

# *Psicofarmacologia*

## **Antipsicóticos**

Prof. Herval de Lacerda Bonfante  
Departamento de Farmacologia



## *Roteiro da Aula*

Definição do transtorno psicótico.  
Formas de apresentação clínica.  
Classificação dos antipsicóticos.  
Mecanismo de ação e principais efeitos adversos.  
Mensagem final – pontos importantes.

## *Transtorno Psicótico - Psicose*

Variedade de transtornos mentais

**Delírios** (crenças falsas)

Vários tipos de **alucinações**

## *Transtorno Psicótico - Psicose*

Esquizofrenia: protótipo do transtorno psicótico.

Principal forma de psicose ou síndrome psicótica.

Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. 3ª ed.: Artmed, 2019.

## ***Esquizofrenia***

Mais prevalente  
1% da população  
Pessoas jovens  
Altamente incapacitante

Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais, 3ª ed.: Artmed, 2019

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020.

## ***Transtorno Psicótico - Psicose***

Sintomas Positivos

Sintomas negativos

Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais, 3ª ed.: Artmed, 2019

## ***Transtorno Psicótico - Psicose***

### **Sintomas Positivos**

Ideias delirantes (delírio) – crenças  
distorcidas ou falsas  
  
Alucinações – percepções anormais  
(auditivas)

Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais, 3ª ed.: Artmed, 2019

## ***Transtorno Psicótico - Psicose***

### **Sintomas negativos**

Afastamento do convívio social  
  
Anulação das respostas emocionais

Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais, 3ª ed.: Artmed, 2019

## *Transtorno Psicótico - Psicose*

### **Tratamento farmacológico**

Redução da internação

Convivência na sociedade



## *Psicose – Teoria Dopaminérgica*

Hiperfunção dopaminérgica

Eficácia clínica → ação antagonista receptores **DA**

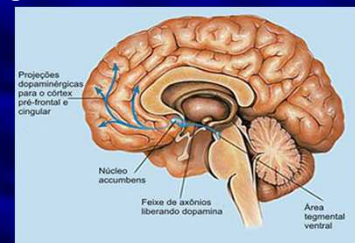
Agentes dopaminérgicos (cocaina, anfetaminas)  
→ estado esquizofreniforme

## *Psicose – Sintomas Positivos*

Hiperatividade na via dopaminérgica mesolímbica em receptores D2.

Conexão área tegmental ventral ao núcleo accumbens.

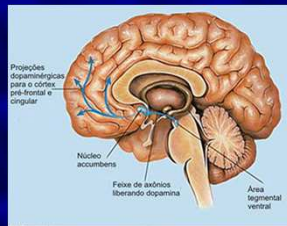
Eficácia clínica depende da ocupação de D2 (> 80%).



## Psicose – Sintomas Negativos

Redução de ativação dos receptores dopaminérgicos mesocortical – predominam receptores D1.

Área tegmental ventral conectando particularmente ao córtex frontal.

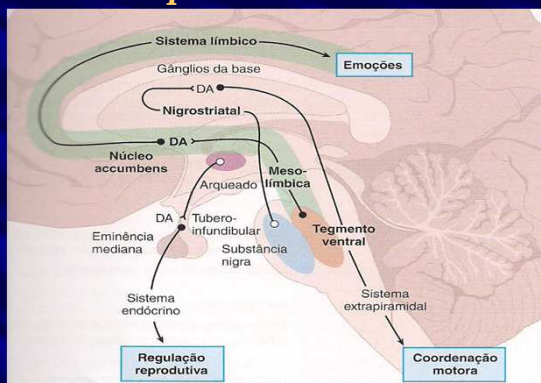


Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020

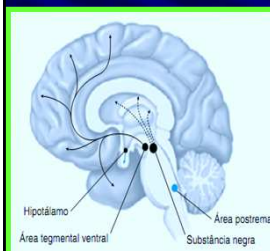
## Psicose - Teoria da Serotonina (5-HT)

	Agonista parcial	Antagonista	
	5-HT <sub>1A</sub> *	5-HT <sub>2A</sub> **	
Serotonina ↑	Dessensibilizam o receptor reduzindo os efeitos autoinibitórios da 5-HT	No trato nigroestriatal, ↓ efeitos extrapiramidais. No mesocortical, ↑ atividade dopaminérgica, melhorando sintomas negativos	Dopamina ↑
	*Aripiprazol *Quetiapina	** Quetiapina ** Olanzapina ** Clozapina ** Risperidona	

## Dopamina e Psicose



## Antipsicóticos – Vias Dopaminérgicas



### Vias Centrais Dopaminérgicas

Hipotálamo projeção hipófise (seta azul):  
Inibem secreção de prolactina.

