

Capítulo 7

ANTIPSIKÓTICOS

JIHAD AYMAN RAMADAN¹
JULIANA MARIA BRAGA¹
PAULA ALVES¹

1. *Discente de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano*

Palavras-Chaves: *Esquizofrenia; Neurolépticos; Sedação.*

doi

10.59290/978-65-6029-215-4.7

INTRODUÇÃO

Os fármacos antipsicóticos são utilizados para diminuição dos quadros de psicoses em pacientes, causados por condições variáveis, incluindo esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão psicótica, (TEA) e outros transtornos psicológicos. Além disso, também são úteis no tratamento de ansiedade, insônia e melhora do humor para pacientes que já apresentam sintomas psicóticos; não sendo o tratamento mais adequado para não psicóticos (GOODMAN, 2012)

Os primeiros antipsicóticos descobertos foram a reserpina e a clorpromazina; ambos antipsicóticos típicos, também chamados de neurolépticos ou antipsicóticos de primeira geração, fármacos desse grupo são caracterizados pela elevada incidência de efeitos extrapiramidais (EEP) em dosagens clínicas efetivas, tais efeitos incluem: tremores, alterações de comportamento e dificuldade de movimento. Posteriormente, com a identificação do mecanismo de ação do efeito antipsicótico, a clozapina foi descoberta, essa já é considerada um antipsicótico atípico (segunda geração), ou seja, causa menos efeitos extrapiramidais. Por esse motivo, os antipsicóticos atípicos atualmente são o tratamento farmacêutico mais recomendado, sendo os típicos ainda usados em alguns casos devido ao seu baixo custo (KATZUNG, 2017).

O Abuso de antipsicóticos por pessoas sem transtornos psiquiátricos causa EEP 's como acatisia, sonolência, inquietação, efeitos autônomos e diminuição do desempenho cognitivo. O uso errôneo recreativo de antipsicóticos é raro quando comparado ao de benzodiazepínicos, mas entre esses casos raros o fármaco mais utilizado é a quetiapina (KLEI, 2017).

Vale ressaltar que alguns antipsicóticos como a Clorpromazina e quetiapina apresen-

tam efeitos sedativos considerados fortes e médios respectivamente; utilizados em alguns casos raros para manutenção do sono e para tratamento de ansiedade em baixas dosagens, sendo os sedativos ansiolíticos preferidos em termos de segurança e de aceitabilidade pelos pacientes (KATZUNG, 2017).

Mecanismo de ação

Os antipsicóticos típicos inibem o receptor de dopamina D2 pós-sináptico no SNC, possuindo mais afinidade com esse receptor do que a própria dopamina. Além disso, acredita-se que esse bloqueio aumente a disponibilidade da dopamina para os autoreceptores pré-sinápticos, reduzindo a liberação de dopamina. Várias evidências sugerem que a atividade dopaminérgica límbica excessiva desempenha uma função na psicose, nesse sentido, drogas que aumentam atividade dopaminérgica como as anfetaminas aumentam as chances de desenvolver psicoses (DAVIDE, 2018).

Os antipsicóticos atípicos têm menor influência direta nos receptores dopaminérgicos, pois se ligam rapidamente a eles e se dissociam em seguida para permitir a neurotransmissão normal da dopamina, esse mecanismo evita EPP 's. Também possuem maiores atuações nos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} que modulam a liberação dopamina, norepinefrina, glutamato, GABA e acetilcolina. Por ser agonista inverso desses receptores essa classe de fármaco é capaz de diminuir a hiperestimulação da dopamina em determinadas regiões do cérebro, o que está associado aos sintomas psicóticos. Vale ressaltar, que existem evidências baseadas em estudo com a dietilamida do ácido lisérgico e a mescalina de que a estimulação dos receptores 5-HT_{2A} é a base dos efeitos alucinatórios, entretanto o mecanismo exato desses efeitos ainda não é completamente compreendido (KATZUNG, 2017).

