

## **ESQUIZOFRENIA: diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico**

**(Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.343)**

Analuiza Camozzato de Pádua

Clarissa Severino Gama

Maria Inês Lobato

Paulo Belmonte de Abreu.

### **Introdução**

A esquizofrenia é uma das mais graves doenças neuropsiquiátricas e atinge aproximadamente 1% da população mundial. Além de comprometer pacientes e familiares, representa um grande custo para toda a sociedade. No Brasil, a esquizofrenia ocupa 30% dos leitos psiquiátricos hospitalares, ou cerca de 100 mil leitos-dia. Ocupa ainda o segundo lugar das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais (14%) e o 5º lugar na manutenção de auxílio-doença. Nos Estados Unidos, representa um custo anual de 33-40 bilhões de dólares.

No momento, não existe prevenção específica para a esquizofrenia. Desta forma, o foco está no tratamento precoce e continuado, e na reabilitação ativa do paciente. Embora não curativas, as drogas neurolépticas, ou antipsicóticas se estabeleceram como o tratamento primário para todos os estágios da doença. O uso continuado em doses ajustadas individualmente possibilita uma redução no tempo de hospitalização e a manutenção dos pacientes por mais tempo em seus lares. Entretanto, apesar dessas drogas terem significado um grande avanço no tratamento da doença, elas tem uma taxa de resposta de 60 a 80%. Este fato tem

estimulado a procura de novos antipsicóticos e reafirmado a necessidade de associar outras intervenções, como tratamentos psicossociais à farmacoterapia.

Existe atualmente um número bastante grande de medicamentos antipsicóticos, com diferentes perfis de efeitos colaterais, porém com potência semelhante quando usadas em doses equivalentes. A clozapina parece ser uma exceção, possui uma eficácia superior aos demais antipsicóticos evidenciada em diferentes meta-análises. Existem, entretanto, diferenças individuais em relação à eficácia, tolerância e custo. Estas diferenças fazem com que a escolha da droga seja efetuada dentro do contexto particular do médico e seu paciente.

### **Passos do tratamento farmacológico de episódios agudos**

- 1) monoterapia com antipsicóticos típicos ou atípicos;
- 2) ajuste da dose;
- 3) troca de antipsicótico (pelo menos 3 drogas);
- 4) clozapina (ver diretrizes para o uso);
- 5) combinação com outras drogas;
- 6) eletroconvulsoterapia.

Para uma melhor visualização destes passos, observe o algoritmo da Figura 1.

### **1) Monoterapia com antipsicóticos tradicionais ou atípicos (exceto clozapina)**

Uma vez que existe, até o presente momento, evidência de que os antipsicóticos são igualmente eficazes em doses equivalentes<sup>1</sup>, qualquer uma dessas drogas pode ser usada inicialmente, em episódios agudos da doença, incluindo-se

as drogas atípicas de lançamento mais recente, exceto a clozapina, em função do risco hematológico. Os subtipos da doença classificados na CID-10 ou no DSM-IV não determinam a preferência por um ou outro antipsicótico.

Os APs tradicionais (potencialmente capazes de provocar reações extrapiramidais) podem constituir-se na primeira escolha para o tratamento da fase aguda, por serem reconhecidamente eficazes. No entanto, a intolerância aos efeitos colaterais assim como a resistência dos pacientes ao medicamento, podem limitar seu uso. Entre os antipsicóticos tradicionais encontramos drogas de alta, média e baixa potência (Tabela1).

Há uma tendência de se dar preferência aos APs de alta potência em função de seu custo associado a sua eficácia.<sup>2</sup> Mesmo assim, deve-se lembrar que pacientes jovens e do sexo masculino têm maior chance de apresentar efeitos extrapiramidais, o que pode limitar o uso desta classe de drogas em tais pacientes.

Os antipsicóticos de baixa potência e mais sedativos podem ser escolhidos como primeira opção para aqueles pacientes que estão agitados, necessitando de sedação. Outra opção nestes casos é a associação de APs potentes com benzodiazepínicos.<sup>3</sup> Em idosos e em pacientes debilitados, os antipsicóticos de baixa potência não são a primeira escolha por seus efeitos anticolinérgicos e da conseqüente toxicidade, preferindo-se os atípicos ou os de alta potência. Uma última razão para escolha de AP tradicionais é o custo das novas drogas. Embora possa haver um custeio do tratamento pelo Estado, isto ocorre naqueles casos em que o antipsicótico tradicional não foi efetivo. Os elevados preços dos atípicos os tornam não acessíveis à população de baixa renda.

