

ESQUIZOFRENIA: UMA COMPARAÇÃO DE DOCUMENTOS OFICIAIS DE CONDUTA MÉDICA E CARACTERÍSTICAS DE ANTIPSICÓTICOS

SCHIZOPHRENIA: A COMPARISON OF OFFICIAL DOCUMENTS OF MEDICAL CONDUCT AND CHARACTERISTICS OF ANTIPSYCHOTICS

ESQUIZOFRENIA: COMPARACIÓN DE DOCUMENTOS OFICIALES DE CONDUCTA MÉDICA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Ricardo Shiguelo Kushiyada

Graduando em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Uberlândia, campus Pontal, Ituiutaba, Minas Gerais, Brasil.

Luciana Karen Calábria

Doutora em Bioquímica, docente e pesquisadora na Universidade Federal de Uberlândia, campus Pontal, Ituiutaba, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO: Introdução: A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico que afeta a população mundial, sendo caracterizado por deficiências significativas no modo em que a realidade é percebida e mudanças comportamentais, com a etiologia sendo considerada poligênica e multifatorial. O seu diagnóstico é realizado de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-11 e mundialmente o tratamento é indicado pelas Diretrizes Práticas para o Tratamento de Pacientes com Esquizofrenia (DPTPE) elaboradas pela Associação Americana de Psicologia, sendo o mais recomendado associando a psicoterapia e fármacos, dos quais os antipsicóticos são os mais indicados. Entretanto, no Brasil, o diagnóstico e tratamento para esquizofrenia também se baseiam no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Esquizofrenia. Objetivo: Levantar os fármacos antipsicóticos utilizados na clínica da esquizofrenia, analisando e comparando as DPTPE de 2020 e o PCDT de 2013, vigentes até o presente ano. Metodologia: Por meio de revisão bibliográfica e biologia computacional, os fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia foram levantados, principalmente quanto ao alvo da droga, farmacodinâmica, forma de absorção, volume de distribuição, afinidade por proteínas plasmáticas e forma de prescrição, dentre outras características. Resultados: Destaca-se a diferença nas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os antipsicóticos, bem como as diferenças entre os documentos oficiais, sendo que a americana possui um planejamento mais individualizado quando comparado com o protocolo brasileiro com a disponibilidade de diversos programas de auxílio para os diagnosticados com esquizofrenia, com ressalvas de que não existe um sistema de saúde pública nos Estados Unidos, e que a esquizofrenia representa uma questão de saúde pública mais grave neste país, afetando a população americana em maiores proporções do que a brasileira. Conclusão: O protocolo clínico necessita de atualização, devido à grande quantidade de novas evidências relacionadas a diversos antipsicóticos, bem como a aprovação de novos antipsicóticos no Brasil, além da introdução de diferentes práticas integrativas e complementares a saúde para a introdução de um tratamento personalizado individual.

Palavras-chave: Transtornos mentais; Biologia computacional; Palmitato de Paliperidona.

ABSTRACT: Introduction: Schizophrenia is a psychiatric disorder that affects the world's population and is characterized by significant impairments in the way reality is perceived and behavioral changes, with the etiology being considered polygenic and multifactorial. Its diagnosis is made according to the International Classification of Diseases and Related Health Problems-11. Worldwide treatment is indicated by the Practical Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia (PGTPS) drawn up by the American Psychiatric Association, the most recommended of which is a combination of psychotherapy and drugs, of which antipsychotics are the most indicated. However, in Brazil, the diagnosis and treatment of

schizophrenia is also based on the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) - Schizophrenia. Objective: This study surveyed the antipsychotic drugs used in the schizophrenia clinic, analyzing and comparing the PGTPS of 2020 and the PCDT of 2013, in force until this year. Methods: Through a bibliographic review and computational biology, data on the drugs used to treat schizophrenia were collected, mainly regarding the drug's target, pharmacodynamics, form of absorption, volume of distribution, protein binding, and form of prescription, among other characteristics. Results: The difference in pharmacodynamic and pharmacokinetic attributes between antipsychotics stands out, as do the differences between the official documents, with the American protocol having more individualized planning when compared to the Brazilian protocol, with the availability of various assistance programs for those diagnosed with schizophrenia, with the observation that there is no public health system in the United States, and that schizophrenia represents a more serious public health issue in this country, affecting the American population to a greater extent than the Brazilian. Conclusion: The clinical protocol needs to be updated due to the large amount of new evidence related to various antipsychotics, as well as the approval of new antipsychotics in Brazil, in addition to the introduction of different integrative and complementary health practices to introduce individual personalized treatment.

Keywords: Mental disorders; Computational biology; Paliperidone palmitate.

RESUMEN: Introducción: La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico que afecta a la población mundial y se caracteriza por alteraciones significativas en la forma de percibir la realidad y cambios conductuales, considerándose su etiología poligénica y multifactorial. Su diagnóstico se realiza según la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud-11. A nivel mundial, el tratamiento está indicado por las Directrices Prácticas para el Tratamiento de Pacientes con Esquizofrenia (PGTPS) elaboradas por la Asociación Americana de Psiquiatría, siendo la más recomendada la combinación de psicoterapia y fármacos, de los cuales los antipsicóticos son los más indicados. Sin embargo, en Brasil, el diagnóstico y el tratamiento de la esquizofrenia también se basan en el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas (PCDT) - Esquizofrenia. Objetivo: Este estudio relevó los fármacos antipsicóticos utilizados en la clínica de la esquizofrenia, analizando y comparando las PGTPS de 2020 y las PCDT de 2013, vigentes hasta este año. Métodos: Mediante revisión bibliográfica y biología computacional, se recogieron datos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia, principalmente en cuanto a la diana del fármaco, farmacodinámica, forma de absorción, volumen de distribución, unión a proteínas y forma de prescripción, entre otras características. Resultados: Se destaca la diferencia en los atributos farmacodinámicos y farmacocinéticos entre los antipsicóticos, así como las diferencias entre los documentos oficiales, con el protocolo americano teniendo una planificación más individualizada en comparación con el protocolo brasileño, con la disponibilidad de diversos programas de asistencia para los diagnosticados con esquizofrenia, con la observación de que no existe un sistema de salud pública en los Estados Unidos, y que la esquizofrenia representa un problema de salud pública más grave en este país, afectando a la población americana en mayor medida que a la brasileña. Conclusiones: El protocolo clínico necesita ser actualizado debido a la gran cantidad de nuevas evidencias relacionadas con diversos antipsicóticos, así como la aprobación de nuevos antipsicóticos en Brasil, además de la introducción de diferentes prácticas de salud integrativa y complementaria para introducir un tratamiento individual personalizado.

Palabras clave: Trastornos mentales; Biología computacional; Palmitato de paliperidona.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico caracterizado por deficiências significativas no modo em que a realidade é percebida e mudanças comportamentais¹, sendo a etiologia considerada poligênica e multifatorial, levando-se em consideração estressores ambientais, fatores de risco genéticos e alterações na estrutura cerebral e neuroquímicas². Atualmente, a esquizofrenia afeta aproximadamente 0,3% da população mundial³, sendo prevalente em pessoas do sexo biológico masculino, com o primeiro episódio psicótico em torno dos 20 anos em homens e ao fim dos 20 anos em mulheres⁴. Ademais, cerca de 5 a 6% dos diagnosticados com esquizofrenia comete suicídio e cerca de 20% tenta cometê-lo².

O diagnóstico da esquizofrenia é realizado de acordo com os critérios clínicos estabelecidos pela *Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-11* (CID-11) de 2024⁴, a partir da presença de pelo menos dois sintomas de maneira constante por um período de pelo menos um mês. Os sintomas podem ser: delírios persistentes; alucinações persistentes; pensamentos desorganizados; experiências de influência, passividade ou controle; sintomas negativos; comportamento desorganizado e distúrbios psicomotores, sendo que pelo menos um dos quatro primeiros sintomas supracitados deve estar presente para o diagnóstico⁴. Fatores culturais podem influenciar no padrão de sintomas no primeiro episódio e no curso da esquizofrenia, em que migrantes e minorias étnicas e culturais possuem maior probabilidade de desenvolver o transtorno em áreas com baixa “densidade étnica”. Além disso, fatores culturais também podem afetar o curso do transtorno no nível familiar e social, sendo que a esquizofrenia possui maior prevalência em áreas urbanas do que nas rurais⁴.

