



Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros?

Lenita Wannmacher*

ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº12
Brasília, Novembro de 2004

Resumo

Há definido benefício de antipsicóticos convencionais e atípicos em controle sintomático de esquizofrenia e transtornos psicóticos agudos. Os segundos são tão eficazes quanto os primeiros, porém têm diferentes perfis de efeitos adversos. Antipsicóticos tradicionais são comprovadamente eficazes em tratamentos de longo prazo. Novos antipsicóticos provavelmente também o são, embora a comprovação de eficácia geralmente provenha de estudos com poucas semanas de seguimento. Antipsicóticos atípicos têm indicação de uso em casos especiais, em que haja sintomas negativos, refratariedade ou intolerância ao tratamento convencional. O tratamento de longo prazo deve equilibrar risco de efeitos adversos com risco de recaída, bem como levar em conta o mais alto custo dos antipsicóticos atípicos. Esses comprometem menos algumas das funções orgânicas afetadas por agentes convencionais - podem também acarretar efeitos adversos de monta. Critérios mais restritivos devem pautar a prescrição médica, principalmente quando se tratar da solicitação desses medicamentos à rede pública de saúde.



Introdução

A esquizofrenia é doença mental crônica que se caracteriza por sintomas positivos ou produtivos, delírio, alucinações auditivas, ilusões, agitação extrema, crises agressivas, comportamentos destrutivos, desagregação do pensamento e negativos, tais como embotamento afetivo, dificuldade de julgamento e de atenção, desorganização do pensamento e falta de motivação. Os primeiros, ao contrário dos segundos, respondem mais facilmente ao tratamento.

O início dos sintomas ocorre na vida adulta (idade média de 25 anos), sendo mais precoce em homens do que em mulheres. A doença afeta uma em cada 100 pessoas ao correr da vida. Cerca de 80% dos acometidos desenvolvem recidivas e sintomas crônicos¹. No Brasil, faltam avaliações epidemiológicas amplas sobre a ocorrência de psicoses. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas² estimou taxas de prevalência de 0,3%, 0,9% e 2,9% na população com idade acima de 14 anos em Brasília, São Paulo e Porto Alegre, respectivamente. Dados obtidos em serviços de saúde³ mostraram prevalência entre 0,5 e 5,3%.

Na **fase aguda** (surto psicótico), os objetivos terapêuticos são redução dos sintomas, prevenção de danos advindos da agressividade e melhora do funcionamento social do indivíduo. Medicamentos antipsicóticos (principalmente os mais sedativos) são indicados em quase todos os episódios psicóticos agudos. A tranquilização instala-se rapidamente. O controle adicional ocorre mais lentamente,

tornando-se evidente ao fim de uma a duas semanas de tratamento. Aproximadamente 60% dos pacientes tratados por seis semanas atingem remissão completa ou experimentam apenas sintomas leves, em comparação a apenas 20% dos pacientes em grupo placebo⁴.

Na **fase de manutenção**, o objetivo é manter o paciente assintomático ou ainda melhorar o nível de funcionamento e a qualidade de vida, além de reduzir as recaídas. Cerca de 80% dos pacientes apresentam novos surtos e disfunção continuada⁵, embora tenha significativamente aumentado a proporção de pessoas com melhora depois de 1950 (média de 48,5% no período 1956-1985 versus 35,4% de 1895 a 1956), com a introdução dos antipsicóticos convencionais⁶. Somente um em cada seis pacientes permanece livre de sintomas e sem necessidade de medicamentos nos 10-15 anos após um primeiro surto⁷. Na verdade, observa-se que o uso continuado de antipsicóticos, após a melhora, reduz as taxas de recidiva⁵. Segundo o *Clinical Evidence Concise*⁸, revisões sistemáticas evidenciaram que o uso continuado de antipsicóticos, por no mínimo seis meses após um episódio agudo, reduz a incidência de recidivas comparativamente a não-tratamento ou placebo, e que esse benefício pode ser observado até dois anos.

Quando o paciente não responde a dois ou três tratamentos com dois antipsicóticos convencionais (empregados em doses plenas ao menos por seis semanas) nos cinco anos precedentes, fica

* Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

caracterizada a **refratariedade**, que ocorre em aproximadamente 30% (10-45%) dos esquizofrênicos. Usualmente a refratariedade está associada à não-adesão a tratamento. Aventa-se que quaisquer medicamentos antipsicóticos possam aumentar o potencial para recidivas⁹, por meio da supersensibilização do cérebro à dopamina¹⁰. Turner¹¹ chama a atenção para a necessidade de mais altas doses dos medicamentos nos casos mais graves (conseqüentemente mais efeitos adversos e, conseqüentemente, mais falta de adesão a tratamento), dando a falsa impressão de que o antipsicótico cria a gravidade e a refratariedade.

