

# Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico

Irismar R Oliveira

Departamento de Neuropsiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

## Introdução

O aspecto comum aos antipsicóticos considerados atípicos é a capacidade de promover a ação antipsicótica em doses que não produzam, de modo significativo, sintomas extrapiramidais. No mercado brasileiro, dispõe-se da clozapina, da risperidona, da olanzapina e da quetiapina. De acordo com tais critérios,<sup>1,\*</sup> dispõe-se ainda das benzamidas substituídas (sulpirida e amisulprida) e da tioridazina.

Outras características que estreitam a definição de atipicidade incluem: ausência de hiperprolactinemia; maior eficácia nos sintomas positivos, negativos e de desorganização; e ausência de discinesia tardia ou distonia após administração crônica. Esse segundo grupo de propriedades parece caracterizar apenas a clozapina.<sup>2</sup> Neste texto serão discutidas a clozapina, a risperidona, a olanzapina e a quetiapina.

## Clozapina

Antipsicótico atípico de referência, a clozapina foi testada clinicamente na década de 60, na Europa. Infelizmente, observou-se que produzia granulocitopenia ou agranulocitose em taxa muito mais elevada (1% a 2%) do que aquela observada nos antipsicóticos-padrão. Isso levou à sua retirada do mercado.<sup>3</sup>

A importância da clozapina voltou a ser devidamente apreciada a partir de 1988, quando se demonstrou, em um ensaio duplo-cego com duração de seis semanas em pacientes hospitalizados resistentes, sua maior eficácia em 30% ou mais dos pacientes esquizofrênicos que não respondiam a pelo menos 3 tentativas com outros antipsicóticos.<sup>4</sup> A clozapina mostrou-se útil no alívio dos sintomas positivos e dos negativos. Esse estudo demonstrou ainda que a clozapina era bem tolerada nos pacientes que não toleravam outros antipsicóticos. Com base nesses dados, voltou a ser comercializada. Entretanto, sua principal indicação passou a ser, e continua sendo, o tratamento à esquizofrenia refratária a outros antipsicóticos.

O início do tratamento com a clozapina deve ser feito na ausência de outras drogas psicotrópicas, a fim de minimizar efeitos colaterais como hipotensão, sedação e efeitos anticolinérgicos, bem como evitar a interferência nos benefícios da clozapina, que dependem do seu fraco bloqueio do receptor D<sub>2</sub>.<sup>5</sup> Se houver necessidade, entretanto, pode-se administrar um antipsicótico de alta potência, em baixas doses, até que o trata-

mento com clozapina esteja estabelecido, em geral, dentro de duas ou três semanas.<sup>6</sup>

A dose inicial recomendada da clozapina é de 12,5-25 mg/dia. Aumenta-se lentamente até que doses de 300-450 mg/dia sejam alcançadas, geralmente em 2-3 semanas, em duas tomadas (meia-vida de 12h a 16h).<sup>4</sup> Entretanto, pode-se necessitar de até 900 mg/dia. Na Europa, excetuando-se a Inglaterra, a prática clínica tem sido usar doses de 200-300 mg/dia ou mesmo menores,<sup>7</sup> enquanto nos países de língua inglesa doses de 400-600 mg/dia são comuns.<sup>7</sup> Os pacientes idosos costumam responder a doses mais baixas, de até 300 mg/dia.<sup>2</sup>

A resposta à clozapina nos pacientes resistentes aos antipsicóticos clássicos pode não ser evidente até depois de 6 meses ou mesmo por períodos mais longos.<sup>2</sup> Aproximadamente 30% desses pacientes respondem em 6 semanas e outros 30% respondem mais lentamente,<sup>8</sup> em até dois anos.<sup>6</sup>

De 50% a 80% dos casos de neutropenia ou agranulocitose ocorrem nas primeiras 18 semanas de tratamento com a clozapina.<sup>2</sup> Por esse motivo, os hemogramas devem ser semanais nesse período, passando depois a ser mensais.

