



ANTIPSIÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO OU ATÍPICOS

O cérebro é responsável por atribuir significado e dar contexto aos estímulos recebidos pelos órgãos dos sentidos. Quando esta função está comprometida, devido a uma condição física, como o abuso de drogas, ou a uma perturbação mental, como a esquizofrenia, a perturbação bipolar ou a depressão grave, pode haver perda de contacto com a realidade. A isso chama-se **psicose**.^{1,2} Os **antipsicóticos** (AP) são usados no tratamento e prevenção de sintomas psicóticos¹⁻³ e podem ser combinados com outros medicamentos no tratamento do delírio, demência, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, perturbações do comportamento alimentar, perturbação obsessiva-compulsiva, entre outras. Os AP não curam as doenças de base, mas aliviam os sintomas e melhoram a qualidade de vida dos doentes.¹

UM POUCO DE FARMACOLOGIA

Não se conhece a fundo o mecanismo de ação

dos AP, mas sabe-se que todos se ligam de alguma forma aos recetores D2 da dopamina na via mesolímbica do córtex cerebral.^{4,5} Os AP dividem-se em dois grupos:

1. AP de **primeira geração, convencionais** ou **típicos** (AT) foram os primeiros a ser usados. São sobretudo antagonistas do recetor D2 da dopamina no cérebro, com potência dependente da afinidade pelo recetor. Em menor grau, bloqueiam os recetores muscarínicos M1, histamínico H1 e adrenérgicos alfa1. São eficazes apenas nos sintomas positivos.^{5,6}
2. AP de **segunda geração** ou **atípicos** (AAt) são um grupo heterogéneo, chamados assim pelas propriedades clínicas diferentes do primeiro grupo.³ Além da eficácia nos sintomas positivos (alucinação e delírio), também atuam nos negativos (embotamento afetivo, alergia, anedonia, falta de motivação, isolamento) e cogni-

tivos,^{7,8} em diferentes graus.^{6,9} Também têm melhor perfil de efeitos adversos neurológicos.^{4,5,9}

As diferenças devem-se sobretudo ao antagonismo nos recetores da serotonina 5-HT_{2A}, além dos D2.⁸ Além disso, afinidades diversas por outros recetores específicos, justificam as diferenças entre AAt.^{4,5}

ANTIPSIÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO OU ATÍPICOS

Os AAt, como classe, revelam um padrão muito complexo de ligação aos recetores neuronais,⁹ não existindo dois com a mesma combinação de propriedades adicionais.⁵ Têm em comum a capacidade de bloquear os recetores D2 – essencial para a atividade antipsicótica,⁴ mantendo alguma atividade na via dopaminérgica – o que parece aliviar o perfil de efeitos secundários.⁵

MECANISMOS FARMACODINÂMICOS MAIS SIGNIFICATIVOS NOS AAT

Bloqueio 5-HT _{2A}	Multirrecetores	Agonismo parcial D2 e 5-HT _{1A}	Antagonismo D2/D3	Antagonismo pouco potente D2 (<i>fast-off</i>)
Aripiprazol ^{4,10} Cariprazina ¹⁰ Clozapina ^{4,8,10,11} Olanzapina ^{4,10} Paliperidona ^{4,10} Risperidona ^{4,10} Quetiapina ^{4,10} Ziprasidona ^{4,10} Zotepina ¹⁰	Clozapina ^{4,6,11} Olanzapina ^{4,6,10} Quetiapina ^{4,6,10} Risperidona ¹⁰	Aripiprazol ^{4,8,10} Cariprazina ^{4,7,10}	Amissulprida ^{4,6,8,10}	Amissulprida ⁴ Clozapina ^{4,8} Olanzapina ⁴ Quetiapina ^{4,8} Ziprasidona ^{4,10}
O bloqueio 5-HT _{2A} 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. ^{4,5,8}	Revelam também afinidade para múltiplos recetores de outros sistemas – colinérgico, histaminérgico, alfa-adrenérgico, 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ entre outros. ^{4,8,9}	Agonismo parcial sobretudo nos recetores D2 e 5-HT _{1A} ^{4,8}	Com maior seletividade para o recetor D3. ^{4,8}	Constantes de dissociação D2 altas (ligação fraca) que resultam em níveis relativamente baixos de ocupação do recetor D2. ⁴

