



Princípios gerais de psicofarmacologia

INTRODUÇÃO

Os medicamentos utilizados para tratar os transtornos psiquiátricos figuram entre as classes de agentes farmacêuticos mais prescritos. Nos Estados Unidos, os antidepressivos só perdem para os agentes redutores de gordura, na quantidade de prescrições. Os antipsicóticos estão entre as classes de fármacos de aumento mais rápido. Os benzodiazepínicos e outros agentes de ação similar que reduzem a ansiedade e estimulam o sono encontram-se permanentemente entre os medicamentos mais amplamente prescritos. Além dos agentes aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso como intervenções primárias para transtornos mentais, muitos outros medicamentos são utilizados fora da indicação aprovada. De fato, vários capítulos deste livro abordam substâncias que tratam condições clínicas gerais ou neurológicas, além das doenças mentais.

Há três termos gerais, usados de forma intercambiável, que descrevem os fármacos destinados ao tratamento de transtornos psiquiátricos: medicamentos psicotrópicos, medicamentos psicoativos e medicamentos psicoterapêuticos. Tradicionalmente, esses agentes eram divididos em quatro categorias: (1) medicamentos antipsicóticos ou neurolépticos, utilizados para tratar psicoses; (2) medicamentos antidepressivos, usados para tratar depressão; (3) medicamentos antimaníacos, ou estabilizadores do humor, empregados para tratar o transtorno bipolar; e (4) medicamentos antiansiedade ou ansiolíticos, utilizados para tratar estados de ansiedade (que são também eficientes como hipnóticos, em doses elevadas). Essas distinções por categorias, contudo, tornaram-se menos válidas pelas seguintes razões:

1. Vários medicamentos de uma classe agora são utilizados para tratar problemas anteriormente atribuídos a outra classe. Por exemplo, muitos antidepressivos são também empregados para tratar uma ampla faixa de transtornos de ansiedade.
2. Agentes introduzidos como tratamento para a esquizofrenia, como os antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs), são também utilizados para o controle do transtorno bipolar e parecem ter alguma atividade antidepressiva.
3. Fármacos das quatro categorias são usados para tratar sintomas e condições como insônia, transtornos da alimentação, transtornos da conduta associados à demência e transtornos do controle dos impulsos.
4. Agentes como clonidina, propranolol, verapamil, modafinila e gabapentina podem tratar com eficiência diversos transtornos psiquiátricos e não se encaixam facilmente na classificação tradicional de medicamentos.
5. Alguns termos psicofarmacológicos descritivos são arbitrários e superpõem-se em significado. Por exemplo, os ansiolíticos reduzem a ansiedade, os sedativos

produzem efeito calmante ou relaxante, e os hipnóticos induzem sono. Entretanto, a maioria dos ansiolíticos funciona como sedativos e, em doses elevadas, pode ser utilizada como hipnóticos, e todos os hipnóticos em doses baixas podem ser usados para sedação diurna.

CLASSIFICAÇÃO

Este livro utiliza uma classificação em que cada medicamento é discutido de acordo com sua categoria farmacológica. Cada um é descrito em relação a suas ações farmacológicas, incluindo a farmacodinâmica e a farmacocinética. Indicações, contraindicações, interações medicamentosas e efeitos adversos também são discutidos.

A Tabela A (ver p. 17) lista os medicamentos psicotrópicos de acordo com seus nomes genéricos e o título e o número do capítulo em que são discutidos.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os principais determinantes dos efeitos clínicos de um medicamento em um indivíduo são definidos por suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Em termos simples, a farmacocinética descreve *o que o organismo faz com o medicamento*, e a farmacodinâmica, *o que o medicamento faz ao organismo*. Os dados da farmacocinética acompanham a *absorção*, a *distribuição*, o *metabolismo* e a *excreção* do medicamento no organismo, enquanto os dados da farmacodinâmica estudam os *efeitos* do medicamento sobre as células no cérebro e em outros tecidos do corpo.

Farmacocinética

Absorção. Os medicamentos chegam ao cérebro pela corrente sanguínea. Os administrados por via oral (VO) dissolvem-se nos líquidos do trato gastrointestinal (GI), dependendo de sua solubilidade em lipídeos e do pH local do tubo GI, de sua motilidade e da área de sua superfície e, então, são absorvidos pelo sangue.

A acidez do estômago pode estar reduzida por inibidores da bomba de prótons, como omeprazol, esomeprazol e lanzoprazol; por bloqueadores dos receptores de histamina H₂, como cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina; ou por anti-ácidos. A motilidade gástrica e intestinal pode estar mais lenta devido à ação de medicamentos anticolinérgicos ou mais rápida por antagonistas de receptores de dopamina, como a metoclopramida. Os alimentos também podem aumentar ou reduzir a taxa e o grau de absorção dos medicamentos.

Como regra, a administração parenteral pode desencadear concentrações plasmáticas terapêuticas de forma mais rápida do que a administração VO. Contudo, alguns medicamentos são administrados deliberadamente emulsificados em uma matriz carreadora insolúvel para administração intramuscular (IM), que produz uma liberação gradativa do medicamento por várias semanas. Essas formulações são denominadas preparações *depot*. A administração intravenosa (IV) é a via mais rápida para a obtenção de concentrações sanguíneas terapêuticas, mas também acarreta possibilidades mais altas de efeitos adversos súbitos com risco de morte.

Distribuição e biodisponibilidade. Os medicamentos que circulam ligados às proteínas do plasma são denominados *ligados a proteínas*, e os que circulam sem

ligação são denominados *livres*. Somente a fração livre pode atravessar a barreira hematoencefálica.

A *distribuição* de um medicamento para o cérebro é influenciada pelo fluxo sanguíneo regional cerebral, pela barreira hematoencefálica e pela afinidade do medicamento com seus receptores no cérebro. Fluxo sanguíneo cerebral elevado, alta solubilidade em lipídeos e alta afinidade com os receptores promovem os efeitos terapêuticos do medicamento.

O *volume de distribuição* (Vd) é uma medida do espaço aparente no corpo disponível para conter o medicamento, o qual pode variar com a idade, o sexo, o percentagem de tecido adiposo e a condição patológica. Um medicamento que seja muito solúvel em lipídeos, como o diazepam, e que, portanto, seja extensamente distribuído no tecido adiposo, pode ter uma atividade clínica de curta duração, apesar de uma meia-vida de eliminação muito longa.

A *biodisponibilidade* refere-se à fração da quantidade total do medicamento administrado que pode ser subsequentemente recuperada da corrente sanguínea. A biodisponibilidade é uma variável importante, porque os regulamentos da FDA especificam que a biodisponibilidade de uma formulação genérica não pode diferir da formulação com nome de marca em mais que 30%.

Metabolismo e excreção

Vias metabólicas. As quatro principais vias metabólicas para os medicamentos são a *oxidação*, a *redução*, a *hidrólise* e a *conjugação*. Em geral, o metabolismo produz metabólitos inativos que são prontamente excretados. Contudo, ele também transforma vários pré-medicamentos inativos em metabólitos terapeuticamente ativos.

O fígado é o principal sítio do *metabolismo*; a bile, as fezes e a urina são as principais vias de *excreção*. Os medicamentos psicotrópicos também são excretados no suor, na saliva, nas lágrimas e no leite materno.

Quantificação do metabolismo e da excreção. Os quatro parâmetros importantes relativos ao metabolismo e à excreção são: o *pico de concentração plasmática*, a *meia-vida*, o *efeito de primeira passagem* e a *depuração*.

O tempo entre a administração de um medicamento e o aparecimento do *pico de concentração plasmática* varia de acordo com a via de administração e a taxa de absorção.

A *meia-vida* de um medicamento é o período de tempo necessário para que o metabolismo e a excreção reduzam uma concentração plasmática pela metade. Um medicamento administrado de forma continuada em intervalos de tempo mais curtos do que sua meia-vida atingirá 97% do estado de equilíbrio de seus níveis plasmáticos após cinco meias-vidas.

O *efeito de primeira passagem* refere-se ao metabolismo inicial de medicamentos administrados VO, através da circulação porta do fígado, e é descrito como a fração absorvida do medicamento que atinge a circulação sistêmica de forma não metabolizada.

Depuração é a medida da quantidade de medicamento excretado do organismo em um período específico de tempo.

Enzimas do citocromo P450. O sistema de enzimas do citocromo P450 (*CYP*) é responsável pela inativação da maioria dos medicamentos psicotrópicos.

É denominado dessa forma porque as enzimas que contêm heme absorvem intensamente a luz com um comprimento de onda de 450 nm. Embora presentes em todo o organismo, essas enzimas atuam principalmente no retículo endoplasmático dos hepatócitos e nas células dos intestinos. Dessa forma, uma alteração patológica da fisiologia celular, como a causada por hepatite viral ou cirrose, pode afetar a eficiência do metabolismo dos medicamentos pelas enzimas *CYP*.

Essas enzimas humanas compreendem várias famílias e subfamílias distintas. Na nomenclatura *CYP*, a família é designada por um numeral, a subfamília por uma letra maiúscula, e o membro individual de uma subfamília por um segundo numeral (p. ex., 2D6). Indivíduos com polimorfismos genéticos nos genes *CYP* que codificam uma versão ineficiente de enzimas *CYP* são considerados *maus metabolizadores*.

Há dois processos de mecanismo envolvendo o sistema *CYP*: a inibição e a indução (Tab. 1.1).

Indução. A expressão de genes da *CYP* pode ser induzida por álcool, certos medicamentos (barbitúricos, anticonvulsivantes) ou fumo. Por exemplo, um indutor da *CYP 3A4*, como a cimetidina, pode aumentar o metabolismo e reduzir as concentrações plasmáticas de um substrato de 3A4, como o alprazolam.

Inibição. Certos medicamentos que não são substratos de uma enzima particular podem, a despeito disso, inibir indiretamente a enzima e desacelerar o metabolismo de outros substratos medicamentosos. Por exemplo, a administração concomitante de um inibidor da *CYP 2D6*, como a fluoxetina, pode inibir o metabolismo e, dessa forma, aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da *CYP 2D6*, inclusive da amitriptilina. Se uma enzima *CYP* é inibida, então seu substrato se acumula até que seja metabolizado por uma enzima alternativa *CYP*. A Tabela 1.2 lista substratos de medicamentos psicotrópicos dos citocromos P450 humanos e inibidores representativos.

Farmacodinâmica

As principais considerações farmacodinâmicas incluem o *sítio molecular de ação*, a *curva dose-resposta*, o *índice terapêutico* e o desenvolvimento de *tolerância*, *dependência* e *sintomas de abstinência*.

 TABELA 1.1
Comparação entre inibição metabólica e indução metabólica

	Inibição	Indução
Mecanismo	Efeito químico direto sobre a enzima existente	Aumento da síntese da enzima metabolizante
Necessidade de exposição imediata	Sim	Não
Necessidade de exposição prévia	Não	Sim
Taxa de início	Rápida	Lenta
Taxa de término	Rápida	Lenta
Estudo <i>in vitro</i>	Fácil (com homogeneizados de células)	Difícil (requer células intactas em cultura)

Sítio molecular de ação. Os medicamentos psicotrópicos podem atuar sobre vários sítios moleculares das células cerebrais. Alguns ativam (agonistas) ou inativam (antagonistas) os receptores de um neurotransmissor específico. Outros medicamentos, em especial os antidepressivos, ligam-se aos transportadores que geralmente levam a serotonina ou a noradrenalina da fenda sináptica para os terminais nervosos pré-sinápticos (inibidores da recaptação) e os bloqueiam.

