



CIM

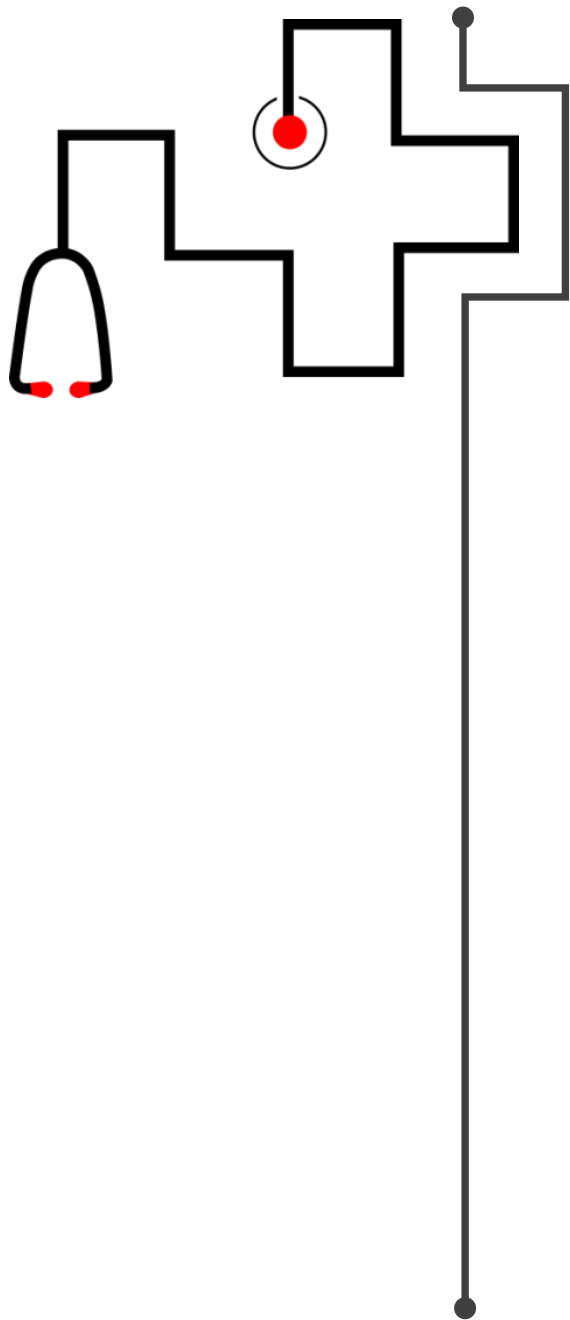
À TARDE NA SOCIEDADE FARMACÊUTICA

13 abril 2021

ANTIPSIKÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO OU ATÍPICOS

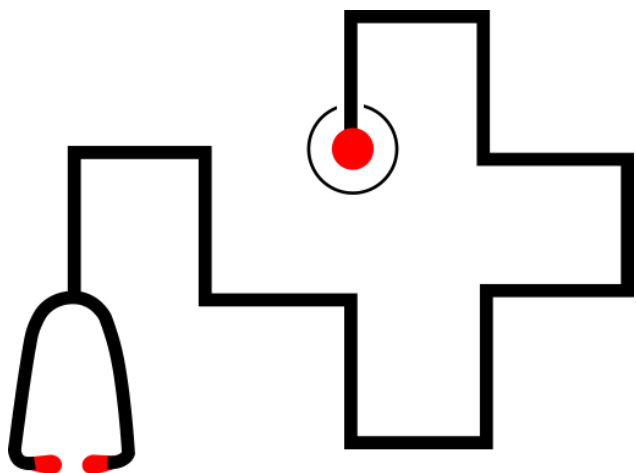
Sara Silva Alexandre

Serviços Farmacêuticos do CH Psiquiátrico de Lisboa



AGENDA da tarde

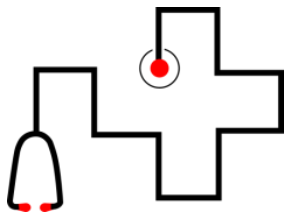
- 01 PSICOSE
- 02 ANTIPSICÓTICOS
- 03 ANTIPSICÓTICOS de 2ª GERAÇÃO ou ATÍPICOS
- 04 EFEITOS SECUNDÁRIOS
- 05 INTERAÇÕES
- 06 OUTROS ASPETOS de INTERESSE



PSICOSE

Os pensamentos e percepções são perturbados e o indivíduo pode ter dificuldade em entender o que é real e o que não é.

PSICOSE



SINTOMAS POSITIVOS, **exuberantes, atraem a atenção**

Delírios alterações do pensamentos – ideias ou crenças não reais.
Alucinações alterações da percepção – ver, ouvir, sentir o que não está lá.

SINTOMAS NEGATIVOS, **discretos mas prejudicam a vida quotidiana e as relações.**

Embotamento afetivo – fraca habilidade de expressar emoções

Alogia - marcante pobreza de fala ou vazia de conteúdo

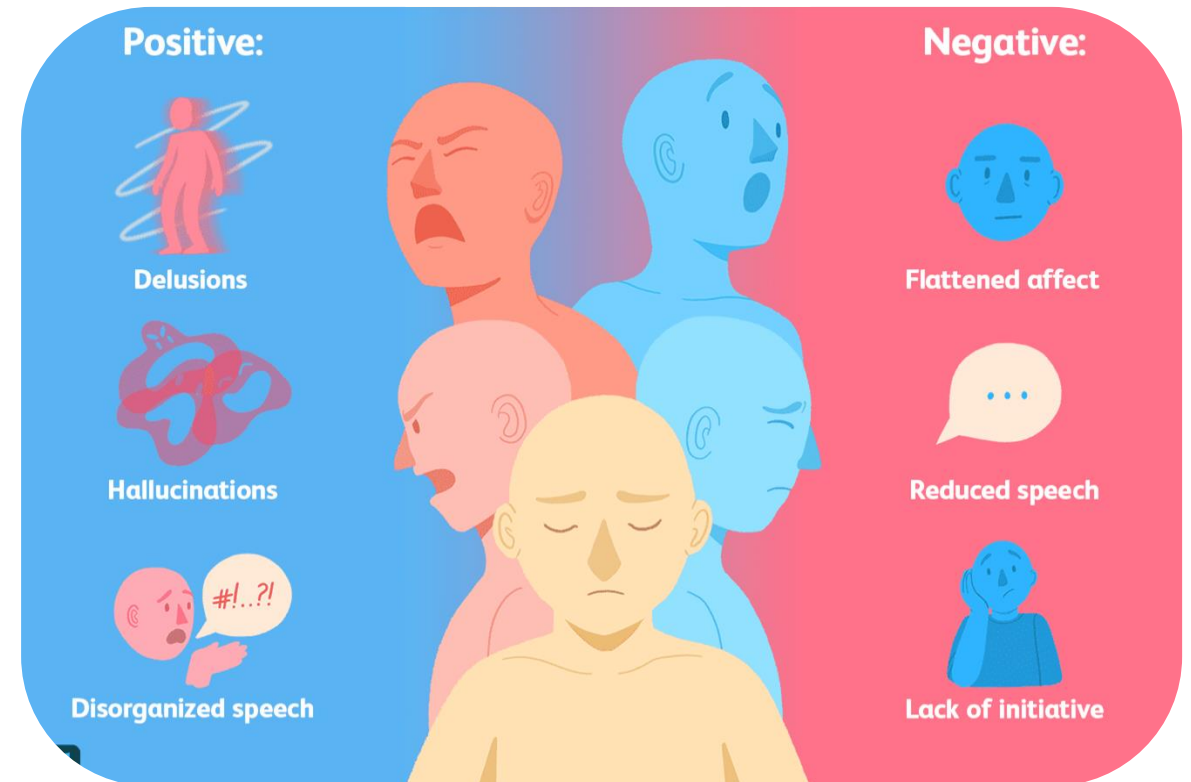
Anedonia -inabilidade de experimentar prazer;

