

11) FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

As psicoses são caracterizadas por uma ou mais das seguintes manifestações: perda de encadeamento lógico do pensamento, incapacidade de julgamento, percepção incorreta da realidade, alucinações, ilusões, excitação extrema, e comportamento violento.

Os tipos mais importantes de psicose são:

- a esquizofrenia;
- distúrbios afetivos (depressão e mania);
- psicoses orgânicas (causados por traumatismo, álcool ou outras doenças orgânicas).

A esquizofrenia é uma doença psicótica caracterizada por delírios e distúrbio do pensamento (sintomas positivos), juntamente com isolamento social e achatamento das respostas emocionais (sintomas negativos).

Atualmente, uma das hipóteses mais aceitas como sendo relacionadas na patogenia da esquizofrenia fala de uma combinação de hiperfunção da *dopamina* e hipofunção dos glutamatos no sistema neuronal, juntamente com um envolvimento pouco esclarecido dos *receptores da serotonina* (5HT₂) e um balanço entre esses receptores com os *receptores dopamínicos* (D₂).

Os fármacos antipsicóticos são usados para o tratamento da esquizofrenia. Os principais fármacos antipsicóticos típicos (bloqueiam somente os receptores D₂) são:

- Clorpromazina
- Levomepromazina
- Triflupromazina
- Tioridazina
- Flufenazina
- Trifluoperazina
- Perfenazina
- Pipotiazina
- Tiotixeno
- Haloperidol
- Droperidol
- Triperidol.

A expressão “antipsicótico atípico” é utilizada para descrever os agentes mais efetivos e associados a riscos significativamente menores de efeitos extrapiramidais, e por bloquearem os receptores D₂ e de outras monoaminas, tais como os de 5HT-2. Os representantes deste grupo são:

- Clozapina
- Olanzapina
- Quetiapina
- Respiridona, em pequenas doses.

Dentre os antipsicóticos tradicionais, **clorpromazina** foi o representante fenotiazínico selecionado como referência pelo efeito mais sedativo, útil no surto psicótico, e **haloperidol** para tratamento de manutenção.

A causa da esquizofrenia continua indefinida, porém envolve uma combinação de fatores genéticos e ambientais. A “teoria da *dopamina*”, apesar de ser controversa, prevê que há uma hiperatividade da dopamina no cérebro dos pacientes esquizofrênicos. Por outro lado, a hipoatividade da dopamina nos gânglios da base é a principal causa da doença de Parkinson.

A teoria envolvendo o glutamato e receptores NMDA, que também tenta explicar a etiopatologia da esquizofrenia, baseia-se no fato da **fenciclidina** (um antagonista dos receptores NMDA) induzir sintomas positivos e negativos da esquizofrenia; enquanto testes realizados com agonistas dos receptores NMDA combatem os sintomas da doença (ver figura 03).

Na atualidade são conhecidas cinco vias ou sistemas dopaminérgicos importantes no cérebro.

A primeira via – a mais estreitamente relacionada ao comportamento – é a **via mesolímbico-mesocortical**, que se projeta dos corpos celulares próximos da substância negra para o sistema límbico e neocórtex.

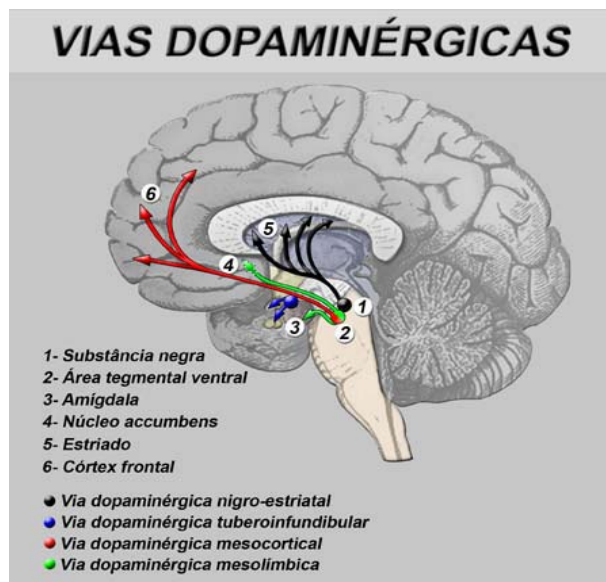
A segunda via – a **via nigroestriatal** – consiste em neurônios que se projetam da substância negra até o caudado e o putame; essa via está envolvida na coordenação dos movimentos voluntários.

