

Risco de síndrome extrapiramidal em pacientes esquizofrênicos tratados com antipsicóticos: um estudo baseado na população.

Fármacos antipsicóticos representam o primeiro tratamento para diversos problemas mentais. O estudo visou avaliar o risco de síndrome extrapiramidal associado com antipsicóticos de primeira ou segunda geração e as respectivas dosagens em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.

Fármaco em estudo: risperidona

Autoria: YANG, S.Y.; KAO YANG, Y.H.; CHONG, M.Y. *et al.* Risk of Extrapyrimal Syndrome in Schizophrenic Patients Treated with Antipsychotics: A Population-based Study. **Clinical Pharmacology & Therapeutics.** v . 81, p. 586-594. 2007.

Resumo

Introdução

Fármacos antipsicóticos representam o primeiro tratamento para diversos problemas mentais, incluindo a esquizofrenia. O mecanismo de ação destes medicamentos se dá através do bloqueio das atividades da dopamina. No entanto, o bloqueio deste neurotransmissor no córtex pode induzir uma síndrome extrapiramidal (EPS), além de distonias agudas, parkinsonismo, acatisia, discinesia e tremores. Apesar da primeira geração de antipsicóticos, que possuem uma forte ligação aos receptores a segunda geração destes fármacos pode se dissociar rapidamente destes receptores; por isso é considerada uma escolha segura para a EPS.

Sobre os diferentes antipsicóticos de primeira e segunda geração, foi hipotetizado diferentes riscos para o desenvolvimento da EPS e os estudos disponíveis que comparam as duas gerações destes fármacos são limitados quando ao número e escopo.

Para prover estimativas reais, foram utilizados dados do Instituto Nacional de Saúde do Taiwan para se avaliar o risco de EPS associado com antipsicóticos de primeira ou segunda geração e as respectivas dosagens em pacientes com diagnóstico de esquizofrenia.

Métodos

Hospitalizações com diagnóstico de esquizofrenia foram extraídas de um banco de dados do Instituto Nacional de Saúde do Taiwan para análise, entre 1999 e 2003. Fármacos relevantes ao estudo foram identificados na base de dados; estes incluem os antipsicóticos de primeira e segunda geração, antidepressivos, antiepiléticos e lítio, além dos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos e antiparkinsonianos (APDs).

Resultados

Um total de 98.320 hospitalizações de 40.561 pacientes com esquizofrenia diagnosticada foi identificada. A respeito das hospitalizações, 59% foram de pacientes do sexo masculino e aproximadamente 60% dos pacientes tinham idade entre 25 e 44 anos. Mais da metade dos pacientes (54,2%) tiveram múltiplas hospitalizações durante o período de estudo.

Na maioria das hospitalizações (97,8%) foi prescrita pelo menos um antipsicótico e 58,8% com múltiplos antipsicóticos. A duração média de hospitalização foi de 90,71 dias.

Dentro das prescrições de antipsicóticos de primeira e segunda geração combinados, um longo período de hospitalização foi observado (120,38 dias). Quando a prescrição era de um fármaco de primeira geração a média de dias foi 82,46 e, quando o fármaco era de segunda geração, 77,74 dias.

A co-prescrição de fármacos antiparkinsonianos (APDs), um indicador da presença de EPS, foi usado frequentemente durante as hospitalizações. Aproximadamente 90% das hospitalizações

com antipsicóticos de primeira e segunda geração combinados receberam APDs; para hospitalizações com antipsicóticos de segunda geração somente, 49,4% receberam APDs.

Entre os fármacos antipsicóticos de segunda geração, aquele com a menor taxa de co-prescrição de APD foi a quetiapina (27,1%), seguida da risperidona (66,5%). A respeito dos fármacos antipsicóticos de primeira geração, esta taxa de co-prescrição variou de 61% (tioridazina) a 96,4% (loxapina).

Conclusão

Os autores concluem que nem todos os fármacos antipsicóticos de segunda geração são seguros, comparados aos de primeira geração. Mas alguns destes fármacos de segunda geração podem ter taxas de síndromes extrapiramidais (EPS) similares aos de primeira geração.

Entretanto, os resultados indicam que o risco de EPS parece ser **menor** com os antipsicóticos de segunda geração (como a risperidona e a quetiapina) do que com os de primeira (como a tioridazina e loxapina).