Substância negra – estriado (seta pontilhada):  
regulam o movimento.

Área tegmental ventral – sistema límbico e córtex pré frontal (setas pretas): humor e comportamento

**Doença de Parkinson:** Perda acentuada de neurônios dopaminérgicos - substância negra – bradicinesia, rigidez, tremor de repouso

## *Psicose*

### Sintomas Positivos e negativos

## *Mecanismo de Ação*

- Bloqueio D2  
Diferente intensidade
- Bloqueio 5-HT2A  
Diferente intensidade

## *Antipsicóticos – Mecanismo de Ação*

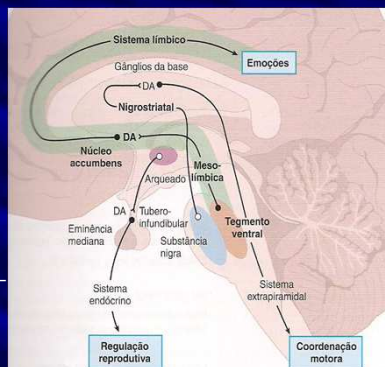
Bloqueio D2 e 5-HT2

Sistema mesolímbico

Trato área tegmental –  
nucleus accumbens,  
estriado  
sistema límbico

Sistema Mesocortical

area tegmental ventral –  
cortex pré frontal



## *Classificação – Primeira Geração - Típicos*

**Predomínio de bloqueio de receptores D2**

Clorpromazina – 1950

Haloperidol - 1958



### *Classificação - Primeira Geração - Típicos*

Clorpromazina - Amplictil®

Haloperidol - Haldol®

### *Classificação – Segunda Geração Atípicos*

#### **Bloqueio de 5-HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub>**

**Clozapina** – ocupação de D<sub>2</sub> (40 a 50%)

**Quetiapina** – ocupação de D<sub>2</sub> (40 a 50%)

**Olanzapina** – ocupação de D<sub>2</sub> (50-90%)

**Risperidona** – ocupação de D<sub>2</sub> (50-90%)

### *Classificação – Atípicos*

**Aripiprazol**: agonista parcial D<sub>2</sub>

#### **MECANISMO DE ESTABILIZAÇÃO DOPAMINÉRGICA:**

antagoniza dopamina em área onde há liberação  
excessiva

ativa receptores D<sub>2</sub> em regiões de baixa  
atividade

### *Usos Terapêuticos*

Tratamento das Psicoses (Esquizofrenia)

#### **Tradicionais -1ª Geração**

Sintomas positivos (alucinações e  
distúrbio das idéias)

## Usos Terapêuticos

### Atípicos – 2ª Geração

#### Sintomas Negativos

comprometimento da emoções  
diminuição da capacidade de  
relacionamento com pessoas

## Outros Usos Terapêuticos

Transtorno bipolar

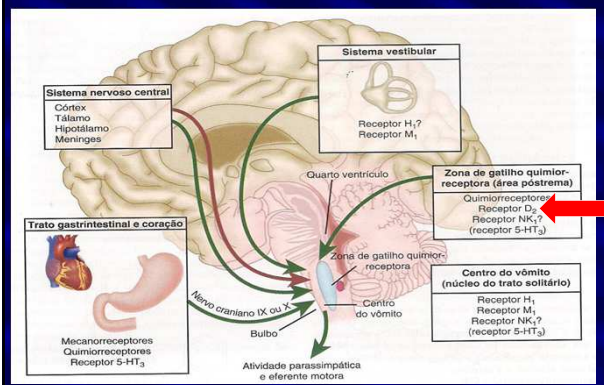
Transtorno de comportamento – Doença de Alzheimer

