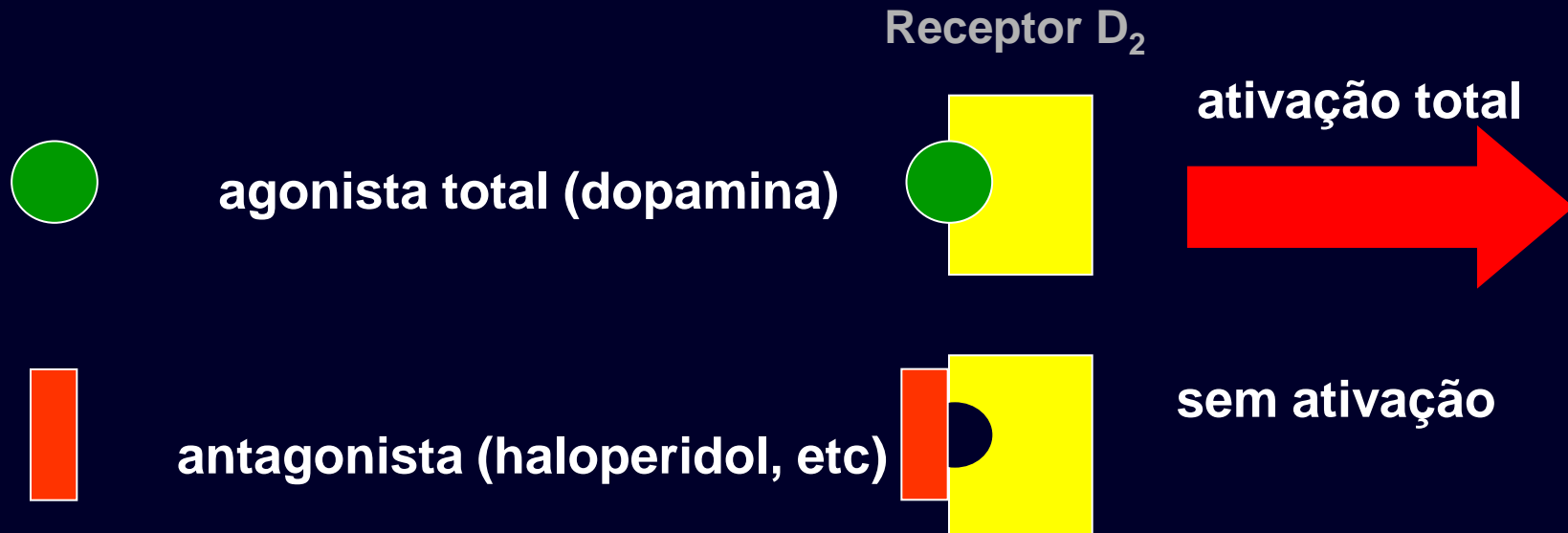


# Neurolépticos Atípicos

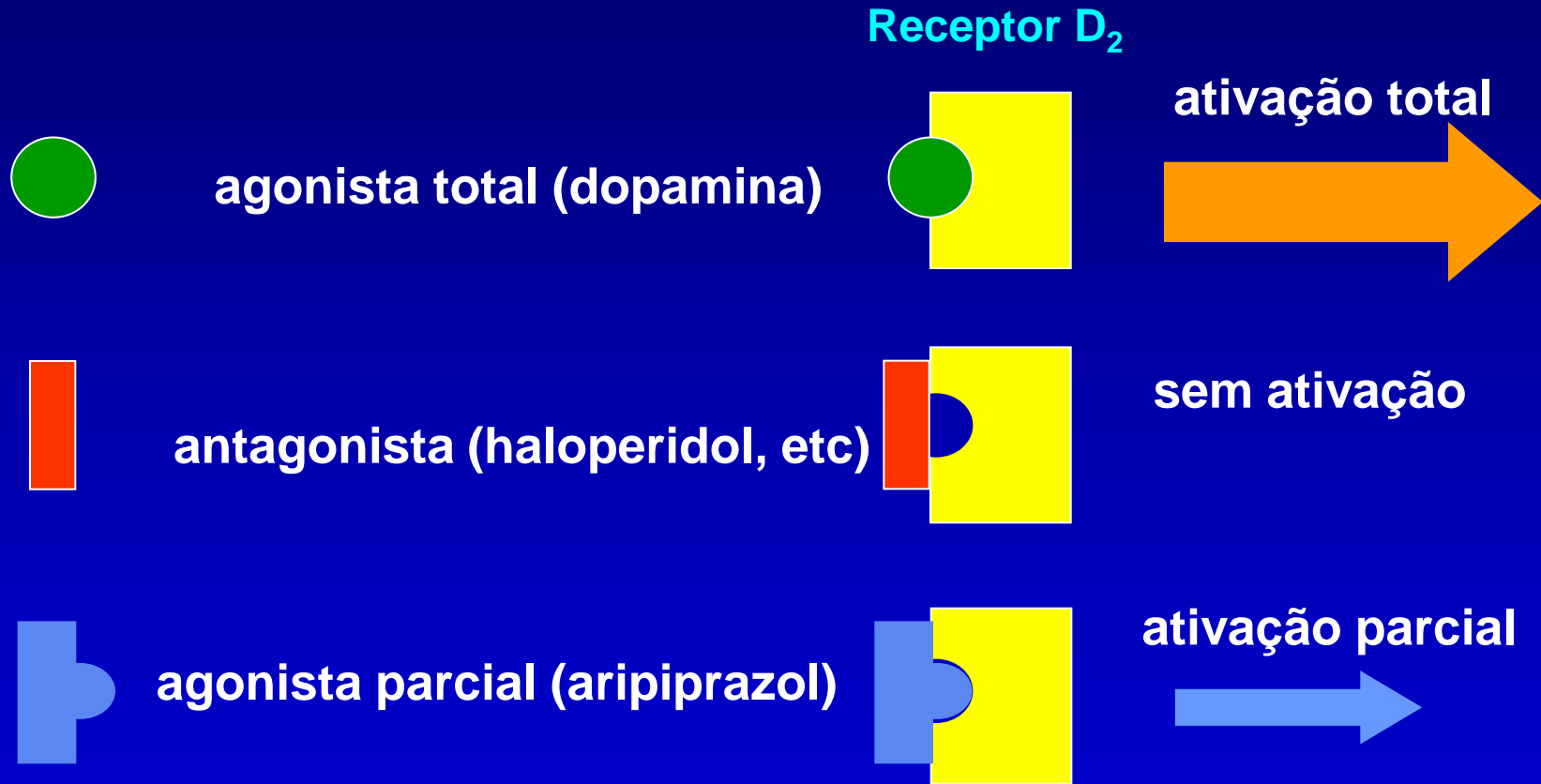


# Atividade intrínseca nos