Indicações para o uso de antipsicóticos

Os antipsicóticos são fármacos utilizados há muito tempo para o controle de sintomas psicóticos presentes em vários transtornos mentais. Os antipsicóticos típicos ou de primeira geração, como a clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, trifluoperazina, zuclopentixol, têm capacidade de causar efeitos colaterais extrapiramidais. Os fármacos de segunda geração, como aripiprazol, asenapina, clozapina, lurasidona, quetiapina, olanzapina, paliperidona, risperidona, ziprasidona são reconhecidos como antipsicóticos atípicos, e apresentam menos efeitos colaterais extrapiramidais em relação aos antipsicóticos típicos (SILVA, 2019).

Os antipsicóticos são essenciais no tratamento de diversas condições neurológicas e psiquiátricas da infância e adolescência, tais como Transtorno de Espectro Autista (TEA), déficit intelectual (DI), Transtorno Disruptivo Associativo do Humor associado ao Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH), Transtorno Opositor Desafiador (TOD), dentre outras. Inicialmente, os antipsicóticos eram usados em crianças e adolescentes apenas para o tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar. O seu uso é autorizado, pela ANVISA, para crianças maiores de 4 anos. Apesar disso, seu uso em crianças para determinadas faixas etárias não é recomendado pelas agências regulatórias. Nos EUA o Food and Drug Administration (FDA) aprovou apenas duas medicações da classe dos antipsicóticos atípicos para o tratamento da irritabilidade no TEA a partir dos 5 anos de idade: risperidona e aripiprazol. Mesmo que os dados sobre segurança da risperidona no ambiente pediátrico sejam limitados, o uso *off label* é cada vez mais comum. O termo “*off label*” refere-se a medicamentos prescritos fora de suas indicações licenciadas com relação à

dosagem, idade, indicação ou via de administração (ALMEIDA, 2021).

Embora a risperidona não tenha sido aprovada para o uso no Transtorno Disruptivo Associativo do Humor, ela é frequentemente usada *off label* para essa finalidade, bem como para agressividade, Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC), Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Transtornos de Personalidade, TDAH e TOD.

Antipsicóticos são indicados principalmente para o tratamento da esquizofrenia e emergências comportamentais agudas, mas também são utilizados na clínica para questões de comportamentos antissociais desviantes, tiques motores, terapia de depressão psicótica, alteração bipolar e mania, algumas classes fenotiazinas são utilizadas como antieméticos e usos menores para o tratamento da coreia de Huntington, outros fármacos mais modernos são utilizados como antidepressivos específicos como a risperidona, por exemplo. No caso dos episódios maníacos do distúrbio afetivo bipolar, a ação dos antipsicóticos atípicos é bastante indicada por estudos clínicos controlados na fase aguda da mania (até 4 semanas), podendo ser estendido o tratamento durante os estados de excitação não maníacos, frequentemente em associação com benzodiazepínicos. Fármacos antipsicóticos também são usados na síndrome de Tourette e em casos de distúrbio de comportamento em pacientes com demência senil como o Alzheimer. São utilizados antipsicóticos com antidepressivos no controle de agitação e psicose em pacientes deprimidos, neste caso fármacos mais novos como olanzapina, risperidona, quetiapina e aripiprazol são melhores tolerados. Antipsicóticos não são indicados para síndrome de abstinência de opioides e têm sido indicados indevidamente para alívio de ansie-

dade associada a distúrbios emocionais de menor gravidade (KATZUNG, 2017; RANG *et al.*, 2016).

Contraindicações para o uso de antipsicóticos

Deve-se evitar o uso de antipsicóticos quando há hipersensibilidade à droga, discrasias sanguíneas (especialmente a clozapina), em estados comatosos ou depressão acentuada do SNC, nos transtornos convulsivos (tradicionais de baixa potência e a clozapina) ou quando o paciente apresenta doença cardiovascular grave (tradicionais e a clozapina). Em pacientes idosos: evitar os tradicionais por causarem problemas cardiocirculatórios e cognitivos (GOODMAN & GILMAN, 2012).

