

## Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia

New antipsychotics for the treatment of schizophrenia

HÉLIO ELKIS<sup>1</sup>, MÁRIO RODRIGUES LOUZÃ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professor-associado livre-docente do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).  
Coordenador do Projeto Esquizofrenia (Projesq) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).  
Pós-doutorado pela Case Western Reserve University, EUA. Membro do International Psychopharmacology Algorithm Project (www.ipap.org).

<sup>2</sup> Doutor em medicina pela Universidade de Würzburg, Alemanha.  
Médico-assistente e coordenador do Projeto Esquizofrenia (Projesq) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

### Resumo

**Contexto:** Os antipsicóticos de segunda geração representam o grande avanço na terapêutica da esquizofrenia das últimas décadas, porém nos últimos anos foram sintetizados novos antipsicóticos que estão abrindo maiores perspectivas no campo do tratamento da esquizofrenia. Alguns desses medicamentos já foram lançados, enquanto outros estão em fase de testes. **Objetivo:** Apresentar uma síntese do conhecimento dos novos antipsicóticos de segunda geração. **Métodos:** Busca por meio do PubMed e literatura específica fornecida pelos fabricantes dos medicamentos. **Resultados e Conclusões:** São apresentadas as principais características farmacológicas, de eficácia, segurança e tolerabilidade dos seguintes antipsicóticos: Asenapina, ACP-103, Bifeprunox, Paliperidona, Risperidona de Ação Prolongada e Sertindol.

*Elkis, H.; Louzã, M.R. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 193-197, 2007*

**Palavras-chave:** Antipsicóticos, neurolépticos, asenapina, ACP-103, bifeprunox, paliperidona, risperidona de ação prolongada, sertindol.

### Abstract

**Background:** The second generation antipsychotics represent the great achievement in the treatment of schizophrenia of the last decades. However in the last years some new antipsychotics were synthesized and such new compounds may represent great perspectives for the field of the treatment of schizophrenia. Some of these compounds are in use while others are still on evaluation through clinical trials. **Objective:** Summarize the current knowledge of new antipsychotics. **Methods:** PubMed search as well literature provided by the manufactures. **Results and Conclusions:** We present the main pharmacological characteristics as well as profiles of efficacy, security and tolerability of the following compounds: Asenapine, ACP-103, Bifeprunox, Paliperidone, Long Acting Injectable Risperidone and Sertindole.

*Elkis, H.; Louzã, M.R. / Rev. Psiq. Clín. 34, supl 2; 193-197, 2007*

**Key-words:** Antipsychotics, neuroleptics, asenapine, ACP-103, bifeprunox, paliperidone, long acting injectable risperidone, sertindole.

### Introdução

Os antipsicóticos representam o principal tratamento para pacientes com esquizofrenia. A descoberta dos antipsicóticos de primeira geração (APG), na década de 1950, trouxe grande benefício para pacientes com esquizofrenia, na medida em que tais medicamentos

mostraram eficácia no combate aos sintomas psicóticos e, como consequência, possibilidade de tratamento em regime ambulatorial e redução da permanência hospitalar, bem como do número de internações (Hegarty *et al.*, 1994). Com a reintrodução no mercado da clozapina, nos anos 1990, e o surgimento de outros antipsicóticos de segunda geração (ASG) – amisulprida, aripiprazol,

olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona – houve um progresso ainda maior, uma vez que os ASG se mostram, em sua maioria, mais eficazes que os APG quanto à redução da psicopatologia (Davis *et al.*, 2003) ou quanto à redução do número de recaídas e conseqüentes re-hospitalizações (Leucht *et al.*, 2003).

No entanto, um número significativo de antipsicóticos vem sendo objeto de ensaios clínicos e alguns deles já se encontram disponíveis e outros deverão ser lançados brevemente, aumentando o leque de opções terapêuticas para o tratamento da esquizofrenia. O objetivo do presente artigo é apresentar, de forma sintética, uma revisão sobre esses novos antipsicóticos.

### Sertindol

O Sertindol é ASG com afinidade para receptores límbicos D2 (isto é, neurônios dopaminérgicos que se originam na área A10, e não nas áreas estriatais A9), além de receptores 5HT2 e alfa-1-adrenérgicos. O Sertindol foi estudado ao lado dos outros ASG, mas seu desenvolvimento foi interrompido por ter sido observado prolongamento do intervalo QT com o seu uso. No entanto, paradoxalmente, o Sertindol tem propriedades antiarrítmicas e estudos epidemiológicos com mais de 10 mil pacientes mostraram que as taxas de mortalidade por uso de Sertindol são comparáveis aos dos outros ASG. Por esse motivo, o Sertindol passou a ser utilizado em países da Comunidade Européia a partir de 2002 (Tamminga, 2006).