Leitura Sugerida

1. Cunningham-Owens, D.G. *Some preliminaries In A Guide to the Extrapyramidal Side-effects of Antipsychotic Drugs* (ed Cunningham- Owens, D.G.) 3–18 (Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999).
2. Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G. & Houle, S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157, 514–520 (2000).
3. Kapur, S. & Seeman, P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 158, 360–369 (2001).
4. Pierre, J.M. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 28, 191–208 (2005).
5. Seeman, P. & Tallerico, T. Antipsychotic drugs which illicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol. Psychiatry* 3, 123–134 (1998).
6. Stahl, S.M. “Hit-and-Run” actions at dopamine receptors, Part 1: Mechanism of action of atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 62, 670–671 (2001).
7. Stahl, S.M. “Hit-and-Run” actions at dopamine receptors, Part 2: Illustrating fast dissociation from dopamine receptors that typifies atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 62, 747–748 (2001).

Exemplificação da fórmula

1.

Risperidona– cápsula	
Risperidona.....	1 mg
Excipiente qsp.....	1 cápsula Solução oral
oral.....	qsp
Mande.....cápsulas.	
Posologia: a critério médico.	

As exemplificações de formulações contidas neste artigo são apresentadas como sugestão, podendo ser modificadas a critério médico.

Farmacologia Resumida

Fármaco	Risperidona
Classe Terapêutica	Antipsicótico
Indicações Principais	<p><u>Bem estabelecidas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrenia (tratamento de curto e longo prazo), especialmente nos pacientes que são muito sensíveis a efeitos extrapiramidais, ou que apresentam muitos desses efeitos com antipsicóticos tradicionais; • Em pacientes com predomínio de sintomas negativos; • Esquizofrenia; • Transtornos delirantes; • Demências (nos sintomas psicóticos, de agitação ou agressividade); • Psicóticos idosos (pelo perfil favorável de efeitos adversos). <p><u>Indicações ainda não bem-estabelecidas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transtorno obsessivo-compulsivo refratário; • Transtorno bipolar do humor (TBH) refratário; • Depressão psicótica; • Mania e/ou depressão psicótica do TBH, como adjuvante do estabilizador do humor; • Síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques; • Retardo mental com alterações comportamentais. •
Interações Medicamentosas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Devido aos seus efeitos no sistema nervoso central, a risperidona deve ser administrada com precaução em associação com outros fármacos de ação central. A risperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas da dopamina. • A carbamazepina mostrou diminuir os níveis plasmáticos da fração antipsicótica ativa da risperidona. Com outros indutores das enzimas hepáticas, podem-se observar efeitos idênticos. Após a interrupção do tratamento com carbamazepina deve-se reavaliar a posologia da risperidona, e se necessário, diminuí-la. • As fenotiazinas, os antidepressivos tricíclicos e alguns beta-bloqueadores podem aumentar os níveis plasmáticos da risperidona, mas não da fração antipsicótica ativa. • A amitriptilina não afeta a farmacocinética da risperidona ou a fração antipsicótica ativa. • A cimetidina e a ranitidina aumentam a biodisponibilidade da risperidona, mas apenas marginalmente a fração antipsicótica ativa. • A fluoxetina e a paroxetina, inibidores do CYP 2D6, aumentam as concentrações plasmáticas da risperidona, mas menos da fração antipsicótica ativa. • Quando se inicia a administração simultânea de fluoxetina ou paroxetina, ou se interrompe a sua administração, o médico deve reavaliar a posologia da risperidona.
Reações Adversas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Mais comuns: acatisia, agitação, ansiedade, aumento do apetite, aumento do peso, cefaléia, disfunções sexuais, ejaculação retrógrada, hipotensão postural, inquietude, insônia, sedação, parkinsonismo (em doses maiores que 10mg/dia), sonolência, taquicardia, tremores. • Menos comuns: alteração da condução cardíaca, alteração do ECG (eletrocardiograma), amenorréia, anorexia, anorgasmia, boca seca, congestão nasal, constipação, convulsões, <i>deficit</i> de atenção, depressão, delírio, diminuição da libido, discinesia tardia, disartria, discinesia, distonia, dor epigástrica, impotência, incontinência urinária, inibição da ejaculação, exacerbação dos sintomas obsessivo-compulsivos, fadiga, galactorréia, hepatotoxicidade, hipercinesia, hiperprolactinemia, hipertonia, hipoglicemia, hiporreflexia, hipocinesia, impotência, náuseas, palpitações, parestesias, parkinsonismo, pesadelos, polidipsia, poliúria, priapismo, <i>rash</i> cutâneo, reação alérgica, rigidez muscular, salivação, sedação, síndrome neuroléptica maligna, síndrome da secreção inadequada (ADH), sintomas de abstinência (se a retirada for abrupta), tonturas, vertigem, visão turva. •
Precauções de Uso	<ul style="list-style-type: none"> • Considerando os efeitos da risperidona no SNC, deve-se ter cuidado ao associá-la com outros fármacos de ação central. • Pode causar hipotensão postural (bloqueio alfa-1-adrenérgico), principalmente nos primeiros dias de tratamento e em pacientes idosos. • Pacientes com prejuízo na função renal e hepática, além dos idosos, devem usar doses menores. • A ocorrência de discinesia tardia ou síndrome neuroléptica maligna requer a

