

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,^{1,*} 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.² 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.³

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.⁴ 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 D₂.⁵ 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.⁶

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).⁴ 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,⁷ enquanto nos países de língua inglesa doses de 400-600 mg/dia são comuns.⁷ Os pacientes idosos costumam responder a doses mais baixas, de até 300 mg/dia.²

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.² Aproximadamente 30% desses pacientes respondem em 6 semanas e outros 30% respondem mais lentamente,⁸ em até dois anos.⁶

De 50% a 80% dos casos de neutropenia ou agranulocitose ocorrem nas primeiras 18 semanas de tratamento com a clozapina.² 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/mm³ ou o de neutrófilos para 1.500/mm³, 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.^{2,6}

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.⁵ 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.²

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.⁶

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.²

A hipersalivação, observada em cerca de 30% dos pacientes, costuma responder à redução da dose ou ao tratamento com anticolinérgicos. A clonidina, agonista alfa₂-adrenérgico, pode também ser útil.⁹

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.¹⁰ A magnitude do ganho de peso correlaciona-se positivamente com a resposta clínica.²

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

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.⁶

Risperidona

A risperidona é um derivado benzisoxazólico, com forte efeito bloqueador de receptores D₂ e 5-HT₂. Liga-se a receptores α₁, α₂, e H₁, 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.¹¹

O grupo do presente trabalho demonstrou, por meio de metanálise,¹² 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,¹¹ 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.¹³

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.¹⁴

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.²

Olanzapina

A olanzapina, uma tienobenzodiazepina, é um novo antipsicótico que possui afinidade pelos sítios de ligação D₁-D₄, serotoninérgicos (5-HT_{2,3,6}), muscarínicos (subtipos 1-5), adrenérgicos (alfa₁) e histaminérgicos (H₁). Nos ensaios clínicos, sugeriu-se que a olanzapina diminui os sintomas positivos e os negativos da esquizofrenia, e possui baixa incidência de efeitos extrapiramidais.¹⁵

Os resultados da metanálise realizada por este grupo^{16,17} 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.¹⁵

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.¹⁷

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.¹⁷

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_{1A}, 5-HT₂, D₁ e D₂. O antagonismo desses receptores, com afinidade predominante por 5-HT₂ em comparação com D₂, é uma das características-chave para sua atipicidade.¹⁸

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.¹⁹

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

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.²⁰ 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.¹⁸

Conclusão

Em ampla e recente revisão da literatura, Brown et al⁹ 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