Quando o número total de leucócitos cai para 3.000/mm<sup>3</sup> ou o de neutrófilos para 1.500/mm<sup>3</sup>, a clozapina deve ser interrompida. Nesse caso, leucogramas com contagem diferencial devem ser feitos durante 4 semanas. A clozapina pode ser reintroduzida nos pacientes que a interromperam em presença de neutropenia. No entanto, fica indicada monitorização mais intensiva e diferencial.<sup>2,6</sup>

A incidência praticamente nula de sintomas extrapiramidais é a principal vantagem da clozapina em comparação com os antipsicóticos típicos. O fato de produzir muito menos acatisia contribui significativamente para a adesão.<sup>5</sup> Outra grande vantagem é a ausência de discinesia tardia. Ao contrário, essa pode ser tratada com clozapina, observando-se remissão em aproximadamente 30% dos casos e redução da gravidade em outros 30%. Infelizmente, os sintomas recorrem quando a clozapina é interrompida.<sup>2</sup>

A clozapina pode diminuir o limiar de convulsões, que podem estar presentes em 1-2% dos pacientes com doses abaixo de 300 mg/dia, mas podem alcançar até 6% em doses que ultrapassem 600 mg/dia. O tratamento das convulsões envolve a redução da dose (a interrupção do tratamento raramente é necessária) e tratamento farmacológico com anticonvulsivantes. Nesse

\*Oliveira IR, Ribeiro MG, Fregoneze JB, Sena EP, Silva EC. Regional c-fos expression in rat brain may predict antipsychotic therapeutic window. *J Clin Psychopharmacol* 2000 (in press).

caso, a carbamazepina deve ser evitada, por provocar supressão da medula óssea.<sup>6</sup>

Dentre os efeitos colaterais cardiovasculares, a clozapina pode provocar taquicardia, hipotensão ortostática e distúrbios de condução. Beta-bloqueadores podem ser úteis na redução da taquicardia. A hipotensão, quando ocorre, é mais frequentemente observada nas duas primeiras semanas de tratamento.<sup>2</sup>

A hipersalivação, observada em cerca de 30% dos pacientes, costuma responder à redução da dose ou ao tratamento com anticolinérgicos. A clonidina, agonista alfa<sub>2</sub>-adrenérgico, pode também ser útil.<sup>9</sup>

Outro efeito adverso comum com o uso da clozapina é o ganho de peso, que pode alcançar, em média, 6 kg ou 9% do peso corpóreo em 16 semanas.<sup>10</sup> A magnitude do ganho de peso correlaciona-se positivamente com a resposta clínica.<sup>2</sup>

Não há relatos sobre elevação dos níveis séricos de prolactina com a clozapina. Entretanto, como todo antipsicótico, esse fármaco pode causar síndrome neuroléptica maligna,<sup>5</sup> embora com menos frequência. É interessante notar que a clozapina tem sido utilizada com sucesso nos pacientes que desenvolveram essa síndrome com antipsicóticos típicos.<sup>6</sup>

Em conclusão, a clozapina permanece como o antipsicótico atípico de referência, porém de uso limitado aos casos refratários de esquizofrenia, aos pacientes com sintomas extrapiramidais de difícil controle e àqueles portadores de discinesia tardia.<sup>6</sup>

### Risperidona

A risperidona é um derivado benzisoxazólico, com forte efeito bloqueador de receptores D<sub>2</sub> e 5-HT<sub>2</sub>. Liga-se a receptores α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, e H<sub>1</sub>, sendo ainda potente antagonista LSD. É, no entanto, praticamente destituída de efeitos anticolinérgicos. A risperidona é eficaz nos sintomas positivos e nos negativos da esquizofrenia.<sup>11</sup>

O grupo do presente trabalho demonstrou, por meio de metanálise,<sup>12</sup> que a risperidona pode ser tão ou mais eficaz e possuir menos efeitos extrapiramidais do que o haloperidol (10-20 mg/dia), desde que administrada nas doses entre 4-6 mg/dia. Outros dados, igualmente de metanálise,<sup>11</sup> demonstraram que a risperidona é superior ao haloperidol quanto à eficácia sobre os sintomas negativos. A eficácia da risperidona envolve grande espectro de manifestações da esquizofrenia, como, por exemplo, sintomas positivos e negativos, pensamentos desorganizados, hostilidade e sintomas afetivos.<sup>13</sup>