Perda de interesse pela interação social.

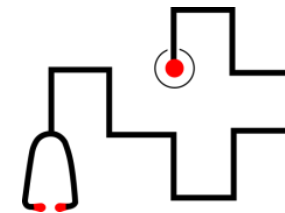
Avolição - incapacidade de iniciar/persistir na busca de objetivos

Isolamento

SINTOMAS COGNITIVOS, **diminuição da capacidade de atenção, memória, raciocínio lógico.**



PSICOSE



MANIFESTA-SE EM VÁRIAS DOENÇAS E CONDIÇÕES:

ESQUIZOFRENIA - Perturbação do neurodesenvolvimento

D. BIPOLAR – Decorrem do estado de humor

DEPRESSÃO GRAVE

DEMENCIA

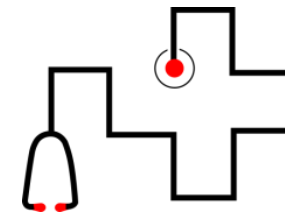
PSICOSES ORGÂNICAS

...

PSICOSES INDUZIDAS POR DROGAS



PSICOSE



A psicose parece manifestar-se como consequência de uma **transmissão anormal de dopamina** no **SISTEMA DE RECOMPENSA DO CÉREBRO**

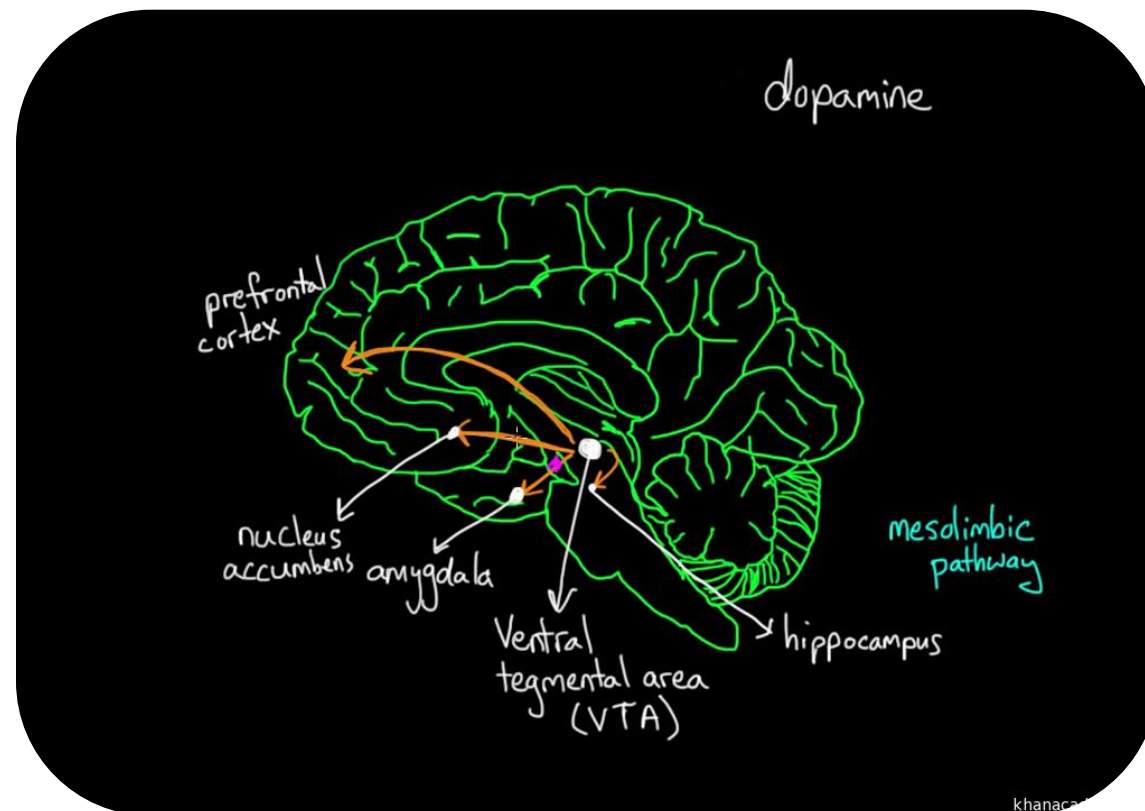
Vários grupos de neurónios do mesoencéfalo com projeções/vias distintas que alcançam regiões

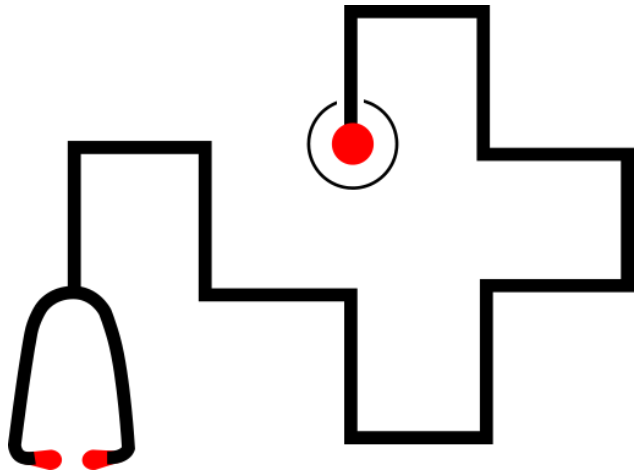
- striatum (via nigrostriatal),
- região límbica (via mesolímbica),
- córtex pré-frontal (via mesocortical).

Processos mentais

- Previsão de recompensas
- Reconhecimento e resposta a estímulos,

Sensação aberrante do estímulo e atribuição inadequada da reação.