Surpreendentemente, há mais favorável evolução da doença em países pobres do que nos ricos (60% versus 18% de pacientes assintomáticos em cinco anos, respectivamente)¹². Para esse fato há tentativas de explicação diversificadas: melhor aceitação social da doença e menor uso continuado de antipsicóticos em populações mais carentes. Turner¹¹ aponta outras causas para a melhora: diagnóstico mais acurado da esquizofrenia, estabilidade da doença após cinco anos e melhora natural com aumento de idade e maturidade. Mas fatores que também parecem relacionados incluem políticas sociais de monitoramento e programas de atendimento na comunidade⁹. O *Clinical Evidence Concise*⁸ cita uma revisão sistemática em que múltiplas sessões familiares reduziram o índice de recidiva em 12 meses, em comparação ao tratamento usual, sessão familiar única e intervenções psicoeducacionais, e outra em que a psicoeducação reduziu as recidivas em 9-18 meses em comparação com intervenção controle.

Comparação de eficácia entre antipsicóticos convencionais e atípicos

Em tratamento de surto agudo

Há definido benefício de antipsicóticos convencionais e atípicos em controle sintomático de esquizofrenia e transtornos psicóticos agudos. **Clorpromazina** é o representante mais estudado, mas a eficácia dos congêneres é similar, sem evidência de superioridade clínica relevante com nenhum deles¹³. Clorpromazina, por ser mais sedativa, é considerada medicamento de referência nessa indicação.

Inúmeros ensaios compararam antipsicóticos atípicos a antipsicóticos convencionais, principalmente **haloperidol**, para o manejo da esquizofrenia aguda. Em alguns, houve vantagens marginais com os novos representantes, mas uma visão conjunta de diversos estudos não confirmou essa superioridade. Metanálise¹⁴ de 52 ensaios clínicos randomizados, com um total de 12.649 pacientes esquizofrênicos, comparou antipsicóticos convencionais a antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona, amisulpirida, quetiapina e sertindol), demonstrando similares eficácia e segurança entre eles.

Uma revisão sistemática de 31 ensaios clínicos randomizados (n = 2.589)¹⁵ comparou clozapina a **clorpromazina** e haloperidol, mostrando similaridade de eficácia em 4-10 semanas. Apesar da necessidade de exames de sangue periódicos, houve menos abandono de tratamento com clozapina ao correr de 7-24 meses (15% versus 18%).

Quetiapina (150 a 750 mg ao dia) foi comparada a haloperidol (12 mg ao dia) e placebo em 361 pacientes com exacerbações agudas de esquizofrenia¹⁶. A dose de 300 mg mostrou efeito máximo e superior a placebo. Quetiapina reduziu acatisia, parkinsonismo e abandono de tratamento. Na comparação com clorpromazina, nenhuma diferença foi encontrada quando ambas foram utilizadas na dose de até 750 mg ao dia¹⁴.

Olanzapina foi comparada a haloperidol no manejo de um primeiro episódio de psicose em 167 pacientes¹⁷. Ambos os fármacos, administrados por 12 semanas, melhoraram igualmente a função neurocognitiva.

Metanálise¹⁸ de 34 estudos avaliou efeitos de antipsicóticos convencionais sobre a cognição de pacientes psicóticos. Os medicamentos afetaram negativamente a função motora, mas conferiram modesto a moderado ganho em domínios neurocognitivos.

Ensaio clínico randomizado e duplo-cego¹⁹ comparou a eficácia e a segurança agudas de olanzapina e haloperidol dados por 12 semanas a 263 pacientes com um primeiro surto de psicose. Ambos os fármacos reduziram substancialmente a severidade dos sintomas. Somente em algumas escalas olanzapina sobrepujou haloperidol. Olanzapina induziu menos acatisia e parkinsonismo, mas associou-se a mais ganho de peso do que haloperidol. No grupo da olanzapina mais pacientes completaram o tratamento de 12 semanas (67% versus 54%). Nesses mesmos pacientes também foi avaliada a influência da concomitância de outros psicotrópicos (álcool, maconha e cocaína) sobre as respostas a olanzapina ou haloperidol. Pacientes usuários daquelas drogas mostraram mais sintomas produtivos durante o surto e foram menos responsivos a tratamento de 12 semanas, comparativamente a não-usuários. Pacientes alcoolistas foram menos responsivos a olanzapina em comparação aos que não consumiam álcool²⁰.