É preciso lembrar que a bula do Sertindol recomenda a realização de ECG antes do início do tratamento e também trimestralmente, como rotina (www.serdolect.com).

A eficácia do Sertindol, medida por intermédio dos escores da PANSS, foi observada em vários estudos randomizados controlados: 1 *versus* placebo, 4 *versus* haloperidol, e 2 *versus* risperidona, sendo que um deles envolveu pacientes com esquizofrenia refratária. Nesses estudos, foi constatado que o Sertindol mostrou-se superior ao placebo e comparável ao haloperidol e à risperidona em termos de eficácia (Murdoch e Keating, 2006). Por outro lado, no que se refere à segurança e à tolerabilidade, vários estudos clínicos e duas meta-análises revelaram ser o Sertindol seguro em termos cardiovasculares e muito bem tolerado em termos do aparecimento de sintomas extrapiramidais (Murdoch e Keating, 2006).

Também foi observada uma melhoria das funções cognitivas em um estudo comparativo com haloperidol e estudos pré-clínicos mostraram melhora cognitiva com o uso de sertindol (Didriksen *et al.*, 2007), provavelmente relacionada ao antagonismo de certos receptores serotoninérgicos, tais como: 5HT1a, 5HT4 e 5HT6 (Murdoch e Keating, 2006; Roth *et al.*, 2004).

### ACP-103

O ACP-103 é uma medicação ainda em fase experimental. Trata-se de um agonista inverso dos receptores 5HT2a e 5HT2c, capaz de potencializar as propriedades antipsicóticas dos neurolépticos. Em estudo clínico de fase II no Brasil (sendo o Projesq um dos centros) e nos Estados Unidos, cerca de 420 pacientes em exacerbação da esquizofrenia foram randomizados para cinco diferentes braços do estudo:

1. 20 mg de ACP e Risperidona em baixas doses (2 mg);
2. Risperidona em altas doses (6 mg) e placebo;
3. Risperidona em altas doses (6 mg) e 20 mg de ACP;
4. Haloperidol 2 mg e 20 mg de ACP;
5. Haloperidol 2 mg e placebo.

O grupo que recebeu Risperidona em baixas doses e ACP teve melhora semelhante àquele que recebeu Risperidona em altas doses e placebo em termos de redução dos valores da escala PANSS (Kay *et al.*, 1987). Os pacientes que receberam ACP e haloperidol apresentaram melhora significativa na PANSS em relação aos valores da linha de base. Além disso, foi observado menor ganho de peso nos grupos que receberam ACP e risperidona ou haloperidol do que os grupos correspondentes que receberam os mesmos antipsicóticos e placebo.

### Asenapina

A Asenapina é um novo antipsicótico do grupo químico dibenzoxepinopirrol com afinidade para receptores dopaminérgicos D1 e D4, serotoninérgicos (5HT2a, 5HT2c, 5HT6 e 5HT7), adrenérgicos (alfa 1 e alfa 2) e histaminérgicos (H1), não tendo propriedades antimuscarínicas. Parece ter ação significativa sobre sintomas negativos e constitui, no momento, objeto de estudos clínicos para avaliação desta propriedade (Alphs *et al.*, 2007).

### Bifeprunox

O Bifeprunox é um antipsicótico com propriedades semelhantes ao Aripiprazol, isto é, agonista parcial da dopamina (D2), bem como agonista dos receptores 5HT1a (Novi *et al.*, 2007; Auclair *et al.*, 2007). No momento, o Bifeprunox está sendo testado por meio de seis diferentes ensaios clínicos (www.clinicaltrials.gov), tanto em pacientes com esquizofrenia como em pacientes psicóticos com demência do tipo Alzheimer.

### Paliperidona

A Paliperidona é um metabólito ativo da risperidona. Sua fórmula de liberação prolongada usa uma tecnologia de liberação osmótica oral controlada (OROS), garantindo

a presença da medicação durante as 24 horas do dia, evitando, assim, picos de flutuação plasmática. Dessa forma, esse mecanismo permite que a medicação seja ingerida apenas uma vez ao dia, sem necessidade de titulação (Yang e Plosker, 2007).