As drogas antipsicóticas atípicas atualmente no mercado são: clozapina, risperidona, olanzapina, ziprazidona, quetiapina, amisulprida e o aripiprazol. Além disso, drogas antigas como a sulpirida e a tioridazina, também podem ser consideradas atípicas.

Os APs atípicos em geral podem ser considerados como medicação de primeira escolha naqueles pacientes que previamente apresentaram intolerância aos efeitos colaterais com os APs tradicionais. Outras indicações são: pacientes em que existe uma chance maior de ocorrer extrapiramidalismo ou distonia aguda (homens jovens); nos pacientes que estejam apresentando discinesia tardia em virtude de tratamentos anteriores, ou quando predominam os sintomas negativos. Dentre os atípicos, a risperidona é uma das drogas mais estudadas. A olanzapina, quetiapina, amisulprida, ziprasidona e o aripiprazol têm indicações semelhantes às da risperidona, mas seu uso fica limitado devido ao alto custo. Vale lembrar que apesar de não haver evidência conclusiva de sua vantagem, alguns autores preconizam o uso de rotina de APs atípicos como medicamento de primeira escolha.<sup>4, 5, 6, 7, 8</sup> Entre eles, a clozapina não é incluída, devido ao seu risco hematológico.

### **Critérios de preferência**

Como não existem diferenças quanto à eficácia dos diferentes APs, com exceção da clozapina, a preferência por um ou por outro antipsicótico poderá ser embasada nos critérios:

- resposta prévia (melhor preditor de resposta);
- perfil de efeitos colaterais (p. ex., usar APs mais sedativos nos pacientes

agitados);

- preferência do paciente;
- grau de adesão ao tratamento (usar, quando possível, AP com perfil mais favorável de efeitos colaterais, geralmente APs atípicos, ou antipsicóticos em forma *depot* em pacientes com problemas de adesão);
- intolerância a efeitos extrapiramidais (usar AP atípicos);
- doenças físicas ou problemas físicos associados (p. ex., pacientes com convulsões deve-se evitar o uso de AP de baixa potência e clozapina);
- mulheres com alterações na duração do ciclo menstrual ou amenorréia: indicação de AP atípico.
- em idosos evitar AP com muitos efeitos anticolinérgicos;
- pacientes com fatores de risco para diabetes, obesidade, idade superior a 50 anos, sedentarismo, tabagismo, hipertensão, hiperglicemia, hipertrigliceridemia ou doença coronariana: ter cautela no uso de AP atípicos.<sup>9</sup>
- pacientes com cardiopatias: ter cautela no uso de AP de baixa potência e no uso dos que aumentam o intervalo QT.
- na gravidez tenta-se evitar o uso de AP no primeiro trimestre, mas se for necessário recomenda-se o uso de haloperidol.<sup>10,11</sup> Apesar da possibilidade de induzir efeitos extrapiramidais no recém-nascido, os antipsicóticos de alta potência são preferíveis na gestação para minimizar os efeitos adversos maternos anticolinérgicos, antihistamínicos e hipotensores.

### **Formas de administração**

Os antipsicóticos são geralmente administrados por via oral, levando-se em

conta o perfil farmacocinético e farmacodinâmico de cada medicamento. Usualmente as doses maiores são administradas à noite, para uma tolerância maior aos efeitos colaterais.

Em pacientes muito agitados ou agressivos, inicialmente faz-se necessário o uso de antipsicóticos por via IM, pelo início de ação mais rápido. Apenas alguns antipsicóticos tradicionais encontram-se disponíveis nesta forma de apresentação (haloperidol, clorpromazina, levomepromazina, droperidol, zuclopentixol, risperidona, ziprasidona, olanzapina). O uso de antipsicóticos EV é desaconselhado.

Os APs podem demorar de 3 a 8 semanas para produzir algum efeito. Deve-se aguardar este período, em uso de doses efetivas, para chegar-se a uma conclusão quanto à resposta.