Nos surtos psicóticos, a agressividade é um comportamento comum, com conseqüências deletérias para o paciente e os circunstantes. Avaliou-se a eficácia de clozapina, olanzapina, risperidona e haloperidol no controle da agressividade (medida por escalas) de 157 pacientes tratados por 14 semanas²¹. Os antipsicóticos atípicos superaram o haloperidol na redução de número e intensidade dos eventos agressivos, particularmente depois dos primeiros 24 dias de tratamento. Clozapina superou os demais nos efeitos antiagressivos em pacientes resistentes e com maior comportamento agressivo.

Um estudo piloto de oito semanas²² avaliou a eficácia e os efeitos adversos agudos de risperidona e olanzapina em comparação com haloperidol em 50 pacientes de 8 a 19 anos. Todos os tratamentos foram eficazes. Os efeitos adversos primários – observados em todos os pacientes – foram sedação leve ou moderada, sintomas extrapiramidais e ganho de peso. Porém, nos jovens tratados com risperidona e olanzapina, o ganho de peso e os efeitos extrapiramidais foram mais intensos e prevalentes do que os relatados em adultos. Uma metanálise²³ de 18 ensaios clínicos avaliou eficácia e segurança agudas (10 estudos) de **amisulpirida** em comparação com antipsicóticos convencionais. O antipsicótico atípico superou os convencionais na melhora global de sintomas e mostrou menos efeitos extrapiramidais e menos abandono de tratamento.

Ensaio clínico controlado por placebo²⁴ avaliou, mediante escores de escalas, os efeitos de olanzapina e **sonepiprazol** em pacientes esquizofrênicos hospitalizados durante seis semanas. Não houve diferença entre sonepiprazol e placebo. Olanzapina teve melhor resposta que placebo em algumas das escalas.

Em tratamento de manutenção

Antipsicóticos tradicionais são eficazes em tratamentos de longo prazo. Novos antipsicóticos provavelmente também o são, embora não tenham sido estudados adequadamente, podendo, porém, ser utilizados em casos especiais. O tratamento de longo prazo deve equilibrar risco de efeitos adversos com risco de recaída.

Revisões sistemáticas mostraram que os novos antipsicóticos são tão eficazes quanto os agentes convencionais, porém têm diferentes perfis de efeitos adversos⁸.

A adesão a tratamento é fundamental na prevenção de novos surtos. Não se evidenciou diferença de adesão aos antipsicóticos orais convencionais ou atípicos usados por três meses em pacientes após alta hospitalar²⁵. A frequência de uma tomada diária prediz a adesão a tratamento.

Em pacientes com pouca adesão a tratamento, as formas intramusculares de depósito dos antipsicóticos convencionais constituem alternativas adequadas, pois permitem grande espaçamento entre doses²⁶. Em ensaios clínicos randomizados não foram encontradas diferenças de eficácia e efeitos adversos entre as formas **decanoato de bromoperidol, haloperidol e flufenazina**⁸.

Outra alternativa é a **risperidona injetável** que pode ser administrada a cada duas semanas. Essa forma farmacêutica foi comparada a placebo em ensaio clínico randomizado e duplo-cego²⁷ com o objetivo de avaliar a qualidade de vida dos pacientes em tratamento por 12 semanas. Após esse período, os pacientes do grupo intervenção (com doses de 25 mg) apresentaram melhoras significativas ($P < 0,05$) em dor no corpo, saúde em geral, funcionamento social, estado emocional e saúde mental, segundo respostas a questionário estruturado. Os índices de qualidade de vida não diferiam significativamente do normal ao fim de 12 semanas de tratamento.

Haloperidol tem sido intensamente investigado. Uma revisão sistemática²⁸ de vinte ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo ($n = 1001$) demonstrou melhora global dos pacientes em 6 a 24 semanas, mas também aumento na incidência de distonia aguda, acatisia e parkinsonismo.

Clorpromazina também determina melhora em seis meses de tratamento, medida por escala psiquiátrica, causando, no entanto sedação, distonia aguda e parkinsonismo²⁹.