A risperidona produz menos efeitos extrapiramidais do que o haloperidol, quando administrada em doses inferiores a 8 mg/dia. Há indícios de que essa vantagem seja perdida em doses superiores.\* Alguns outros efeitos colaterais comuns à risperidona são insônia, agitação, sedação, tontura, rinite, hipotensão, ganho de peso e distúrbios menstruais. Galactorréia pode estar presente. Há relatos de síndrome neuroléptica maligna.<sup>14</sup>

Geralmente, a dose inicial da risperidona é de 1 mg duas vezes ao dia, aumentando-se até 3 mg duas vezes ao dia nos próximos dias. Embora a dose ótima encontre-se entre 4 e 6 mg/dia, pode-se necessitar de doses maiores para controlar os sintomas positivos em alguns pacientes.<sup>2</sup>

### Olanzapina

A olanzapina, uma tienobenzodiazepina, é um novo antipsicótico que possui afinidade pelos sítios de ligação D<sub>1</sub>-D<sub>4</sub>, serotoninérgicos (5-HT<sub>2,3,6</sub>), muscarínicos (subtipos 1-5), adrenérgicos (alfa<sub>1</sub>) e histaminérgicos (H<sub>1</sub>). Nos ensaios clínicos, sugeriu-se que a olanzapina diminui os sintomas positivos e os negativos da esquizofrenia, e possui baixa incidência de efeitos extrapiramidais.<sup>15</sup>

Os resultados da metanálise realizada por este grupo<sup>16,17</sup> sugeriram que, nas doses diárias de 7,5 mg a 20 mg, a olanzapina parece tão ou mais efetiva como antipsicótico que o haloperidol nas seis primeiras semanas de tratamento. Em doses menores que 7,5 mg/dia, o haloperidol tendeu a ser superior. Observou-se ainda maior segurança da olanzapina frente ao haloperidol, uma vez que houve significativamente menos interrupção prematura do tratamento devido a efeitos adversos com a primeira. Além disso, os pacientes tratados com olanzapina precisaram de muito menos medicações anticolinérgicas, sugerindo então que esse medicamento produziu significativamente menos sintomas extrapiramidais.

De modo geral, os dados provenientes dos 4 ensaios clínicos com olanzapina mostram perfil de efeitos adversos de leves a moderados, sendo os mais comuns sedação e ganho de peso. Observaram-se ainda efeitos anticolinérgicos e tontura leves. Os efeitos sobre disfunção sexual foram irrelevantes.<sup>15</sup>

Em conclusão: (1) o insucesso terapêutico esteve presente em 48% dos pacientes tratados com olanzapina, em comparação com 64% daqueles tratados com haloperidol; (2) houve mais interrupções prematuras do tratamento por falta de eficácia entre os paciente tratados com haloperidol do que naqueles tratados com olanzapina; (3) a interrupção prematura do tratamento, devido a efeitos adversos, foi mais frequente nos pacientes tratados com haloperidol do que naqueles tratados com olanzapina; (4) o uso de anticolinérgicos foi necessário em apenas 15% dos pacientes tratados com olanzapina, em comparação com 49% daqueles tratados com haloperidol.<sup>17</sup>

Desse modo, nas 6 primeiras semanas de tratamento, em doses de 7,5-20 mg/dia, a olanzapina parece ser mais efetiva e produzir menos sintomas extrapiramidais do que o haloperidol nas doses de 5-20 mg/dia.<sup>17</sup>

### Quetiapina

A quetiapina é um novo antipsicótico, estruturalmente relacionado com a clozapina, porém sem necessidade de monitorização sanguínea. Trata-se de um derivado dibenzotiazepina, com ampla faixa de afinidades pelos diferentes subtipos de receptores no sistema nervoso central.

\*Oliveira IR, Ribeiro MG, Fregoneze JB, Sena EP, Silva EC. Regional c-fos expression in rat brain may predict antipsychotic therapeutic window. *J Clin Psychopharmacol* 2000 (in press).