## **2)Aumento da dose**

Quando ocorre uma resposta parcial a um AP após o uso por 3 a 8 semanas em doses médias, pode-se tentar elevar sua dose até os níveis máximos permitidos e tolerados, e mantê-la por mais duas semanas, com reavaliação depois deste período. Alguns pacientes poderão responder a esta estratégia, que dependerá também da aceitação e da tolerância aos efeitos colaterais.

## **3)Troca de antipsicótico**

Se não ocorre qualquer melhora após mais duas semanas com doses elevadas, ou se o paciente não aceitar ou não tolerar esta estratégia em função da ocorrência de efeitos colaterais muito intensos, pode-se considerar a alternativa de

substituição por um antipsicótico de classe diferente (p. ex., trocar uma butirofenona por uma fenotiazina ou por um atípico). Em princípio, uma resposta ausente ou parcial a um dos antipsicóticos tradicionais prediz o mesmo resultado com o uso de outro AP, baseado no pressuposto de equipotência em doses equivalentes. Mas alguns autores sugerem que possam ocorrer variadas respostas a antipsicóticos tradicionais de classes diferentes.<sup>12</sup>

Se o primeiro AP utilizado foi um típico e não se obteve resposta, a alternativa é o uso de um segundo AP típico, e se após o mesmo período não houver resposta adequada, trocar por um atípico de baixo custo, como risperidona. Até o presente momento existem dados conflitantes de meta-análises quanto a diferença de eficácia de neurolépticos atípicos. Geddes<sup>13</sup> e Leucht<sup>14</sup> somente evidenciaram diferença de eficácia e tolerabilidade entre clozapina e os outros, enquanto Davis, em outra meta-análise, com diferente metodologia de inclusão de casos e de tratamento matemático dos dados, além de encontrar uma maior eficácia da clozapina, evidenciou um grupo intermediário em termos de eficácia, composto pela risperidona, olanzapina e amisulprida.<sup>15</sup> Em outro estudo recente Rosenheck e colaboradores não observaram vantagem da olanzapina sobre o haloperidol em termos de custo-eficácia e tolerabilidade geral, mostrando que a questão necessita ser estudada de forma mais ampla.<sup>16</sup> Em razão disso, uma medida mais conservadora – e mais protetora para pacientes - reforça a manutenção da diretriz adotada pelo Ministério da Saúde (MS), de uso de 2 típicos, seguidos de **risperidona** (o atípico com mais baixo custo). Se mesmo assim, o clínico desejar trocar um neuroléptico típico por um atípico, ciente de que este procedimento está fora das recomendações do MS, este ritmo deverá ser

mais lento ou mais rápido conforme a o grau de sintomatologia, e em especial o grau de agitação de cada paciente. A retirada do AP que o paciente estava usando pode ser feita de forma abrupta, ou iniciar com o AP atípico e descontinuar lentamente o outro AP. <sup>17</sup>

Mais ainda dentro deste tema, Geddes <sup>18</sup> chama atenção para as evidências modestas de vantagens e para a incerteza sobre eficácia e segurança no longo prazo dos antipsicóticos atípicos sobre os de velha geração, e para a ampla aceitação dos antipsicóticos de nova geração na prática clínica, antes mesmo da consolidação de dados baseados em evidência. O mesmo autor alerta para a necessidade de precaução na disseminação prematura de opiniões de peritos e de diretrizes clínicas baseadas em experiência com grupos restritos de pacientes para atendimento de saúde pública.

#### **4) Clozapina**

No Brasil, foi elaborado um algoritmo para utilização da clozapina e outros neurolépticos <sup>2</sup> que difere dos demais <sup>4</sup> por levar em conta a evidência acumulada (número adequado de estudos controlados e meta-análises), ao invés de experiência (estudos de caso, ou estudos controlados de grupos restritos e pequenos de casos). Os editores ressaltam dois pontos básicos para prescrição de drogas: (a) estudo individual da droga a ser prescrita, dentro do contexto particular da relação profissional e (b) escolha da melhor evidência disponível. Assim, a decisão final deve buscar o balanço entre estes dois princípios, acima de modismos e influência autoritária de “pessoas-chave” ou “peritos”, quando desatendendo tais princípios. Assim, de acordo com o quadro abaixo, a Clozapina

deve ser utilizada após o ensaio com dois neurolépticos típicos em dose equivalente a 1 g de Clorpromazina ou a maior dose tolerável, pelo tempo de 12 semanas cada, e após falha de resposta a risperidona em doses máximas toleráveis pelo mesmo período.