Comportamento violento

Transtorno do espectro autista

Náuseas e vômitos refratários - Efeito antiemético

## Patogenia Náuseas e Vômitos



## Antipsicóticos na Gravidez



Haloperidol  
Clorpromazina  
Olanzapina

**Não Indicado:**  
Risperidona

## *Antipsicóticos no Idoso*

Risperidona  
Olanzapina

Evitar:  
Antipsicóticos  
de 1ª geração

## *Efeitos Adversos – 1ª geração*

**Sistema nervoso central**

**Sistema nervoso autônomo**

**Sistema endócrino**

## *Efeitos Adversos – 1ª geração*

**Sistema nervoso central**

## *Efeitos Adversos – 1ª geração*

### **Distonias**

Espasmos músculos da língua, face, pescoço e dorso (torcicolo, caretas, rotação dos olhos)

1 a 5 dias

Antagonismo agudo da DA



### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Acatisia**

Inquietação mental e motora  
5 a 60 dias  
Mecanismo desconhecido

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Parkinsonismo**

Rigidez, tremores, bradicinesia, facies  
inexpressiva, marcha arrastando os pés  
5 a 30 dias  
Antagonismo da Dopamina

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Sistema nervoso autônomo**

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Bloqueio muscarínico:**

Xerostomia  
Constipação  
Perda da acomodação visual

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Bloqueio dos receptores alfa adrenérgicos:**

Hipotensão ortostática

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Sistema endócrino**

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Resultado da hiperprolactinemia**

Amenorreia

Galactorreia

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Outros:**

Ganho de peso

#### **Síndrome neuroléptica maligna**

Potencialmente fatal

hipertermia, instabilidade de PA, alteração de consciência, aumento de CK, Insuf. Renal.

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Síndrome neuroléptica maligna**

Tratamento: Dantroleno e agonista dopaminérgico: bromocriptina.

### *Efeitos Adversos – 1ª geração*

#### **Outros:**

#### **Discinesia tardia – após anos de uso**

movimentos coreiformes rápidos (semelhantes a tiques), involuntários e repetitivos da face, pálpebras, boca (caretas), língua, tronco e extremidades.

### *Efeitos Adversos - Atípicos*

**Menor possibilidade de efeitos extrapiramidais**

**Predominam distúrbios metabólicos (Diabetes e doença cardiovascular)**

### *Efeitos Adversos – Atípicos*

**Efeitos metabólicos:** dislipidemia e hiperglicemia

Síndrome metabólica → eventos cardiovasculares.

Predomínio de **Olanzapina e Clozapina**

**Importante:** Controle dos níveis de colesterol, triglicérides e glicemia

## *Efeitos Adversos – Atípicos*

Alterações hematológicas – agranulocitose e leucopenia - clozapina (leponex®)

Importante: controle com hemograma

Ganho de peso - Olanzapina (Zyprexa®), Clozapina e Risperidona (Risperdal®)

## *Principais Efeitos Adversos*

**Risperidona:** sintomas extrapiramidais, sedação, hipotensão, ganho de peso, galactorreia, amenorreia.

Kondej M et al; Int J Mol Sci. 2018;19(10):3105

## *Principais Efeitos Adversos*

**Quetiapina:** sonolência, tontura, cefaleia, aumento de triglicérides, aumento do colesterol.

Kondej M et al; Int J Mol Sci. 2018;19(10):3105

## *Principais Efeitos Adversos*

**Aripiprazol:** hiperglicemia, cefaleia, sintomas extrapiramidais.

Kondej M et al; Int J Mol Sci. 2018;19(10):3105

### ***Antipsicóticos - Evidências***

Todos os antipsicóticos são igualmente eficazes no controle de sintomas positivos na psicose aguda.

Antipsicóticos atípicos têm maiores efeitos em sintomas negativos, em comparação a antipsicóticos convencionais.

Não há diferenças consistentes de eficácia entre antipsicóticos atípicos.

### ***Antipsicóticos - Evidências***

Em pacientes refratários a tratamento com antipsicóticos convencionais, antipsicóticos atípicos mostram melhores resultados.

Antipsicóticos atípicos associam-se a menores taxas de recidivas e menor abandono de tratamento.

Antipsicóticos atípicos mostram menor incidência de efeitos extrapiramidais.

### ***Mensagem Final – Pontos Importantes***

Gravidade e importância do transtorno psicótico.

A diferença dos antipsicóticos.

Importância da apresentação clínica.

Importância dos efeitos adversos.