Possui baixa a moderada afinidade pelos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. O antagonismo desses receptores, com afinidade predominante por 5-HT<sub>2</sub> em comparação com D<sub>2</sub>, é uma das características-chave para sua atipicidade.<sup>18</sup>

Sete ensaios clínicos randomizados duplo-cegos indicam que a droga é tão eficaz na esquizofrenia quanto os antipsicóticos de referência, possuindo baixa incidência de sintomas extrapiramidais e outros efeitos colaterais.<sup>19</sup>

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são cefaléia (19%), sonolência (19%) e tontura (10%). A incidência de sintomas extrapiramidais é inferior a 10%.<sup>18</sup>

A quetiapina mostrou ser tão eficaz quanto a clorpromazina no que diz respeito aos sintomas positivos e negativos, porém com menos efeitos colaterais, inclusive sintomas extrapiramidais. Não foi demonstrada a presença de hiperprolactinemia em 101 pacientes tratados, em comparação com 100 controles em uso de clorpromazina.<sup>20</sup> As doses mais eficazes encontram-se entre 300

mg/dia e 450 mg/dia, embora a faixa habitual vá de 150 mg/dia a 750 mg/dia. As doses devem ser aumentadas gradualmente durante vários dias.<sup>18</sup>

## Conclusão

Em ampla e recente revisão da literatura, Brown et al<sup>9</sup> concluem que a risperidona ou a olanzapina são as drogas recomendadas como primeira escolha na esquizofrenia, em decorrência dos ensaios clínicos e da experiência clínica acumulada. A quetiapina deve ser considerada em presença de resposta parcial ou se houver sintomas extrapiramidais. A clozapina permanece como opção para os pacientes refratários ao tratamento. Os antipsicóticos atípicos podem contribuir para a melhor qualidade de vida. Entretanto, os antipsicóticos convencionais permanecem como primeira escolha quando se consideram estritamente questões relativas ao custo do tratamento. Esse último aspecto ainda prevalece em nosso meio.

## Referências

1. Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC. Induction patterns of fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:1058-66.
2. Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995.
3. Krupp P, Barnes P. Leponex®-associated granulocytopenia: a review of the situation. *Psychopharmacol* 1989;99(Suppl):S118-S21.
4. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer HY, the Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
5. Meltzer HY. Treatment of the neuroleptic non-responsive schizophrenic patient. *Schiz Bull* 1992;18:515-42.
6. Owens MJ, Risch SC. Atypical antipsychotics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington: American Psychiatric Press; 1995.
7. Naber D, Leppig M, Grohmann R, Hippus H. Efficacy and adverse effects of clozapine in the treatment of schizophrenia and tardive dyskinesia: a retrospective study of 387 patients. *Psychopharmacol* 1989;99(Suppl):S73-S6.
8. Meltzer HY. Duration of a clozapine trial in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:672.
9. Brown CS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG. Atypical antipsychotics: part II: adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 1999;33:210-7.
10. Ganguli Rohan. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 21):20-4.
11. Carman J, Peuskens J, Vangeneugden A. Risperidone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Int Clin Psycho-pharmacol* 1995;10:207-13.
12. Oliveira IR, Scippa AMAM, Sena EP, Pereira ELA, Ribeiro MG, Silva EC et al. Risperidone versus haloperidol in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis comparing their efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21:349-58.
13. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58:538-46.
14. Hasan S, Buckley P. Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatry* 1998;155:1113-6.
15. Beasley CM, Tollefson GD, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Holman S et al. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:111-23.
16. Lima FB, Cunha RS, Costa LM, Jesus RS, Sena EP, Scippa AM et al. Metanálise para avaliar a eficácia e a segurança da olanzapina comparada ao haloperidol no tratamento da esquizofrenia: achados preliminares. *J Bras Psiquiatr* 1999;48:169-75.
17. Oliveira IR, Sena EP, Silva EC. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis comparing their efficacy and safety. *Schizophr Res* 1999;36:277 [abstract].
18. Goldstein JM. Quetiapine fumarate: a new atypical antipsychotic. *Drugs of Today* 1999;35:193-210.
19. Bazirre S. *Psychotropic Drug Directory 1999: The professional's pocket handbook and aid memoire*. Quay Books; 1999.
20. Peuskens J, Link CGG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;96:265-73.

**Correspondência:** Irismar Reis de Oliveira

Departamento de Neuropsiquiatria - Faculdade de Medicina da UFBA - Av. Araújo Pinho, 124/2002, Canela CEP 40110-150 Salvador, BA - E-mail: irismar@svn.com.br