O tratamento com fármacos varia entre antidepressivos, sedativos e principalmente antipsicóticos, sendo estes divididos em antipsicóticos de primeira geração (APGs), também conhecidos como antipsicóticos típicos, e os antipsicóticos de segunda geração (ASGs), também conhecidos como antipsicóticos atípicos. Essa classificação é utilizada de acordo com os seus mecanismos de ação [APGs possuem maior afinidade pelos receptores de dopamina do tipo 2 (D2) e ASGs atuam com maior afinidade em receptores de serotonina tipo 2 (5HT-2), comparando as classes, com algumas exceções] e de acordo com a incidência de certos efeitos colaterais, como os extrapiramidais, relativos a estes mecanismos⁵. Os antipsicóticos também podem ser caracterizados em cinco classes de acordo com os termos do *Neuroscience-based Nomenclature* (2024)⁶ em: 1) antagonistas dos receptores de dopamina D2; 2) antagonistas dos receptores D2 e 5-HT2; 3) antagonistas dos receptores 5-HT2A e agonistas parciais dos receptores D2 e 5-HT1A; 4) antagonistas dos receptores 5-HT2, D2 e noradrenalina α2; 5) antagonistas dos receptores D2, 5-HT2 e noradrenalina α2; e 6) antagonistas dos receptores D2 e 5-HT2, e inibidor da recaptação de transportadores de noradrenalina⁷.

No Brasil, o diagnóstico e tratamento para esquizofrenia baseiam-se no *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Esquizofrenia*, aprovado pela portaria de nº 364, de 9 de abril de 2013⁸. Até o

momento não houve uma revisão ou atualização deste protocolo, que se faz necessária, principalmente quando se compara com a quantidade de atualizações obtidas sobre o transtorno contidas nas Diretrizes Práticas para o Tratamento de Pacientes com Esquizofrenia - Terceira edição (DPTPE) criadas pela *American Psychiatric Association* (APA) em 2020, que neste caso foca no tratamento individualizado do paciente, com o objetivo de melhorar sua qualidade de vida para além da utilização de medicamentos, recomendando e sugerindo diferentes tipos de intervenções psicossociais⁷.

Assim, o objetivo deste estudo foi levantar os fármacos antipsicóticos utilizados na clínica da esquizofrenia, analisando e comparando as diretrizes da APA de 2020 e do Ministério da Saúde de 2013, vigentes até o presente ano.

2 METODOLOGIA

Este estudo exploratório e descritivo foi baseado em revisão bibliográfica e análise *in silico* utilizando ferramentas de bioinformática durante o período de agosto de 2023 a setembro de 2024.

A revisão bibliográfica geral foi realizada com base nos dados do Pubmed, Google Scholar e SciELO, utilizando como entrada os descritores “esquizofrenia”, “tratamento”, “farmacoterapia” e “farmacogenética”, e seus correspondentes em inglês. Além disso, os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para compor a estratégia de busca, sem restrição de ano de publicação, idioma e tipo de bibliografia. Tendo como base de dados o Pubmed, uma revisão bibliográfica também foi realizada para comparar os fármacos levantados nos documentos oficiais analisados nesta pesquisa, PCDT⁸ e DPTPE⁷, utilizando a associação dos descritores em inglês com o operador booleano: “paliperidone palmitate” AND “haloperidol”, “risperidone” AND “paliperidone”, “aripiprazole” AND “brexpiprazole”, e “schizophrenia” AND “CIHP - Complementary and Integrative Health Practices”, substituindo o termo CIHP por cada uma das 29 Práticas Integrativas e Complementares em Saúde reconhecidas no Brasil⁹.

A validação dos fármacos no Brasil foi realizada por meio da plataforma da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), utilizando os filtros “classe terapêutica”, “antipsicóticos”, “outros antipsicóticos” e “neurolepticos”. As diretrizes de tratamento para esquizofrenia no Brasil, bem como a contextualização da época de publicação, foram levantadas a partir de documentos oficiais da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS), enquanto as diretrizes internacionais foram levantadas em documentos oficiais da APA.

As informações sobre os fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia foram levantadas em análise *in silico* utilizando os bancos de dados DrugBank (<https://go.drugbank.com>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) e SwissADME (<http://www.swissadme.ch>), e compuseram os quadros desse trabalho.

3 RESULTADOS

O diagnóstico da esquizofrenia pelo PCDT ocorre de acordo com as condições dispostas no CID-10 para este transtorno, sendo que o monitoramento do tratamento é realizado a partir da aferição de diversos aspectos de saúde do indivíduo como, por exemplo, a idade, medidas antropométricas, três medidas de pressão arterial em datas diferentes, o histórico familiar ou prévia de comorbidades clínicas específicas. Já a progressão é observada na Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (*British Psychiatric Rating Scale*), que consiste na avaliação de 18 itens, divididos em relatos e observações do paciente intercalados por perguntas-guia a partir de uma entrevista clínica estruturada, e que são pontuados por escores. Todos os procedimentos em questão são indicados pelas diretrizes da APA, sendo que nesta são recomendadas outras escalas por possuírem menor duração, fazendo com que sejam mais úteis na rotina clínica, como a versão de seis itens da Escala das Síndromes Positiva e Negativa.

A última edição do PCDT para esquizofrenia foi publicado em 2013, a partir da necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a esquizofrenia no Brasil, bem como diretrizes nacionais para o transtorno na rede pública de saúde. O protocolo contém o conceito geral de esquizofrenia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação. Ele é um documento de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e resarcimento dos seus procedimentos⁸.

Para a sua elaboração foi realizada uma pesquisa por meio de metanálise, tendo como objetivo a recomendação das melhores formas de tratamento, excluindo qualquer medicamento de ação não psicótica e dos antipsicóticos não aprovados no Brasil, que não possuíam evidências de superioridade na eficácia, ou não possuíam evidências suficientes para justificar a sua inclusão. Já a classificação e o diagnóstico para a esquizofrenia são baseados na CID-10⁸.

Dos detalhes do protocolo em relação ao tratamento, destacam-se: 1) a monoterapia, com troca de antipsicótico em caso de falha terapêutica (melhora <30% na escala de avaliação psiquiátrica breve); 2) avaliação de sintomas extrapiramidais a partir das escalas Simpson – *Angus Rating Scale*, Barnes Akathisia Rating Scale e *Abnormal Involuntary Movement Scale*, com indicação de biperideno (anticolinérgico) ou propranolol (antiadrenérgico) em caso de efeitos extrapiramidais (distoria, discinesia, acatisia e parkinsonismo); 3) a substituição de antipsicóticos por outros com menor perfil dos efeitos extrapiramidais supracitados, como a olanzapina, quetiapina ou ziprasidona; e 4) a utilização da clozapina em caso de refratariedade a pelo menos dois medicamentos, em caso de risco alto de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa. Na impossibilidade de adesão adequada ao uso oral, indica-se o decanoato de haloperidol injetável⁸.

O protocolo brasileiro PCDT para esquizofrenia inclui sete antipsicóticos, divididos em dois APGs (cloprormazina e haloperidol) e cinco ASGs (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona),

prescritos para tratamento por via oral por comprimidos (ambas as gerações) e solução oral (somente primeira geração). Em casos de falha na adesão ao tratamento por uso oral dos medicamentos, o haloperidol também é disponibilizado na forma injetável de longa duração, o inglês *depot*, como decanoato de haloperidol. Indica-se também dois fármacos, o biperideno (anticolinérgico) ou o propranolol (antiadrenérgico), em casos de intolerância por efeitos extrapiramidais, resultantes dos antipsicóticos.

A inclusão desses antipsicóticos no PCDT foi baseada em evidências obtidas a partir de metanálises comparativas entre os medicamentos contra placebo ou entre si. Excluiu-se do protocolo os medicamentos de ação antipsicótica não liberados para uso no Brasil, medicamentos de ação não antipsicótica, além da amisulprida, flufenazina *depot*, levomepromazina, paliperidona, penfluridol, pimozida, pipotiazina, risperidona *depot*, sulpirida, tioridazina, trifluoperazina e zuclopentixol por falta de evidências.