A polifarmácia antipsicótica é frequentemente usada, embora não seja recomendada pelas diretrizes de tratamento. Esse método é eficaz e pode ser aplicável em certas situações clínicas em que a monoterapia com antipsicóticos não clozapínicos e clozapina falhou ou a clozapina é contraindicada. Não parece aumentar a mortalidade, mas pode aumentar a prevalência de efeitos colaterais relacionados ao tratamento, embora algumas combinações também possam reduzir os efeitos colaterais (SOUZA & CASTILHO, 2022).

Em pacientes virgens de tratamento com clozapina, a contraindicação mais importante é a presença de algum tipo de distúrbio mieloproliferativo ou neutropenia que impeça uma contagem absoluta de neutrófilos altas o suficiente para iniciar a clozapina. Muito raramente, os pacientes podem desenvolver reações alérgicas à clozapina e não devem ser expostos novamente. A maioria das contraindicações que um médico enfrenta são contraindicações relativas, nas quais o risco de iniciar a clozapina precisa ser cuidadosamente equilibrado, incluindo o

paciente e a família na discussão sobre os riscos, evitando interações medicamentosas antes de iniciar a clozapina tanto quanto possível e estabilizando os problemas médicos tanto quanto possível. Em muitos pacientes, a clozapina pode ser a última opção após esgotar todas as outras opções com benefício limitado. Em pacientes com falência de órgãos ou outras condições médicas agudas graves, como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou internados em unidades de terapia intensiva (UTIs), pode ser inapropriado continuar com a terapia com clozapina, embora as decisões devam ser tomadas com base no risco-benefício avaliações para pacientes individuais e em contato com suas equipes médicas ou cirúrgicas, levando em consideração seus prognósticos médicos e psiquiátricos e se a clozapina causou ou contribuiu para o desenvolvimento dessas condições médicas (SOUZA & CASTILHO, 2022).

Efeitos colaterais

Os antipsicóticos atípicos têm sido cada vez mais prescritos por médicos psiquiatras devido à potencial diminuição dos efeitos colaterais extrapiramidais quando comparados com os antipsicóticos de primeira geração. Entretanto, esses medicamentos estão associados a diversos outros efeitos colaterais, como distúrbios metabólicos (diabetes tipo 2, dislipidemia e ganho de peso), anormalidades cardiovasculares (como o prolongamento do intervalo QT), hiperprolactinemia, a disfunção sexual e a granulocitopenia (MENDES *et al.*, 2020).

Os antipsicóticos produzem eventos adversos na maioria dos pacientes, independentemente da indicação. Dentre esses, estão o ganho de peso, arritmias, discinesia tardia e de abstinência, diabetes mellitus, hiperlipidemia e anemia (SANTOS & FERREIRA, 2021). Em crianças os efeitos são praticamente os mesmos,

porém existe a possibilidade de que os efeitos adversos nessa população sejam mais graves do que em adultos. Apesar disso, o uso dessa classe medicamentosa nas prescrições pediátricas está em constante expansão (RODRIGUES, 2020).

O tratamento em longo prazo com os antipsicóticos atípicos, principalmente a Clozapina e olanzapina, causam reações adversas que incluem o de ganho de peso, o qual favorece o desenvolvimento ou o agravamento da diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e hipertensão (SOARES, 2018). Já os antipsicóticos típicos, os efeitos adversos mais frequentes são os efeitos extrapiramidais, caracterizados por inquietação motora, ansiedade e dificuldade para relaxar ou ficar imóvel (JORNAL USP, 2019). Outros sintomas, como laringoespasma, agitação, confusão, delírium, hipertermia, sudorese, taquipneia, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia, rigidez muscular generalizada e Síndrome Neuroléptica maligna (SNM), podem ser observadas com o uso dos medicamentos de primeira geração (FERRIN *et al.*, 2016).