A terceira via – o sistema **tuberoinfundibular** – liga os núcleos arqueados e neurônios periventriculares ao hipotálamo e à hipófise posterior. A dopamina liberada por esses neurônios inibe fisiologicamente a secreção de prolactina.

A quarta via dopaminérgica – a via **medular-periventricular** – consiste em neurônios no núcleo motor do vago, cujas projeções ainda não estão bem definidas. Esse sistema pode estar envolvido no comportamento da alimentação.

A quinta via – a via **incerto-hipotalâmica** – estabelece conexões entre a zona incerta medial e o hipotálamo e a amígdala.

Figura 01 – Vias dopaminérgicas no SNC:



Acredita-se que a ação antipsicótica seja produzida pela capacidade das drogas de bloquear a dopamina nos sistemas mesolímbico e meso-cortical. Além disso, o antagonismo da dopamina no sistema nigro-estriatal explica o efeito indesejável do parkinsonismo provocado por esses fármacos.



A hiperprolactinemia, que acompanha o tratamento com fármacos antipsicóticos, é causada pelo bloqueio do efeito inibitório tônico da dopamina sobre a liberação de prolactina pela hipófise. Por conseguinte, a mesma ação farmacodinâmica pode ter consequências psiquiátricas, neurológicas e endocrinológicas distintas.

As pesquisas atuais são orientadas para a descoberta de compostos antipsicóticos atípicos que sejam mais seletivos para o sistema mesolímbico (a fim de reduzir seus efeitos sobre o sistema extrapiramidal).

Via	Corpo Celular	Inervação	Respostas	Doença Associada
Mesolímbica	Mesencéfalo (Área Ventral)	Sistema Límbico	Emocionais e Via do prazer	Dependência e Esquizofrenia
Mesocortical	Mesencéfalo (Área Ventral)	Córtex Frontal Córtex Temporal	Emoção e Cognição	Esquizofrenia
Túbulo-Infundibular	Hipotálamo	Hipófise	Endócrinas	Patologias endócrinas: Plasil® - Antiemético estimulador da lactação – inibe PIH.
Nigro-Estriatal	Substância Negra	Corpo Estriado	Controle motor fino	Parkinson

Vários outros transmissores, particularmente a 5-HT – que exerce um efeito modulador sobre as vias da dopamina –, a noradrenalina e o glutamato, interagem fortemente com as vias da dopamina e podem ser importantes em relação às ações das drogas antipsicóticas e, possivelmente também, na etiologia da esquizofrenia. Apesar dos neurolépticos tradicionais bloquearem receptores adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, todos eles têm em comum a ação farmacológica de bloquear os receptores dopaminérgicos.

É em relação a estes últimos que os estudos têm demonstrado os efeitos clínicos dos neurolépticos. O bloqueio dos outros receptores, além dos dopaminérgicos, estaria relacionado mais aos efeitos colaterais da droga do que aos terapêuticos.

A esquizofrenia e transtornos esquizofreniformes podem ser manejados em dois momentos distintos: fase aguda e fase de manutenção.

Na **fase aguda** (surto psicótico), o objetivo do tratamento é o alívio e redução dos sintomas, com melhora do funcionamento social do indivíduo. O tratamento visa evitar danos advindos da agressividade e permitir rápido retorno a melhor nível de funcionamento. Medicamentos antipsicóticos (principalmente os mais sedativos) são indicados em quase todos os episódios psicóticos agudos. Os benzodiazepínicos podem ser administrados juntamente com antipsicóticos para evitar os efeitos colaterais nesta fase.

Embora seja importante que o paciente participe da decisão quanto ao uso de medicamentos, no surto psicótico sua administração costuma ser feita independentemente do desejo do paciente. Do ponto de vista de eficácia e segurança, os antipsicóticos convencionais e alguns dos novos, como a risperidona, são opções para tratamento inicial da esquizofrenia.