Os antipsicóticos mais novos foram pouco avaliados em tratamentos de longo prazo. A efetividade de clozapina na fase de manutenção é baseada principalmente em estudos abertos que compararam taxas de recaída antes e após o uso desse fármaco³⁰. Vários deles incluíram pacientes que não obtiveram resposta anterior com antipsicóticos convencionais e apenas aqueles que haviam respondido à clozapina durante a fase aguda. Esses fatores limitam a avaliação dos resultados. Ensaio clínico randomizado³¹, duplo-cego, com seguimento de um ano, comparou clozapina a haloperidol

em pacientes refratários hospitalizados. Clozapina determinou menor taxa de abandono de tratamento (43% versus 72%; $P < 0,001$), escore menor na escala de sintomas positivos e negativos (79,1 versus 83,6; $P = 0,02$), menos dias de hospitalização (143,8 versus 168,1; $P = 0,03$) e mais uso de serviços ambulatoriais. Não houve diferença entre os fármacos quanto à taxa de melhora significativa (redução de 20% sobre o escore basal). Ocorreram menos discinesia tardia e efeitos extrapiramidais em pacientes tratados com clozapina, mas esse fármaco associou-se a três casos de agranulocitose reversível e apresentou mais sedação, hipersalivação e aumento de temperatura. A resposta terapêutica à clozapina é lenta.

Risperidona foi comparada, em diferentes doses, a haloperidol e placebo em 388 pacientes nos Estados Unidos³² e 135 no Canadá³³, analisados separadamente. Risperidona mostrou eficácia igual ou superior a haloperidol em tratamento crônico, com menos efeitos extrapiramidais e melhor resposta sobre sintomas negativos. A relativa falta de efeitos extrapiramidais indica que risperidona tem melhor perfil de efeitos adversos do que os antipsicóticos convencionais. Estudo clínico randomizado e duplo-cego de longo prazo (dois anos)³⁴ comparou haloperidol e risperidona usados em tratamento de manutenção quanto a controle sintomático, aparecimento de efeitos adversos e ajustamento social. Todos os pacientes receberam treinamento de habilidades em programas comunitários por 15 meses. A eficácia dos fármacos foi similar tanto em sintomas positivos como negativos. Também reduziram similarmente os riscos de exacerbações. Risperidona mostrou menor taxa de abandono de tratamento, causou menos ansiedade e depressão e reduziu tremor e acatisia. Comparada à clozapina³⁵ em pacientes refratários, mostrou igual eficácia, teve início de efeito mais rápido e causou menos sedação e ganho de peso. Contudo, há relatos³⁶ de síndrome neuroléptica maligna com uso de risperidona.

Olanzapina, em doses diárias que variaram de 7,5 mg a 17,5 mg, foi comparada a haloperidol (10 a 20 mg por dia), apresentando eficácia semelhante e sendo superior a ele no controle de sintomas negativos³⁷. Ensaio clínico randomizado ($n = 309$)³⁸, com duração de 12 meses comparou olanzapina a haloperidol (em combinação com bencztropina profilática) em relação à eficácia e custo-efetividade. Não houve diferenças entre os grupos quanto a benefício sintomático, qualidade de vida, permanência no estudo e efeitos adversos extrapiramidais, exceto acatisia (reduzida com olanzapina; $P < 0,001$) e discinesia tardia. Olanzapina associou-se a mais relatos de ganho de peso e determinou custos significativamente maiores. Olanzapina foi também comparada a risperidona quanto a desfechos e custos de tratamento de um ano em pacientes com distúrbios psicóticos crônicos³⁹. Olanzapina associou-se a maior ganho de peso (25% versus 4%) e a maior incidência de diabetes melito, mais altas taxas de abandono de tratamento e maiores custos em serviços de saúde.

Quetiapina foi avaliada em tratamento de manutenção de pacientes que a ela responderam em tratamento inicial de seis semanas. Mediante medida de desfechos substitutos, os autores sugeriram que a resposta benéfica inicial podia ser mantida por longo prazo⁴⁰. No entanto, revisão sistemática Cochrane⁴¹ de seis ensaios clínicos randomizados não encontrou diferença de eficácia em relação a antipsicóticos típicos (usualmente haloperidol), embora os estudos fossem de curto prazo e os desfechos pouco claros. Em comparação com risperidona (um estudo), também não houve clara diferença de

eficácia e a taxa de abandono de tratamento atingiu 30%. Causou menos efeitos extrapiramidais, mas mais sonolência, xerostomia e tontura.

A eficácia e a segurança de longo prazo de **aripiprazol** (30 mg/d) foi comparada às de haloperidol (10 mg/d) em dois estudos de 52 semanas (n = 1294 pacientes)⁴². A eficácia, medida por escalas, foi comparável à de haloperidol. Houve menos reações extrapiramidais com aripiprazol. Em revisão sistemática Cochrane⁴³, esse medicamento não foi muito diferente de antipsicóticos típicos e atípicos com respeito à eficácia e tolerabilidade. Ocasionalmente maior risco de insônia, mas menos risco de aumento de prolactina e prolongamento de intervalo QTc. Os autores da revisão concluem que há necessidade de ensaios clínicos randomizados de melhor qualidade metodológica para que se defina o real benefício clínico do medicamento.