Os principais fármacos antipsicóticos da típicos (também chamados de convencionais) são a clorpromazina e o haloperidol. A clorpromazina pode acarretar ginecomastia, galactorrêia, efeitos anticolinérgicos, reações de hipersensibilidade, icterícia obstrutiva. Já o Haloperidol causa poucos efeitos anticolinérgicos e não ocasiona icterícia como a clorpromazina, entretanto, está muito associado à efeitos extrapiramidais e reações graves como a síndrome neuroléptica maligna, uma síndrome rara que pode ser fatal e está associada ao uso de antipsicóticos típicos injetáveis. Ainda, discinesia tardia (movimentos involuntários faciais, caretas, mastigação constante) pode ocorrer no uso sistêmico desses fármacos. Outros derivados de antipsicóticos típicos de menor uso na clínica são, flufenazina, flupentixol, clopentixol (RANG *et al.*, 2016; SCHISLER, 2017).

Dentre os antipsicóticos atípicos (segunda geração), mais utilizados na clínica estão os dibenzodiazepínicos derivados da clozapina, como a risperidona, sertindol, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, zotepina, ziprasidona, os quais apresentam afinidades pelos receptores noradrenérgicos (α_1 , α_2) e receptores histamínicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ e 5-HT₇. Seus efeitos adversos gerais estão relacionados a distúrbios metabólicos e vasculares. A Risperidona, está associada a risco de efeito extrapiramidal e ganho de peso. A clozapina é o único antipsicótico atípico que causa agranulocitose e leucopenia, por isso é necessária a monitoração destes sintomas durante seu uso, além disso, sua indicação é mais comum para pacientes refratários da esquizofrenia onde outras terapias não demonstraram bons resultados. A olanzapina ocasiona ganho de peso e sua potência é pouco sedativa. A quetiapina também está associada ao ganho de peso, mas não aumenta secreção de prolactina e nem induz a efeitos extrapiramidais, por exercer ação de um agonista parcial no receptor 5-HT_{1A} seu uso ocasiona boca seca, constipação e sonolência, ademais, possui tempo curto de meia vida (6 horas). O aripiprazol, é também um agonista parcial do receptor 5-HT_{1A}, não contribui para o aumento da prolactina, tem tempo de meia vida longo (3 dias). A ziprasidona, tem ação curta de meia vida plasmática (8 horas) causa cansaço, náuseas, também não contribui para o aumento de peso, nem causa efeitos extrapiramidais (BARROS & DUARTE, 2020).

As drogas antipsicóticas tem diversos efeitos colaterais, os quais são responsáveis pela baixa adesão ao tratamento, descontinuação, redução da qualidade de vida, da interação e da adaptação social do paciente. Além disso, a troca de um antipsicótico por outro causa uma mudança do perfil de efeitos indesejados, mas

não os suprime. Assim, deve-se escolher o menos catastrófico para o paciente (MARTINS, 2020; OLIVEIRA & SILVA, 2022).

O médico deve selecionar o medicamento com maior efeito antipsicótico e menor desconforto e risco, de acordo com as dificuldades particulares de seu paciente usualmente, opta-se pelos antipsicóticos de nova geração ou atípicos (como clozapina, risperidona, olanzapina e quetiapina), os quais contribuíram positivamente para o tratamento farmacológico das psicoses. Entretanto, os antipsicóticos de primeira geração ainda são muito usados, não só por seus efeitos clínicos, mas também por sua vantagem em pacientes nos quais existe preocupação com o ganho de peso e com o controle de glicemia, por exemplo (COSTA & PEREIRA, 2021; NUNES, 2020).

Efeitos extrapiramidais

Sintomas extrapiramidais são caracterizados por sintomas como distonias agudas, acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia e desenvolvem-se em duas fases: no início do tratamento ou quando a dose é aumentada. Os sintomas de início tardio geralmente ocorrem após tratamento prolongado e apresentam-se como discinesia tardia (DT). (SILVA & COSTA, 2021; NUNES, 2019)

As manifestações motoras incluem acatisia (inquietação e estimulação), distonia aguda (posturas anormais sustentadas e espasmos musculares, especialmente da cabeça ou pescoço) e parkinsonismo (tremor, rigidez muscular esquelética e/ou bradicinesia) (DIVAC *et al.*, 2014). Os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos têm uma menor chance de causar alguns efeitos colaterais extrapiramidais do que os de primeira geração ou típicos (MELLO *et al.*, 2021).