Alguns medicamentos bloqueiam a passagem de cátions ou ânions pelos canais de íons imersos na membrana celular (inibidores ou bloqueadores de canais). Outros ligam-se a enzimas catabólicas que normalmente inativam os neurotransmissores e as inibem, o que prolonga o tempo de vida ativa dos neurotransmissores (p. ex., os inibidores da monoaminoxidase [IMAOs]). Enfim, vários medicamentos têm inúmeros sítios moleculares de ação, embora ainda não se saiba quais desses sítios são terapeuticamente relevantes.

Curva dose-resposta. A curva dose-resposta configura a resposta clínica ao medicamento em função de sua concentração (Fig. 1.1). A *potência* refere-se à comparação das dosagens de diferentes medicamentos necessárias para atingir determinado efeito. O haloperidol, por exemplo, é mais potente do que a clorpromazina, porque aproximadamente 2 mg de haloperidol são necessários para se conseguir o mesmo efeito terapêutico de 100 mg de clorpromazina. Contudo, ambos os medicamentos são iguais em *eficácia clínica* – isto é, a resposta clínica máxima que se obtém pela administração de um fármaco.



TABELA 1.2

Substratos de medicamentos psicotrópicos dos citocromos P450 humanos e inibidores representativos

CYP 3A	CYP 2D6	CYP 2C19
Substratos	Substratos	Substratos
Triazolam	Desipramina	Diazepam ^a
Alprazolam	Nortriptilina	Amitriptilina ^a
Midazolam	Paroxetina	Citalopram ^a
Quetiapina	Venlafaxina	Inibidores
Nefazodona	Tramadol	Fluvoxamina
Buspirona	Fluoxetina ^a	Omeprazol
Trazodona	Citalopram ^a	
Ramelteona	Inibidores	
Zolpidem ^a	Quinidina	
Amitriptilina ^a	Fluoxetina	
Imipramina ^a	Paroxetina	
Haloperidol ^a	Bupropiona	
Citalopram ^a	Terbinafina	
Clozapina ^a	Difenidramina	
Diazepam ^a		
Inibidores		
Ritonavir		
Cetoconazol		
Itraconazol		
Nefazodona		
Fluvoxamina		
Eritromicina		
Clarithromicina		

^aIndica substrato parcial.

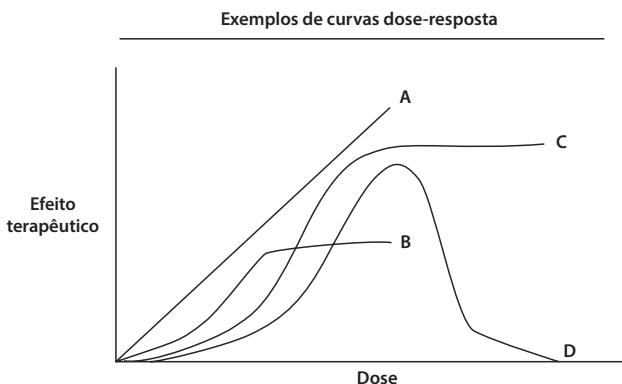


FIGURA 1.1 As curvas dose-resposta expressam graficamente o efeito terapêutico em função do aumento da dose, por vezes calculado como o logaritmo da dose. O medicamento A tem uma resposta linear à dose, os medicamentos B e C têm curvas sigmoide, e o medicamento D apresenta uma curva dose-resposta curvilínea. Embora doses menores do medicamento B sejam mais potentes do que doses iguais do medicamento C, este tem uma eficácia máxima maior do que aquele. Devido à janela terapêutica do medicamento D, tanto doses baixas como altas são menos eficientes do que doses médias.

Índice terapêutico. O *índice terapêutico* é a medida relativa da toxicidade ou segurança do medicamento. É definido como a razão da dose tóxica mediana (DT_{50}) – a quantidade com a qual 50% dos pacientes experimentam efeitos tóxicos – e a dose eficiente mediana (DE_{50}) – a quantidade com que 50% dos pacientes experienciam ações terapêuticas. Por exemplo, o haloperidol tem um alto índice terapêutico, como evidenciado pela ampla faixa de doses em que é prescrito sem a monitoração das concentrações no plasma. De modo inverso, o lítio tem um índice terapêutico baixo e por isso exige monitoração estrita das concentrações plasmáticas para evitar a toxicidade.

As pessoas exibem tanto variações interindividuais como intraindividuais em suas respostas a um medicamento específico. Um indivíduo pode ser hiporreativo, normalmente reativo ou hiper-reativo a determinado medicamento. Por exemplo, alguns pacientes necessitam de 50 mg por dia de sertralina, enquanto outros precisam de 200 mg por dia para o controle de seus sintomas. Uma resposta imprevisível, não relacionada com a dose, é denominada *idiosincrática*. Por exemplo, o diazepam administrado como sedativo paradoxalmente produz agitação em alguns indivíduos.

Tolerância, dependência e sintomas de abstinência. Quando um indivíduo torna-se menos responsivo a um medicamento específico com o passar do tempo, entende-se que desenvolveu *tolerância* a seus efeitos. O desenvolvimento da tolerância pode estar associado ao aparecimento de *dependência* física, que é a necessidade de continuar administrando o medicamento para evitar o surgimento de *sintomas de retirada* (ou síndrome de abstinência).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas podem ser tanto farmacocinéticas como farmacodinâmicas, e seu potencial de causar problemas varia muito. As interações medicamentosas farmacocinéticas referem-se aos efeitos dos medicamentos sobre suas respectivas concentrações plasmáticas, e as farmacodinâmicas, aos efeitos dos fármacos sobre as atividades de seus receptores.

As interações farmacodinâmicas causadoras de alterações bioquímicas que se somam podem desencadear efeitos adversos tóxicos. Por exemplo, os IMAOs, quando coadministrados tanto com antidepressivos tricíclicos (ADTs) como com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), podem precipitar uma síndrome serotoninérgica, na qual a serotonina é metabolizada de forma lenta, acumulando-se em concentrações excessivas. A interação do dissulfiram com o álcool é outro exemplo de toxicidade causada por interação farmacodinâmica.

Certas interações medicamentosas clinicamente importantes estão bem estudadas e bem comprovadas; outras estão bem documentadas, mas têm apenas efeitos modestos; e algumas ainda são verdadeiras, mas não comprovadas, embora razoavelmente plausíveis. Os clínicos devem lembrar-se de que: (1) os dados de farmacocinética animal nem sempre são facilmente generalizáveis a humanos, (2) os dados *in vitro* não repetem necessariamente os resultados obtidos em condições *in vivo*, (3) os relatos de casos isolados podem conter informações enganosas, e (4) os estudos de condições agudas não devem ser encarados sem consideração crítica como relevantes para as doenças crônicas.

Uma consideração adicional é a da interação medicamentosa fantasma. O indivíduo pode estar ingerindo somente o medicamento A e então, mais tarde, receber os medicamentos A e B juntos. O clínico pode, então, verificar algum efeito e atribuí-lo à indução do metabolismo. De fato, o que pode ter ocorrido é que a adesão do indivíduo ao tratamento era maior em um momento do período de observação do que em outro, ou pode ter havido algum outro efeito que o clínico desconhecia. A literatura clínica pode conter relatos de interações medicamentosas fantasmas que são raras ou inexistentes.

O clínico informado necessita ter em mente essas considerações e manter o foco nas interações clinicamente importantes, e não nas que podem ser leves, não comprovadas ou fantasmas. Ao mesmo tempo, deve manter uma atitude aberta e receptiva quanto à possibilidade de interações medicamentosas farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS

Não existe medicamento psicotrópico que seja eficaz em todos os pacientes com o mesmo diagnóstico. A eficácia do psicotrópico é apenas parcialmente previsível e depende das propriedades do medicamento e da biologia do paciente. As decisões sobre a seleção e a utilização de medicamentos são tomadas caso a caso, apoiadas na avaliação individual do médico. Há três fatores na seleção de medicamentos: (1) o fármaco, (2) o paciente, e (3) o conhecimento e a avaliação do médico que prescreve. Cada um desses componentes afeta a probabilidade de um resultado bem-sucedido.

Um aspecto que frequentemente passa despercebido na seleção de medicamentos são as possíveis consequências em longo prazo do uso contínuo de um dado fármaco. Por exemplo, quando se inicia o tratamento com antidepressivos em uma mulher jovem, precisa-se pensar no medicamento menos problemático no caso de ela engravidar e ter de continuar o seu uso. Para exemplificar, a paroxetina carrega um risco mais elevado de defeitos congênitos, portanto não deve ser o medicamento de melhor escolha no exemplo em questão. Outro motivo para tal fármaco não ser o agente mais apropriado para esse grupo de pacientes é a maior gravidade da sua síndrome de abstinência, o que poderia dificultar a interrupção do medicamento por uma mulher que deseja engravidar. De modo semelhante, a quetiapina ou o citalopram, que podem prolongar o intervalo QT, talvez sejam escolhas razoáveis para um adulto sadio sem um intervalo QT longo congênito, mas podem ser problemáticas se o paciente precisar ser tratado, para um problema clínico, com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. Pensar em longo prazo é importante, porque muitos transtornos psiquiátricos são crônicos e envolvem tratamento durante longos períodos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Uma indicação terapêutica é um diagnóstico psiquiátrico, como definido pela décima revisão da *Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde* (CID-10) e pela quinta edição do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-5), segundo o qual um medicamento específico melhora os sinais ou sintomas. Os medicamentos são aprovados com base em ensaios clínicos em larga escala, cuidadosamente delineados, que comprovam que o agente é seguro e que a melhora clínica é decorrente de seu uso, e não de um placebo. Então, a FDA concede ao fabricante o direito oficial de proclamar o medicamento como seguro e eficiente para a indicação terapêutica.

Os clínicos devem distinguir as indicações terapêuticas oficiais das não oficiais. Isso é necessário porque cada medicamento é de fato seguro e eficiente para o tratamento não só das indicações comprovadas pelos ensaios em escala da FDA, mas também para uma faixa muito mais ampla de indicações descritas em pequenos ensaios.

Processo de aprovação de medicamentos nos Estados Unidos*

Sob a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (Food, Drug and Cosmetic Act [FD&C]), inicialmente emitida em 1938 e com muitas emendas subsequentes, a FDA tem a autoridade de: (1) controlar a disponibilidade inicial de um medicamento, ao aprovar somente novos fármacos que demonstrem tanto segurança como eficácia; e (2) assegurar que o rótulo proposto do medicamento seja verdadeiro e contenha toda a informação pertinente para sua utilização segura

* N. de R.T. No Brasil, o processo de aprovação e regulação de medicamentos é feito pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Mais informações podem ser encontradas em www.anvisa.gov.br.

e eficaz. Um enfoque adicional da regulamentação pelo governo é dirigido pela Drug Enforcement Administration (DEA), que classifica as substâncias de acordo com seu potencial de abuso (Tab. 1.3). Os clínicos são recomendados a ter cautela ao prescrever substâncias controladas.