Em prevenção de recorrência de surtos esquizofrênicos

Freedman⁴⁴, em uma revisão, relata estudos de dois anos de duração em que 30% dos pacientes apresentaram recidivas na vigência de tratamento com agentes convencionais, comparativamente a 80% dos sem tratamento.

Pequeno estudo nacional⁴⁵ comparou taxas de re-hospitalização e tempo de recidiva de risperidona e haloperidol administrados a pacientes esquizofrênicos por um ano. A proporção de recidivas não foi diferente entre os fármacos, mas o tempo para que houvesse a recidiva foi menor no grupo tratado com haloperidol ($P = 0,04$).

Aripiprazol (15 mg, uma vez ao dia) foi comparado a placebo em estudo de 26 semanas⁴⁶ com vistas à prevenção de recidivas em 310 pacientes adultos esquizofrênicos após a estabilização de sintomas. Mais pacientes recidivaram com placebo do que com aripiprazol (57% versus 34%; RR = 0,59; $P < 0,001$). O tempo para que ocorresse uma recidiva foi maior com o fármaco.

Em refratariedade a tratamento

Um grande problema no tratamento de manutenção da esquizofrenia é a resistência ou refratariedade a tratamento. Nesse sentido, um ensaio clínico randomizado⁴⁷, duplo-cego e com seguimento de 14 semanas, foi realizado em 157 pacientes resistentes a tratamento prévio, avaliando a eficácia de clozapina, olanzapina, risperidona e haloperidol por meio de escalas psiquiátricas. Os agentes atípicos diferiram significativamente de haloperidol nas taxas de melhora ($P < 0,05$).

Ensaio clínico randomizado⁴⁸ comparou clozapina a olanzapina em pacientes refratários ou intolerantes a tratamento convencionais. Após 18 semanas, não houve diferença de eficácia entre os dois antipsicóticos, bem como na incidência de efeitos extrapiramidais e de alterações eletrocardiográficas.

Quetiapina e haloperidol foram comparados em relação a eficácia e tolerabilidade em pacientes esquizofrênicos refratários a tratamento com flufenazina. Em uma subanálise post-hoc⁴⁹ realizada em oito semanas, a proporção de pacientes considerados responsivos foi maior no grupo da quetiapina. Essa foi mais bem tolerada, com menos efeitos extrapiramidais e menor redução de prolactina. O ganho de peso foi modesto, mas mais evidente com quetiapina.

Comparação de riscos entre anti- psicóticos convencionais e atípicos

Parkinsonismo

Distúrbios do sistema extrapiramidal são comuns, abrangendo quadro similar ao da Doença de Parkinson, acatisia, distonia aguda, bradicinesia e tremor. Em pacientes idosos as dificuldades motoras acarretam o risco de quedas e fraturas. Tratamento com antiparkinsonianos anticolinérgicos auxilia no controle das manifestações devidas ao uso de antipsicóticos convencionais. Estudo de utilização realizado em hospital psiquiátrico do município do Rio de Janeiro mostra que antiparkinsonianos (por exemplo: biperideno) também são empregados com antipsicóticos atípicos (por exemplo: risperidona)⁵⁰. Esse não constitui um uso racional. Se os efeitos extrapiramidais são infreqüentes com os novos antipsicóticos (um dos motivos de sua introdução no mercado) por que tratar, *a priori*, um efeito adverso que, em tese, não existiria em doses normais?

Propranolol também é útil em acatisia. Discinesia tardia ocorre depois de prolongado uso, principalmente em idosos, não sendo responsiva ao tratamento antiparkinsoniano. Tais manifestações são mais comuns com antipsicóticos convencionais, mas também ocorrem com os atípicos em doses altas⁵¹. A terapia profilática é desaconselhada porque as reações extrapiramidais não ocorrem em todos os pacientes. O tratamento deve durar duas semanas, sendo então suspenso gradualmente.

Agranulocitose

Amplas séries de casos encontraram a proporção de 3% de leucopenia em 99.502 pessoas em uso de clozapina por cinco anos⁵². Porém a monitorização por meio de contagens periódicas de leucócitos diminuiu agranulocitose e morte em usuários de clozapina. As manifestações hematológicas são mais freqüentes com clozapina em comparação com antipsicóticos convencionais (4% versus 2%; RR = 1,85; IC 95%: 0,99-3,47)¹⁵. Pacientes em uso de clozapina devem fazer contagens semanais de leucócitos no início de tratamento, espaçando depois para duas semanas e até um mês após o término de uso.