Na **fase de manutenção**, objetiva-se manter o paciente assintomático ou ainda melhorar o nível de funcionamento e a qualidade de vida¹, além de reduzir as recaídas. Em pacientes com pouca adesão ao tratamento, formas intramusculares de depósito – que permitem grande espaçamento entre doses – constituem alternativa.

Quando o paciente não responde a tentativas adequadas (4 a 6 semanas com doses plenas) de pelo menos dois antipsicóticos, fica caracterizada a **refratariedade**, indicação para uso de clozapina. Em pacientes com contra-indicação ao emprego desse medicamento, pode-se considerar o uso de olanzapina ou a associação de antipsicóticos com lítio, carbamazepina, ácido valpróico ou benzodiazepínico.

Os sintomas positivos da esquizofrenia (delírios e distúrbios do pensamento) são mais passíveis de responder à terapia com antipsicóticos típicos. Já os sintomas negativos (isolamento social e diminuição das respostas emocionais) respondem mais favoravelmente às drogas antipsicóticas atípicas.

Mecanismo de ação das drogas antipsicóticas:

Todas as drogas antipsicóticas típicas são antagonistas ao nível dos receptores D2 pós-sinápticos da dopamina. Os antipsicóticos atípicos também bloqueiam outros receptores de monoaminas, particularmente 5HT. A clozapina também bloqueia os receptores D4.

A ativação pela dopamina dos receptores D2 pós-sinápticos inibe a produção de adenilato ciclase através das proteínas Gi, o que impede a conversão de ATP em AMPc, e consequentemente, interrompe a ativação da proteína cinase C. Além disso, ativa os canais de K⁺ (hiperpolarização celular) e suprime as correntes dos canais de Ca⁺ controlados por voltagem, caracterizando um efeito inibitório (ver figura 02A).

A inibição desses receptores pelos fármacos antipsicóticos faz com que o ATP passe a ser convertido em AMPc e este aumente a atividade da proteína cinase C. A PKC por sua vez fosforila os canais de K⁺, determinando seu fechamento e a repolarização sináptica. O resultado desse evento é o favorecimento dos processos de despolarização da membrana com a consequente inibição dos sintomas positivos da doença (ver figura 02B).

Por outro lado, os autoreceptores D2 (pré-sinápticos) suprimem a síntese de dopamina ao reduzir a fosforilação da tirosina-hidroxilase (enzima necessária à síntese de dopamina a partir da tirosina). Além disso, limitam a liberação de dopamina através da modulação dos canais de K⁺ e Ca⁺. O aumento da abertura dos canais de K⁺ resulta em uma maior corrente que hiperpolariza o neurônio, de modo que é necessária uma maior despolarização para atingir o limiar de descarga. A diminuição da abertura dos canais de Ca⁺ resulta em níveis diminuídos de Ca⁺ intracelular. Como o cálcio é necessário para o deslocamento da vesícula sináptica e sua fusão com a membrana pré-sináptica, a diminuição das concentrações intracelulares de cálcio resulta em liberação diminuída de dopamina. Esses receptores são alvos das pesquisas de novos fármacos para o tratamento da esquizofrenia.

Os antipsicóticos levam dias ou semanas para exercer seus efeitos. Isto se dá devido ao fato de possuírem uma meia-vida longa, e pelo fato de que um fármaco alcança níveis estáveis somente após aproximadamente 5 tomadas.



No homem, o efeito das drogas antipsicóticas consiste em produzir um estado de apatia e menor iniciativa. O indivíduo mostra menos emoções, demora a responder a estímulos externos e tende a adormecer. Entretanto, é facilmente despertado e pode responder com precisão a eventuais perguntas, não havendo nenhuma perda acentuada da função intelectual. As tendências agressivas são fortemente inibidas.

Efeitos colaterais dos antipsicóticos:

Muitos dos efeitos adversos dos antipsicóticos são provavelmente mediados pela ligação desses fármacos aos receptores D2 nos núcleos da base e na hipófise.

Os efeitos colaterais comuns à maioria das drogas antipsicóticas consistem em distúrbios motores extrapiramidais e os distúrbios endócrinos.