Por outro lado, as DPTPE, de âmbito internacional, abordam um total de 22 antipsicóticos, sendo divididos em dez APGs (clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, molindona, perfenazina, pimozida, tioridazina, tiotixeno e trifluoperazina) e 12 ASGs (aripiprazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, clozapina, iloperidona, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona e ziprasidona). Em casos de falha na adesão ao tratamento por uso oral dos medicamentos, a flufenazina, haloperidol, aripiprazol, olanzapina, paliperidona e risperidona são recomendados na forma injetável de longa duração, nessa ordem. Além disso, se recomenda a utilização de medicamentos anticolinérgicos para distonia aguda e de inibidores reversíveis do transportador vesicular de monoamina 2 (deutetrabenazina, tetrabenazina ou valbenazina) em casos de discinesia tardia.

Os critérios de inclusão para as DPTPE foram baseados em metodologia de revisão sistemática com a complementação de metanálises, tendo a revisão sistemática da *Agency for Healthcare Research and Quality*¹⁰ como fonte principal para a criação das diretrizes. Além disso, as diretrizes também descrevem o gerenciamento de potenciais conflitos de interesse, a composição do grupo de escrita, a sua utilização para melhorar a qualidade de tratamento, o nível do poder de evidência de pesquisas de apoio e das homologações, bem como a revisão externa, o financiamento e a sua aprovação.

Por meio do portal de consultas da ANVISA para medicamentos foram levantados, utilizando os filtros mencionados em Metodologia, todos os fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia atualmente, sendo um total de 17, os quais incluem amisulprida, aripiprazol, brexpiprazol, clorpromazina, clozapina, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, olanzapina, paliperidona, periciazina, quetiapina, risperidona, sulpirida, tioridazina, ziprasidona e zuclopentixol. Destes fármacos, dez não pertencem ao PCDT para esquizofrenia (amisulprida, aripiprazol, brexpiprazol, flufenazina, levomepromazina, paliperidona, periciazina, sulpirida, tioridazina e zuclopentixol), um foi validado após 2013 (brexpiprazol), enquanto sete foram excluídos por não demonstrarem eficácia superior quando comparados com os

fármacos selecionados e que constam no protocolo (amissulprida, aripiprazol, levomepromazina, paliperidona, sulpirida, tioridazina e zuclopentixol).

As últimas diretrizes da APA foram publicadas em 2020⁷ e têm como objetivo aperfeiçoar o tratamento para os diagnosticados com esquizofrenia por meio de declarações baseadas em evidência, ampliando o conhecimento do clínico. Ela utiliza o sistema GRADE (*Grading of recommendations assessment, development and evaluation*) para avaliar os riscos-benefícios, e apresenta um valor no final de cada declaração “referente ao grau de benefício em relação aos riscos (1- recomendação e 2- sugestão) e a partir do grau de confidênciadas evidências que apoiam as avaliações (A- alta, B- moderada e C- baixa)” (p. 3-4)⁷.

As DPTPE apresentam uma grande variedade de intervenções psicossociais, com diferentes graus de recomendação e força de evidência, entre elas: programas de cuidados especializados (1B), terapia cognitivo-comportamental (1B), psicoeducação (1B), serviços de emprego apoiado (1B), tratamento comunitário assertivo (1B), intervenções familiares (2B), reabilitação cognitiva (2C), treinamento das habilidades sociais (2C), psicoterapia de apoio (2C) e intervenções voltadas a melhoria das habilidades de autogerenciamento e recuperação voltada para a pessoa (2C).

4 DISCUSSÃO

Destaca-se que os antipsicóticos que não eram liberados no Brasil na data da publicação do PCDT, 2013⁸, como, benperidol, bromperidol, flupentixol fluspirilene, iloperidona, loxapina, molindona, perazina, perfenazina, sertindol, e zotepina, continuam não sendo liberados atualmente. Dos fármacos que foram excluídos do PCDT por não possuírem eficácia superior aos fármacos escolhidos, como penfluridol, pimozida e trifluoperazina, não são considerados válidos, constando como caduco/cancelado no portal de consultas da ANVISA para medicamentos.

É possível observar as diferenças entre os fármacos selecionados no protocolo, em relação as suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas como, por exemplo, os mecanismos de ação em diferentes receptores que variam entre os dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos; os tipos de interação destes fármacos com os receptores supracitados, podendo agir como agonistas plenos, agonistas parciais ou antagonistas; as formas de absorção, com diferentes valores de biodisponibilidade e de tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas; os valores de afinidade por proteínas plasmáticas, indicando as diferentes frações de fármaco livre na corrente sanguínea; os valores de volume de distribuição, indicando que cada fármaco irá se distribuir de maneira diferente nos tecidos corporais; o tempo de meia-vida, indicando o tempo necessário para a redução da concentração plasmática dos fármacos; a metabolização dos fármacos, que é realizada por diferentes enzimas e rotas, e que geram metabólitos únicos; e excreção dos fármacos, seja em forma inalterada ou como um metabólito, em forma

de urina ou fezes (Quadro 1). No quadro 2 aborda-se a presença de riscos dos fármacos antipsicóticos, relacionados à mutagenicidade e carcinogenicidade quanto a fertilidade e reprodução, gestantes e neonatos.

Ao levar em consideração todas as diferentes características supracitadas, bem como os efeitos adversos, conclui-se que, apesar do PCDT disponibilizar uma variedade de antipsicóticos limitada a oito, estes representam uma seleção sólida de fármacos, possibilitando diferentes opções para o tratamento medicamentoso oral, porém não preenchendo as necessidades de cada indivíduo quando diagnosticado de maneira personalizada, e ainda, com a necessidade de inclusão de um medicamento de segunda geração de longa duração.

Primeiramente, ao comparar os fármacos antipsicóticos de primeira e segunda geração recomendados pelo PCDT, todos antagonizam os receptores D2, uma característica do mecanismo de ação mediador dos sintomas positivos da esquizofrenia. Nota-se que os valores de volume de distribuição dos fármacos de segunda geração, com exceção da olanzapina, são menores (4-14 L/kg) do que o volume de distribuição dos fármacos de primeira geração (9,5-21,7 L/kg) (Quadro 1).

Sabendo que o volume de distribuição de um fármaco é definido como a quantidade de fármaco no corpo dividida pela concentração plasmática deste fármaco para calcular a sua distribuição tecidual, isso significa que seu valor pode variar dependendo do tamanho (peso molecular) e da lipofilicidade/hidrofilicidade, uma vez que moléculas menores e mais lipofílicas podem se distribuir mais facilmente entre os compartimentos hídricos. Este conceito também está relacionado à afinidade dos fármacos por proteínas plasmáticas, uma vez que estes só podem se distribuir e se ligar nos alvos se estiverem livres no plasma, isto é, não complexados a uma proteína plasmática. Assim, quanto maior a fração livre, maior a disponibilidade do fármaco para que este possa ser distribuído. Estes conceitos são importantes para que a dose terapêutica de cada fármaco seja estabelecida corretamente, bem como para a análise de efeitos adversos. Ou seja, para que um fármaco exerça um efeito, ele precisa alcançar o compartimento designado, a partir de um volume de distribuição, sem estar vinculado a uma proteína para ser ativo¹¹.

Nos quadros 1 e 2 é possível observar que a clorpromazina é bem semelhante ao haloperidol quanto a sua farmacocinética, apesar de ser o fármaco que antagoniza uma maior variedade de receptores dentre os APGs. Provavelmente isso ocorra por ser o primeiro fármaco antipsicótico sintetizado, por possuir pouca especificidade em relação aos seus mecanismos de ação, resultando em uma variedade de efeitos adversos relacionados ao medicamento. O mesmo pode ser considerado para a clozapina, dentre os ASGs. A partir da lipofilicidade predita pelo SwissADME é possível observar que os fármacos que possuem valores superiores a quatro, também possuem um maior volume de distribuição dentre os antipsicóticos, com exceção do aripiprazol e brexpiprazol que são agonistas parciais dos receptores D2.