### **5) Combinação de antipsicóticos tradicionais com outras drogas**

Caso ocorra uma intolerância ao uso de clozapina (por efeitos colaterais ou riscos hematológicos) ou uma resposta insatisfatória, tem-se ainda a alternativa de associar APs tradicionais ou mesmo clozapina com outros fármacos, tais como lítio, carbamazepina, ácido valpróico, clonidina, reserpina ou alfa-bloqueador.<sup>19</sup>

### **6) Eletroconvulsoterapia**

A ECT está indicada na intolerância ou ausência de resposta à clozapina, e também em pacientes catatônicos e com componente de humor acentuado, como ocorre em depressão maior (inclusive como primeira escolha). Também é sugerido seu uso em pacientes que não responderam ou não toleraram a clozapina, com evidência de vantagens para controle agudo de sintomas. Entretanto, a evidência de sua eficácia a médio e longo termo segue incerta. A revisão sistemática de Tharyham<sup>19</sup> evidencia que o ECT deve ser utilizado como adjuvante de medicação antipsicótica para pacientes com resposta limitada ao uso de medicação isolada, apesar de evidência tênue para este uso. Apesar de mais de cinco décadas de uso desta técnica, segue necessário o acúmulo de maior evidência da mesma para esquizofrenia.

## **Manejo de efeitos colaterais**

Quando ocorrem reações extrapiramidais associa-se drogas anticolinérgicas. Ainda não há consenso sobre o uso concomitante e inicial de medicamentos anticolinérgicos para tratar efeitos colaterais extrapiramidais, provocados especialmente pelos antipsicóticos de alta potência.

Mais especificamente, pode-se tomar as seguintes medidas:

**Distonia aguda:** antiparkinsoniano (biperideno: 4mg/IM). Após: manutenção com 4-8mg/dia de biperideno – via oral.

**Pseudoparkinsonismo:** (rigidez muscular, sinal de roda denteada nas articulações dos membros superiores, postura em bloco, máscara facial): adicionar um anticolinérgico ao AP (biperideno: 2-6mg/dia; triexifenidil: 5-10mg/dia). Em casos mais graves, que não respondem ao uso de antiparkinsoniano, recomenda-se o uso de um AP atípico.

**Acatisia:** recomenda-se a diminuição da dose do AP e a adição de Beta-bloqueadores especialmente propranolol (30-120mg/dia).

**Síndrome neuroléptica maligna ou discinesia tardia:** é recomendado o uso de clozapina.

**Insônia ou agitação:** pode-se adicionar benzodiazepínicos (qualquer um) que, além de reduzir estes sintomas, podem diminuir a incidência de efeitos colaterais causados por doses altas de AP.

Obs. Maiores informações sobre efeitos colaterais e seu manejo, podem ser encontradas na secção específica sobre esse tema.

## **Tratamento de Manutenção**

A esquizofrenia por definição é uma doença crônica e o uso de antipsicóticos deve ser contínuo. Após 6-8 meses de tratamento apropriado, com boa resposta, pode-se cogitar uma redução da dose do medicamento ou o uso de antipsicóticos na forma *depot* (liberação prolongada). O uso de medicação *depot* também é uma boa opção para pacientes com baixa adesão ao tratamento. Os antipsicóticos sob forma *depot* disponíveis no mercado são o decanoato de haloperidol, o enantato de flufenazina, o éster palmítico de pipotiazina e o decanoato de zuclopentixol, estando previsto lançamento de risperidona para o início deste ano.