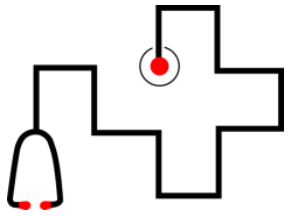




ANTIPSIKÓTICOS

Não curam as doenças de base, mas ao aliviar os sintomas, melhoram a qualidade de vida dos doentes.

ANTIPSIKÓTICOS

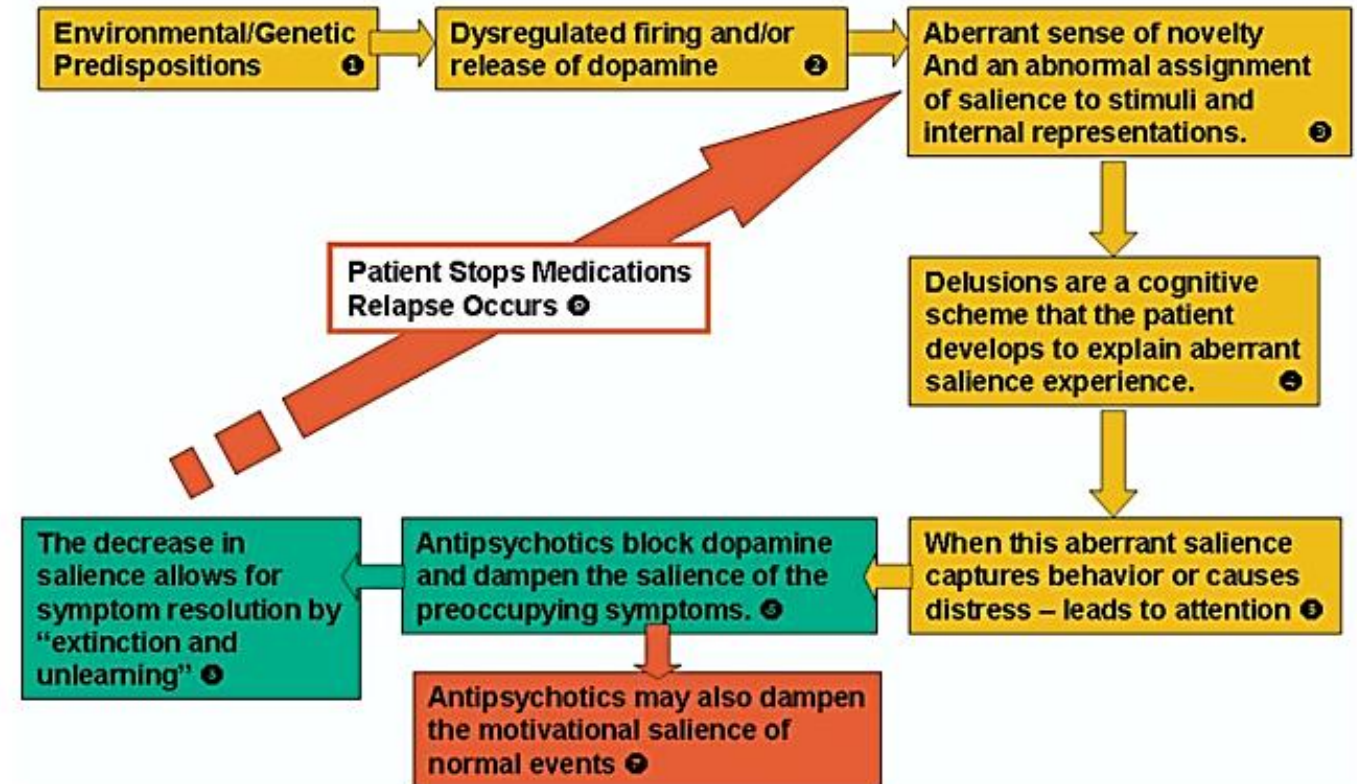


Não curam as doenças de base

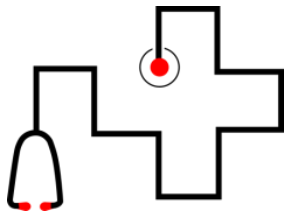
INTERROMPEM A EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Tratam e previnem os sintomas psicóticos por bloqueio dos receptores D2 e D3 da dopamina (não D1 ou D4)

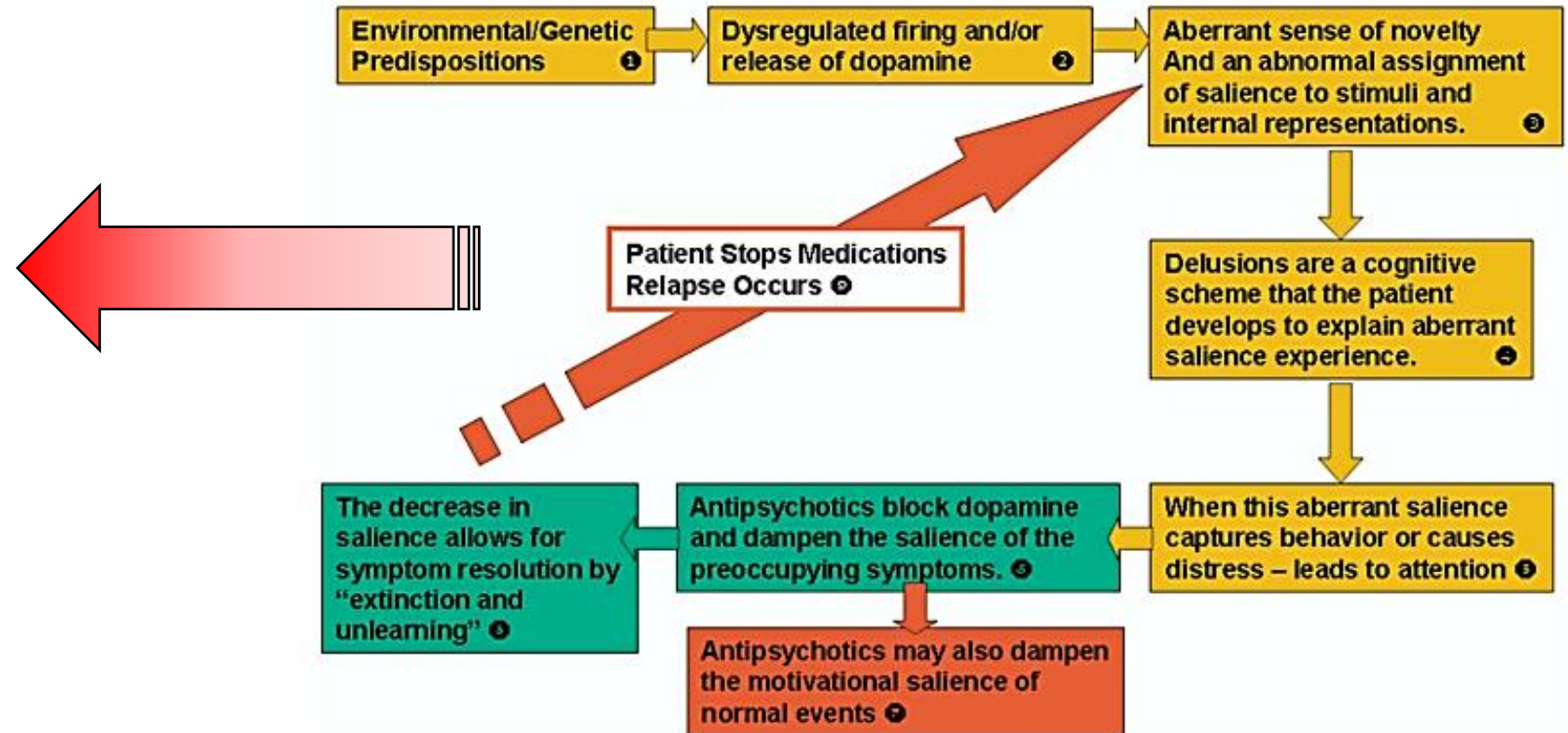
diminuindo a transmissão de dopamina na zona mesolímbica do cérebro.