O sistema extrapiramidal é constituído pelas vias motoras que conectam o córtex cerebral com as vias dos nervos espinhais. Quando estimulados produzem síndrome Parkinsoniana, acatisia (inquietação incontrolável) e reações distônicas agudas.

As *distonias agudas* consistem em movimentos involuntários, tremor e rigidez que provavelmente são conseqüentes ao bloqueio dos receptores de dopamina nigroestriais.

A *discinesia tardia* caracteriza-se principalmente por movimentos involuntários da face dos membros, aparecendo dentro de vários meses ou anos depois do tratamento antipsicótico. Pode estar associada à proliferação de receptores de dopamina no corpo estriado.

A incidência das distonias agudas e da discinesia tardia é menor com os agentes antipsicóticos atípicos, sendo particularmente baixa com a clozapina

Os *distúrbios endócrinos* consistem no aumento da liberação de prolactina, com conseqüente amnorreia, galactorreia, teste falso-positivo de gravidez, ginecomastia e diminuição da libido nos homens.

A sedação, a hipotensão e o aumento do peso corporal também são comuns. Esses efeitos são secundários ao bloqueio dos receptores da dopamina.

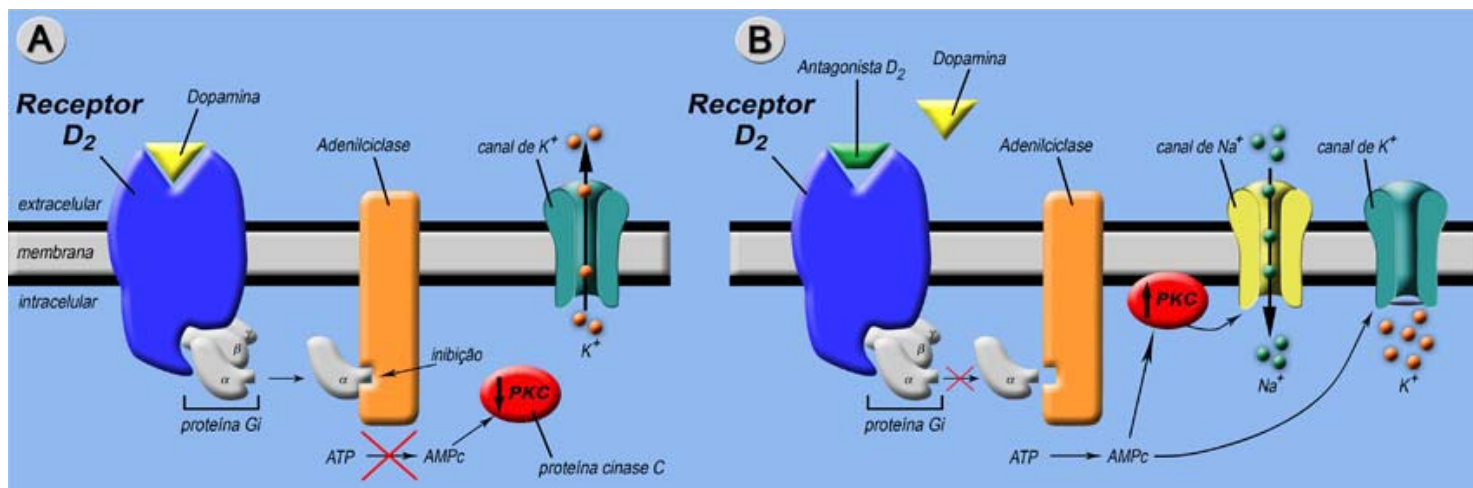
Outros efeitos colaterais, tais como: boca seca, visão turva e hipotensão, são devido ao bloqueio de outros receptores, particularmente dos alfa-adrenérgicos e dos receptores muscarínicos de acetilcolina.

A *síndrome maligna antipsicótica* é uma reação idiossincrásica rara, porém potencialmente perigosa. Clinicamente se observa um grave distúrbio extrapiramidal acompanhado por intensa hipertermia (de origem central) e distúrbios autonômicos. Leva a óbito numa proporção de 10% dos casos.