A sedação costuma ocorrer com o uso de medicamentos antipsicóticos e está relacionada

à dose. Pode ser uma causa de baixa adesão e, se persistente, pode interferir nos âmbitos profissional e social do paciente. Os antipsicóticos típicos e atípicos realizam o bloqueio pós-sináptico dos receptores cerebrais D2 da dopamina. Esse bloqueio atinge tratos dopaminérgicos, como o mesolímbico, mesocortical, nigroestriatal e túbero infundibular, causando ações terapêuticas e reações adversas (SANARMED, 2021). A eficácia dos antipsicóticos atípicos é semelhante aos típicos, porém com menos efeitos extrapiramidais facilitando a adesão pelo paciente.

Neurotoxicidade

A neurotoxicidade ocorre juntamente com a junto à desidratação e o desequilíbrio hidroeletrolítico durante o uso de antipsicóticos, ou à associação destes com lítio. A melhor medida de prevenção tanto da neurotoxicidade quanto da desidratação é a garantia de um balanço hídrico adequado. Por isso, a associação de lítio ocorre apenas em situações em que haja um ganho terapêutico real, devendo suspender imediatamente seu uso em caso de dúvida quanto esse ganho ou pela possibilidade de ocorrência de sintomas como tremor, síndrome cerebelar, delirium, incoordenação motora e discinesia. (ALMEIDA & SANTOS, 2020; FERREIRA, 2019)

Alterações metabólicas

As medicações antipsicóticas podem contribuir para uma das diversas alterações glicêmicas, incluindo resistência à insulina e cetoacidose diabética, além da piora do controle glicêmico em pacientes com diabetes preexistente. (PEREIRA & OLIVEIRA, 2021; SILVA, 2018). Outra alteração metabólica comumente observada é a dislipidemia, com aumentos observados principalmente nos níveis de triglicérides (RODRIGUES, 2020).

Desta forma, todos os pacientes que possuem fatores de risco, modificáveis ou não, devem ser triados anualmente, com exames laboratoriais (glicemia de jejum e perfil lipídico), peso e Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência abdominal e pressão arterial (MELO & CUNHA, 2021; FERREIRA, 2019).

Efeitos cardiovasculares

Todos os medicamentos antipsicóticos podem causar hipotensão ortostática, sendo que esse efeito é mais comum em idosos (com risco de quedas), principalmente quando associado a anti hipertensivos e na presença de doenças cardiovasculares. (COSTA & ALMEIDA, 2022; SILVA, 2020) Além disso, pode ocorrer miocardite, alguns pacientes tratados com clozapina podem apresentar fadiga inexplicável, dispnéia, taquipnéia, febre, dor no peito, palpitações, além de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca ou achados de ECG como anormalidades ST e inversão da onda T (FERREIRA, 2020).

Ademais, outro efeito cardiovascular importante é a arritmia cardíaca, nesse caso, todos os antipsicóticos podem contribuir para o prolongamento da repolarização ventricular (intervalo QT prolongado), que pode levar a torsões de pontes e morte cardíaca súbita (SILVA, 2020). A incidência de morte cardíaca súbita entre pacientes em uso de antipsicóticos é cerca do dobro da população geral (SILVA, 2019). Os médicos devem evitar combinar medicamentos antipsicóticos com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT corrigido (como drogas antiarrítmicas classes I e III, antidepressivos tricíclicos, alguns antibióticos (SILVA, 2020).

Efeitos anticolinérgicos

Os efeitos anticolinérgicos se caracterizam por retenção urinária, boca seca, constipação,

visão turva e, às vezes, comprometimento cognitivo. Esses sintomas podem levar a quedas ou obstrução gastrointestinal (SANTOS, 2019).