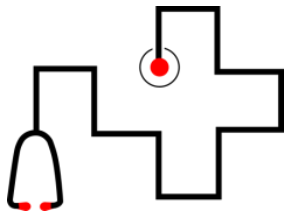
ANTIPSIKÓTICOS



Interrupção da medicação
RISCO de RECAÍDA



Um pouco de História...



1951

O primeiro antipsicótico, a **clorpromazina**, uma fenotiazina, foi descoberta por acaso.

1958

O **haloperidol**, uma butirofenona, foi introduzido na prática clínica em 1958 e continua a ser muito prescrito.

1990

O primeiro antipsicótico atípico, a **clozapina**, revela melhorias significativas na eficácia significativa mas veio a revelar efeitos secundários que limitam o seu uso.

FENOTIAZINAS

Caracterizadas quimicamente pela presença de uma fenotiazina tricíclica (clorpromazina, fulfenazina, levopromazina, tioridazina) ou de um anel de tioxanteno (flupentixol).

Eficazes no alívio dos sintomas positivos da esquizofrenia; pouco eficazes nos sintomas negativos e cognitivos e com vários efeitos colaterais adversos significativos.

BUTIROFENONAS

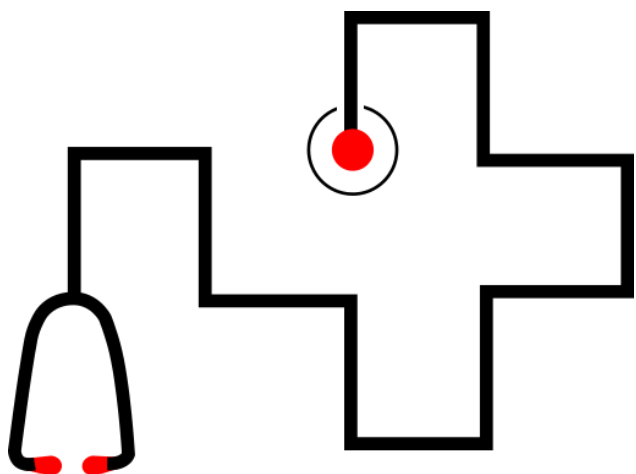
Caracterizadas quimicamente pela presença do radical 1-fenil-1-butano (haloperidol, pimozida).

São mais eficazes contra os sintomas positivos da esquizofrenia e têm menos efeitos colaterais, mas também são pouco eficazes no tratamento dos sintomas negativos e cognitivos.

ATÍPICOS

Grupo heterogêneo de moléculas.

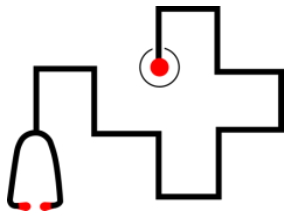
São considerados eficazes contra os sintomas positivos, os sintomas negativos e cognitivos, em diferentes graus, e têm menos efeitos colaterais motores extrapiramidais.



ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS

Grupo heterogéneo de moléculas que revolucionaram a farmacoterapia das psicoses.

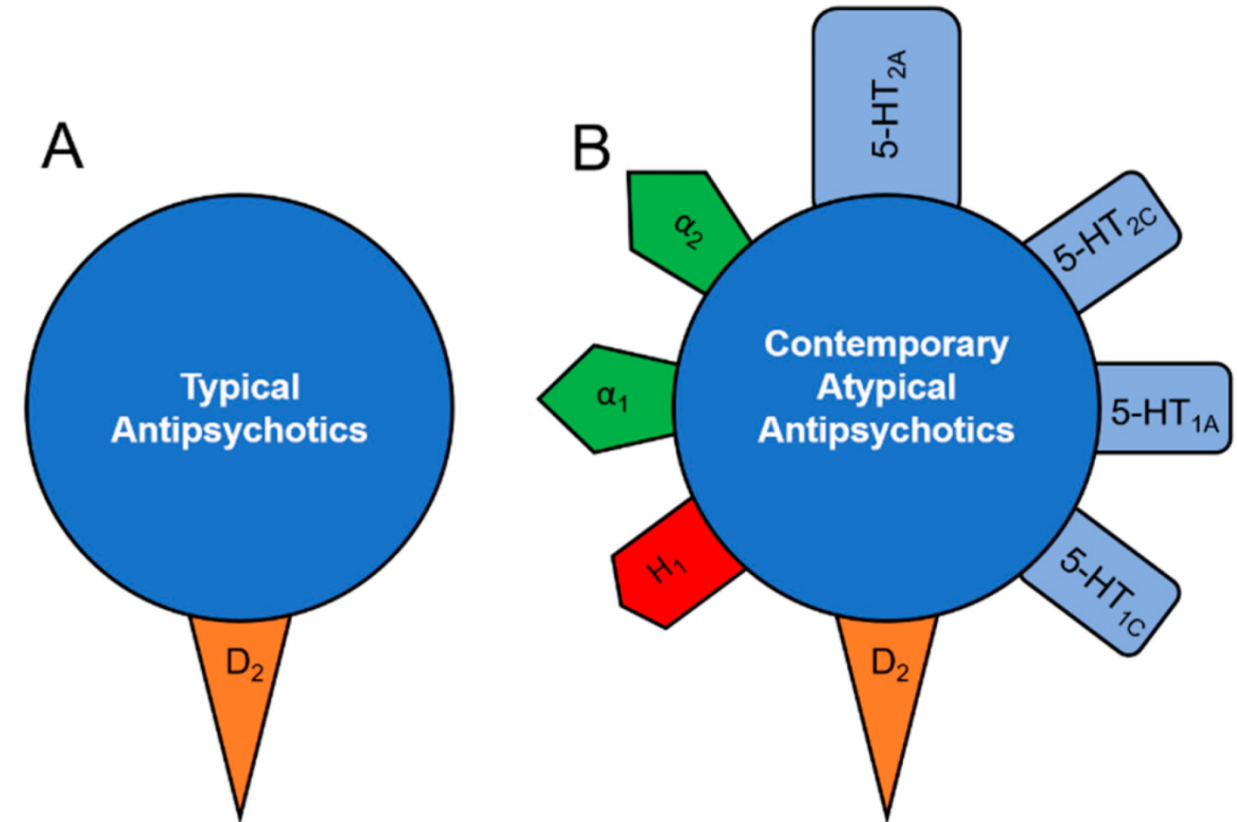
Um pouco de farmacologia...