Tabela 1: Drogas antipsicóticas: classes, dosagens e equivalências

Classe	Droga	Equivalência (mg)	Dose Média Diária (mg)	Doses usuais Diárias (mg)	Efeitos adversos e observações
Fenotiazínicos alifáticos	Clorpromazina	100	400	250-600	Sedação
	Levomepromazina	120	480	240-720	Sedação, hipotensão postural
Fenotiazínico piperidínico	Tioridazina	100	400	200-600	Sedação, alteração ECG, hipotensão postural, galactorréia
Fenotiazínicos piperazínicos	Trifluoperazina	2-8	3	5-20	Extrapiramidais
	Flufenazina	1-2	6	2,5-10	Extrapiramidais, parkinsonismo
	Enantato de flufenazina	0,6	-	2,5-20	Extrapiramidais Uso: 15/15 dias
	Decanoato de flufenazina	0,6	-	2,5-20	Extrapiramidais Uso: 21/21 a 42/42
	Pipotiazina	-	-	10-20	Extrapiramidais
Butirofenônicos	Palmitato de pipotiazina			100	Uso: 30/30 dias
				2,5	Uso: 28/28 dias
	Decanoato de Haloperidol			50-150/mês	Uso: 28/28 dias
	Haloperidol	1,6	7	2-12 VO 6-30(IM)	Extrapiramidais

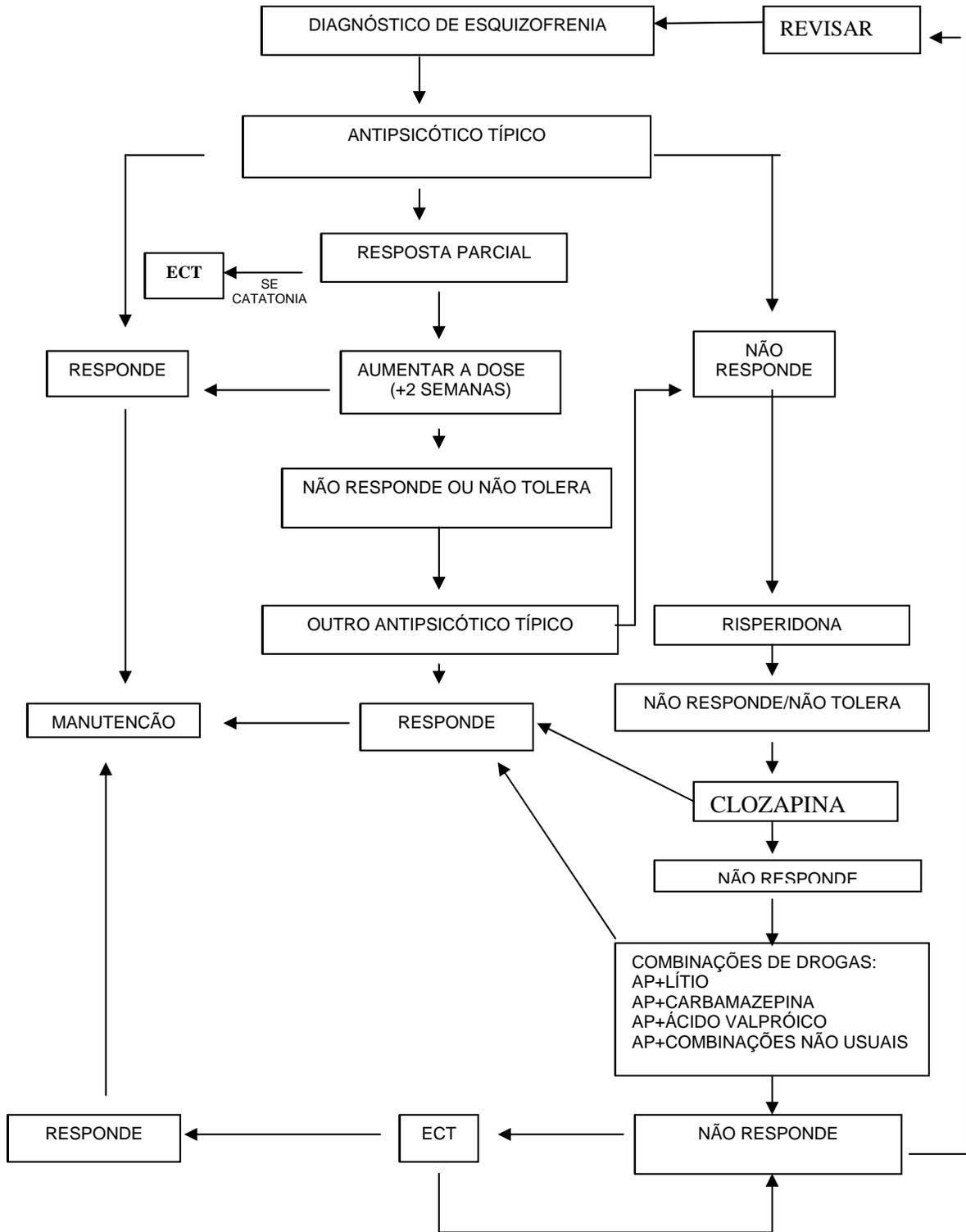
	Droperidol	1	5	2,5-10(IM)	Uso em emergências
Difenilbutilpiperidínicos	Pimozida	2	6	2-10	Parkinsonismo
	Penfluridol	2	-	20-60	Uso: 7/7 dias
Tioxantenos	Tiotixeno	4,5	10	6-15	Extrapiramidais, parkinsonismo
	Zuclopentixol	50	25	10-60	Parkinsonismo, sedação, sonolência
	Acetato de Zuclopentixol	15	100	50- 150(IM)	Uso: 3/3 dias. Parkinsonismo, sedação, sonolência
	Decanoato de Zuclopentixol	120	200	200- 400(IM)	Uso: 30/30dias. Parkinsonismo, sedação, sonolência
Dibenzoxazepínico	Loxapina	10- 15?	60	60-100	Extrapiramidais
Dibenzodiazepínico	Clozapina	100	375 (menos na manutenç ão)	300-450	Sem efeitos extrapiramidais. Risco de agranulocitose
Indólico (dihidroindolona)	Molindona	6	40	15-60	Sem ganho de peso com Outros antipsicóticos
Benzamida	Sulpirida	200	600mg	400-800	Antagonista da dopamina
Benzisoxazol	Risperidona	2	4	2-6	Insonia, ansiedade, sialorréia
Tienobenzodiazepina	Olanzapina	5	10	2,5-20	Aumento de peso, sedação
Benzisotiazola	Ziprasidona	?	80mg	40-200	Insônia
Dibenzotiazepina	Quetiapina	150	400mg	150-800	Constipação, hipotensão, sonolência
Diclorofenilpiperazi	Aripiprazol	?	15	15-30	Cefaléia, insônia