Dentre os ASGs recomendados pelo PCDT, a olanzapina apresenta o maior volume de distribuição, mesmo com uma alta afinidade por proteínas plasmáticas (93%, quadro 1) e baixo valor de lipofilicidade, indicando que outras propriedades garantem sua distribuição de forma mais eficiente. Por outro lado, a quetiapina possui a menor afinidade por proteínas plasmáticas (83%, quadro 1), indicando que este fármaco possui maior quantidade disponível de forma livre na circulação sanguínea a partir de uma respectiva dose, ao contrário da ziprasidona que apresenta a maior afinidade por proteínas plasmáticas (>99%, quadro 1). Isto resulta em uma maior distribuição da quetiapina nos tecidos corporais, como evidenciado em volume de distribuição, o oposto observado para os fármacos de segunda geração, como a risperidona, a qual apresenta menor valor de volume de distribuição (1-2L/kg, quadro 1), mesmo com uma afinidade por proteínas plasmáticas de 88% (quadro 1).

Desde 2013, data de criação do PCDT, foram aprovados no Brasil mais dois antipsicóticos, sendo eles o brexpiprazol e o palmitato de paliperidona. O brexpiprazol é semelhante estruturalmente ao aripiprazol, porém com menor potencial para os efeitos adversos resultantes do agonismo parcial nos receptores D2 (por exemplo, extrapiramidais), indicando menor atividade, além de possuir maior antagonismo nos receptores 5-HT1A e 5-HT2A.

O brexpiprazol é um ASG aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2015, possuindo um perfil farmacológico semelhante ao aripiprazol, ambos sendo classificados como agonistas parciais dos receptores D2 e 5-HT1A, e antagonistas do receptor 5-HT2A⁷.

Além do brexpiprazol, outros antipsicóticos foram aprovados pela FDA nos últimos anos, como a cariprazina e a lumateperona, por exemplo. Sugere-se que, quando comparado com antipsicóticos antagonistas de dopamina, os agonistas parciais destes receptores possuem um perfil com menos sintomas extrapiramidais e maiores níveis de prolactina¹². Todavia, comparando os mecanismos de ação do brexpiprazol com o aripiprazol, o primeiro fármaco exerce maior agonismo parcial no receptor 5HT-1A, maior antagonismo dos receptores 5HT-2A e menor agonismo parcial nos receptores D2, levando a melhor performance cognitiva no domínio da função executiva quando comparado com o aripiprazol¹². Além de ser utilizado no tratamento de esquizofrenia, o brexpiprazol também possui boa eficácia como medicamento adjunto no tratamento para transtorno depressivo maior¹³.

Quadro 1: Características dos fármacos recomendados pelo PCDT e outros citados no texto considerando seus códigos de identificação no DrugBank e PubChem, respectivamente; sua forma de absorção (FA); afinidade por proteínas plasmáticas (APP); volume de distribuição (VD); e lipofilicidade (LF, SwissADME)

Fármacos (ID)	FA	APP	VD	LF
Aripiprazol (DB01238; 60795)	Melhor absorvido na forma de solução do que comprimido, com picos de concentração plasmática em 3-5 horas. Biodisponibilidade oral absoluta de 87%. Absorção na circulação sistêmica prolongada após injeção intramuscular glútea, resultando em concentrações	> 99% às proteínas séricas, principalmente à albumina	404 L ou 4,9 L/kg IV 4,9 l/kg ¹⁴	4,21

	plasmáticas por mais de 2 meses. Perfil de concentração plasmática com Tmax de 1 a 49 dias após múltiplas administrações glúteas de 960 mg.			
Brexipiprazol (DB09128; 11978813)	Tmax em 4 horas e biodisponibilidade oral absoluta de 95%. Concentrações de estado estacionário atingidas 10-12 dias após a administração. Após administração de dose única e múltipla uma vez ao dia, a Cmax e a AUC aumentaram proporcionalmente à dose.	99% às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina sérica e à α 1-glicoproteína ácida	VD = 1,56 ± 0,42 L/kg	4,41
Clorpromazina (DB00477; 2726)	Facilmente absorvido pelo trato gastrointestinal. Biodisponibilidade varia devido ao metabolismo de primeira passagem pelo fígado.	> 90%	20 L/kg	4,29
Clozapina (DB00363; 135398737)	Após a administração oral de 100 mg duas vezes ao dia, o pico médio de concentração plasmática no estado estacionário foi de 319 ng/mL (intervalo: 102-771 ng/mL), ocorrendo em média 2,5 horas (intervalo: 1-6 horas) após dosagem. A concentração mínima média no estado estacionário foi de 122 ng/mL (intervalo: 41-343 ng/mL), após administração de 100 mg duas vezes ao dia.	97%	508 L 4-8 L/kg ¹⁴	2,98
Haloperidol (DB00502; 3559)	Grande variação nos valores farmacocinéticos para a administração via oral, com 1,7-6,1 horas relatadas para o Tmax, 14,5-36,7 horas relatadas para a meia-vida ($t_{1/2}$) e 43,73 μ g/L•h [intervalo 14,89-120,96 μ g/L•h] relatado para AUC. Bem absorvido pelo trato gastrointestinal quando por via oral, no entanto, o metabolismo hepático de primeira passagem diminui sua biodisponibilidade oral para 40 - 75%. Após administração intramuscular, o Tmax é de 20 minutos em indivíduos saudáveis ou 33,8 minutos em pacientes com esquizofrenia, com meia-vida média de 20,7 horas. A administração de decanoato de haloperidol em óleo de gergelim resulta na liberação lenta do medicamento para efeitos de longo prazo. As concentrações plasmáticas aumentam gradualmente, atingindo seu pico de concentração cerca de 6 dias após a injeção, com meia-vida aparente de cerca de 21 dias.	92,5-88,4%	9,5-21,7 L/kg	4,22
Olanzapina (DB00334; 135398745)	Atinge o estado de equilíbrio em cerca de uma semana. Sua concentração plasmática no estado de equilíbrio não parece exceder 150 ng/ml com um AUC de 333 ng/h/ml. Atinge o pico de concentração plasmática de 156,9 ng/ml aproximadamente 6 horas após a administração oral.	93%	1000 L 10-20 L/kg ¹⁴	2,91

Paliperidona (DB01267; 115237)	Biodisponibilidade absoluta de 28% após administração oral.	74%	487 L 6,9 L/kg ¹⁴	2,96
Quetiapina (DB01224; 5002)	É rápida e bem absorvida após administração da dose oral. O estado estacionário é alcançado em 48 horas. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1,5 horas. A biodisponibilidade de um comprimido é de 100%. A Cmax após uma dose oral de 300 mg da formulação de liberação prolongada foi de aproximadamente 467 ng/mL e a AUC no estado estacionário foi de 5.094 ng·h/mL. A sua absorção é afetada por alimentos, com a Cmax aumentada em 25% e a AUC aumentada em 15%.	83%	~10±4 L/kg	2,77
Risperidona (DB00734; 5073)	Biodisponibilidade oral absoluta de 70% (CV=25%). A biodisponibilidade oral relativa em comprimido é de 94% (CV=10%), quando comparada a uma solução.	~88% e ~77%, para risperidona e seu metabolito	~1-2 L/kg	3,62
Ziprasidona (DB00246; 60854)	Biodisponibilidade oral de 60% na ausência de alimentos e 100% se for tomada com uma refeição de pelo menos 500 kcal.	>99%	1,5 L/kg	3,57

Fonte: Autoria própria.

Ainda comparando os dois fármacos, o aripiprazol se apresenta como um possível candidato para inclusão no PCDT, pois é um agonista parcial do D2 e possui menor nível de efeitos colaterais dentre todos os antipsicóticos orais das DPTPE⁷, sendo uma alternativa como tratamento medicamentoso oral.

Ao analisar os antipsicóticos injetáveis de longa duração verifica-se que o decanoato de haloperidol, enantato de flufenazina, palmitato de paliperidona e risperidona estão aprovados no Brasil, porém somente o decanoato de haloperidol consta no PCDT.