Em geral, a FDA não apenas garante que um novo medicamento seja seguro e eficaz, como também que seja comparado de forma favorável com os agentes existentes utilizados para as mesmas indicações. O novo fármaco costuma não ser aprovado a menos que seja no mínimo equivalente, se não superior, em segurança e eficácia, aos agentes existentes. A Tabela 1.4 resume as fases de pesquisa que levam à aprovação de um novo medicamento.

Usos fora da indicação aprovada (*off-label*)*

Uma vez que um medicamento tenha sido aprovado para utilização comercial, o clínico pode, como parte da prática médica, prescrever legalmente uma dose diferente ou variar as condições de utilização para a qual foi aprovado na bula sem notificar a FDA ou obter sua aprovação. Dito de outra forma, o FD&C Act não limita o modo de o clínico utilizar um medicamento aprovado.

Contudo, embora os médicos possam tratar pacientes com um fármaco aprovado para propósitos não aprovados – isto é, para indicações não contidas na bula oficial do medicamento – sem violar o FD&C Act, essa prática expõe o clínico a um risco de responsabilidade maior por má prática da medicina. Essa é uma preocupação significativa, porque deixar de seguir a bula aprovada pela FDA pode dar a entender que o médico está se desviando do padrão de assistência médica vigente. Os clínicos podem, porém, prescrever medicamentos por qualquer razão que acreditem ser medicamento indicada para o bem-estar do paciente. Esse esclarecimento é importante em vista da crescente regulamentação dos médicos por agências governamentais federais, estaduais e locais.

O uso de um medicamento *off-label* no tratamento de transtornos mentais ocorre, com maior frequência, quando o paciente não consegue, repetidamente, obter uma resposta adequada às terapias padronizadas ou comuns, ou não consegue tolerá-las. Um bom exemplo recente de uso de medicamento fora da indicação aprovada envolve a utilização de fármacos que supostamente agem no sistema do glutamato. Um crescente corpo de evidências sugere que o glutamato (ácido glutâmico), o neurotransmissor excitatório mais abundante no cérebro, está envolvido da fisiopatologia de vários transtornos. O caso mais notável, a farmacoterapia moduladora do glutamato, consiste no uso de infusões de cetamina para tratar a depressão refratária à terapia. Outro exemplo é o uso de riluzol em casos de transtorno obsessivo-compulsivo grave. Outros fármacos glutamatérgicos estão sendo prescritos fora de sua indicação aprovada pela FDA, como o topiramato para perda de peso, a pregabalina para ansiedade e a memantina para depressão. Atualmente, ainda não está determinado

* N. de R.T. A Anvisa reconhece o uso *off-label* de medicamentos, não limitando o uso apenas para as indicações aprovadas; no entanto, recomenda que seja realizado de forma prudente pelo médico prescritor, deixando os usos fora das indicações aprovadas por conta e risco desse profissional.



TABELA 1.3

Características de substâncias em cada nível da Drug Enforcement Administration (DEA)

Esquema (nível de controle)	Características das substâncias em cada esquema	Exemplos de substâncias em cada esquema
I	Alto potencial de abuso Não aceito em tratamentos médicos nos Estados Unidos atualmente e, portanto, não pode ser prescrito Pode ser utilizado em pesquisa	LSD, heroína, maconha, peiote, PCP, mescalina, psilocibina, nicocodona, nicomorfiná
II	Alto potencial de abuso Probabilidade de dependência física grave Probabilidade de dependência psicológica grave Sem reposição; sem prescrição por telefone	Anfetamina, ópio, morfina, codeína, hidromorфона, fenmetrazina, amobarbital, secobarbital, pentobarbital, cetamina, metilfenidato
III	Potencial de abuso inferior aos dos níveis I e II Probabilidade moderada ou baixa de dependência física Alta probabilidade de dependência psicológica As prescrições precisam ser repetidas após seis meses ou após cinco retiradas da substância	Glutetimida, metipriloná, nalorfina, sulfometano, benzofetamina, fendimetrazina, clorfentermina; compostos contendo codeína, morfina, ópio, hidrocodona, dihidrocodona; dietilpropiona, dronabinol
IV	Baixo potencial de abuso Probabilidade limitada de dependência física Probabilidade limitada de dependência psicológica As prescrições precisam ser repetidas após seis meses ou após cinco retiradas do medicamento	Fenobarbital, benzodiazepínicos,* hidrato de cloral, etclorvinol, etinamato, meprobamato, paraldeído
V	O menor potencial de abuso de todas as substâncias controladas	Preparações narcóticas contendo quantidades limitadas de ingredientes medicinais ativos não narcóticos

LSD, dietilamida do ácido lisérgico; PCP, fenciclidina.

*No Estado de Nova York, os benzodiazepínicos são tratados como substâncias do esquema II, o que requer prescrições em três vias para o suprimento máximo de três meses.



TABELA 1.4

Fases do desenvolvimento de medicamentos

Estudos não clínicos (pré-clínicos). Os estudos não clínicos, que são suficientes para estabelecer a dose tolerável e identificar os órgãos-alvo de toxicidade de um novo medicamento, devem ser realizados antes da primeira utilização de uma nova substância química em humanos. É exigida uma bateria-padrão de estudos em animais e *in vitro*.

Fase I. Representa a introdução inicial de um novo agente em humanos. Esses estudos, em geral realizados em voluntários sadios em ambientes monitorados estritamente (às vezes, em hospitais), servem para caracterizar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção do composto, identificar toxicidades associadas à administração do medicamento e estabelecer uma dose tolerável, visando estudos adicionais.

Fase II. Inclui os estudos controlados iniciais de eficácia clínica. Esses estudos, em regra, incluem pacientes com a doença ou condição sob estudo, cuidadosamente selecionados; em geral, eles são bem controlados, monitorados e realizados com o máximo rigor para a coleta de dados de eficácia. Nessa fase, o trabalho exploratório é encaminhado para auxiliar a determinação das doses ideais do medicamento.

Fase III. Após a evidência preliminar sugerindo que a eficácia do medicamento foi estabelecida nos ensaios da fase II, são necessárias informações adicionais sobre eficácia e segurança para avaliar a relação custo-benefício geral do fármaco e prover uma base adequada para a bula do produto. Os estudos dessa fase, ensaios controlados ampliados e não controlados, fornecem essa informação.

Fase IV. Uma vez que o medicamento tenha sido aprovado, atividades subsequentes pós-comercialização podem ser realizadas nessa fase. Estudos para elucidar novas indicações ou efeitos colaterais e riscos são realizados nessa etapa.

o grau de benefício desses medicamentos para muitos pacientes que necessitam de intervenção farmacológica não convencional. Para todos esses agentes, a gravidade dos sintomas e a história de fracasso com o uso da farmacoterapia convencional é que orientam a decisão para o seu uso.

Ao utilizar um medicamento para uma indicação que não foi aprovada ou em dose fora da faixa habitual, os médicos devem documentar as razões para essas decisões no prontuário do paciente. No caso de dúvida sobre um plano de tratamento, o clínico deve consultar um colega ou sugerir que o paciente busque uma segunda opinião.

PRECAUÇÕES E EFEITOS ADVERSOS

Em geral, os medicamentos psicotrópicos são notavelmente seguros, sobretudo em uso de curta duração. Somente alguns medicamentos, como o lítio, a clozapina, o ácido valproico e a carbamazepina, exigem um monitoramento laboratorial rigoroso. É também evidente que os agentes antipsicóticos mais recentes requerem exames de sangue regulares para monitorar alterações nos níveis sanguíneos de glicose e lipídeos.

Precauções

Antes de utilizar um medicamento, é importante estar preparado para lidar de forma segura com qualquer efeito adverso. O clínico deve estar plenamente ciente de quaisquer advertências e precauções contidas na literatura do produto e antecipar como responder, no mínimo, aos efeitos colaterais mais comuns.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos são um risco inevitável do tratamento medicamentoso. Embora seja impossível ter um conhecimento enciclopédico de todos os efeitos adversos dos medicamentos, os clínicos que os prescrevem devem estar familiarizados com os mais comuns, bem como com as consequências médicas mais graves. Ainda que a FDA exija que a informação sobre o produto contenha os resultados de ensaios clínicos, muitos dos efeitos adversos listados não estão de fato associados de forma causal com a utilização do medicamento, e é comum que os efeitos colaterais não sejam verificados durante os ensaios clínicos. Dessa forma, é importante que os clínicos acompanhem os relatos de efeitos adversos associados ao tratamento durante o período pós-comercialização. Nenhum texto ou documento, nem mesmo a informação sobre o produto, contém uma lista completa dos eventos que podem emergir com o tratamento.

É sempre melhor antecipar os eventos adversos esperados, bem como os efeitos colaterais raros, mas potencialmente problemáticos, e considerar se eles serão inaceitáveis para o paciente. Por exemplo, disfunção sexual, aumento de peso, sedação diurna, sudorese, náusea e constipação podem previsivelmente levar alguns pacientes a interromper o tratamento. Assim, é importante discutir com eles os efeitos adversos potenciais e determinar se é provável que surja algum problema

com a adesão. As pessoas, em geral, têm menos dificuldade com os efeitos adversos se souberem o que esperar.

Os efeitos colaterais dos medicamentos podem, em grande parte, ser explicados por suas interações com vários sistemas de neurotransmissores, tanto no cérebro quanto em regiões periféricas. Os medicamentos psicotrópicos mais antigos, por exemplo, comumente produzem efeitos anticolinérgicos (Tab. 1.5) ou se ligam a receptores dopaminérgicos, histaminérgicos e adrenérgicos, resultando nos eventos adversos listados na Tabela 1.6.

Os agentes mais novos costumam ter uma atividade mais específica sobre os neurotransmissores ou uma combinação de efeitos que os tornam mais bem tolerados do que os agentes mais antigos. Apesar disso, alguns dos efeitos colaterais dos novos agentes permanecem problemáticos (Tab. 1.7) e, em alguns casos – como náusea, aumento de peso e disfunção sexual, todos resultantes da atividade serotoninérgica –, esses eventos são mais comuns do que com os medicamentos mais antigos. Em geral, não é possível prever quais indivíduos não irão tolerar um agente serotoninérgico.



TABELA 1.5
Efeitos adversos potenciais causados pelo bloqueio dos receptores muscarínicos da acetilcolina

Visão turva
Constipação
Redução da salivagem
Redução da sudorese
Ejaculação retardada ou retrógrada
Delirium
Exacerbação da asma (pela redução de secreções brônquicas)
Hipertermia (pela redução da sudorese)
Problemas de memória
Glaucoma de ângulo fechado
Fotofobia
Taquicardia sinusal
Retenção urinária



TABELA 1.6
Efeitos adversos potenciais de medicamentos psicotrópicos sobre os sistemas associados de neurotransmissores

Antidopaminérgicos	Anti-histaminérgicos
Disfunção endócrina	Hipotensão
Hiperprolactinemia	Sedação
Disfunção menstrual	Ganho de peso
Disfunção sexual	Sistemas de múltiplos neurotransmissores
Transtornos do movimento	Agranulocitose (e outras discrasias sanguíneas)
Acatisia	Reações alérgicas
Distonia	Anorexia
Parkinsonismo	Anormalidades da condução cardíaca
Discinesia tardia	Náuseas e vômitos
Antiadrenérgicos (principalmente α)	Convulsões
Tonturas	
Hipotensão postural	
Taquicardia reflexa	

Tratamento de efeitos adversos comuns

Os medicamentos psicotrópicos podem causar muitos efeitos adversos. O manejo de um efeito colateral em particular é semelhante, independentemente do psicotrópico que o indivíduo esteja usando. Se possível, deve-se substituir o medicamento por outro, com efeitos benéficos similares, mas com menos efeitos indesejáveis. Nas seções sobre medicamentos específicos, os efeitos adversos comuns e seu tratamento são descritos detalhadamente.