Hiperprolactinemia

Os antipsicóticos aumentam os níveis de prolactina, devido ao bloqueio da inibição tônica normal nas células mamotróficas hipofisárias da dopamina produzida no hipotálamo. A hiperprolactinemia pode ser assintomática, mas pode causar ginecomastia, galactorréia, oligo ou amenorréia, disfunção sexual, acne, hirsutismo, infertilidade, perda da densidade mineral óssea e até aumento do risco de câncer de mama. Os sintomas geralmente aparecem poucas semanas após o início do antipsicótico ou com o aumento da dose, podendo também surgir após o uso estável a longo prazo (RODRIGUES, 2019).

Disfunções sexuais

Os sintomas de disfunção sexual são um efeito adverso angustiante que pode levar a baixa adesão à medicação. O uso de antipsicóticos pode afetar todas as fases da função sexual, incluindo libido, excitação e orgasmo. Tanto os antipsicóticos típicos quanto os atípicos podem prejudicar a excitação e o orgasmo em homens e mulheres. Constatou-se que podem causar disfunção erétil e ejaculatória em homens, incluindo ejaculação espontânea, dolorosa ou retrógrada, bem como priapismo. As disfunções sexuais ocorrem devido à ação dos antipsicóticos em diversas vias: bloqueio dos receptores alfa1- adrenérgicos, D2-dopaminérgico, colinérgicos e os receptores pós-sináptico 5HT_{2A} (ALMEIDA, 2020).

Distúrbios hematológicos

Os diversos distúrbios hematológicos incluem deficiências em vários constituintes, como leucopenia, neutropenia, agranulocitose,

trombocitopenia, anemia e leucocitose, trombocitose, eosinofilia e alterações da função plaquetária (**Quadro 7.2**) (SILVA, 2020; MELLO *et al.*, 2021).

Quadro 7.1 Alterações hematológicas com antipsicóticos atípicos

Clozapina: Agranulocitose, anemia, eosinofilia, leucocitose, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, trombocitose.
Olanzapina: Agranulocitose, neutropenia, leucocitose, trombocitopenia.
Quetiapina: Agranulocitos, neutropenia, púrpura, trombocitopenia.
Risperidona: Agranulocitose, anemia, leucocitose, neutropenia e trombocitopenia.
Ziprasidona: Agranulocitose e neutropenia.

Farmacogenômica dos antipsicóticos

Os antipsicóticos fazem parte do padrão ouro para tratamento da esquizofrenia, entretanto a eficácia e tolerabilidade dos colaterais não possui um padrão homogêneo entre os pacientes. Um paciente pode passar por diferentes tentativas de tratamentos com fármacos dessa classe e não apresentar melhora significativa, da mesma forma que outros adquirem respostas satisfatórias logo na primeira escolha de tratamento (ZHANG & MALHOTRA, 2011).

Essas inconstâncias nos resultados dos tratamentos são atribuídas muitas vezes às variedades genômicas. A fins de comparação, apenas 30- 60% dos pacientes apresentam melhoras significativas devido ao tratamento e aproximadamente 7% apresentam reações adversas graves (POUGET *et al.*, 2014).

Os polimorfismos genéticos podem influenciar no efeito desses fármacos a nível farmacodinâmico e farmacocinéticos. Foi estudada a relação entre os alelos do polimorfismo TaqIA no gene do receptor de dopamina tipo 2(RD2) e

foi identificado que pacientes com alelo A1 em homozigose ou heterozigose apresentavam resposta mais satisfatória do que paciente homozigotos do alelo A2. Esse estudo foi feito com os fármacos nemonapride e risperidona (ambos antagonistas de RD2) (CORDEIRO *et al.*, 2009).

O receptor 5HT2A também foi estudado quanto a seu polimorfismo T102C e foi encontrado uma relação entre o alelo 102c e a diminuição da resposta farmacológica da clozapina. Em relação à farmacocinética, os antipsicóticos são principalmente metabolizados pela CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 e CYP2C19, que são (com exceção do CYP3A4) enzimas codificadas por genes polimórficos (CORDEIRO *et al.*, 2009).