Ganho de peso

Olanzapina associa-se a significativo aumento de apetite (26%) e ganho de peso (16%) em comparação a antipsicóticos convencionais (RR=1,65; IC 95% = 1,35-2,01; NNH = 10; IC 95%: 7-15)⁵³. Em relação a risperidona, também elevou o peso, mas a diferença não foi significativa em 28-30 semanas e em 54 semanas⁵⁴.

Diabetes melito

Recentemente focou-se a atenção no potencial diabetogênico dos antipsicóticos atípicos que começou a ser descrito mediante relatos de casos e estudos retrospectivos. Embora a maioria daqueles fármacos usados por mais de cinco anos possa acarretar tal risco, esse parece ser maior com clozapina e olanzapina em relação a risperidona, o que justificaria monitorizar alterações do metabolismo glicídico antes de iniciar terapia com antipsicóticos atípicos e a cada três meses durante o tratamento⁵⁵. Estudo de casos e controles⁵⁶

comparou a possibilidade de surgimento de diabetes melito em pacientes previamente não-diabéticos (n=8.461) expostos a antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina e outros) em comparação aos convencionais. Um total de 181 pacientes passou a receber medicamentos antidiabéticos nos 30 dias após a admissão hospitalar. Oito controles para cada caso foram pareados para as variáveis de interesse. Houve risco estatisticamente maior de desenvolver diabetes em pacientes em uso de clozapina e quetiapina em comparação a antipsicóticos convencionais. O risco também foi mais elevado com risperidona e olanzapina, embora não tenha atingido significância estatística. Ajustes para outras variáveis não alteraram os resultados.

Efeitos em gestantes e nutrizes

Mulheres psicóticas são menos férteis que as de grupos controles, parcialmente devido à hiperprolactinemia secundária ao uso de antipsicóticos. Porém o uso de clozapina e olanzapina, destituídas daquele efeito, pode aumentar as taxas de fertilidade⁵⁷. Revisão

Cochrane aponta que não há evidências, a partir de ensaios clínicos, dos efeitos dos antipsicóticos dados à mãe sobre o feto⁵⁸. Uma metanálise refere que a exposição a antipsicóticos de baixa potência durante o primeiro trimestre da gravidez associou-se a discreto risco adicional de malformações congênitas⁵⁹. Há relatos de depressão respiratória e alterações de comportamento neonatal (movimentos extrapiramidais e dificuldade para sugar) em decorrência do uso materno de antipsicóticos, porém são efeitos transitórios. Em relação aos agentes atípicos, pouco se sabe. A clozapina imputou-se maior taxa de malformações, mas os relatos são esparsos. Nada se constatou durante uso de quetiapina e risperidona. Aconselha-se que as pacientes psicóticas usem as menores doses possíveis dos fármacos durante e depois da gravidez, e que haja monitorização do feto ao longo da gestação.

Os antipsicóticos excretam-se no leite materno, sem produzir alterações nos lactentes. Dos agentes atípicos, clozapina associou-se a alteração do sono e agranulocitose, respectivamente em dois lactentes.

Evidências contemporâneas com antipsicóticos em esquizofrenia e distúrbios esquizo-afetivos

- 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 convencionais têm definida eficácia em tratamento de manutenção.
- Antipsicóticos atípicos têm provavelmente a mesma eficácia dos convencionais em tratamento crônico, porém a avaliação provém ainda de estudos com poucas semanas de seguimento.
- Formas de depósito de antipsicóticos convencionais, a despeito do risco de discinesia tardia, permanecem como terapia de escolha em pacientes com baixa adesão a tratamento oral.
- 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, porém se associam a agranulocitose e miocardite (clozapina), ganho de peso (olanzapina) e indução de diabetes melito.