A Paliperidona é um antagonista dos receptores D2, 5HT<sub>2a</sub>, H<sub>1</sub>, alfa 1 e 2. A dose padrão de 6 mg de paliperidona ocupa 64% dos receptores D2 em aproximadamente 24 horas. Devido ao seu bloqueio dos receptores D2, a paliperidona aumenta os níveis sanguíneos de prolactina. Esta mesma dose de 6 mg administrada em voluntários sadios demonstrou um pico máximo de absorção em 25 horas. Quando a paliperidona é administrada com alimentos, sua taxa de absorção aumenta em 60%, mas não há recomendação explícita para que a paliperidona seja administrada durante as refeições.

A Paliperidona é metabolizada pelo sistema microsomal P450, 2D6 e 3A4. Mas, estudos *in vivo* mostram que esse sistema metaboliza muito pouco a Paliperidona. A meia-vida da Paliperidona é de 23 horas e a medicação é excretada, praticamente inalterada, na própria urina (Yang e Plosker, 2007).

Em termos de eficácia terapêutica, estudos de seis semanas compararam doses diárias de paliperidona (3, 6, 9, 12 e 15 mg) com medicação ativa (olanzapina, 10 mg) ou placebo em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (Kane *et al.*, 2007; Davidson *et al.*, 2007; Marder *et al.*, 2007). Nesses estudos, as medidas de desfecho foram a redução da gravidade da Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976), da PANSS (Kay *et al.*, 1987), bem como a melhora da Escala de Performance Pessoal e Social (PSP) (Morosini *et al.*, 2000). Todos os testes concluíram que as doses de Paliperidona foram significativamente superiores as do placebo, tanto em termos de redução de psicopatologia, como na melhora da adaptação social medida pela PSP.

Em estudo de longo prazo (52 semanas), pacientes com esquizofrenia que receberam Paliperidona demoraram significativamente mais tempo para recair do que os pacientes que receberam placebo. Em termos proporcionais, 52% dos pacientes que receberam placebo recaíram e tal desfecho ocorreu com somente 25% dos que receberam Paliperidona (Kramer *et al.*, 2007).

A Paliperidona mostrou-se consideravelmente tolerada e o único efeito adverso duas vezes superior ao placebo foi a ocorrência de acatisia (com doses de 12 mg/dia). Os outros efeitos extrapiramidais, tais como o parkinsonismo, não foram diferentes do placebo. Com relação ao ganho de peso, houve um discreto aumento nos grupos que receberam Paliperidona em relação aos grupos que receberam o placebo, o mesmo acontecendo com os níveis séricos de prolactina (Yang e Plosker, 2007).

Em resumo, a maioria dos estudos *versus* placebo demonstrou que a Paliperidona é um antipsicótico seguro e eficaz, sendo a dose recomendada equivalente a 6 mg, tomada uma vez ao dia, pela manhã, em função

da tecnologia OROS de liberação prolongada (Yang e Plosker, 2007).

### **Risperidona injetável de ação prolongada (Risperdal Consta®)**

Um dos maiores problemas enfrentados no tratamento da esquizofrenia é o da adesão ao tratamento, sendo que, por exemplo, em um estudo realizado no Brasil por Rosa *et al.* (2005) foi observado que, após um ano, 50% dos pacientes abandonaram o tratamento. Entre as várias estratégias que têm sido utilizadas para melhorar a adesão ao tratamento na esquizofrenia, o uso de antipsicóticos convencionais de ação prolongada, tais como o haloperidol decanoato, a pipotiazina, o zuclopentixol e o penfluridol, sempre representou uma importante opção terapêutica no tratamento da esquizofrenia, desde a década de 1960. Eles atuam mantendo níveis plasmáticos estáveis de antipsicóticos, melhorando a adesão e prevenindo recaídas. De fato, a prevenção de recaídas representa uma das principais metas no tratamento da esquizofrenia e por isso é considerada uma das mais importantes medidas de desfecho utilizadas para avaliar a eficácia de um antipsicótico.

No caso dos antipsicóticos de depósito, o haloperidol decanoato já demonstrou claras evidências de sua eficácia na prevenção de re-hospitalizações quando comparado ao placebo (Quraishi e David, 2007).

No entanto, já está bem estabelecido que o uso crônico de antipsicóticos de primeira geração pode estar associado ao desenvolvimento de quadros extrapiramidais (por exemplo, discinesia tardia) e, neste sentido, os antipsicóticos de depósito convencionais podem não representar a melhor opção de tratamento, apesar de sua comprovada eficácia.

Por outro lado, também já é comprovado que o uso em longo prazo de antipsicóticos de segunda geração está associado a menor risco de desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. Nesse caso, o desenvolvimento de um antipsicótico de depósito de segunda geração para ser usado em pacientes que aderem pouco ao tratamento representa um grande avanço no combate à evolução da esquizofrenia.