A CYP2D6 é a enzima responsável pelo metabolismo de 40% dos antipsicóticos, incluindo o haloperidol, a risperidona, a perfenazina e aripiprazol. Acredita-se que numa visão mundial, pessoas com alelos codificantes para função aumentada dessa enzima sejam raras, mas algumas etnias são características por terem um maior número de metabolizadores rápidos, sabe-se por exemplo que 28% dos nortes africanos, árabes e etíopes se enquadram nesse grupo e nesse caso, apresentam concentrações plasmáticas de drogas como o aripiprazol diminuídas. Por outro lado, os metabolizadores lentos correspondem à 5- 10% da população mundial e são comumente caucasianos e descendentes desses, nesses pacientes pode ser necessário redução de dose (DEAN *et al.*, 2017).

A clozapina é considerado o antipsicótico mais efetivos para transtornos refratários, seu metabolismo é dependente das enzimas CYP2D6, CYP3A4, mas principalmente CYP1A2, esse último possui um quarto do número de variantes que a CYP2D6 possui, mas representa 13% de todas proteínas CYP do fígado (em contraste com os 2% de CYP2D6). O

alelo 1C* está associado à diminuição da ação da enzima, enquanto o alelo 1F* ao aumento, a frequência desse segundo em heterozigose ou homozigose é de até 92% em algumas regiões da Ásia, 54,9% na África e 68,2% em caucásianos (DEAN *et al.*, 2017).

Além disso, a CYP1A2 é inibida pela fluvoxamina de forma potente, e levemente induzida por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos da fumaça do tabaco. O CYP3A4 é influenciado de forma menos significativa de variantes genética, tendo pouca relevância nesse quesito (KATZUNG, 2017)

Resumo final

Este estudo fornece uma visão histórica e perspectivas sobre aplicações dos antipsicóti-

cos no controle e diminuição de quadros de psicoses, além de outras prescrições *off-label*. Observou-se a evolução de características farmacológicas desses fármacos, como mecanismo de ação, indicações e contraindicações e reações adversas. A terapêutica de muitos pacientes portadores de esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão psicótica por vezes é de difícil manutenção e controle, sendo que o sujeito pode desenvolver resistência aos efeitos colaterais, como sedação, hipotensão, efeitos anticolinérgicos, distonia aguda e parkinsonismo. É imprescindível que haja o reconhecimento que esses medicamentos, especialmente os atípicos, implicam um custo elevadíssimo para os pacientes e para os familiares, devendo, portanto, ser avaliada a sua real necessidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ATLAS DE SAÚDE MENTAL 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021

BARROS, M.G. & DUARTE, F.S. Potenciais reações adversas relacionadas a antipsicóticos ou antidepressivos e fármacos associados em pacientes do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) “Esperança” de Recife. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde*, 2020 32(1), 56–69. Doi: 10.14295/vittalle.v32i1.8793.

CORDEIRO, Q. *et al.* Farmacogenômica e Psiquiatria. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 11, n. 1, p. 4 – 10; 2009.

DEAN, L. *et al.* Aripiprazole Therapy and CYP2D6 Genotype. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2016 Sep 22. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385288/>. Acesso em: 25 set 2024.

KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 13. ed. Editora AMGH, 2017. 510 p. (p. 490-510).

POUGET, J. *et al.* Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014 Dec;16(4):555-66. Doi: 10.31887/DCNS.2014.16.4/jpouget.

RANG, H.P. *et al.* G. Rang & Dale farmacologia. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

SOUZA, F.P. & CASTILHO, R.T. Antipsicóticos atípicos e seus efeitos extrapiramidais. *Nota técnica - Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais*. 2022.

ZHANG, J & MALHOTRA, A. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2011 Jan;7(1):9-37.. Doi: 10.1517/17425255.2011.532787.