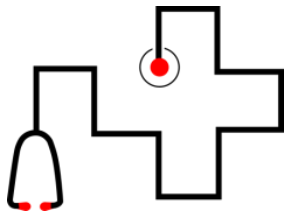
(A) Atuam **quase exclusivamente como FORTES bloqueadores dos receptores da dopamina-2 (D2)**.
Alguns efeitos noutros receptores resulta em efeitos secundários.

(B) **padrão muito complexo** de ligação aos recetores neuronais, não existem dois com a mesma combinação.

- Antagonistas no sistema dopaminérgico (atividade antipsicótica)
- **mas, mantendo alguma atividade** na via dopaminérgica (alívio dos efeitos secundários)
- Atividade nos sistemas da norepinefrina e/ou histamina, entre outros.

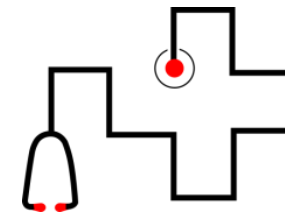


ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS



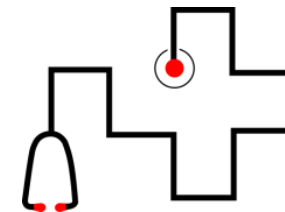
	Bloqueio 5-HT2A	Multi receptores	Agonismo parcial D2 e 5HT1A	Antagonismo D2/D3	Antagonismo pouco potente D2 (<i>fast-off</i>)
Para além do antagonismo D2	Aripiprazol Cariprazina Clozapina Olanzapina Paliperidona Risperidona Quetiapina Ziprasidona Zotepina	Clozapina Olanzapina Quetiapina Risperidona	Aripiprazol Cariprazina	Amissulprida	Amissulprida Clozapina Olanzapina Quetiapina Ziprasidona
	O bloqueio 5-HT2A desencadeia uma rede de ações sobre a via dopaminérgica que começa por inibir a libertação de dopamina, mas também estimula indiretamente a libertação de dopamina em várias áreas do cérebro	Revelam também afinidade para múltiplos receptores de outros sistemas – colinérgico, histaminérgico, alfa-adrenérgico, 5HT1A, 5HT2C, 5HT6, 5HT7 entre outros	Agonismo parcial sobretudo nos recetores D2 e 5-HT1A	Com maior seletividade para o recetor D3	Constantes de dissociação D2 altas (ligação fraca) que resultam em níveis relativamente baixos de ocupação do recetor D2

FARMACOCINÉTICA

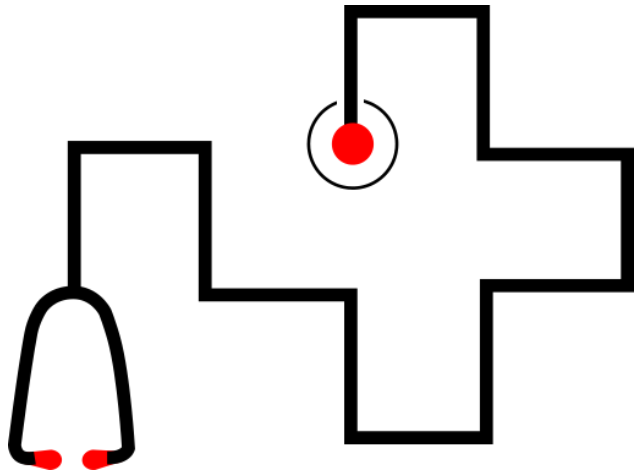


	Biodisponibilidade Oral	Ligação às PP	Eliminação	Outras informações
Amissulprida	Absorção rápida (dois picos) Biodisponibilidade 50%	25-30%	Excreção sobretudo renal Frac metabolização hepática	Idade e género influenciam a concentração sérica Parece atingir concentração mais alta nas mulheres e idosos
Aripiprazol	Boa biodisponibilidade Refeição rica em gordura atrasa o $t_{máx}$	>99%	Metabolização hepática CYP3A4 e CYP2D6 com metabolito ativo	FF injetável libertação imediata - agitação FF injetável de longa ação - manutenção
Cariprazina	Absorção rápida Sem influência dos alimentos	91-97%	Metabolização hepática CYP3A4 e CYP2D6 com metabolitos ativos	O mais recente
Clozapina	Absorção rápida e quase completa	97%	Metabolização hepática (vários mecanismos) Grande variabilidade na eliminação	O mais eficaz Agranulocitose
Olanzapina	Boa absorção Sem influência dos alimentos	93%	Metabolização hepática CYP1A2 e CYP2D6 Efeito 1ª passagem 40%	Perfil farmacocinético linear FF orais orodispersíveis
Paliperidona	Biodisponibilidade baixa 28%	74%	Excreção sobretudo renal e, numa pequena parte, metabolização por várias vias no fígado e no rim	FF orais de libertação controlada FF injetável de longa ação - manutenção
Quetiapina	Absorção rápida e quase completa	83%	Metabolização hepática sobretudo via sulfoxidação e oxidação com metabolitos ativos	Perfil farmacocinético linear
Risperidona	Boa absorção biodisponibilidade 70%	88%	Metabolização hepática massiva CYP2D6 com metabolito ativo equipotente (paliperidona)	FF orais orodispersíveis FF injetável de longa ação - manutenção
Ziprasidona	Biodisponibilidade sem alimentos 60% Biodisponibilidade com alimentos 100%	99%	Metabolização hepática massiva por várias vias, sobretudo por oxidação	
Zotepina	Absorção rápida e quase completa	97%	Metabolização hepática CYP1A2 e CYP3A4 Efeito 1ª passagem	