Referências Bibliográficas

1. McCORMICK A; FLEMING D.; CHARLTON J. **Morbidity statistics from general practice: 4th national study 1991-1992**. London: HMSO, 1995 (Series MB5, 3).
2. ALMEIDA FILHO, N, Mari JJ; COUTINHO, E; FRANÇA, JF; FERNANDES, JG; ANDREOLI, SB; BUSNELLO, ED; **Estudomulticêntrico de morbididade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre)**. *Rev ABP-APAL*, v.14, p. 93-104, 1992.
3. SANTANA, VS; ALMEIDA FILHO, N, MARI, JJ. **Revisão dos estudos epidemiológicos em saúde mental no Brasil**. 1ª. parte. *J Bras Psiq*, v.37, p.227-231, 1988.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diretrizes no tratamento da esquizofrenia/ American Psychiatric Association**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.
5. NADEEM, Z;McINTOSH, A; LAWRIE, S. **EBMH notebook: schizofrenia. Evidence-Based Mental Health**, v.7, p.2-3, 2004.
6. HEGARTY, JD *et al*. **One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature**. *Am J Psychiatry*, v.151, p.409-416, 1994.
7. MASON P *et al*. **Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years**. *Br J Psychiatry*, v.67, p.596-603, 1995.
8. NADEEM, Z;McINTOSH, A; LAWRIE, S. **Schizophrenia**. *Clin Evid Concise*, v.10, p.235-237, 2003.
9. WHITAKER, R. **The case against antipsychotic drugs: a 50 year record of doing more harm than good**. *Med Hypotheses*, v.62, p.5-13, 2004.
10. CHOVINAND, G;JONES, B;ANNABLE, L. **Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis**. *Am J Psychiatry*, v.35, p.1409-1410, 1978
11. TURNER, TH. **Long term outcome of treating schizophrenia**. *BMJ*, v.329, p.1058-1059, 2004.
12. LEFF, J; SARTORIUS, N;KORTEN, A;ERNBERG, G. **The international pilot study of schizophrenia: five-year follow-up findings**. *Psychol Med*, v.22, p.131-145, 1992
13. KANE, JM. **Schizophrenia**. *N Engl J Med*, v.334, p.34-41, 1996.
14. GEDDES, J;FREEMANTLE, N;HARRISON, P;BEBBINGTON, P. **Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis**. *BMJ*, v.321, p.1371-1376, 2000.
15. WAHLBECK, K;CHEINE, M;ESSALI, MA. **Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia**. In: *The Cochrane Library*. v.3., Oxford: Update Software, 2004.
16. BORISON, RL;ARVANITIS, LA;MILLER, BG. **A comparison of five fixed doses of Seroquel (ICI-204, 636) with haloperidol and placebo in patients with schizophrenia**. *Schizophr Res*, v.18, p.132, 1996.
17. KEEFE, RS *et al*. **Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol**. *Am J Psychiatry*, v.161, p.985-995, 2004.
18. MISHARA, AL;GOLDBERG, TE. **A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book**. *Biol Psychiatry*, v.55, p.1013-1022, 2004.
19. LIEBERMAN, JA *et al*. **Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol**. *Am J Psychiatry*, v.160, p.1396-1404, 2003.
20. GREEN, AI *et al*. **First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol**. *Schizophr Re*, v.66, p.125-135, 2004.
21. Volavka J *et al*. **Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol**. *J Clin Psychopharmacol*, v.24, p.225-228, 2004.
22. SIKICH, L *et al*. **A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial**. *Neuropsychopharmacology*, v. 29, p.133-145, 2004.