Comparando a risperidona injetável e o palmitato de paliperidona, apesar de possuírem o mesmo mecanismo de ação, sendo antagonistas dos receptores D2, 5-HT2 e noradrenalina α_2 ⁷, a risperidona possui diferença quanto à estrutura química com a adição de um grupo hidroxila.

Em 2013, a CONITEC¹⁵ publicou um relatório a respeito da utilização do palmitato de paliperidona, o principal metabólito da risperidona, como um injetável de longa duração para o tratamento de esquizofrenia, tendo como conclusão a não incorporação deste fármaco no PCDT a partir do argumento de que a incorporação do palmitato de paliperidona para os pacientes com dificuldade de adesão à ziprasidona, olanzapina ou quetiapina não faz sentido, visto que, de acordo com o PCDT vigente (2002, na época), estes pacientes já teriam falhado à risperidona, e, portanto, falhariam também ao palmitato de paliperidona, seu principal metabólito ativo (p. 22)¹⁵.

Quadro 2: Características dos fármacos recomendados pelo PCDT e outros citados no texto considerando seus códigos de identificação no DrugBank e PubChem, respectivamente; metabolismo (MB); meia-vida (MV); e rota de eliminação (RE)

Fármacos (ID)	MB	MV	RE
Aripiprazol (DB01238; 60795)	Três vias de biotransformação: desidrogenação, hidroxilação e <i>N</i> -desalquilação, com a participação das enzimas CYP3A4, CYP2D6 e CYP3A4. O aripiprazol é a fração predominante na circulação sistêmica. O dehidro-aripiprazol é o metabólito ativo e representa cerca de 40% da AUC no plasma.	Meia-vida média de eliminação de cerca de 75 horas e 94 horas para aripiprazol e dehidro-aripiprazol, respectivamente. Meia-vida de 146 horas para populações que são metabolizadoras fracas de CYP2D6 com metade da dose normal.	Urina e fezes. Menos de 1% do aripiprazol inalterado foi excretado na urina e aproximadamente 18% recuperado inalterado nas fezes. 25% e 55% de uma dose única administrada.
Brexipiprazol (DB09128; 11978813)	Metabolizado pela CYP3A4 e CYP2D6. Brexipiprazol e seu principal metabólito, DM-3411, são as porções predominantes na circulação sistêmica. No estado estacionário, DM-3411 representou 23% a 48% da AUC no plasma.	Meia-vida de 91 horas e 86 horas, respectivamente, para o brexipiprazol e seu metabólito principal.	Urina e fezes. 25% e 46% recuperado na urina e fezes, respectivamente. Menos de 1% e aproximadamente 14% inalterado na urina e fezes, respectivamente.
Clorpromazina (DB00477; 2726)	Metabolizado no fígado e nos rins pelas isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4. Aproximadamente 10 a 12 metabólitos principais foram identificados, sendo os principais o monoglucuronídeo de <i>N</i> -dimetilclorpromazina e 7-hidroxiclorpromazina. A hidroxilação nas posições 3 e 7 do núcleo da fenotiazina e da cadeia lateral do <i>N</i> -dimetilaminopropil sofre desmetilação e também é metabolizada em um <i>N</i> -óxido.	Meia-vida de aproximadamente 30 horas	Urina. Aproximadamente 37% da dose administrada é excretada na urina.
Clozapina (DB00363; 135398737)	Completamente metabolizada antes da excreção, é um substrato para isoenzimas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4. Os derivados não metilados, hidroxilados e <i>N</i> -óxido são componentes da urina e das fezes. O metabólito desmetil (norclozapina) tem atividade limitada, enquanto os derivados hidroxilados e <i>N</i> -óxido são inativos.	A meia-vida média após uma dose única de 75 mg foi de 8 horas (4-12 horas), em comparação com uma meia-vida média de eliminação de 12 horas (4-66 horas), após atingir um nível estável com dosagem de 100 mg duas vezes ao dia.	Urina e fezes. Aproximadamente 50% da dose administrada é excretada na urina e 30% nas fezes.
Haloperidol (DB00502; 3559)	Metabolizado no fígado e biotransformado em vários metabólitos, incluindo ácido <i>p</i> -fluorobenzoilpropiônico,	Meia-vida de aproximadamente 14,5-36,7 horas. Após a injeção	Urina. Em estudo, aproximadamente 30% é excretada na urina após

	<p>4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina, haloperidol reduzido, metabólitos de piridínio e glucuronídeo de haloperidol.</p> <p>A concentração de haloperidol glicuronídeo no plasma é a mais alta entre os metabólitos. A droga parece ser metabolizada principalmente pela <i>N</i>-desalquilação oxidativa do nitrogênio da piperidina para formar ácidos fluorofenilcarbônicos e metabólitos da piperidina inativos, e pela redução da butirofenona carbonil a carbinol, formando hidroxihaloperidol. As enzimas envolvidas são citocromo P450 (CYP), CYP3A4 e CYP2D6, carbonil reductase e uridina difosfoglicose glucuronosiltransferase. A maior proporção da depuração hepática intrínseca é realizada por glucuronidação. A glucuronidação do haloperidol é responsável por 50 a 60% da sua biotransformação. O restante (20 a 30%) da biotransformação seriam via <i>N</i>-desalquilação e formação de piridínio.</p>	<p>intramuscular, a meia-vida média foi de 20,7 horas.</p>	<p>uma única administração oral de haloperidol marcado com ¹⁴C, enquanto 18% é excretada na urina como haloperidol glucuronido.</p>
Olanzapina (DB00334; 135398745)	<p>Metabolizada no fígado, representando cerca de 40% da dose administrada, principalmente pelas enzimas glicuronídicas e pelo sistema do citocromo P450 (CYP1A2 e CYP2D6).</p> <p>Os principais metabólitos circulantes, responsáveis por aproximadamente 50-60% da fase I, são o 10-<i>N</i>-glicuronídeo e o 4'-<i>N</i>-desmetil olanzapina, clinicamente inativos e formados pela atividade da CYP1A2. A CYP2D6 catalisa a formação de 2-OH olanzapina e a monooxigenase contendo flavina (FMO3), responsável pelo <i>N</i>-óxido olanzapina. No metabolismo de fase II, o UGT1A4 gera formas de</p>	<p>Meia-vida de aproximadamente 21-54 horas, com meia-vida média de 30 horas.</p>	<p>Urina e fezes. Apenas 7% pode ser encontrado na forma inalterada. 53% é excretado na urina e 30% pelas fezes.</p>

	conjugação direta da olanzapina.		
Paliperidona (DB01267; 115237)	Quatro vias metabólicas primárias foram identificadas, nenhuma das quais é responsável por mais de 10% da dose: desalquilação, hidroxilação, desidrogenação e cisão do benzisoxazol. A paliperidona não sofre metabolismo extenso e uma parte significativa do seu metabolismo ocorre nos rins.	Meia-vida de aproximadamente 23 horas.	Urina. Uma semana após a administração de uma dose oral única de 1 mg de 14C-paliperidona de liberação imediata, 59% (51% – 67%) da dose foi excretada inalterada na urina, 32% (26% – 41%) da dose foi recuperada como metabólitos e 6-12% da dose não foi recuperada.
Quetiapina (DB01224; 5002)	Metabolismo principalmente hepático. A sulfoxidação e a oxidação são as principais vias metabólicas. CYP3A4 metaboliza a quetiapina em um metabólito sulfóxido inativo e também participa do metabolismo de seu metabólito ativo, a N-desalquil quetiapina. A CYP2D6 também regula o seu metabolismo. Três metabólitos da N-desalquilquetiapina já foram identificados, incluindo sulfóxido de N-desalquilquetiapina e 7-hidroxi-N-desalquilquetiapina. CYP2D6 é responsável pelo metabolismo da quetiapina em 7-hidroxi-N-desalquilquetiapina, um metabólito farmacologicamente ativo. Diferenças individuais no metabolismo do CYP2D6 podem afetar as concentrações do metabólito ativo.	Meia-vida de aproximadamente 6-7 horas.	Urina e fezes. Após uma dose oral de quetiapina radiomarcada, menos de 1% do fármaco inalterado foi detectado na urina. Aproximadamente 73% da dose foi detectada na urina e cerca de 20% nas fezes.
Risperidona (DB00734; 5073)	Metabolizada pela isoenzima hepática do citocromo P450 2D6 em 9-hidroxirisperidona, que tem aproximadamente a mesma afinidade de ligação ao seu receptor. A hidroxilação é dependente da detritosquina 4-hidroxilase e o metabolismo é sensível aos polimorfismos genéticos na detritosquina 4-hidroxilase. Também sofre N-desalquilação em menor grau.	Meia-vida de aproximadamente 3 horas em metabolizadores extensos e até 20 horas em metabolizadores fracos.	Em idosos saudáveis, a depuração renal da risperidona e da 9-hidroxirisperidona diminuiu e a meia-vida de eliminação foi prolongada em comparação com indivíduos jovens saudáveis.
Ziprasidona	Metabolizada no fígado, com menos de 5% do	Meia-vida de aproximadamente 6-7 horas.	Urina e fezes. Extensamente