<p>suspensão do tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none">• Orientar o paciente a não dirigir ou operar máquinas perigosas até que a dose e os efeitos individuais estejam estabilizados.• O uso de álcool, benzodiazepínicos e antipsicóticos aumentam a sedação, diminuindo a atenção e reflexos. Cuidado com interações com outros fármacos que utilizam a mesma via metabólica (carbamazepina, fenobarbital, cimetidina).• O paciente deve ser alertado quanto ao possível ganho de peso devido ao aumento do apetite.• Lembrar que doses acima de 10mg/dia podem causar efeitos extrapiramidais.• Nas primeiras semanas de uso, o paciente poderá ficar agitado, com quadro semelhante a um episódio maniaco. Após algum tempo esse quadro desaparece. Podem ser usados medicamentos adicionais (antipsicóticos ou anticonvulsivantes) neste período inicial.• Pacientes diabéticos: Uma vez que hipoglicemia grave, algumas vezes associada a cetoacidose, como hiperosmolar e morte têm sido relatadas em pacientes recebendo certos agentes antipsicóticos ativos, o fabricante alerta que pacientes com diabetes mellitus pré-existente que iniciarem terapia com agentes antipsicóticos atípicos sejam cuidadosamente monitorados em seus controles glicêmicos; pacientes com fatores de risco para diabetes (obesidade, história familiar de diabetes) devem realizar teste de glicemia de jejum no início da terapia e periodicamente durante o tratamento. Pacientes que desenvolvam hiperglicemia durante o tratamento podem requerer terapia com antidiabéticos orais, independentemente da descontinuidade da terapia; em alguns casos, a hiperglicemia se resolve com a suspensão do tratamento.• ATENÇÃO: Indivíduos com fenilcetonúria ou que apresentem necessidade de restrição de fenilalanina devem ser informados que os comprimidos de risperidona de desintegração oral possuem aspartame, que é metabolizado a fenilalanina no trato gastrointestinal após administração oral.• A risperidona apresenta efeito antiemético em animais; este efeito pode ocorrer em humanos e mascarar manifestação de sobredose de certos fármacos ou mascarar o sintoma de vômito de várias enfermidades, tais como, obstrução intestinal, síndrome de Reye ou tumor cerebral.• Perda de motilidade esofágica e aspiração têm sido associadas ao uso de agentes antipsicóticos, incluindo risperidona. Devido ao fato da pneumonia aspirativa ser uma elevada causa de morbidade e mortalidade em pacientes com demência avançada do tipo Alzheimer, a risperidona e outros agentes antipsicóticos devem ser utilizados com cuidado em pacientes que apresentem risco de pneumonia aspirativa.• Este medicamento pode potencializar os efeitos de medicamentos depressores do sistema nervoso central (anti-histamínicos, medicamentos para febre, alergia, resfriados, sedativos, tranquilizantes, ansiolíticos, medicamentos para dor ou narcóticos, barbitúricos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, anestésicos, incluindo anestésicos odontológicos). O paciente deve ser aconselhado a evitar uso de destes produtos durante a terapia com risperidona.• Vertigem pode ocorrer com mais frequência quando o paciente se levanta da posição sentada ou deitada. Os pacientes devem ser orientados a evitar mudanças bruscas de posição para prevenir possíveis quedas.

Referências

1. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional* (USP DI); 20ª edição.
2. *P.R. Vade Mécum*; Brasil, 2000; 6ª edição; Câmara Brasileira do Livro. p. 812.
3. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 32ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 1999.
4. Drug Information 2002 – *American Society of Health-System Pharmacists*. Bethesda, USA, 2002; pg. 52 – 54.
5. Korolkovas, A.; França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
6. Page, C.P.; Curtis, M.J.; Sutter, M.C.; Walker, M.J.A.; Hoffman, B.B.; *Farmacologia Integrada*; 1ª edição; Editora Manole, 1999.
7. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*. 5ª edição (3ª revisão); Ed. Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.

Artigo Técnico Psiquiatria é parte integrante do SAP®, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.