23. LEUCHT, S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*, v.7, Suplemento 1, p.S15-S20, 2004.
24. CORRIGAN, MH *et al.* Effectiveness of the selective D4 antagonist sonepiprazole in schizophrenia: a placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*, v.55, p.445-451, 2004.
25. DIAZ, E *et al.*. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J Clin Psychiatry*, v.65, p.354-360, 2004.
26. Davis JM *et al.* Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs*, v.47, p.741-773, 1994.
27. Nasrallah HA *et al.* Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *J Clin Psychiatry*, v.65, p.531-536, 2004.
28. JOY, CB; ADAMS, CE; LAWRIE SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. In: *The Cochrane Library*. v.2. Oxford: Update Software, 2002..
29. THORNLEY, B; ADAMS, CE; AWAD, G. Chlorpromazine versus placebo for those with schizophrenia. In: *The Cochrane Library*. v.3., Oxford: Update Software, 2004.
30. BALDESSARINI, RJ; FRANKENBURG, FR. CLOZAPINE. A novel antipsychotic agent. *N Engl J Med*, v.324, p.746-754, 1991.
31. ROSENHECK, *Ret al.* A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *N Engl J Med*, v.337, p.809-815, 1997.
32. MARDER, SR; MEIBACH, RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, v.151, p. 825-835, 1994.
33. CHOUINARD, *Get al.* A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*, v.13, p.25-40, 1993.
34. MARDER, SR *et al.* Maintenance treatment of schizophrenia with risperidone or haloperidol: 2-year outcomes. *Am J Psychiatry*, v.160, p.1405-1412, 2003.1412.
35. BONDOLFI, *Get al.* Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry*, v.155, p.499-504, 1998..
36. SHARMA, R; TRAPPLER, B; NG, YK.; LEE MAN, CP. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother*, v.30, p.775-778, 1996.
37. BEASLEY JUNIOR, CM *et al.* Olanzapine versus placebo and haloperidol - acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology*, v.14, p.111-123, 1996.
38. ROSENHECK, R. *et al.*; Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA*, v.290, p.2693-2702, 2003.
39. VERA-LLONCH, M *et al.* Outcomes and costs of risperidone versus olanzapine in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorders: a Markov model. *Value Health*, v.7, p.569-584, 2004.
40. BUCKLEY, PF. Maintenance treatment for schizophrenia with quetiapine. *Hum Psychopharmacol*, v.19, p.121-124, 2004.
41. SRISURAPANONT, M; DISAYAVANISH, C.; TAIMKAEW, K. Quetiapine for schizophrenia. In: *The Cochrane Library*. v. 3. Oxford: Update Software., 2004.
42. KASPER, *Set al.* Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, v.6, p. 325-337,2003.
43. EL-SAYEH, HG; MORGANTI, C. Aripiprazole for schizophrenia In: *The Cochrane Library*, v.2. Oxford: Update Software, 2004..
44. FREEDMAN, R. Schizophrenia. *NEJM*, v.349, p.1738-1749, 2003.
45. DE SENA, EP; SANTOS-JESUS, R; MIRANDA-SCIPPA, A; QUARANTINI, L de C; OLIVEIRA, IR. Relapse in patients with schizophrenia: a comparison between risperidone and haloperidol. *Rev Bras Psiquiatr*, v.25, p.220-223, 2003.
46. PIGOTT, TA; CARSON, WH; SAHA, AR; TORBEYNS, AF; STOCK, EG; INGENITO, GG; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry*, v.64, n.9, p.1048-1056, 2003.
47. LINDENMAYER, JP *et al.* Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, v.65, p.551-556, 2004.
48. BITTER, I, *et al.*; Olanzapine HGCK Study Group. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v.28, p.173-180, 2004..
49. BUCKLEY, PF; GOLDSTEIN, JM; EMSLEY, RA. Efficacy and tolerability of quetiapine in poorly responsive, chronic schizophrenia. *Schizophr Res* v.66, p.143-150, 2004..
50. TORRES, RM.; LUIZA, VL; Osório-de-Castro CGS. Estudo de utilização de risperidona em hospital psiquiátrico no Sudeste do Brasil. In: RIVAS VILCHIS, J. F., MOLINA SALAZAR, R. E. (org.). *Políticas farmacéuticas y estudios de actualización de medicamentos en Ialinoamérica*. Iztapalapa (México): Universidad Autónoma Metropolitana, 2003. p.119-129.
51. BURGIONE, K; ADURI, K; ANANTH, J; PARAMESWARAN, S. The use of antiparkinsonian agents in the management of drug-induced extrapyramidal symptoms. *Curr Pharm Des*, v.10, p.2239-2248, 2004..
52. HONIGFELD, G; ARELLANO, F.; SETHI, J; BIANCHINI, A.; SCHEIN, J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: five years of experience of the clozaril national registry. *J Clin Psychiatry*, v.59, suplemento 3, p.3-7, 1998.
53. DUGGAN, L.; FENTON, M; DARDENNES, RM; EL-DOSOKY, A; INDRAN, S. Olanzapine for schizophrenia. In: *The Cochrane Library*, v.3. Oxford: Update Review, 2004..
54. GILBODY, SM; BAGNALL, AM; DUGGAN, L; TUUNAINEN, A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. In: *The Cochrane Library*, v.3. Oxford: Update Review, 2004..
55. SCHWENKREIS, P; ASSION, HJ. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry*, v.5, p.73-82, 2004..
56. CITROME, L; JAFFE, A; LEVINE, J; JALLINGHAM, B; ROBINSON, J. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv*, v.55, p.1006-1013, 2004. .
57. HOWARD, L; WEBB, R; ABEL, K. Safety of antipsychotic drugs for pregnant and breastfeeding women with non-affective psychosis. *BMJ*, v.329, p.933-934, 2004.
58. WEBB, R; HOWARD, L.; ABEL, K. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. In: *The Cochrane Library*, 2 ed.2. Oxford: Update Software , 2004. .
59. 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*, v.153, p.592-606, 1996.

Nº 13 - Inibidores da bomba de prótons: indicações racionais

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2004. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: webmaster.hse@bra.ops-oms.org

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos:

Luiz Carlos Bueno de Lima - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher e e Andry Fiterman Costa

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Centro de Documentação(CEDOC)-OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Python Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacéutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



ISSN 1810-0791



Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.