(DB00246; 60854)	<p>medicamento excretado inalterado na urina. A via redutora primária é catalisada pela aldeído oxidase, enquanto outras vias oxidativas são catalisadas pelo CYP3A4. É improvável que a ziprasidona interaja com outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4, uma vez que apenas 1/3 do antipsicótico é metabolizado pelo sistema CYP3A4. Existem 12 metabólitos identificados: sulfóxido de ziprasidona, sulfona de ziprasidona, ácido (6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)acético (OX-COOH), OX- glucuronídeo de COOH, 3-(piperazina-1-il)-1,2-benzisotiazol (BITP), sulfóxido de BITP, sulfona de BITP lactama, S-metil-di-hidro-ziprasidona, S-metil-di-hidro-ziprasidona-sulfóxido, 6-cloro-5-(2-piperazin-1-il-ethyl)-1,3-di-hidro-indol-2-ona (OX-P) e di-hidro-ziprasidona-sulfona. É metabolizada por diversas vias, podendo ser sequencialmente oxidada. OX-COOH sofre metabolismo de fase II para produzir um metabólito glucuronidado, enquanto o BITP é sequencialmente oxidado em sulfóxido de BITP, sulfona de BITP e BITP sulfona lactama. Também pode sofrer clivagem redutiva e metilação para produzir S-metil-di-hidro-ziprasidona e depois oxidação adicional para produzir S-metil-di-hidro-ziprasidona-sulfóxido. Finalmente, a dearilação da ziprasidona produz OX-P, e o processo de hidratação e oxidação transforma o medicamento original em diidro-ziprasidona-sulfona.</p>		<p>metabolizada após administração oral, sendo que apenas < 1% é excretada na urina e < 4% nas fezes como medicamento inalterado.</p>
------------------	--	--	---

Fonte: Autoria própria.

O PCDT de 2002 não está mais vigente, sendo que qualquer um dos antipsicóticos supracitados, com exceção à clozapina, podem ser utilizados em qualquer ordem. Sendo assim, a possibilidade da utilização

do palmitato de paliperidona/risperidona após a dificuldade de adesão à ziprasidona, olanzapina ou quetiapina deveria ser avaliada na condição atual e reforça-se a atenção ao perfil de efeitos colaterais dos APGs e ASGs, sendo estes com menores sintomas extrapiramidais.

Atualmente é consenso entre os especialistas que a adesão é fator central na prescrição psiquiátrica e que esta deve ser amplamente negociada entre o médico e o paciente. Os motivos pelos quais o paciente não adere ao tratamento vão além da forma farmacêutica empregada; estão preferencialmente relacionados à eficácia e aos eventos adversos¹⁵.

Os argumentos utilizados no documento oficial promovem questionamentos sobre o critério de exclusão da risperidona e do palmitato de paliperidona, uma vez que o haloperidol, ainda que muito eficiente, possui fortes efeitos extrapiramidais.

Interessantemente, a partir da análise do PCDT foi possível identificar a não disponibilidade de um ASG como medicamento injetável de longa duração no caso da impossibilidade da adesão ao uso oral dos antipsicóticos, sendo indicado apenas o decanoato de haloperidol, e excluindo a flufenazina de primeira geração, por pertencer a um grupo farmacológico semelhante ao decanoato de haloperidol e a risperidona de segunda geração, por falta de evidências. As evidências, bem como a qualidade e a força delas, possuem como base a “hierarquia da evidência”, uma heurística utilizada internacionalmente e na gestão racional dos medicamentos na atenção primária à saúde no Brasil¹⁶.

Segundo Keepers et al.⁷ outros benefícios sobre a indicação dos injetáveis de longa duração e a adesão de pacientes, incluem a sensação subjetiva de melhor controle dos sintomas, maior conveniência como resultado da necessidade de tomar menos medicamentos diariamente e redução de conflitos com familiares ou outras pessoas de apoio relacionados a lembretes dos medicamentos.

Quadro 3: Características dos fármacos recomendados pelo PCDT e outros citados no texto considerando seus códigos de identificação no DrugBank e PubChem, respectivamente; seus receptores-alvo (AD); a farmacodinâmica (FD)/mecanismos de ação (MA); e presença de riscos mutagênicos e carcinogênicos quanto a fertilidade e reprodução (FR), gestantes (GT) e neonatos (NN)

Fármacos (ID)	AD	FD/MA	Presença de riscos
Aripiprazol (DB01238; 60795)	Receptores de dopamina D2 e de 5-hidroxitriptamina 2A	Alta afinidade pelos receptores de dopamina D2 e D3, de serotonina 5-HT1a e 5-HT2a; afinidade moderada pela dopamina D4, serotonina 5-HT2c e 5-HT7, e pelos receptores α1-adrenérgicos e histamínicos H1; afinidade moderada para o local de recaptação de serotonina. Não tem afinidade apreciável pelos receptores muscarínicos colinérgicos. Atividade agonista parcial nos receptores D2 e 5-HT1A e atividade antagonista nos receptores 5-HT2A.	NN
Brexpiprazol (DB09128; 11978813)	NI	Afinidade para múltiplos receptores monoaminérgicos, incluindo serotonina 5-HT1A, 5-HT2A, 5-	FR; GT; NN

		HT2B, 5-HT7, dopamina D2, D3 e receptores noradrenérgicos α 1A, α 1B, α 1D e α 2C. Agonista parcial nos receptores 5-HT1A, D2 e D3, e antagonista nos receptores 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT7, α 1A, α 1B, α 1D e α 2C. Afinidade para o receptor histamínico H1 e para o receptor muscarínico M1.	
Clorpromazina (DB00477; 2726)	Dopamina D1 e D2; 5-hidroxitriptamina 1A e 2A; adrenérgicos α -1A e α -1B; e histamina H1	Atua nos níveis subcorticais com forte atividade antiadrenérgica e anticolinérgica periférica mais fraca, com ação de bloqueio ganglionar relativamente leve. Possui leve atividade anti-histamina e antiserotoninina. Antagonista em diferentes receptores pós-sinápticos, de dopamina D1, D2, D3 e D4, de serotonina 5-HT1 e 5-HT2, de histamina H1, adrenérgicos α 1/ α 2, e nos muscarínicos (colinérgicos) M1/M2. Inibidor pré-sináptico fraco da recaptação de dopamina.	GT; NN
Clozapina (DB00363; 135398737)	Dopamina D2 e 5-hidroxitriptamina 2A	Antagonista de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3, D4 e D5), serotoninérgicos 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT6 e 5-HT7, adrenérgicos α -1A e α -2A, colinérgicos M1 e histaminérgicos H1.	Suspeito de prejudicar a fertilidade ou o feto (GHS, H361 87,39%); NN
Haloperidol (DB00502; 3559)	5-hidroxitriptamina 2C e dopamina D2	Bloqueio dos receptores α -adrenérgicos do sistema autônomo, antagonismo do receptor de dopamina (principalmente D2), particularmente nos sistemas mesolimbico e mesocortical do cérebro. Inibe os efeitos da dopamina e aumenta a sua renovação, bloqueia competitivamente os receptores pós-sinápticos de dopamina D2 e possui efeito nos receptores 5-HT2 e α 1.	FR; GT; NN
Olanzapina (DB00334; 135398745)	5-hidroxitriptamina 2A e dopamina D2	Antagonista de múltiplos receptores neuroniais, incluindo o receptor de dopamina D1, D2, D3 e D4 no cérebro, os receptores de serotonina 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 e 5HT6, o receptor α -1 adrenérgico, o receptor de histamina H1 e múltiplos receptores muscarínicos.	FR; GT; NN
Paliperidona (DB01267; 115237)	Receptores de 5-hidroxitriptamina 2A e 2C; e de dopamina D2, D3 e D4	Antagonista dos receptores de dopamina D2 e serotonina 5HT2A.	FR; GT; NN
Quetiapina (DB01224; 5002)	5-hidroxitriptamina 2A e dopamina D2	Antagonista dos receptores de dopamina D2 e serotonina 5HT2A, bem como dos receptores H1, adrenérgicos α 1 e muscarínicos M1.	FR; GT; NN
Risperidona (DB00734; 5073)	5-hidroxitriptamina 2A e dopamina D2	Antagonista dos receptores dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos 5-HT2A no cérebro, ligando-se	FR; GT; NN