receptores D<sub>2</sub>

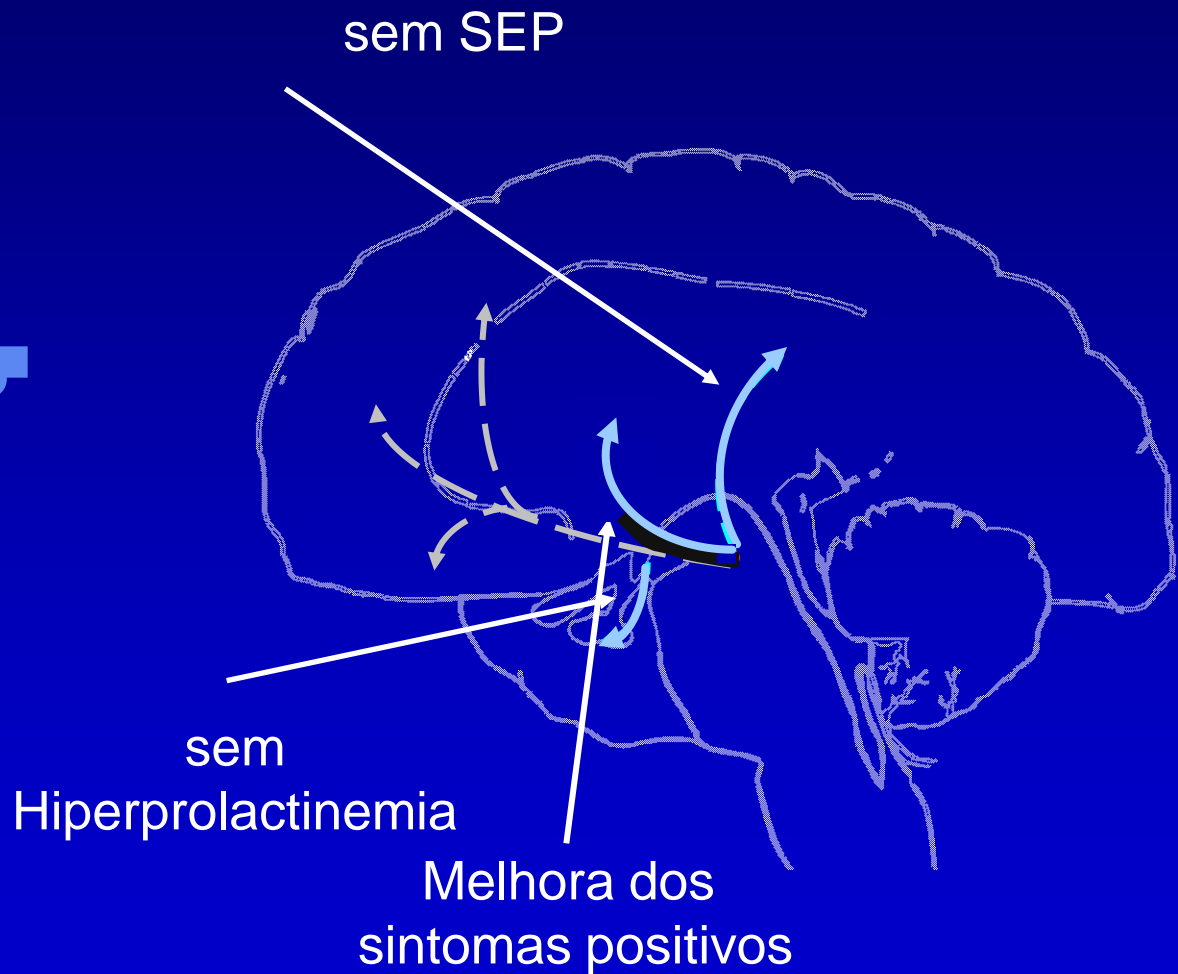
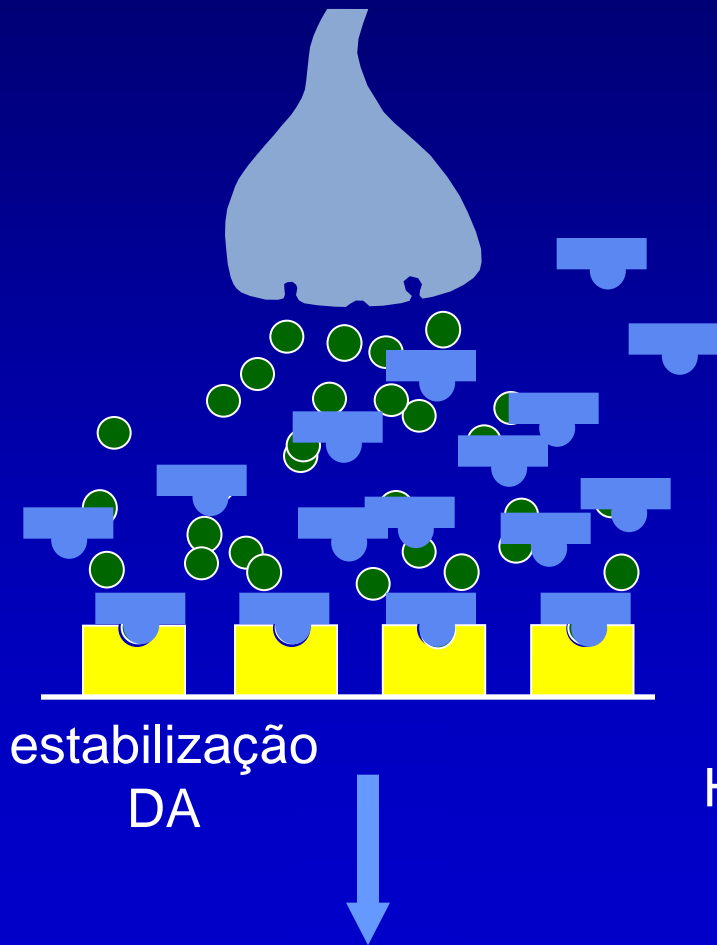
---



# Atividade intrínseca nos receptores D<sub>2</sub>



# Antagonismo dopaminérgico parcial: sintomas positivos e SEP



# Antagonismo dopaminérgico parcial: sintomas negativos