na

Legendas: ? = Indica incerteza ou controvérsia na literatura; cp

=comprimido; dg=drágea; amp: ampola; cap: cápsula; sol solução.

Figura 1. Algoritmo para o tratamento farmacológico da esquizofrenia



## Referências Bibliográficas

1. Lieberman RP, Lieberman JA, Marder SR et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. American Psychiatric Association Practices Guidelines. Am J Psychiatry 1997, 154(4): 1-63.
2. Picon PD, Amaral MK Drug BC. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. In: [http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/do\\_e19\\_00.htm](http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/do_e19_00.htm)
3. Carpenter WT, Buchanan RW, Kirpatrick B et al. Diazepam treatment of early signs of exacerbation in schizophrenia. Am J Psychiatry 1999; 156:299-303.
4. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guidelines series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction, methods, commentary, and summary. J Clin Psychiatry 2003; 64 (12):5-19.
5. Sharif ZA. Common treatment goals of antipsychotics: acute treatment. J Clin. Psychiatry 1998; 59 (19): 5-8.
6. Pearsall R, Glick ID, Pickar D et al. A new algorithm for treating schizophrenia.. Psychopharmacology Bulletin 1998; 34 (3): 349-353.
7. Working group for the Canadian Psychiatric Association and the Canadian Alliance for Research in Schizophrenia. Canadian practice guidelines for the treatment of schizophrenia. Can J Psychiatry 1998; 43 (2):25-40.
8. Mortimer AM. Antipsychotic treatment in schizophrenia: atypical options and NICE guidance. Eur Psychiatry 2003; 18(5): 209-219.
9. Sena EP, Sampaio A, Quarantini LC, Oliveira IR. Diabetes mellitus e antipsicóticos atípicos. Rev Bras Psiq 2003; 25(4):253-7.

10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000;105(4):880-887.
12. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003; 349:1738-1749.
13. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *B M J* 2000; 2; 321(7273):1371-6.
14. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W.: New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 10; 361 (9369): 1581-9.
15. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(6):553-64.
16. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 26;290(20):2693-702.
17. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L et al. Switching antipsychotics medications. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(10):63-72.
18. Geddes J. Generating evidence to inform policy and practice: the example of the second generation "atypical" antipsychotics. *Schizophr Bull* 2003;29(1):105-14.
19. Tharian P. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2):CD000076.



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.