A Risperidona Injetável de Ação Prolongada é o primeiro antipsicótico de segunda geração disponível no mercado que pode ser administrado intramuscularmente, em intervalos de duas semanas. Diferentemente dos antipsicóticos de depósito convencionais, que têm como veículo ésteres dos medicamentos e ácidos graxos de cadeia longa, a risperidona de ação prolongada é constituída de uma suspensão aquosa de microesferas (obtida após reconstituição por meio de veículo aquoso), sendo que cada uma das microesferas é composta, por sua vez, por uma matriz de risperidona e um copolímero cuja base é de carboidratos biodegradáveis. As microesferas são gradualmente hidrolisadas no local da injeção,

provendo liberação contínua e previsível de risperidona (Harrison e Goa, 2004).

No Brasil, a Risperidona de Ação Prolongada está disponível em ampolas de 25 mg e 37,5 mg, as quais devem ser administradas quinzenalmente. O kit de administração, que deve permanecer na geladeira para conservação, é composto por um frasco com o medicamento, uma ampola com o veículo aquoso e por três agulhas: uma para retirar o veículo aquoso e injetá-lo no frasco para fazer a reconstituição, outra para retirar o medicamento reconstituído e uma terceira para injeção através da via intramuscular profunda (glúteo).

Um estudo de tomografia por emissão de pósitrons (PET) em pacientes estabilizados com Risperidona de Ação Prolongada demonstrou que as doses de 25 mg a 50 mg, aplicadas quinzenalmente, apresentavam uma taxa de ocupação de receptores  $D_2$  entre 54% e 74,4%, considerada a faixa ideal de eficácia terapêutica com menor risco de sintomas extrapiramidais. Já as doses de 75 mg atingiram uma taxa de ocupação de 81,5%, aumentando a possibilidade de efeitos extrapiramidais (Remington *et al.*, 2006). A faixa de dose mais indicada para a risperidona de longa ação está entre 25 mg e 50 mg, sendo administrada via intramuscular e quinzenalmente.

Em relação à equivalência à risperidona oral, 25 mg, 37,5 mg e 50 mg de Risperidona de Ação Prolongada correspondem aproximadamente a 2 mg, 4 mg e 6 mg diários da medicação oral, respectivamente.

Menos de 1% da dose da Risperidona de Ação Prolongada é liberada no início do tratamento, na primeira aplicação da injeção. Somente na terceira semana é que há uma liberação significativa do medicamento e seus níveis são mantidos até a quarta ou sexta semana (Harrison e Goa, 2004). Devido a este intervalo entre a primeira aplicação e o início da liberação do medicamento, é necessário, nas primeiras três semanas de tratamento, manter a Risperidona Oral, ou outro antipsicótico que o paciente esteja tomando, que será progressivamente diminuída e completamente retirada após as injeções subsequentes.

Vários estudos clínicos, de curto e longo prazo, demonstraram a eficácia e a tolerabilidade da Risperidona de Ação Prolongada (Parellada, 2006; Chue e Emsley, 2007). Lasser *et al.* (2005) aplicaram o conceito de “remissão” em esquizofrenia proposto por Andreasen *et al.* (2005) a uma amostra de pacientes com esquizofrenia, acompanhados por um ano, em um estudo aberto multicêntrico europeu (Fleischhacker *et al.*, 2003).

Tal critério de remissão exige que alguns sintomas da escala PANSS sejam avaliados, no máximo, como “leves” durante seis meses. Dos 578 incluídos e considerados clinicamente “estáveis”, 68,2% não preenchem os critérios de remissão no início do estudo. Durante o tratamento com Risperidona de Ação Prolongada, 20,8% deles atingiram a remissão, com redução significativa dos sintomas médicos pela escala PANSS. Dos 31,8% de pacientes que preenchem os critérios de remissão no

início do tratamento, 84,8% permaneceram em remissão durante todo o estudo. Os autores concluem que mesmo pacientes estáveis podem obter um grau de melhora, atingindo uma “remissão” sintomática, que poderia ser um importante passo para facilitar sua reabilitação funcional.

Quanto à segurança e à tolerabilidade, a Risperidona de Ação Prolongada apresenta baixa propensão para ganho de peso (1 a 2 kg) ou para alterações metabólicas. Há um aumento discreto de prolactina, porém em níveis menores do que nas doses equivalentes de Risperidona Oral (Moller, 2006).