Como os tecidos adiposos liberam lentamente os metabólitos fenotiazídicos acumulados no plasma, as fenotiazidas podem produzir efeitos por um período de até três meses após sua interrupção.

Observações: muitos fármacos antagonistas da dopamina (fenotiazinas, metoclopramida) possuem atividade antiemética pois existem receptores D2 na área do bulbo (zona do gatilho quimiorreceptor) associados ao desencadeamento do vômito.

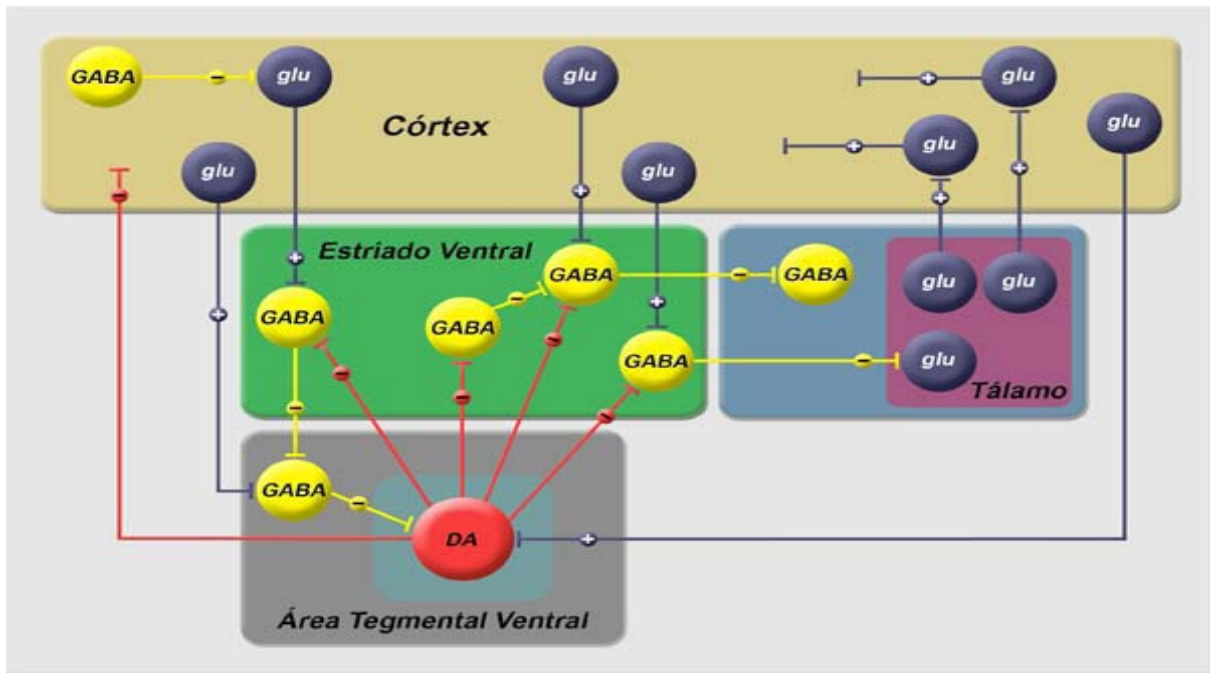
Figura 02 - Mecanismo e ação dos receptores D2 da dopamina:



A) - Ativação dos receptores D2: em condições normais a dopamina se liga ao receptor D2 que ativa a subunidade alfa da proteína G que se desloca e liga-se à adenilciclase inibindo-a. Este mecanismo impede a conversão do ATP em AMPc e a sinalização de segundos mensageiros, no caso a proteína cinase C (PKC). Esta cascata de eventos mantém os canais de K⁺ abertos, do que resulta a hiperpolarização da membrana celular. O incremento da função dopaminérgica promove os sintomas característicos da esquizofrenia.