Disfunção sexual. Pode ocorrer algum grau de disfunção sexual com a utilização de muitos medicamentos psicotrópicos. Esse é o efeito adverso mais comum



TABELA 1.7

Efeitos colaterais comuns associados aos medicamentos psicotrópicos mais recentes

Transtornos do movimento

A primeira geração de antipsicóticos (os ARDs) é a causa mais comum de transtornos do movimento induzidos por medicamentos. A introdução dos ASDs reduziu enormemente a incidência desses efeitos colaterais, mas graus variáveis de parkinsonismo, acatisia e distonia relacionados à dose ainda ocorrem. A risperidona é o que mais se assemelha aos agentes mais antigos quanto a esses efeitos colaterais. A olanzapina causa mais EEPs do que os ensaios clínicos sugeriram. Há relatos raros de transtornos do movimento induzidos pelos ISRSs, incluindo desde acatisia até discinesia tardia.

Disfunção sexual

A utilização de medicamentos psiquiátricos pode estar associada à disfunção sexual – redução da libido, comprometimento da ejaculação e da ereção e inibição do orgasmo feminino. Nos ensaios clínicos com os ISRSs, a extensão dos efeitos colaterais sexuais foi acentuadamente subestimada pelo fato de os dados terem por base relatos espontâneos dos pacientes. A taxa de disfunção sexual na informação original da fluoxetina, por exemplo, foi inferior a 5%. Em estudos subsequentes, em que a informação sobre esses efeitos foi revelada por perguntas específicas, foi detectada uma taxa de disfunção sexual associada aos ISRSs entre 35 e 75%. Na prática clínica, há a probabilidade de os pacientes não relatarem espontaneamente a disfunção sexual ao médico, de modo que é importante perguntar sobre esse efeito colateral. Algumas disfunções sexuais também podem estar relacionadas ao transtorno psiquiátrico primário. Apesar disso, se surgir disfunção sexual após o início da farmacoterapia e a resposta principal ao tratamento estiver sendo positiva, pode ser válido tentar tratar esses sintomas. Longas listas de possíveis antidotos para esses efeitos colaterais foram desenvolvidas, mas poucas intervenções são consistentemente eficientes e têm mais do que apenas evidência de relatos de casos para corroborar sua utilização. O clínico e o paciente devem considerar a possibilidade de efeitos colaterais sexuais quando selecionarem um medicamento, mudando o tratamento para outro menos ou nunca associado à disfunção sexual, se esse efeito adverso não for aceitável.

Aumento de peso

O aumento de peso acompanha a utilização de vários medicamentos psicotrópicos em consequência a retenção de líquidos, aumento da ingestão calórica, redução dos exercícios ou modificação do metabolismo. O aumento de peso também pode ocorrer como um sintoma do transtorno, por exemplo, na bulimia ou na depressão atípica, ou um sinal de recuperação de um episódio da doença. O aumento de peso corporal como decorrência do tratamento é uma causa comum para a não adesão ao regime medicamentoso. Não foram identificados mecanismos específicos que ocasionam o aumento de peso, e os sistemas da histamina e da serotonina parecem intermediar as mudanças no peso associadas a vários medicamentos utilizados para tratar depressão e psicose. Relatou-se que a metformina facilita a perda de peso em pacientes cujo aumento de peso seja atribuível à utilização dos inibidores da recaptção de serotonina e dopamina e do ácido valproico. O valproato e a olanzapina têm sido associados ao desenvolvimento de resistência à insulina, o que poderia induzir aumento de apetite, com aumento de peso subsequente.

O aumento de peso é um efeito colateral notável da clozapina e da olanzapina. Fatores genéticos que regulam o peso corporal, assim como o diabetes melito, parecem envolver o receptor 5-HT_{2C}. Há um polimorfismo genético da região promotora desse receptor, com aumento de peso significativamente menor em pacientes com o alelo variante do que naqueles sem. É de se esperar que os medicamentos com uma grande afinidade pelo 5-HT_{2C} tenham impacto maior sobre o peso corporal em pacientes com polimorfismo da região promotora desse receptor.

(continua)



TABELA 1.7 (Continuação)

Efeitos colaterais comuns associados aos medicamentos psicotrópicos mais recentes

Perda de peso

Há perda de peso inicial associada ao tratamento com os ISRSs, mas em geral é transitória, com a maior parte do peso sendo recuperada nos primeiros meses. Verificou-se que a bupropiona causa uma modesta queda de peso persistente. Quando combinada com modificações da dieta e do estilo de vida, a bupropiona pode facilitar uma perda de peso mais significativa. O topiramato e a zonisamida, comercializados como tratamento para a epilepsia, às vezes produzem perda de peso substancial e persistente.

Alterações da glicose

O aumento do risco de alterações da glicose, incluindo diabetes melito, está associado ao aumento de peso durante o tratamento medicamentoso com psicotrópicos. Os dados não são conclusivos, mas a olanzapina está relacionada mais frequentemente do que outros ASDs a relatos de alterações da glicose em jejum, bem como a relatos de diabetes hiperosmolar e cetoacidose.

Hiponatremia

A hiponatremia está associada ao tratamento com oxcarbazepina e ISRSs, especialmente em pacientes idosos. Confusão, agitação e letargia são sintomas comuns.

Cognitivos

O comprometimento cognitivo envolve alteração na capacidade de pensar. Alguns agentes, como os agonistas dos benzodiazepínicos, são reconhecidos como causa de comprometimento cognitivo. Contudo, outros psicotrópicos amplamente utilizados, como os ISRSs, a lamotrigina, a gabapentina, o lítio, os ADTs e a bupropiona, também estão relacionados a graus variáveis de comprometimento da memória e dificuldade de encontrar palavras. Em contraste com a amnésia anterógrada produzida pelos benzodiazepínicos, esses agentes produzem um tipo mais sutil de alienação da mente. Medicamentos com propriedades anticolinérgicas têm probabilidade de piorar o desempenho da memória.

Sudorese

Sudorese grave não relacionada à temperatura ambiente está associada aos ADTs, aos ISRSs e à venlafaxina. Esse efeito colateral é, por vezes, socialmente incapacitante. Podem ser feitas tentativas de tratá-lo com um agente α , como a terazosina ou a oxibutinina.

Cardiovasculares

Os agentes mais recentes apresentam menos probabilidade de ter efeitos cardíacos diretos. Vários agentes mais antigos, como os ADTs e as fenotiazinas, afetam a pressão arterial e a condução cardíaca. Verificou-se que a tiordiazina, que está em uso há décadas, prolonga o intervalo QTc de forma dose-dependente e pode aumentar o risco de morte súbita ao atrasar a repolarização ventricular e causar *torsades de pointes*. Os novos medicamentos agora são rotineiramente examinados para evidência de efeitos cardíacos. Um tratamento promissor para psicose, o sertindol, não foi comercializado porque a FDA teria exigido advertência de tarja preta. Efeitos leves sobre o QTc observados com a ziprasidona postergaram a comercialização desse medicamento. Doses altas e muito altas da olanzapina podem produzir prolongamento do intervalo PR e atraso da condução atrioventricular.

O manejo de efeitos colaterais específicos de medicamentos individuais é abordado nos respectivos capítulos.

Exantema

Qualquer fármaco é uma fonte potencial de exantema induzido por medicamentos. Alguns psicotrópicos, como a carbamazepina e a lamotrigina, têm sido relacionados a risco aumentado de dermatite esfoliativa grave; logo, os pacientes devem ser informados sobre a gravidade de lesões disseminadas que ocorram acima do pescoço ou envolvam as mucosas. Se esses sintomas se manifestarem, o paciente deve ser instruído, no momento em que o medicamento é prescrito, a ir imediatamente a um pronto-socorro e a não tentar, primeiramente, entrar em contato com o psiquiatra que o prescreveu.

ISRSs, inibidores seletivos da recaptação de serotonina; 5-HT_{2C}, serotonina tipo 2C; ASDs, antagonistas de serotonina e dopamina; ADT, antidepressivo tricíclico; FDA, Food and Drug Administration; QTc, teste rápido, corrigido pela frequência cardíaca; ARDs, antagonistas dos receptores de dopamina; EEPs, efeitos extrapiramidais.

associado ao uso dos ISRSs; 50 a 80% das pessoas que tomam um ISRS relatam alguma disfunção sexual, como redução da libido, distúrbios da ejaculação e da ereção ou inibição do orgasmo feminino.

Como regra, a melhor abordagem ao tratamento farmacológico da disfunção sexual é trocar o ISRS pela mirtazapina ou bupropiona, medicamentos com pouca

probabilidade de causar disfunção sexual. Se a utilização de um ISRS está indicada, o acréscimo de um agente pró-sexual, como a bupropiona, pode ser suficiente para reverter a inibição sexual produzida por ele. Os medicamentos pró-sexuais mais bem tolerados e potentes atualmente disponíveis são os que atuam nas fosfodiesterases (PDEs), como a sildenafila.

Ansiedade, acatisia, agitação e insônia. Muitas pessoas que iniciam o tratamento com antidepressivos serotoninérgicos (p. ex., fluoxetina) experimentam um aumento transitório da ativação psicomotora nas primeiras duas a três semanas de uso. Os efeitos ativadores dos ISRSs aumentam modestamente o risco de impulsos suicidas em pessoas com tendência ao suicídio. Durante o período inicial do tratamento com ISRSs, as pessoas em risco de autoagressão devem manter contato estrito com o médico ou ser hospitalizadas, dependendo da avaliação médica sobre o risco de suicídio.

A insônia e a ansiedade associadas ao uso de medicamentos serotoninérgicos podem ser contrapostas pela administração de um benzodiazepínico ou da trazodona nas primeiras semanas. Se a agitação for extrema ou persistir além de três semanas, outro tipo de antidepressivo, como a mirtazapina ou um agente tricíclico, deve ser considerado. Tanto os medicamentos antipsicóticos típicos como os atípicos estão associados a transtornos do movimento e serão discutidos no próximo capítulo.

Mal-estar GI e diarreia. A maior parte da serotonina do organismo encontra-se no trato GI, portanto os medicamentos serotoninérgicos, particularmente a sertralina, a venlafaxina e a fluvoxamina, podem produzir dor no estômago, náusea e diarreia, de moderada a grave, em geral apenas nas primeiras semanas do tratamento. A sertralina tem mais probabilidade de causar diarreia, e a fluvoxamina tem mais probabilidade de causar náuseas.

Esses sintomas podem ser reduzidos se o tratamento for iniciado com doses bem baixas e o medicamento for administrado após a alimentação. Alterações dietéticas, como a dieta BRAT (*banana, arroz [rice], maçã [apple] e torrada*), podem minimizar a diarreia. Os sintomas, em geral, diminuem com o passar do tempo, mas algumas pessoas nunca se adaptam e necessitam substituir o medicamento.