		também aos receptores de histamina H1, α1 e α2. Liga-se transitoriamente e com fraca afinidade ao receptor dopamínérigo D2 e com alta afinidade aos receptores 5-HT2A.	
Ziprasidona (DB00246; 60854)	Dopamina D2 e 5-hidroxitriptamina 1A, 2A, 2C e 1D	Antagonista do receptor de dopamina e 5HT2A, ligando-se a múltiplos receptores de serotonina, além do 5-HT2A e bloqueando os transportadores de monoaminas, impedindo a recaptação de 5HT e NE. Baixa afinidade pelos receptores colinérgicos muscarínicos M1, histamina H1 e α1-adrenérgicos e afinidade moderada aos locais de recaptação de noradrenalina e serotonina.	FR; GT; NN

Fonte: Autoria própria.

O desconforto associado às injeções dos medicamentos (atribuídos à diminuição da adesão ao tratamento com injetáveis) pode ser minimizado com a utilização de antipsicóticos injetáveis de longa duração de segunda geração ao invés de antipsicóticos injetáveis de longa duração de primeira geração, que possuem como excipiente o óleo de gergelim.

Alguns fatores devem ser levados em consideração para avaliar a taxa e adesão do tratamento medicamentoso com antipsicóticos, o qual é inicialmente oral, como o fármaco prescrito, o prestador de serviço de saúde (profissionais e instituição), relações sociais e as características individuais do paciente¹⁷. Um exemplo deste contexto é a taxa de descontinuação do haloperidol que foi maior quando comparado com ASGs em um ensaio clínico randomizado¹⁸.

Segundo Bramante et al¹⁹, as taxas de adesão variam de 19% a 66%, representando um problema crítico no tratamento da esquizofrenia, uma vez que há a necessidade de que ele seja contínuo. Sobre a não adesão aos antipsicóticos, os autores discutem que essa prática leva a riscos aumentados de omissão dos pacientes e desfechos gerais negativos²⁰. Diversos fatores, como a falta de percepção, comorbidade de transtornos (uso de substâncias e sintomas depressivos), efeitos colaterais, deficiências cognitivas e altos níveis de hostilidade podem ser fatores que dificultam a adesão aos medicamentos na esquizofrenia²¹. Contudo, ao longo dos anos, diferentes estratégias foram propostas para melhorar a adesão farmacológica, como a psicoeducação, técnicas cognitivo-comportamentais, entrevistas motivacionais, incentivos financeiros e novas formulações farmacológicas¹⁹.

Mesmo que a eficácia seja semelhante entre os fármacos, isso não exclui o fato de que o haloperidol, pertencendo à classe dos APGs, possui mais efeitos extrapiramidais como colaterais, sugerindo o porquê de a taxa de adesão ao tratamento ser menor quando comparado com os ASGs¹⁸, exemplificando a necessidade da inclusão de pelo menos mais um antipsicótico injetável de longa duração.

O palmitato de paliperidona, por exemplo, é um injetável de longa duração de segunda geração que, em comparação com o haloperidol possui menos efeitos extrapiramidais, principalmente acatisia, maior aumento nos níveis de prolactina sérica, além de ganho de peso e maior eficácia comparada com placebo²².

Ao optar por uma forma injetável outros fatores devem ser levados em conta; como o risco de eventos adversos com medicamentos injetáveis de deposição (dificuldade em suspender abruptamente o uso do medicamento em caso de ocorrência de um evento adverso grave), as preferências do usuário em relação à forma de administração (injeções frequentes e regulares) e a organização do serviço de atenção à saúde dos pacientes com esquizofrenia¹⁵.

A disponibilização de pelo menos um ASG atenderia essa necessidade, uma vez que o perfil farmacológico, mesmo que não superior, possui diferenças em relação à eficácia e aos efeitos colaterais, como a risperidona ou a paliperidona, por exemplo, considerando que para os injetáveis no Brasil ambos são utilizados, além do haloperidol e flufenazina.

Comparando os antipsicóticos presentes (ou não) no PCDT e DPTPE, tem-se que aripiprazol e brexpiprazol possuem semelhanças farmacológicas, uma vez que ambos são semelhantes quimicamente. Por outro lado, comparando o haloperidol e a paliperidona observa-se uma maior afinidade por proteínas plasmáticas para o haloperidol (haloperidol: 92,5-88,4%; paliperidona: 74%), sugerindo que a paliperidona possua uma maior quantidade de fração livre disponível do fármaco na corrente sanguínea. Além disso, a paliperidona não sofre metabolismo extenso no fígado, em comparação ao haloperidol, sendo metabolizada principalmente nos rins.

As DPTPE recomendam a criação de um plano de tratamento individualizado, com uma avaliação inicial sobre os objetivos e preferências de tratamento, histórico de trauma, análise dos sintomas psiquiátricos, histórico de tratamento psiquiátrico, forma física, uso de tabaco ou outras substâncias, fatores culturais e psicossociais, e estado mental, bem como a utilização de uma análise quantitativa para determinar a severidade dos sintomas e das deficiências de funções, moldando o foco do tratamento e o acesso dos diagnosticados a este plano de tratamento⁷.

A clozapina é o primeiro fármaco da segunda geração dos antipsicóticos, com eficácia comprovada por ser superior em relação aos demais antipsicóticos, porém com riscos severos como agranulocitose e neutropenia²³; portanto é recomendado em casos especiais, como na esquizofrenia refratária, alto risco de suicídio (PCDT e DPTPE, 1B), comportamento agressivo (DPTPE, 2C) e discinesia tardia (PCDT). As DPTPE (Keepers et al., 2020) recomendam o uso de inibidor reversível do transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2) em caso de discinesia tardia, enquanto o PCDT⁸ não cita um tratamento específico para este tipo de comportamento.

Como citado anteriormente, o PCDT reconhece a eficácia de tratamentos não farmacológicos, entre eles: a terapia eletroconvulsiva (TEC) e o estímulo magnético transcraniano (EMT), bem como as

intervenções psicossociais, como as terapias cognitivo-comportamental (TCC) e a familiar sistêmica, porém não as inclui no protocolo.

Segundo as DPTPE, a TEC e o EMT são boas opções não farmacológicas para o tratamento da esquizofrenia refratária quando adjuntas ao tratamento medicamentoso. A TEC consiste na indução de uma convulsão a partir do estímulo elétrico por meio de eletrodos acoplados bilateralmente no couro cabeludo²⁴, enquanto o EMT consiste na emissão de um forte campo magnético próximo ao couro cabeludo²⁵.

Ambos os tratamentos são reconhecidos pelo PCDT, porém não são descritos de maneira a reforçar suas relevâncias quanto ao grau de evidência e recomendação clínica do protocolo como base para o tratamento da esquizofrenia. Essa situação também pode ser observada com as intervenções psicossociais citadas no PCDT.

O Departamento de Saúde Mental, Álcool e Outras Drogas (DESMAD), pertencente à Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde é responsável por administrar a política nacional de saúde mental no Brasil, disponibilizando a Rede de Atenção Psicossocial (RAPS), fundamentada na defesa dos direitos humanos, da desinstitucionalização e na reabilitação psicossocial, é uma rede integrada, multiprofissional e de atendimento personalizado estabelecida pela portaria GM/MS 3088/2011, segundo o artigo 1º: A Rede de Atenção Psicossocial foi instituída com a finalidade da criação, ampliação e articulação de pontos de atenção à saúde para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)²⁶.