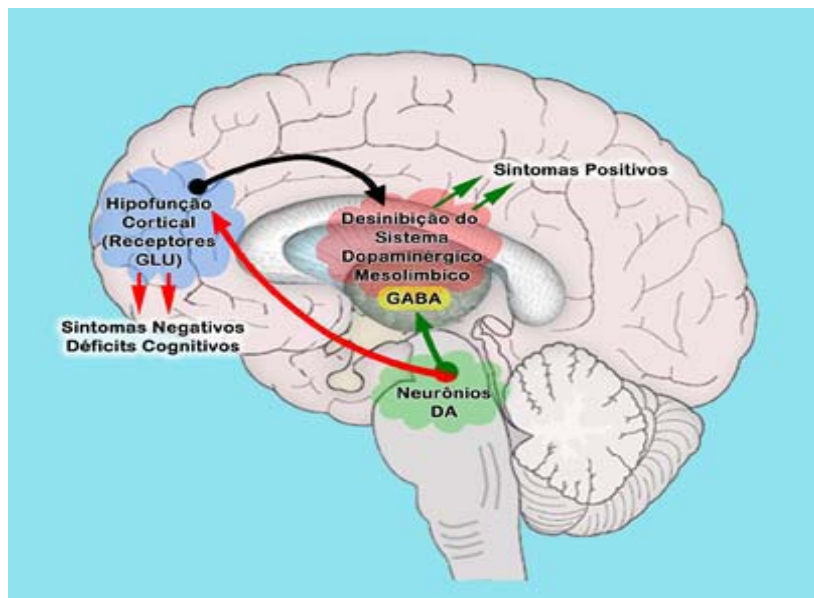
B) - Bloqueio de receptores D2: neste caso, não ocorre a ativação da proteína G e ligação da subunidade alfa à adenilciclase. O ATP passa a ser convertido em AMPc e este aumenta a atividade da PKC. A PKC por sua vez fosforila os canais de íons K⁺, determinando seu fechamento e a repolarização da membrana sináptica. O resultado destes eventos é o favorecimento dos processos de despolarização da membrana com a conseqüente **inibição** dos sintomas positivos da doença.

Figura 03 – Circuitos neuronais e neurotransmissores envolvidos na esquizofrenia:



Esquema representativo dos circuitos neuronais e neurotransmissores que participam na gênese da esquizofrenia. Projeções glutamatérgicas corticais (excitatórias) ativam as vias dopaminérgicas na área tegmental ventral. A dopamina atua inibindo o estriado ventral e este o tálamo, estrutura que transmite as informações sensoriais para o córtex. Se um excesso da transmissão tálamocortical ocorrer, devido à diminuição da atividade glutamatérgica e aumento da função dopaminérgica (desinibição da via dopaminérgica mesolímbica), sintomas positivos podem aparecer. Sinal + indica sinapses excitatórias e sinal – sinapses inibitórias. DA- dopamina; glu- glutamato e GABA- ácido gama-aminobutírico.

Figura 04 – representação da hipofunção cortical dos receptores glutamatérgicos tipo NMDA:



Representação hipotética associando a hipofunção cortical (redução da atividade de receptores NMDA) e os sintomas da esquizofrenia. A hipofunção cortical repercute sobre o sistema dopaminérgico mesolímbico determinando a desinibição do sistema mesolímbico e o conseqüente aparecimento dos sintomas positivos. A atividade dos neurônios mesolímbicos depende da estimulação de vias descendentes corticais de forma que a hipofunção cortical (associada aos déficits cognitivos) determina o predomínio da atividade dopaminérgica no sistema límbico (sintomas positivos). Isto pode explicar o aparecimento sequencial de sintomas positivos e negativos no curso da esquizofrenia.

**Referências Bibliográficas**

1. RANG, H. P. et al. *Farmacologia*. 4 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001;
2. KATZUNG, B. G. *Farmacologia: Básica & Clínica*. 9 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006;
3. CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. *Farmacologia Moderna*. 6 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005;
4. GOLAN, D. E. et al. *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia*. 2 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009;
5. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. *Farmacologia Clínica*. 3 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
6. GILMAN, A. G. *As Bases farmacológicas da Terapêutica*. 10 edição. Rio de Janeiro: Mc-Graw Hill, 2005.
7. CONSTANZO, L. S. *Fisiologia*. 2 edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
8. PORTH, C. M. *Fisiopatologia*. 6 edição. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan, 2004.

Ж Ж Ж Ж Ж Ж