Sangramento GI. Os medicamentos que inibem o transportador da recaptção de serotonina, principalmente os ISRSs e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) estão associados ao aumento da tendência ao sangramento, que envolve, mais comumente, o tubo digestivo. Os pacientes que tomam anticoagulantes ou fazem uso de ácido acetilsalicílico ou de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os de maior risco, e devem ser monitorados quanto a esse efeito colateral, usando tais medicamentos somente se necessário.

Cefaleia. Uma pequena fração das pessoas que iniciam o tratamento com qualquer medicamento psicotrópico pode experimentar cefaleia de leve a moderadamente intensa. Essas cefaleias por vezes respondem a analgésicos vendidos sem receita, mas pode ser necessário, para alguns indivíduos, substituir o medicamento.

Anorexia. Os ISRSs podem produzir diminuição do apetite em curto prazo. O mesmo é verdadeiro para a bupropiona. Em pacientes que já estão perigosamente abaixo do peso, esses agentes devem ser utilizados com cuidado, e o tratamento deve ser monitorado de modo minucioso. A fluoxetina (60 mg por dia), no contexto de um programa amplo de modificação comportamental, é aprovada para bulimia, sendo útil, também, para a anorexia nervosa. A menos que um programa

terapêutico amplo esteja disponível, os ISRSs devem ser utilizados com cuidado por pessoas com transtornos da alimentação.

Aumento de peso. A maioria dos medicamentos psicotrópicos mais utilizados pode causar aumento de peso. Os mecanismos podem ser tão diversos como retenção de líquidos, estimulação do apetite ou alteração do metabolismo. A olanzapina, a clozapina e a mirtazapina estão associadas ao frequente e, por vezes, extremo e persistente aumento precoce de peso. Os ISRSs podem estar relacionados a um aumento de peso mais gradual e de surgimento tardio, que pode ser resistente à perda de peso mediante dieta e exercício. Nesses casos, deve-se tentar alguma forma de dieta e programa de exercícios para assegurar um regime terapêutico eficiente sob outro aspecto. Não há, ainda, um medicamento que reduza o apetite de forma segura em todos os indivíduos. Os supressores mais eficientes do apetite, as anfetaminas, em geral não são utilizados devido à preocupação quanto ao abuso. O acréscimo de topiramato, 25 a 200 mg por dia, ou de zonisamida, 50 a 150 mg por dia, pode auxiliar a reverter o aumento de peso resultante da maior ingestão calórica induzida pelos medicamentos.

O edema pode ser tratado com a elevação das partes afetadas do corpo ou pela administração de um diurético. Se o indivíduo adicionar um diurético a um regime de lítio ou medicamentos cardíacos, o clínico deve monitorar as concentrações sanguíneas, a bioquímica e os sinais vitais.

O orlistate não suprime o apetite: ele bloqueia a absorção de gordura pelo intestino. Dessa forma, reduz a absorção calórica de alimentos gordurosos, mas não de carboidratos ou proteínas. Como causa a retenção das gorduras da dieta no intestino, frequentemente o orlistat produz excesso de flatulência.

Sonolência. Vários medicamentos psicotrópicos causam sedação. Algumas pessoas podem se automedicar contra esse efeito adverso com cafeína, mas essa prática pode piorar a hipotensão ortostática.

É importante que o clínico alerte o paciente para a possibilidade de sedação e documente que o indivíduo foi orientado a não dirigir ou operar equipamentos perigosos se sedado pelo medicamento. Felizmente, algumas das gerações mais recentes de antidepressivos e antipsicóticos têm muito menos probabilidade de causar sedação do que seus predecessores e, quando possível, devem substituir os agentes sedativos. O modafinila pode ser acrescida para contrapor-se aos efeitos sedativos residuais dos psicotrópicos.

Boca seca. A boca seca é causada pelo bloqueio dos receptores muscarínicos de acetilcolina. Quando as pessoas tentam aliviar o sintoma de boca seca chupando constantemente balas duras que contêm açúcar, aumentam o risco de cáries dentárias. Esse problema pode ser evitado pelo uso de goma de mascar ou balas sem açúcar.

Alguns clínicos recomendam o uso de uma solução a 1% de pilocarpina, um agonista colinérgico, com lavagem bucal três vezes ao dia; outros sugerem tabletes de betanecol, também um agonista colinérgico, 10 a 30 mg, uma ou duas vezes ao dia. É melhor começar com 10 mg uma vez ao dia e aumentar a dose lentamente. Os efeitos adversos dos colinomiméticos, como o betanecol, incluem tremor, diarreia, câibras abdominais e lacrimejamento excessivo.

Visão turva. O bloqueio dos receptores muscarínicos de acetilcolina leva a midríase (dilatação pupilar) e cicloplegia (paralisia do músculo ciliar), resultando

em visão turva. O sintoma pode ser aliviado com colírios colinômiméticos. Uma gota quatro vezes ao dia de solução a 1% de pilocarpina pode ser prescrita. Como alternativa, o betanecol, do mesmo modo como é usado para a boca seca, pode ser indicado. O topiramato, um anticonvulsivante usado frequentemente para tratar o ganho de peso resultante de indução medicamentosa, pode causar glaucoma e cegueira subsequente. Os pacientes em uso de topiramato têm de ser informados que devem relatar imediatamente qualquer alteração da visão.

Retenção urinária. A atividade anticolinérgica de vários medicamentos psicotrópicos pode ocasionar dificuldade para urinar, gotejamento pós-micção, retenção de urina e aumento de infecções do trato urinário. Pacientes idosos com aumento da próstata têm maior risco para esses efeitos adversos. Em geral, 10 a 30 mg de betanecol, três a quatro vezes ao dia, são eficientes no tratamento desses sintomas urológicos.

Constipação. A atividade anticolinérgica dos psicotrópicos pode causar constipação. A primeira linha no tratamento é a prescrição de laxativos formadores de massa fecal, como metilcelulose, poliacarbofila ou psyllium. Se esse tratamento falhar, podem ser tentados laxativos catárticos, como o leite de magnésia, ou outras preparações laxativas. O uso prolongado de laxativos catárticos pode levar à perda de eficácia. O betanecol, 10 a 30 mg, três ou quatro vezes ao dia, também pode ser utilizado.

Hipotensão ortostática. A hipotensão ortostática é causada pelo bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos. Os idosos têm risco particular de desenvolver esse efeito adverso. O risco de fraturas do quadril por quedas fica significativamente elevado em pacientes que estão sob uso de psicotrópicos.

O paciente pode ser instruído a levantar-se devagar e a sentar-se imediatamente, caso experimente tonturas. Tratamentos para hipotensão ortostática incluem evitar cafeína, ingerir pelo menos 2 litros de líquidos por dia, acrescentar sal aos alimentos (a menos que vetado por um médico), bem como a reavaliação das doses de qualquer medicamento anti-hipertensivo e a utilização de meias de compressão. O uso de fludrocortisona raramente é necessário.

Superdosagem

Um efeito adverso extremo do tratamento medicamentoso é a tentativa de suicídio por superdosagem de um psicotrópico. Os clínicos devem estar cientes do risco e tentar prescrever os medicamentos mais seguros possíveis.

Quando o suicídio for uma preocupação, uma boa prática clínica é prescrever receitas que não sejam renováveis, com pequenas quantidades de medicamentos. Em casos extremos, deve-se tentar verificar se os pacientes estão ingerindo os comprimidos, e não os ocultando para uma tentativa posterior de superdosagem. As pessoas podem tentar suicídio exatamente quando estão começando a melhorar. Portanto, os clínicos devem continuar procedendo com cautela quanto à prescrição de grandes quantidades do medicamento até que os pacientes estejam recuperados quase por completo, acompanhando-os, no mínimo, semanalmente.

Outra consideração para os clínicos é a possibilidade de uma superdosagem acidental, particularmente se houver crianças em casa. Os pacientes devem ser advertidos sobre a importância de manter os psicotrópicos em local seguro.

Síndrome de abstinência (retirada)

O surgimento transitório de sintomas moderados com a interrupção ou redução da dosagem está associado a vários medicamentos, como paroxetina, venlafaxina, duloxetine, sertralina, fluvoxamina e agentes tricíclicos e tetracíclicos. Sintomas mais graves de interrupção são associados a lítio (mania de rebote), antagonistas dos receptores de dopamina (ARDs) (discinesias tardias) e benzodiazepínicos (ansiedade e insônia).

Os sinais e sintomas da síndrome de retirada subsequente ao uso dos ISRSs consistem em agitação, náusea, desequilíbrio e disforia. A síndrome tem mais probabilidade de ocorrer se a meia-vida plasmática do medicamento for breve, se ele for administrado por pelo menos dois meses, se forem utilizadas doses mais altas e se a ingestão for interrompida abruptamente. Os sintomas têm tempo de duração limitado e podem ser amenizados pela redução gradativa da dose.

DOSAGEM E DIRETRIZES CLÍNICAS

Diagnóstico e identificação de sintomas-alvo

O tratamento com um medicamento psicotrópico é iniciado com a formação de uma aliança terapêutica entre o médico e o paciente que dele necessita. A entrevista inicial é dedicada a definir o problema clínico de forma tão abrangente quanto possível, com atenção especial à identificação dos sintomas-alvo específicos, cuja melhora indicará que o tratamento medicamentoso está sendo eficaz.

História medicamentosa. A história medicamentosa passada e atual descreve a utilização de todas as prescrições, não prescrições, florais e substâncias ilícitas já consumidas, inclusive cafeína, etanol e nicotina; a sequência com que esses fármacos foram usados; as dosagens utilizadas; as ações terapêuticas; os efeitos adversos; as peculiaridades de qualquer dosagem excessiva; e as razões pelas quais os medicamentos foram interrompidos.

Os indivíduos e suas famílias por vezes ignoram quais medicamentos foram utilizados anteriormente, em que doses e por quanto tempo. Essa ignorância pode refletir a tendência dos clínicos de não explicar os ensaios com medicamentos antes de escrever suas prescrições. Eles devem fornecer relatos escritos dos ensaios clínicos para cada indivíduo, para serem apresentados a futuros médicos.

Um cuidado ao se obter a história de resposta a medicamentos dos pacientes é que, em vista de seu transtorno mental, eles podem relatar de forma inadequada os efeitos de uma tentativa de medicação anterior. Por isso, os registros médicos dos indivíduos devem ser obtidos para confirmar seus relatos, se possível.

Explicação de razões, riscos, benefícios e alternativas de tratamento

A utilização de medicamentos psicotrópicos não deve ser excessivamente simplificada na abordagem do tipo um diagnóstico-um comprimido. Muitas variáveis influem na resposta psicológica ao tratamento medicamentoso. Algumas pessoas podem ver um medicamento como uma panaceia, enquanto outras, como uma

agressão. A adesão ao regime de doses aumenta quando se dá ao indivíduo amplas oportunidades de fazer perguntas no momento da prescrição, fornecendo material escrito que reforce o uso adequado do medicamento, esclarecendo o regime de fármacos da melhor maneira possível e assegurando que as consultas comecem na hora marcada.