## Referências

- Alphs, L.; Panagides J.; Lancaster, S. - Asenapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: clinical trial design and rationale. *Psychopharmacol Bull* 40(2): 41-53, 2007.
- Andreasen, N.; Carpenter, W.; Kane, J.; Lasser, R.; Marder, S. et al. - Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162: 441-449, 2005.
- Auclair, A.L.; Galinier, A.; Besnard, J.; Newman-Tancredi, A. Depoortere. Putative antipsychotics with pronounced agonism at serotonin 5-HT1A and partial agonist activity at dopamine D2 receptors disrupt basal PPI of the startle reflex in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 193(1): 45-54, 2007.
- Chue, P.; Emsley, R. Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics. *CNS Drugs* 21(6): 441-448, 2007.
- Davidson, M.; Emsley, R.; Kramer, M.; Ford, L.; Pan, G.; Lim, P. et al. - Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 93(1-3): 117-130, 2007.
- Davis, J.M.; Chen, N.; Glick, I.D. - A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 60(6): 553-564, 2003.
- Didriksen, M.; Skarsfeldt, T.; Arnt, J. - Reversal of PCP-induced learning and memory deficits in the Morris' water maze by sertindole and other antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)* 193(2): 225-233, 2007.
- Fleischhacker, W.W.; Eerdeken, M.; Karcher, K.; Remington, G.; Llorca, P.M.; Chrzanowski, W. et al. - Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 64(10): 1250-1257, 2003.
- Guy, W. *ECDEU Assessment Manual of Psychopharmacology*. Publication No. ADM-76-336. Rockville, Maryland, US Dept. of Health, Education and Welfare, 1976.
- Harrison, T.S.; Goa, K.L. - Long-acting risperidone: a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 18(2): 113-132, 2004.
- Hegarty, J.D.; Baldessarini, R.J.; Tohen, M.; Waterman, C.; Oepen, G. - One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 151(10): 1409-1416, 1994.
- Kane, J.; Canas, F.; Kramer, M.; Ford, L.; Gassmann-Mayer, C.; Lim, P. - Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 90(1-3): 147-161, 2007.
- Kay, S.R.; Fiszbein, A.; Opler, L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2): 261-276, 1987.
- Kramer, M.; Simpson, G.; Maciulis, V.; Kushner, S.; Vijapurkar, U.; Lim, P. et al. - Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 27(1): 6-14, 2007.
- Lasser, R.A.; Bossie, C.A.; Gharabawi, G.M.; Kane, J.M. Remission in schizophrenia: Results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophr Res* 77(2-3): 215-227, 2005.
- Leucht, S.; Barnes, T.R.; Kissling, W.; Engel, R.R.; Correll, C.; Kane, J.M. - Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 160(7): 1209-1222, 2003.

- Marder, S.R.; Kramer, M.; Ford, I.; Eerdekens, E.; Lim, P.; Eerdekens, M. et al. - Efficacy and Safety of Paliperidone Extended-Release Tablets: Results of a 6-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry*, 2007.
- Moller, H.J. Long-acting risperidone: focus on safety. *Clin Ther* 28(5): 633-651, 2006.
- Morosini, P.; Magliano, L.; Brambilla, L.; Ugolini, S.; Pioli, R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 101(4): 323-329, 2000.
- Murdoch, D.; Keating, G. - Sertindole. A review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs* 20(3): 233-255, 2006.
- Novi, F.; Millan, M.J.; Corsini, G.U.; Maggio, R. - Partial agonist actions of aripiprazole and the candidate antipsychotics S33592, bifeprunox, N-desmethylclozapine and preclamol at dopamine D(2L) receptors are modified by co-transfection of D(3) receptors: potential role of heterodimer formation. *J Neurochem* 2007.
- Parellada, E. - Clinical experience and management considerations with long-acting risperidone. *Curr Med Res Opin* 22(2): 241-255, 2006.
- Quraishi, S.; David, A. - Haloperidol Depot for Schizophrenia (Cochrane Review). *Cochrane Library update Software* (1): 2007.
- Remington, G.; Mamo, D.; Labelle, A.; Reiss, J.; Shammi, C.; Mannaert, E. et al. - A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 163(3): 396-401, 2006.
- Rosa, M.A.; Marcolin, M.A.; Elkis, H. - Evaluation of the factors interfering with drug treatment compliance among Brazilian patients with schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr* 27(3): 178-184, 2005.
- Roth, B.; Hanizavareh, S.; Blum, A. - Serotonin receptor highly favorable molecular targets for cognitive enhancements in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 17-24, 2004.
- Tamminga, C. Sertindole and Schizophrenia. London, Current Medicine Group, 2006.
- Yang, L.P.; Plosker, G.L. - Paliperidone extended release. *CNS Drugs* 21(5): 417-425; discussion 426-427, 2007.