FARMACOCINÉTICA



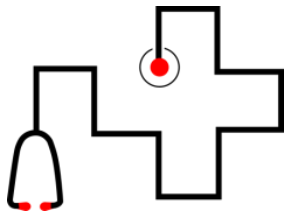
	Biodisponibilidade Oral	Ligação às PP	Eliminação	Outras informações
Amissulprida	Absorção rápida (dois picos) Biodisponibilidade 50%	25-30%	Excreção sobretudo renal Frac metabolização hepática	Idade e género influenciam a concentração sérica Parece atingir concentração mais alta nas mulheres e idosos
Aripiprazol	Boa biodisponibilidade Refeição rica em gordura atrasa o $t_{máx}$	>99%	Metabolização hepática CYP3A4 e CYP2D6 com metabolito ativo	FF injetável libertação imediata - agitação FF injetável de longa ação - manutenção
Cariprazina	Absorção rápida Sem influência dos alimentos	91-97%	Metabolização hepática CYP3A4 e CYP2D6 com metabolitos ativos	O mais recente
Clozapina	Absorção rápida e quase completa	97%	Metabolização hepática (vários mecanismos) Grande variabilidade na eliminação	O mais eficaz Agranulocitose
Olanzapina	Boa absorção Sem influência dos alimentos	93%	Metabolização hepática CYP1A2 e CYP2D6 Efeito 1ª passagem 40%	Perfil farmacocinético linear FF orais orodispersíveis
Paliperidona	Biodisponibilidade baixa 28%	74%	Excreção sobretudo renal e, numa pequena parte, metabolização por várias vias no fígado e no rim	FF orais de libertação controlada FF injetável de longa ação - manutenção
Quetiapina	Absorção rápida e quase completa	83%	Metabolização hepática sobretudo via sulfoxidação e oxidação com metabolitos ativos	Perfil farmacocinético linear
Risperidona	Boa absorção biodisponibilidade 70%	88%	Metabolização hepática massiva CYP2D6 com metabolito ativo equipotente (paliperidona)	FF orais orodispersíveis FF injetável de longa ação - manutenção
Ziprasidona	Biodisponibilidade sem alimentos 60% Biodisponibilidade com alimentos 100%	99%	Metabolização hepática massiva por várias vias, sobretudo por oxidação	
Zotepina	Absorção rápida e quase completa	97%	Metabolização hepática CYP1A2 e CYP3A4 Efeito 1ª passagem	



EFEITOS SECUNDÁRIOS

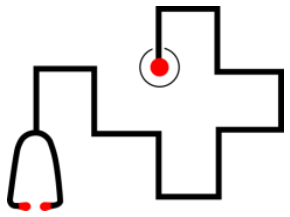
Os ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS distinguem-se entre si não tanto pela eficácia mas, sobretudo, pelos efeitos secundários, que são frequentes, significativos e dificultam a adesão à terapêutica e o controlo da doença.

SÍNDROMA METABÓLICO



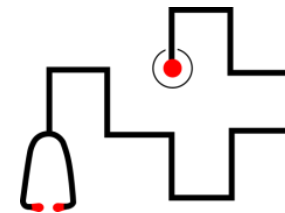
	AAt MAIOR RISCO	AAt MENOR RISCO
Aumento de peso	clozapina olanzapina zotepina	aripiprazol ziprasidona
Hiperglicémia/Diabetes Mellitus	clozapina olanzapina quetiapina risperidona zotepina	amissulprida aripiprazol ziprasidona
Alteração metabolismo lípidos	clozapina olanzapina	aripiprazol cariprazina ziprasidona

PROLACTINA



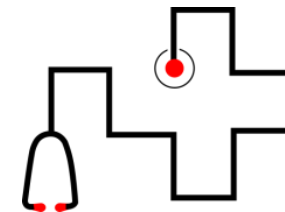
	AAt MAIOR RISCO	AAt MENOR RISCO
<p>O aumento nos níveis de prolactina em ambos os sexos, pode causar ginecomastia, galactorreia, distúrbios menstruais e disfunção sexual.</p> <p>Cronicamente pode provocar diminuição da densidade mineral óssea.</p>	<p>amissulprida paliperidona risperidona</p>	<p>aripirazol (pode até reduzir os níveis de prolactina)</p> <p>clozapina zotepina</p>

CARDIOVASCULARES



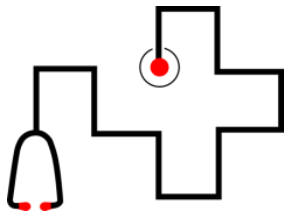
	AAt MAIOR RISCO	AAt MENOR RISCO
Hipotensão ortostática	clozapina quetiapina risperidona	
Prolongamento do intervalo QT: Recomenda-se eletrocardiograma de linha de base e monitorização periódica.	amissulprida ziprasidona	aripiprazol cariprazina

ANTICOLINÉRGICOS



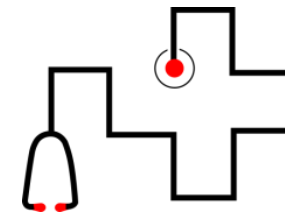
	AAt MAIOR RISCO	AAt MENOR RISCO
Bloqueio dos receptores muscarínicos , ao nível: - periférico (boca e olhos secos, prisão de ventre, taquicardia, visão turva por midríase, retenção urinária, íleo paralítico, etc.) ou - central (défice cognitivo, problemas de memória).	clozapina olanzapina quetiapina zotepina	

EXTRAPIRAMIDAIS



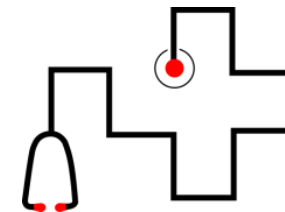
	AAt MAIOR RISCO	AAt MENOR RISCO
Acatisia É a incapacidade de ficar parado, com os músculos motores relaxados e um sentimento interior de inquietação que impele a um constante movimento.	cariprazina	clozapina olanzapina quetiapina
Pseudoparkinsonismo Acinesia, bradicinesia, tremor, rigidez em roda dentada e alterações posturais.	cariprazina zotepina	quetiapina aripiprazol olanzapina clozapina
Discinesia Tardia Movimentos involuntários e rítmicos da língua, maxilar e face.	A prevalência de discinesia tardia com AAt é cerca de metade face aos AT.	clozapina

OUTRAS

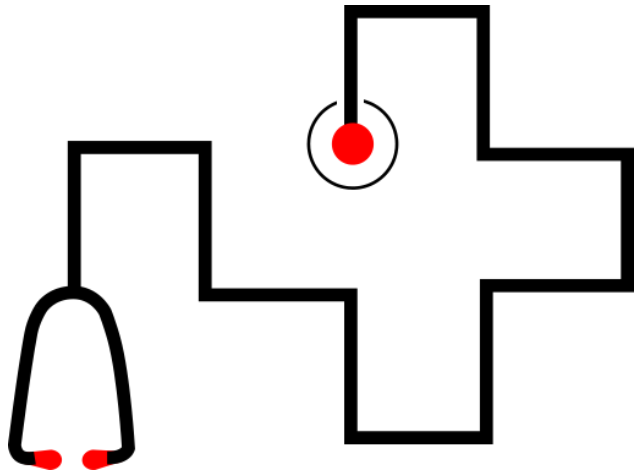


		AAt MAIOR RISCO	AAt MENOR RISCO
Sedação	Sedação Administrar a maior parte da dose diária na hora de dormir e reduzir o uso concomitante de hipnóticos.	clozapina quetiapina zotepina	aripirazol cariprazina
Síndrome Maligna dos Neuróticos	Estado mental alterado, rigidez muscular, hipertermia e hiperatividade autonômica, taquicardia, pressão sanguínea lábil, suores e incontinência urinária. Rara mas pode ser fatal.	Embora com uma frequência mais baixa do que com os AT, também foi descrito com AAt.	
Efeitos Hematológicos	Risco baixo, mas grave, de neutropenia e agranulocitose que pode ser fatal.	clozapina	