Escolha do medicamento

História medicamentosa prévia. Um agente específico deve ser selecionado de acordo com a história da resposta do paciente a medicamentos (adesão, resposta terapêutica e efeitos adversos), a história de resposta familiar do paciente a medicamentos e o perfil esperado de efeitos adversos para o indivíduo em particular. Se um medicamento já foi eficaz no tratamento de um paciente ou de um membro de sua família, ele deve ser utilizado novamente, a menos que haja alguma razão específica para não fazê-lo.

Perfil de efeitos adversos. Psicotrópicos de uma classe isolada são igualmente eficazes, mas diferem em seu perfil de efeitos adversos. Um medicamento deve ser selecionado tendo em vista a probabilidade mínima de exacerbar qualquer problema médico preexistente, sistêmico ou psiquiátrico, e cujos efeitos colaterais prováveis sejam aceitáveis para o paciente. Apesar disso, podem ocorrer reações idiossincráticas.

Avaliação do resultado

A melhora clínica que ocorre durante o curso de um tratamento medicamentoso pode não estar necessariamente relacionada com os efeitos farmacológicos do fármaco. Por exemplo, o sofrimento psicológico por vezes melhora com o simples encorajamento de um médico assistente. Vários transtornos têm remissão espontânea, de modo que “sentir-se melhor” pode ser o resultado de coincidência, e não de medicação. Por isso, é importante identificar sem ambiguidade a natureza e o curso de tempo esperado para a melhora clínica causada pelos efeitos do medicamento.

Na prática clínica, a impressão subjetiva do indivíduo quanto ao efeito benéfico de um medicamento é o indicador isolado mais consistente da resposta futura a esse fármaco. As avaliações clínicas de resultados de ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo dependem de escalas de avaliação psiquiátrica quantitativas, como a Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve, a Escala de Síndrome Positiva e Negativa, a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg, a Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton, a Escala de Avaliação da Ansiedade de Hamilton ou a Escala de Avaliação Global do Funcionamento.

Ensaio terapêutico. Uma pergunta comum dos pacientes é: “Por quanto tempo preciso tomar o medicamento?”. O médico pode dar uma explanação razoável das probabilidades, mas deve frisar que é melhor primeiramente verificar se o medicamento funcionará e se os efeitos colaterais serão aceitáveis. Qualquer exposição mais definitiva da duração do tratamento deve ser evitada até que o grau

de êxito esteja claro. Mesmo pacientes com aversão filosófica ao uso de medicamentos psicotrópicos podem preferir continuar indefinidamente com o fármaco se a melhora for grande.

O tratamento é conceitualmente decomposto em três fases: o ensaio terapêutico inicial, a continuação e a fase de manutenção. O período inicial de tratamento deve durar várias semanas devido à demora nos efeitos terapêuticos que caracteriza a maioria das classes de medicamentos psicotrópicos. A duração necessária de um “ensaio terapêutico” deve ser discutida no início do tratamento para que o paciente não tenha expectativas irrealistas de melhora imediata dos sintomas. Infelizmente, no transcorrer da farmacoterapia, os pacientes têm maior probabilidade de experimentar antes os efeitos colaterais do que o alívio de seu transtorno. Em alguns casos, o medicamento pode até exacerbar alguns sintomas. Os pacientes devem ser informados de que uma reação inicial ruim ao medicamento não é indicadora do resultado final do tratamento. Por exemplo, vários pacientes com transtorno de pânico desenvolvem inquietude ou aumento dos ataques após começar o tratamento com agentes tricíclicos ou com ISRSs. Os agonistas dos benzodiazepínicos são uma exceção à regra de que há demora no início clínico. Na maioria dos casos, os efeitos hipnóticos e ansiolíticos são imediatamente evidentes.

O uso persistente do medicamento não fornece proteção absoluta contra a recidiva. Contudo, a continuação do tratamento pode prover efeitos protetores significativos contra a recorrência.

Possíveis razões para fracassos terapêuticos

O fracasso de um ensaio clínico com um medicamento específico deve levar o médico a considerar diversas possibilidades.

Primeiro, o diagnóstico original foi correto? Essa consideração deve incluir a possibilidade de condição coexistente não diagnosticada ou abuso de drogas ilícitas ou álcool.

Segundo, o paciente está tomando o medicamento da maneira indicada?

Terceiro, o medicamento foi administrado em doses suficientes por um período de tempo apropriado? Os indivíduos podem ter taxas de absorção e metabolismo diferentes para o mesmo fármaco e, se possível, as concentrações do medicamento no plasma devem ser obtidas para avaliar essa variável.

Quarto, os efeitos adversos do medicamento produzem sinais e sintomas não relacionados ao transtorno original? Se positivo, esses efeitos se contrapõem à resposta terapêutica? Os medicamentos antipsicóticos, por exemplo, podem produzir acinesia, que se parece com reclusão psicótica; a acatisia e a síndrome neuroléptica maligna assemelham-se ao aumento da agitação psicótica. Os ISRSs podem provocar fadiga, insônia e diminuição da resposta emocional, sintomas que lembram manifestações de depressão.

Quinto, uma interação farmacocinética ou farmacodinâmica com outro medicamento que o paciente estava consumindo pode ter reduzido a eficácia do medicamento psicotrópico?

Apesar da seleção e da utilização melhores dos fármacos, alguns pacientes deixam de responder a ensaios repetidos com medicamentos.

Ainda não é bem compreendido o fenômeno de *poop out* do medicamento, ou seja, quando este para de funcionar em pacientes que o tomam há muito tempo com efeitos satisfatórios, mas subitamente sofrem o retorno dos sintomas. São sugeridas muitas causas para tal perda do efeito terapêutico, a saber:

- Tolerância farmacodinâmica ou farmacocinética (taquifilaxia).
- Efeitos colaterais (apatia, anedonia, embotamento emocional).
- Início de uma condição clínica comórbida.
- Aumento da gravidade da doença ou alteração de sua patogênese (progressão).
- Depleção da substância efetora (neurotransmissor?).
- Níveis séricos do medicamento que oscilam abaixo ou acima de sua janela terapêutica.
- Acúmulo de metabólitos prejudiciais.
- Diagnóstico inicial errado.
- Perda do efeito placebo.
- Falta de bioequivalência em comparação a uma versão genérica.

Estratégias para o aumento da eficácia

A estratégia inicial mais proveitosa para aumentar a eficácia de um medicamento psicotrópico é observar se ele está sendo ingerido corretamente. Uma nova avaliação clínica dos sintomas psiquiátricos e das razões para o tratamento medicamentoso é uma das ferramentas mais valiosas de que o psicofarmacologista dispõe para esclarecer empecilhos à eficácia dos fármacos que não haviam sido identificados anteriormente.

Acrescentar um medicamento com outra indicação é denominado *potencialização*. A potencialização por vezes inclui a utilização de um medicamento que não é considerado principalmente um psicotrópico. Por exemplo, no tratamento da depressão, é comum acrescentar hormônio da tireoide a um antidepressivo aprovado. Em um cenário típico, um paciente teve pouca ou nenhuma resposta ao medicamento, de modo que o médico acrescentou um segundo agente para induzir uma melhor resposta. Em alguns casos, a utilização de vários medicamentos é a regra. Quase todos os pacientes com transtorno bipolar ingerem mais de um agente psicotrópico. O tratamento combinado com medicamentos que tratam a depressão há tempos tem sido preferido em pacientes com depressão psicótica. De modo similar, os ISRSs produzem melhora parcial em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), de modo que o acréscimo de um ASD pode ser útil.

Os medicamentos podem ser combinados também para se contrapor a efeitos colaterais, tratar sintomas específicos e atuar como medida temporária de transição de um agente para outro. É prática comum acrescentar um novo medicamento sem a interrupção de um agente prévio, particularmente quando o primeiro produziu um benefício parcial. Isso pode ser feito como parte de um plano de transição de um agente que não está produzindo uma resposta satisfatória ou como uma tentativa de manter o paciente em tratamento combinado.

Uma limitação da potencialização é o aumento da não adesão e de efeitos adversos; além disso, o clínico pode não ser capaz de determinar se foi o segundo medicamento isoladamente ou se foi a combinação de agentes que levou ao êxito

terapêutico ou a um efeito adverso em particular. A combinação de medicamentos pode criar um efeito de amplo espectro e mudar a taxa de metabólitos.

As vantagens de mudar para um fármaco com um perfil farmacológico diferente incluem um risco mais baixo de interações medicamentosas, simplicidade e menor custo. É menos incômodo administrar um medicamento do que dois ou três, e é menos provável que haja resistência por parte do paciente. Muito pacientes são ambivalentes em relação a tomar um medicamento, quanto mais dois.

PSICOTERAPIA E FARMACOTERAPIA COMBINADAS

Vários pacientes são melhor tratados com combinação de medicamento e psicoterapia. Em muitos casos, os resultados com o tratamento combinado são superiores àqueles com os tratamentos realizados isoladamente. Por exemplo, o medicamento alivia a depressão que, por vezes, interfere na introspecção e no enfoque necessários para a psicoterapia. Em contrapartida, pacientes que estão engajados em uma terapia têm mais probabilidade de continuar a tomar o medicamento.

Duração do tratamento

Uso da dose correta. Não devem ser prescritos doses subterapêuticas e ensaios incompletos somente para aliviar a ansiedade do médico sobre o desenvolvimento de efeitos adversos. A prescrição de medicamentos para transtornos mentais deve ser feita por um profissional habilitado e necessita de observação clínica contínua. A resposta ao tratamento e o surgimento de efeitos adversos devem ser monitorados estritamente. A dose do medicamento deve ser reajustada de maneira correta, e tratamentos apropriados para efeitos adversos emergentes devem ser instituídos assim que possível.

Tratamento de manutenção em longo prazo. Indivíduos com transtornos do humor, de ansiedade ou esquizofrenia vivem com risco aumentado de recidiva em praticamente qualquer fase de suas vidas. Enquanto alguns pacientes interrompem o tratamento porque os medicamentos são ineficazes ou mal tolerados, muitos abandonam o fármaco porque estão se sentindo bem. Esse pode ser o resultado de um tratamento eficaz ou simplesmente de uma remissão que ocorreu de modo natural. Os clínicos devem antecipar e alertar os pacientes sobre a variação natural dos transtornos psiquiátricos. Por exemplo, um indivíduo que usou medicamentos para tratar um episódio psicótico agudo pode, logo após, experimentar um período relativamente livre de sintomas e, então, de modo impulsivo, suspender o fármaco sem informar seu médico.

Dados de longo prazo demonstram que os indivíduos que interrompem o uso do medicamento após a remissão de um episódio agudo de um transtorno mental têm aumento acentuado do risco de recidiva durante o ano subsequente, comparados com os que continuam o tratamento medicamentoso de manutenção. O fato é que a maioria dos transtornos psiquiátricos é crônica ou recorrente. Em condições como o transtorno bipolar, a esquizofrenia ou a depressão associada à tentativa de suicídio, as consequências de recidiva podem ser graves.

O médico que trata pacientes com transtornos psiquiátricos deve providenciar revisões educativas continuadas e reforçar a importância de usar os medicamentos. Ao comparar os transtornos psiquiátricos com condições clínicas crônicas comuns, como a hipertensão e o diabetes melito, o médico pode auxiliar o paciente a compreender que os medicamentos psicotrópicos não curam os transtornos, mas impedem que suas manifestações produzam sofrimento e incapacitação.