Ainda sobre o DESMAD e seu histórico legislativo, para além do estabelecimento da RAPS em 2011, destaca-se a nº 10.216 de 2001, que dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental; a nº 10.216 de 2003, que institui o auxílio-reabilitação psicossocial para pacientes acometidos de transtornos mentais egressos de internações; a portaria nº 992 de 2009, que institui a Política Nacional de Saúde Integral da População Negra; a lei nº 13.146 de 2015, que institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência); a portaria GM/MS nº 660 de 2023, que institui a estratégia antirracista para a saúde; a lei nº 14.819 de 2024, que institui a Política Nacional de Atenção Psicossocial nas Comunidades Escolares; e as várias portarias relacionadas ao reajuste financeiro de diferentes setores da saúde pública.

Ressalta-se aqui a importância das práticas não farmacológicas recomendadas ou sugeridas pelas DPTPE e sua possível inserção no PCDT no tratamento da esquizofrenia, incluindo algumas das práticas integrativas e complementares em saúde (PICS) no SUS como opções terapêuticas adjuntas ao tratamento tradicional.

O SUS também dispõe de 29 PICS, consideradas pela Organização Mundial da Saúde como práticas de medicinas tradicionais, sendo que algumas possuem eficácia, em diferentes graus, como complemento

no tratamento da esquizofrenia, incluindo a arteterapia²⁷, a ayurveda²⁸, a medicina tradicional chinesa – acupuntura²⁹, a meditação³⁰, a musicoterapia³¹, as plantas medicinais – fitoterapia³² e a yoga³³.

Os benefícios relacionados às PICS e a esquizofrenia variam entre a melhoria da qualidade de vida e a diminuição dos sintomas negativos e positivos do transtorno, ressaltando a necessidade de mais estudos que fortaleçam o poder de evidências destas práticas, uma vez que o tratamento, sendo adjunto ao farmacológico, dificulta a análise quantitativa da melhoria dos sintomas do indivíduo diagnosticado com esquizofrenia.

5 CONCLUSÃO

A comparação do PCDT do Ministério da Saúde para esquizofrenia e as DPTPE da APA revelou diferenças, principalmente, quanto a recomendação de fármacos antipsicóticos, considerando a quantidade e diversidade; a utilização de fármacos de outras classes para comorbidades decorrentes dos efeitos adversos dos antipsicóticos; e a recomendação e a disponibilidade de recursos e programas terapêuticos para auxiliar o diagnosticado com o transtorno.

As principais fragilidades observadas no PCDT em comparação com as DPTPE para esquizofrenia são: a) a necessidade de um injetável de longa duração de segunda geração no conjunto de fármacos disponibilizados no SUS, já que apenas o decanoato de haloperidol é concedido; b) a melhoria da transparência quanto a metodologia utilizada para a criação do protocolo; e c) a adição e o reforço de outras abordagens para o transtorno, como os diferentes modelos terapêuticos e práticas complementares em saúde.

Como toda pesquisa, esse estudo teve limitações, como o levantamento de dados no SwissADME relacionados a lipofilicidade serem preditos por algoritmos e não observados por experimento, e o fato dos dados obtidos no DrugBank serem advindos de diferentes tipos de experimentos com parâmetros distintos entre si, não permitindo comparação com acurácia entre eles. Para além das ferramentas de bioinformática, a comparação dos documentos oficiais brasileiro e americano precisa considerar a realidade epidemiológica local do transtorno, podendo justificar a presença de mais programas de auxílio aos diagnosticados nos Estados Unidos em comparação com o Brasil.

Assim, conclui-se que a análise e comparação dos fármacos antipsicóticos realizadas nesse estudo permitiram uma noção clara a respeito de algumas de suas especificidades, principalmente na sua associação no tratamento personalizado, bem como abrem perspectivas do que pode ser alterado e/ou adicionado na atualização futura do PCDT sobre esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Schizophrenia. 2022.
2. Tamminga C. Manual MSD: versão para profissionais de saúde. Esquizofrenia. 2022.
3. Global Health Data Exchange. Schizophrenia. 2021.
4. World Health Organization. International Classification of Diseases Eleventh Revision: Schizophrenia. Geneva: WHO; 2024.
5. Divac N, Prostran M, Jakovcevski I, Cerovac N. Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. BioMed Res Int. 2014;2014(656370):1-6.
6. Neuroscience-based Nomenclature. Antipsychotic. 2024.
7. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020;177(9): 868-872.
8. Ministério da Saúde. Portaria nº 364/2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia. Brasília, 2013.
9. Ministério da Saúde. Portaria nº 702/2018. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIIC. 2018.
10. McDonagh MS, Dana T, Selph S, Devine EB, Cantor A, Bougatsos C, et al. Treatments for schizophrenia in adults: a systematic review. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2017.
11. Grogan S, Preuss CV. Pharmacokinetic. StatPearls. 2023.
12. Scarff JR. Brexpiprazole: a new treatment option for schizophrenia. Innov Clin Neurosci. 2016;13(7-8):26-29.
13. Ralovska S, Koychev I, Marinov P, Furukawa TA, Mulsant B, Cipriani A. Brexpiprazole versus placebo or other antidepressive agents for treating depression. Cochrane Database of Syst Rev. 2023;7:CD013866.
14. Álamo C, López-muñoz F. The pharmacological role and clinical applications of antipsychotics' active metabolites: paliperidone versus risperidone. Clin Exp Pharmacol. 2013;3(1):1-12.
15. BRASIL. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC – 40. Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia. Brasília: Ministério da Saúde. 2013, 27.
16. BRASIL. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde, 2012, 156.

17. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, et al. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(4):355-371.
18. Kahn RS, Fleishhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizopreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371:1085-97.
19. Bramante S, Di Salvo G, Maina G, Rosso G. Paliperidone palmitate: a breakthrough treatment for schizophrenia? A review on patient adherence levels, healthcare resource utilization and costs. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 19, p. 519-530, 2023.
20. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013;13(50):1-8.
21. Kim J, Ozzoude M, Nakajima S, Shah P, Caravaggio F, Iwata Y, et al. Insight and medication adherence in schizophrenia: an analysis of the CATIE trial. *Neuropharmacology.* 2020;168:1-8.
22. Emsley R, Kilian S. Efficacy and safety profile of paliperidone palmitate injections in the management of patients with schizophrenia: an evidence-based review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:205-223.
23. Wagner E, Siafas S, Fernando P, Falkai P, Honer WG, Röh A, et al. Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders - a systematic quantitative meta-review. *Transl Psychiatry.* 2021;11(487):1-18.
24. Sinclair DJM, Zhao S, Qi F, Nyakyoma K, Kwong JSW, Adams CE. Electroconvulsive Therapy for Treatment-Resistant Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2019;45(4):730-732.
25. Dougall N, Maayan N, Soares-Weiser K, McDermott LM, McIntosh A. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD006081.
26. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.088/2011. Institui a Rede de Atenção Psicossocial para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, 2011.
27. Shukla A, Choudhari SG, Gaidhane AM, Syed ZQ. Role of art therapy in the promotion of mental health: a critical review. *Cureus.* 2022;14(8):1-6.
28. Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of *Withania somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *J Ethnopharmacol.* 2020;255.
29. Tu C, MacDonald I, Chen Y. The effects of acupuncture on glutamatergic neurotransmission in depression, anxiety, schizophrenia, and Alzheimer's disease: a review of the literature. *Front Psychiatry.* 2019;10:1-12.
30. Shen H, Chen M, Cui D. Biological mechanism study of meditation and its application in mental disorders. *Gen Psychiatr.* 2020;33(100214):1-7.
31. Jia R, Liang D, Yu J, Lu G, Wang Z, Wu Z, et al. The effectiveness of adjunct music therapy for patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;293:1-10.

32. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res.* 2018;32(7):1147-1162.
33. Govindaraj R, Varambally S, Rao NP, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Does yoga have a role in schizophrenia management? *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(78):1-10.