OUTRAS



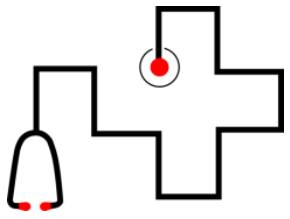
	AAt MAIOR RISCO	AAt MENOR RISCO
Podem causar fotossensibilidade , pelo que deve evitar-se a exposição solar desprotegida.	Embora com uma frequência mais baixa do que com os AT, também foi descrito com AAt.	
No caso de temperaturas extremas, pode surgir hiperpirexia ou hipotermia , por incapacidade de adaptação, principalmente em idosos.		
Sialorreia , principalmente à noite.	clozapina	



INTERAÇÕES

A polimedicação é frequente, pelo que as interações por mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos são bastante prováveis.

INTERAÇÕES



FARMACODINÂMICAS

Quando outras substâncias atuam nos mesmos recetores,

Efeitos **aditivos** ou **competitivos**, sem alteração na concentração plasmática medida do medicamento.

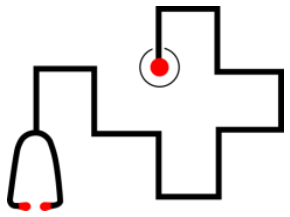
Por exemplo, a associação de **metoclopramida** (antagonista da dopamina) pode desencadear efeitos extrapiramidais.



A maioria das interações medicamentosas clinicamente significativas com antipsicóticos atípicos são **FARMACOCINÉTICAS**

Sistema do citocromo P450 (CYP), CYP1A2, CYP3A4 e CYP2D6.

INTERAÇÕES



↑ velocidade
eliminação

- Anticonvulsivos/
Estabilizadores humor
- SSRI
- rifampicina, rifabutina
- Inibidores
transcriptase reversa
não-nucleósidos
- Hidrocarbonetos do
fumo do tabaco
- Erva de São João

INDUTORES



↓ velocidade
eliminação

- Inibidores da
protease
- Macrólidos
- Cloranfenicol
- Eritromicina
- Antifúngicos
imidazólicos
- Quinolonas
- Valeriana
- Toranja

INIBIDORES



Ziprasidona

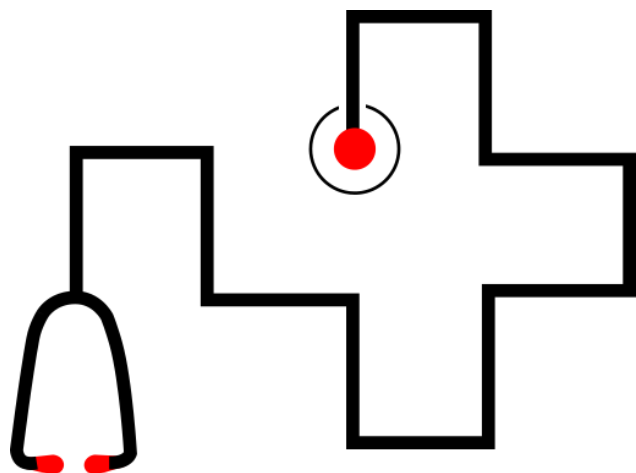
Com alimentos para
promover a absorção,
caso contrário, a sua
biodisponibilidade é
reduzida.

ABSORÇÃO



**Hipotensores,
Prol. intervalo QT,
Mielosuppressores,
Sedativos,
Anticolinérgicos**

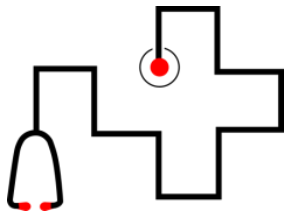
↑ EFEITOS ADVERSOS



OUTROS ASPETOS DE INTERESSE

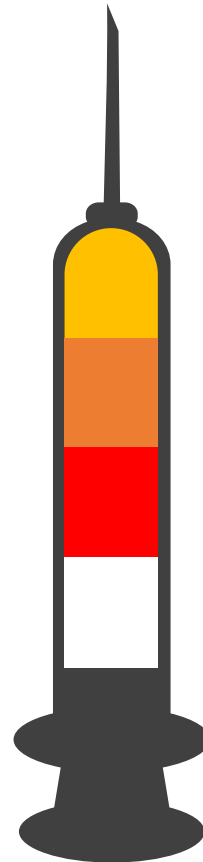
INJETÁVEIS DE LONGA AÇÃO

Injeção intramuscular profunda



DESVANTAGENS:

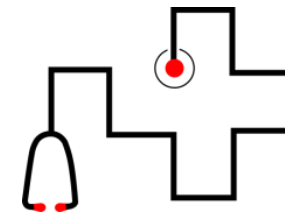
- Titulação lenta de dose - mais tempo para atingir o *steady-state*; alguns ILA requerem administração conjunta do princípio ativo por via oral, durante as primeiras semanas,
- Menor flexibilidade no ajuste de dose;
- Tolerabilidade ao princípio ativo confirmada antes, por via oral;
- Dor, irritação ou lesão no local de injeção;
- Requer intervenção de um profissional de saúde.



VANTAGENS:

- Intervalos de administração longos facilitam a adesão;
- Menor probabilidade de recaída e, a acontecer, mais fácil monitorização da adesão;
- Menor risco de sobredosagem intencional ou acidental;
- Menor variabilidade na biodisponibilidade e farmacocinética mais estável;

GRAVIDEZ e ALEITAMENTO



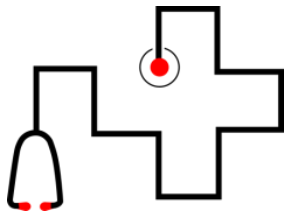
- Dados de teratogenicidade insuficientes
- **Atravessam a placenta** e parecem estar associados a complicações na mãe e no bebê
- No caso de uso materno de AP no terceiro trimestre, os recém-nascidos podem apresentar agitação, hipotonia, tremor, problemas respiratórios e de alimentação.
- Os AP são **excretados no leite** materno. Por exemplo, a clozapina atinge concentrações altas no leite materno e pode causar agranulocitose e sonolência no bebê.

A **gravidez** provoca alterações psicológicas e fisiológicas na puérpera, como expansão do volume vascular, aumento do ritmo cardíaco e diminuição da concentração de albumina.