Populações especiais

Crianças. Com exceção do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e do TOC, os medicamentos psicotrópicos comuns não têm indicações formais para utilização pediátrica. Quando os medicamentos são utilizados para tratar crianças e adolescentes, os resultados são deduzidos a partir de estudos de adultos. Logo, isso deve ser feito com cuidado. Por exemplo, o Vd menor sugere a utilização de doses mais baixas do que em adultos, mas a taxa mais alta do metabolismo das crianças indica que pode ser necessário o uso de taxas mais altas de miligramas por quilograma de peso corporal.

Na prática, é melhor iniciar com uma dose baixa e aumentá-la até que os efeitos clínicos sejam observados. O médico, contudo, pode utilizar doses de adultos em crianças se elas se mostrarem eficazes e se os efeitos adversos forem aceitáveis.

Pacientes geriátricos. Distúrbios do ritmo cardíaco, hipotensão, alterações cognitivas e quedas são as principais preocupações quando se tratam pacientes geriátricos. Os idosos também podem metabolizar os medicamentos de forma lenta (Tab. 1.8) e necessitar de doses baixas. Outra preocupação é que os pacientes geriátricos estão, muitas vezes, usando outros fármacos, obrigando o clínico a considerar possíveis interações medicamentosas.

Na prática, os médicos devem iniciar o tratamento de pacientes geriátricos com uma dose pequena, geralmente cerca de metade da dose habitual. A dose deve ser aumentada em pequenas quantidades de modo mais lento do que para adultos de meia-idade, até que se consigam os benefícios clínicos ou apareçam efeitos adversos inaceitáveis. Embora muitos pacientes geriátricos necessitem de uma dose menor de medicamento, alguns requerem doses comumente utilizadas para adultos.

Gestantes e lactantes. Os médicos, ao considerarem a utilização de medicamentos psicotrópicos durante a gestação, devem pesar os riscos conhecidos ou a falta de informação disponível contra os riscos de não tratamento (Tab. 1.9). A regra básica é evitar a administração de qualquer medicamento a uma mulher grávida (particularmente durante o primeiro trimestre) ou que esteja amamentando, a menos que seu transtorno psiquiátrico seja grave.

Se um medicamento associado a defeitos congênitos precisar ser utilizado durante a gestação, os riscos e os benefícios do tratamento, bem como um aborto terapêutico, devem ser discutidos. Os medicamentos psicotrópicos mais teratogênicos são o valproato, a carbamazepina e, em menor grau, o lítio. A exposição ao valproato está associada a risco significativo de espinha bífida e anormalidades craniofaciais da linha média, e a exposição à carbamazepina resulta em defeitos da linha média semelhantes. A suplementação profilática com ácido fólico pode reduzir o risco de espinha bífida. A exposição ao lítio durante a gestação está asso-



TABELA 1.8
Farmacocinética com o avanço da idade

Fase	Modificação	Efeito
Absorção	Aumento do pH gástrico Redução da superfície vilosa Redução da motilidade gástrica e maior lentidão no esvaziamento gástrico Redução da perfusão intestinal	A absorção é lenta, mas completa
Distribuição	Redução da água total do corpo e da massa magra Aumento da gordura total do corpo, mais acentuado nas mulheres do que nos homens Redução da albumina, aumento da γ -globulina, α -glicoproteína ácida não modificada	Aumento do Vd para os medicamentos lipossolúveis; redução para os hidrossolúveis
Metabolismo	Renal: redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular Hepático: diminuição da perfusão e da atividade das enzimas	A redução do metabolismo leva ao prolongamento das meias-vidas, se o Vd permanecer o mesmo
Peso corporal total	Redução	Pensar na base de mg/kg
Sensibilidade dos receptores	Pode haver aumento	Efeito maior

Vd, volume de distribuição.

De Guttmacher LB. *Concise Guide to Somatic Therapies in Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1988:126, com permissão.

ciada a um pequeno risco de malformação de Ebstein, uma anormalidade grave do desenvolvimento cardíaco.

A administração de medicamentos antipsicóticos durante ou perto do parto pode ocasionar sedação neonatal e depressão respiratória, possivelmente necessitando do apoio mecânico de um respirador, ou dependência física do medicamento, requerendo desintoxicação e tratamento da síndrome de abstinência.

Praticamente todos os psicotrópicos são secretados no leite materno.

Pacientes com insuficiência hepática ou renal. Indivíduos com insuficiência hepatocelular de qualquer causa, inclusive cirrose, hepatite, distúrbios metabólicos e obstrução de ductos biliares, estão em risco de acumular concentrações elevadas de medicamentos metabolizados pelo fígado. Os medicamentos que são eliminados pelos rins podem se acumular em concentrações tóxicas em pessoas com insuficiência renal de qualquer causa, incluindo aterosclerose, nefrose, nefrite, doenças infiltrativas e obstrução do fluxo urinário. A insuficiência hepatocelular ou renal exige a administração de dosagem reduzida, geralmente metade da dose recomendada para pessoas saudáveis. Os clínicos devem estar particularmente atentos a sinais e sintomas de efeitos medicamentosos adversos em pacientes com doença hepática ou renal. Se disponível, o monitoramento das concentrações plasmáticas do medicamento pode auxiliar na orientação dos ajustes de dose.

Pacientes com outras doenças sistêmicas. As doenças sistêmicas devem ser excluídas como causa de sintomas psiquiátricos. As considerações relativas à



TABELA 1.9
Categorias gestacionais da FDA

-
- Categoria A.** Estudos adequados e bem-controlados não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre de gestação (e não há qualquer evidência de risco nos trimestres posteriores).
- Categoria B.** Estudos de reprodução animal não demonstraram risco para o feto, e não há estudos adequados e bem-controlados em mulheres grávidas.
- Categoria C.** Estudos de reprodução animal demonstraram efeito adverso no feto, e não há qualquer estudo adequado e bem-controlado em humanos, mas os possíveis benefícios podem justificar o uso do medicamento em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais.
- Categoria D.** Há evidência positiva de risco fetal humano, com base em dados de reações adversas obtidos por meio da experiência investigativa ou comercial ou de estudos em humanos, mas os possíveis benefícios podem justificar o uso do medicamento em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais.
- Categoria X.** Estudos em animais ou humanos demonstraram anormalidades fetais e/ou há evidência positiva de risco fetal humano, com base em dados de reações adversas obtidos por meio da experiência investigativa ou comercial ou de estudos em humanos, e os riscos envolvidos no uso do medicamento em mulheres grávidas superam claramente os possíveis benefícios.
-

administração de psicotrópicos em pacientes com doenças sistêmicas incluem um aumento potencial da sensibilidade a efeitos adversos, aumento ou redução do metabolismo e excreção do fármaco e interação com outros medicamentos. Como em crianças e pacientes geriátricos, a prática clínica mais razoável é iniciar com uma dose pequena, aumentá-la lentamente e ficar atento tanto aos efeitos clínicos quanto aos adversos. Cuidados especiais são necessários com potenciais interações medicamentosas. Pacientes com diabetes, por exemplo, não devem ser tratados com medicamentos como mirtazapina ou olanzapina, que apresentam risco de aumento de peso, ou como olanzapina ou valproato, que causam resistência à insulina. Os pacientes com doenças convulsivas não devem receber bupropiona, maprotilina ou clomipramina, pois elas reduzem o limiar convulsivo.

Monitoramento laboratorial

Para os medicamentos psicotrópicos utilizados com mais frequência, não são necessários exames de rotina. Contudo, complicações graves de tratamento com certos medicamentos podem ser prevenidas por meio do monitoramento laboratorial, tanto das concentrações plasmáticas do medicamento como de indicadores laboratoriais de disfunção de certos órgãos. Com exceção dos medicamentos que necessitam de monitoração, os testes de laboratório e o monitoramento terapêutico do sangue devem ter por base as circunstâncias clínicas. Tratamentos com lítio e clozapina necessitam de monitoramento contínuo. Dado o aumento no uso combinado de medicamentos antidepressivos e antipsicóticos atípicos, é prudente obter um eletrocardiograma (ECG) que sirva para referência e acompanhamento. Informações adicionais sobre o monitoramento podem ser encontradas na seção específica em que cada medicamento é discutido.



2

Agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos, antagonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos: clonidina, guanfacina, prazosina e ioimbina

A clonidina foi desenvolvida inicialmente como um medicamento anti-hipertensivo devido a seus efeitos noradrenérgicos. É um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos e reduz a noradrenalina plasmática, sendo estudado em várias doenças psiquiátricas e neurológicas, que incluem o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), os transtornos de tique, os transtornos de abstinência de álcool e opioides e o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Sua utilização é um pouco limitada, devido à sedação e à hipotensão que comumente causa; em crianças, sua limitação deve-se aos efeitos cardíacos. A guanfacina,* outro agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos, é usada preferencialmente devido à sua afinidade diferencial por certos subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos, que resulta em menos sedação e hipotensão. Contudo, há menos estudos clínicos da guanfacina do que da clonidina.

A prazosina é um antagonista pós-sináptico dos receptores α_1 -adrenérgicos, que reduz a pressão arterial (PA) por meio de vasodilatação. Tem mostrado benefícios no tratamento de transtorno do sono associado ao TEPT.

CLONIDINA E GUANFACINA

Ações farmacológicas

A guanfacina é um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos, que inibe o fluxo simpático e causa vasodilatação dos vasos sanguíneos, sendo comercializada como tratamento para a PA. É mais seletiva e menos potente do que a clonidina, o outro agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos amplamente utilizado. A clonidina e a guanfacina são bem absorvidas no trato gastrointestinal e atingem o pico dos níveis plasmáticos em 1 a 3 horas após sua administração via oral (VO). A meia-vida da clonidina é de 6 a 20 horas; e a da guanfacina, de 10 a 30 horas.

Os efeitos agonistas desses medicamentos sobre os receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos nos núcleos simpáticos do cérebro levam à redução da quantidade de noradrenalina liberada nos terminais nervosos pré-sinápticos. Isso, em geral, serve para reajustar o tônus simpático do organismo a um nível mais baixo e reduzir a agitação.

* N. de R.T. Não comercializada no Brasil.

Indicações terapêuticas

Há uma experiência consideravelmente maior em psiquiatria clínica com a clonidina do que com a guanfacina. O recente interesse pelo uso da guanfacina para as mesmas indicações que respondem à clonidina concentra-se em sua meia-vida mais longa e relativa falta de efeitos sedativos.

Abstinência de opioides, álcool, benzodiazepínicos ou nicotina. A clonidina e a guanfacina são eficientes na redução dos sintomas autonômicos da supressão rápida de opioides (p. ex., hipertensão, taquicardia, dilatação das pupilas, sudorese, lacrimejamento e rinorreia), mas não das sensações subjetivas associadas. A administração da clonidina (0,1 a 0,2 mg duas a quatro vezes por dia) é iniciada antes da desintoxicação, sendo, então, reduzida gradualmente em uma a duas semanas (Tab. 2.1).