A descontinuação de um AP previamente prescrito é de evitar, por risco de recaída.

- Em geral, recomenda-se evitar tratamentos combinados e usar doses mínimas e, se a doente já estiver bem controlada, não modificar o tratamento para evitar recaída.
- Não existem estudos conclusivos, mas *case reports* parecem indicar alguma segurança com olanzapina, risperidona e quetiapina.

SWITCHING



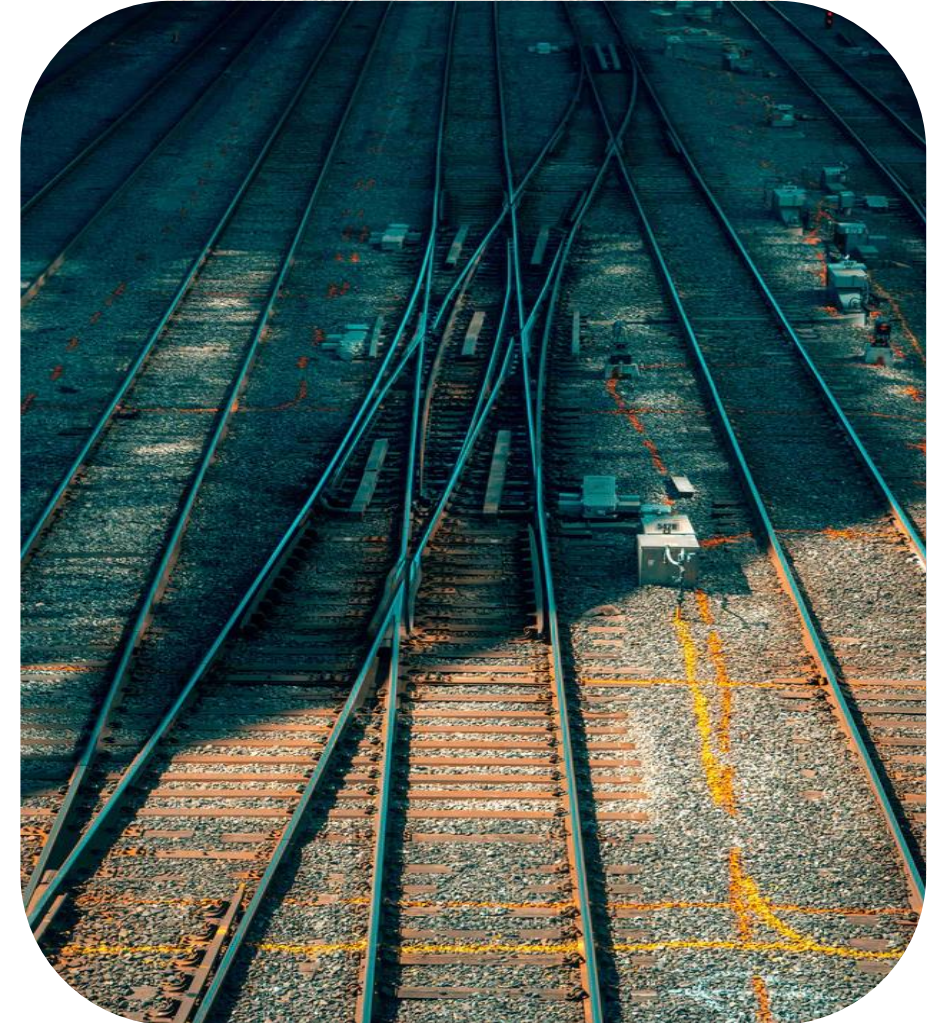
A necessidade de alteração terapêutica em saúde mental é comum, seja por **falta de eficácia ou de tolerabilidade**.

SWITCHING é um processo potencialmente problemático, em que se devem considerar os perfis farmacodinâmico e farmacocinético.

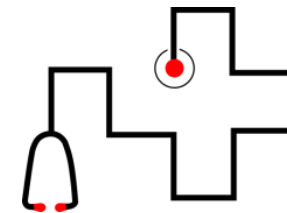
É de evitar a suspensão abrupta, que pode por si só, gerar:

- **sintomas psicóticos** que podem ser confundidos com uma recaída ou má resposta ao AP que se quer introduzir.
- **sintomas de abstinência**, anticolinérgicos, agitação, ativação, insónia

O primeiro AP é retirado gradualmente ao longo de semanas ou até meses, enquanto a dose do segundo é aumentada aos poucos, de acordo com a resposta clínica.



O FUTURO



ATIVIDADE SEROTONINÉRGICA
Antipsicóticos também com atividade
nos sintomas depressivos??

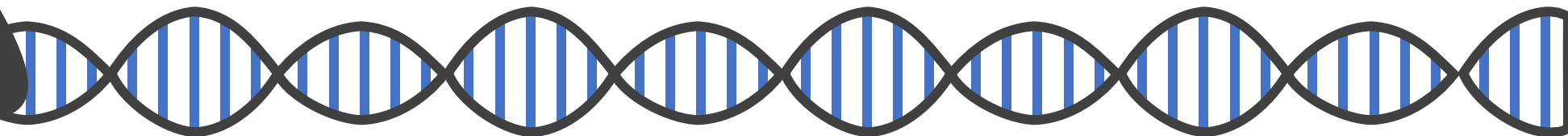


A **FARMACOGENÓMICA** psiquiátrica

Estudo das variações genéticas individuais que influenciam a resposta ao tratamento com psicofármacos.

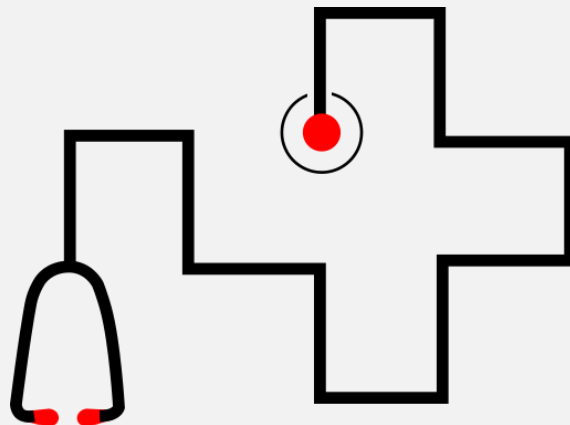
Os genes mais testados são os das enzimas metabólicas do citocromo P450 para melhorar o entendimento e previsão da **farmacocinética** dos fármacos - características de metabolização normal, rápida ou lenta, antes de um medicamento específico ser prescrito.

Os genes da função neuronal, dos transportadores e canais iônicos são estudados para melhorar o entendimento e a previsão das propriedades **farmacodinâmicas** da resposta clínica individual.





CIM À TARDE NA
SOCIEDADE FARMACÊUTICA



OBRIGADA

saraalexandre@chpl.min-saude.pt