A clonidina e a guanfacina podem reduzir os sintomas de abstinência do álcool e dos benzodiazepínicos, inclusive a ansiedade, a diarreia e a taquicardia. Elas podem minimizar os sintomas de fissura, ansiedade e irritabilidade da abstinência da nicotina. A formulação da clonidina em adesivo transdérmico* está associada a



TABELA 2.1
Protocolos de clonidina VO para a desintoxicação de opioides

Clonidina 0,1-0,2 mg VO 4 vezes ao dia; suspender se PA sistólica < 90 mmHg ou em caso de bradicardia; estabilizar por 2-3 dias, então reduzir gradualmente em 5-10 dias.

OU

Clonidina 0,1-0,2 mg VO a cada 4-6 horas, conforme necessário para sinais ou sintomas de abstinência; estabilizar por 2-3 dias, então reduzir gradualmente em 5-10 dias.

OU

Dose-teste com clonidina 0,1-0,2 mg VO ou sublingual (para pacientes que pesam mais de 90 kg); verificar a PA após 1 hora. Se PA diastólica > 70 mmHg e sem sintomas de hipotensão, iniciar o tratamento como segue:

Peso (kg)	Número de adesivos de clonidina
< 50	1 adesivo
50-70	2 adesivos
70-90	2 adesivos
> 90	2 adesivos

OU

Dose-teste de clonidina VO 0,1 mg; verificar a PA após 1 hora (se PA sistólica < 90 mmHg, não administrar o adesivo).

Colocar 2 adesivos de clonidina TTS-2 (ou 3 adesivos se o paciente pesar > 68 kg) no tronco em área sem pelos; então,

Pelas primeiras 23 horas após a aplicação do adesivo, administrar clonidina VO 0,2 mg a cada 6 horas; a seguir,

Pelas 24 horas seguintes, administrar clonidina oral 0,1 mg a cada 6 horas.

Trocar os adesivos semanalmente.

Após 2 semanas de 2 adesivos, mudar para 1 adesivo (ou 2 adesivos se o paciente pesar > 68 kg).

Após 1 semana de 1 adesivo, interromper os adesivos.

PA, pressão arterial; TTS, transdérmico.

De American Society of Addiction Medicine. Detoxification: Principles and Protocols. In: *The Principles Update Series: Topics in Addiction Medicine*, section 11. American Society of Addiction, 1997, com permissão.

* N. de R.T. Apresentação farmacológica não disponível no Brasil até o momento.

uma melhor adesão em longo prazo para os propósitos de desintoxicação do que a formulação em comprimidos.

Transtorno de Tourette. A clonidina e a guanfacina são medicamentos eficientes no tratamento desse transtorno. A maioria dos clínicos inicia o tratamento com os antagonistas-padrão dos receptores de dopamina (ARDs), haloperidol e pimozida, e os antagonistas de serotonina e dopamina (ASDs), risperidona e olanzapina. Contudo, se estiver preocupado com os efeitos adversos desses medicamentos, o médico pode iniciar o tratamento com a clonidina ou a guanfacina. A quantidade inicial da clonidina para uma criança é de 0,05 mg por dia, que pode ser aumentada para 0,3 mg por dia em doses divididas. São necessários três meses antes que seus efeitos benéficos sejam observados no transtorno de Tourette. Têm sido relatadas taxas de resposta de até 70%.

Outros transtornos de tiques. A clonidina e a guanfacina reduzem a frequência e a gravidade dos tiques, com ou sem sintomas comórbidos de TDAH.

Hiperatividade e agressividade em crianças. A clonidina e a guanfacina podem ser alternativas úteis para o tratamento do TDAH. São utilizadas em lugar dos simpatomiméticos e antidepressivos, que podem produzir piora paradoxal da hiperatividade em algumas crianças com deficiência mental, agressividade ou manifestações do espectro do autismo. Elas podem melhorar o estado de humor e a adaptação social e reduzir o nível de atividade. Algumas crianças comprometidas podem responder favoravelmente à clonidina, enquanto outras podem ficar simplesmente sedadas. A dose inicial é 0,05 mg por dia, que pode ser aumentada para 0,3 mg por dia de modo fracionado. Às vezes, a eficácia da clonidina e da guanfacina para o controle da hiperatividade e da agressividade diminui após vários meses de uso.

A clonidina e a guanfacina podem ser combinadas com o metilfenidato ou a dextroanfetamina para tratar a hiperatividade e a desatenção, respectivamente. Há poucos casos de morte súbita em crianças que usavam clonidina com metilfenidato; contudo, não foi demonstrado conclusivamente que esses medicamentos contribuíssem para as mortes. Os clínicos devem explicar à família que a eficácia e a segurança dessa combinação não foram pesquisadas em ensaios controlados. É recomendada avaliação cardiovascular periódica, incluindo sinais vitais e eletrocardiograma (ECG), se tal associação medicamentosa for utilizada.

Transtorno de estresse pós-traumático. Exacerbações agudas do TEPT podem estar associadas a sintomas hiperadrenérgicos, como hiperativação, resposta excessiva de sobressalto, insônia, pesadelos vívidos, taquicardia, agitação, hipertensão e sudorese. Esses sintomas podem responder à clonidina ou – especialmente para a melhora durante a noite – à guanfacina.

Outros transtornos. Outras indicações potenciais para a clonidina incluem transtornos de ansiedade (transtorno de pânico, fobias, transtorno obsessivo-compulsivo [TOC] e transtorno de ansiedade generalizada) e mania, a qual pode ser utilizada de forma sinérgica com o uso do lítio ou da carbamazepina. Relatos empíricos observaram a eficácia da clonidina na esquizofrenia e na discinesia tardia. Um adesivo com clonidina reduz a hipersalivação e a disfgia causadas pela clozapina.

O uso da clonidina em baixas doses tem-se mostrado eficiente em transtornos da percepção persistentes induzidos por alucinógenos.

Precauções e reações adversas

Os efeitos adversos mais comuns associados à clonidina são boca e olhos secos, fadiga, sedação, tonturas, náuseas, hipotensão e constipação, que levam à interrupção do tratamento em cerca de 10% dos casos. Algumas pessoas também experimentam disfunção sexual. É possível ocorrer desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais. Um perfil similar de eventos adversos, mas mais leve, é observado com a guanfacina, especialmente em doses de 3 mg ou mais por dia. A clonidina e a guanfacina não devem ser ingeridas por adultos com pressão arterial (PA) abaixo de 90/60 mmHg ou com arritmias cardíacas, em especial bradicardia. O surgimento de bradicardia exige a interrupção gradativa do medicamento. A clonidina, em particular, está associada à sedação e, em regra, não há desenvolvimento de tolerância para esse efeito colateral. Eventos adversos incomuns do sistema nervoso central (SNC) incluem insônia, ansiedade e depressão; efeitos colaterais raros do SNC envolvem sonhos vívidos, pesadelos e alucinações. A retenção de líquidos associada ao tratamento com clonidina pode ser tratada com diuréticos.

A formulação da clonidina em adesivo transdérmico pode causar irritação local da pele, que pode ser reduzida ao mínimo pelo rodízio dos locais de aplicação.

Superdosagem. Pessoas que ingerem doses excessivas de clonidina podem apresentar coma e pupilas contraídas, sintomas similares aos de uma superdosagem de opioides. Outro sintoma é a redução da PA, do pulso e da frequência respiratória. A superdosagem de guanfacina produz uma versão mais branda desses sintomas. A clonidina e a guanfacina devem ser evitadas durante a gestação e a lactação. Pessoas idosas são mais sensíveis ao medicamento do que adultos jovens. As crianças são suscetíveis aos mesmos efeitos adversos dos adultos.

Abstinência. A interrupção abrupta da clonidina pode causar ansiedade, inquietação, sudorese, tremor, dor abdominal, palpitações, cefaleia e aumento drástico da PA. Esses sintomas podem aparecer cerca de 20 horas após a última dose e também podem ser observados se uma ou duas doses forem omitidas. Um conjunto semelhante de sintomas ocasionalmente ocorre dois a quatro dias após a interrupção da guanfacina, mas o curso habitual é um retorno gradual à linha de base da PA em dois a quatro dias. Devido à possibilidade de haver sintomas de descontinuação, as doses de clonidina e de guanfacina devem ser reduzidas lentamente.

Interações medicamentosas

A clonidina e a guanfacina causam sedação especialmente no início do tratamento e quando administradas com outras substâncias depressoras do SNC, como os barbitúricos, o álcool e os benzodiazepínicos. Deve-se considerar o potencial para os efeitos sedativos adicionais, e talvez seja necessária a redução da dose em pacientes que utilizam agentes que interferem na condução dos nodos atrioventricular

(AV) e sinusal, como os betabloqueadores, os bloqueadores dos canais de cálcio e os digitálicos. Essa combinação aumenta o risco de bloqueio AV e bradicardia. A clonidina não deve ser administrada com antidepressivos tricíclicos (ADTs), pois estes podem inibir seus efeitos hipotensores.

Interferências laboratoriais

Não há interferências laboratoriais conhecidas associadas ao uso da clonidina ou da guanfacina.

Dosagem e diretrizes clínicas

A clonidina está disponível em comprimidos de 0,1, 0,2 e 0,3 mg.* A dose de início típica é 0,1 mg VO, duas vezes ao dia, podendo ser aumentada em 0,1 mg por dia até o nível apropriado (até 1,2 mg por dia). A clonidina precisa sempre ser reduzida gradativamente quando é interrompida, a fim de evitar hipertensão de rebote, que pode ocorrer em cerca de 20 horas após a última dose. Uma formulação transdérmica semanal de clonidina está disponível nas doses de 0,1, 0,2 e 0,3 mg por dia. A dose de início habitual é um adesivo de 0,1 mg/dia, que é trocado a cada semana para adultos e a cada cinco dias para crianças; a dose pode ser aumentada, se necessário, a cada uma a duas semanas. A transição da formulação VO para a transdérmica deve ser realizada de forma gradativa, sobrepondo-as por três a quatro dias.

A guanfacina está disponível em comprimidos de 1 e 2 mg. A dose de início típica é 1 mg ao deitar, podendo ser aumentada para 2 mg ao deitar após três a quatro semanas, se necessário. Independentemente da indicação para a qual a clonidina ou a guanfacina estiverem sendo utilizadas, o medicamento deve ser suspenso se o indivíduo ficar hipotenso (PA abaixo de 90/60 mmHg).

Também está disponível uma preparação de liberação lenta de guanfacina, que deve ser administrada uma vez ao dia. Os comprimidos não devem ser esmagados, mastigados ou quebrados antes da deglutição, porque isso aumentará a velocidade de liberação da guanfacina. Também não devem ser administrados com alimentos muito gordurosos, devido ao aumento da exposição. A preparação de liberação lenta não deve ser substituída por comprimidos de liberação imediata de guanfacina na base de mg por mg, devido à diferença dos perfis farmacocinéticos. Se for efetuada a troca da guanfacina de liberação imediata para a de liberação lenta, deve-se suspender o tratamento com a primeira e aumentar gradativamente a guanfacina de liberação lenta, de acordo com o seguinte esquema recomendado:

1. Iniciar com a administração de 1 mg/dia, ajustando com aumentos de não mais de 1 mg/semana, tanto na monoterapia como na terapia coadjuvante com um psicoestimulante.

* N. de R.T. No Brasil, as dosagens disponíveis são 0,10; 0,15 e 0,20 mg.