Esta diversidade não produz grandes diferenças clínicas em termos de eficácia, mas é responsável por diferentes efeitos adversos e possibilita a combinação dos mecanismos de ação, em esquemas terapêuticos com mais do que um AAt.¹²

Estão comercializados em Portugal vários AAt,

sobretudo em formas farmacêuticas orais. Embora poucas, existem também apresentações parentéricas de libertação imediata e de libertação prolongada.

A **Amissulprida** tem biodisponibilidade aproximada a 50%. A ligação às proteínas

plasmáticas é baixa,¹⁰ a metabolização hepática é mínima e a excreção é sobretudo renal, pelo que é pouco suscetível a interações no citocromo P450.⁴

A idade e o género influenciam a concentração sérica, que é mais alta nos idosos e nas mulheres.⁴

O **Aripiprazol** tem boa biodisponibilidade oral^{4,10} e pode ser administrado com ou sem alimentos, mas uma refeição rica em gordura pode atrasar a absorção. O metabolismo é sobretudo hepático, no citocromo P450 (CYP3A4 e CYP2D6) com um metabolito ativo e tem grande ligação às proteínas plasmáticas.¹⁰

Existe uma apresentação injetável de curta ação indicada na agitação e uma apresentação injetável de longa ação, de cristais pouco solúveis que se dissociam e solubilizam lentamente,³ para administração intramuscular mensal.^{3,4}

A **Cariprazina** é o AAt mais recente no mercado português. É absorvida rapidamente, sem influência dos alimentos,⁴ com elevada ligação às proteínas plasmáticas¹⁰ e metabolização sobretudo no CYP3A4 e CYP2D6, com metabolitos ativos.^{4,10}

A **Clozapina** foi o primeiro AAt e ainda é considerado clinicamente muito relevante, pois é o único eficaz no tratamento da esquizofrenia refratária. Também é de valor na prevenção da ideação suicida^{4,11,13} e em alguns défices cognitivos associados à esquizofrenia.⁴ Induz poucos efeitos extrapiramidais e alterações da prolactina, no entanto, induz efeitos adversos metabólicos¹¹ e pode desencadear agranulocitose rara, mas potencialmente fatal, o que restringe muito a sua utilização.⁴ Devem ser realizadas contagens leucocitárias periódicas durante todo o tratamento.⁶

Tem uma absorção rápida e quase completa, alta ligação às proteínas plasmáticas e metabolismo hepático.¹⁰ Tem grande variabilidade interindividual na eliminação.⁴

A **Olanzapina** é bem absorvida oralmente, mas 40% é inativada no efeito de primeira passagem hepática. Tem grande ligação às proteínas plasmáticas^{4,10} e perfil farmacocinético linear.⁴

A **Paliperidona** é o principal metabolito ativo da risperidona.^{4,10} A biodisponibilidade oral absoluta da paliperidona é baixa¹⁰ e é minimamente metabolizada no fígado,⁴ sendo eliminada sobretudo no rim,¹⁰ o que lhe confere uma baixa probabilidade de interações ao nível do citocromo P450 e segurança na insuficiência hepática. As apresentações orais são de libertação prolongada, permitindo menos administrações diárias e cinética mais estável. Existem formulações injetáveis de longa ação, sob a forma de nanocristais pouco solúveis que sofrem hidrólise e libertam o princípio ativo lentamente,³ para administração intramuscular mensal ou trimestral.^{3,14}

A **Quetiapina** é bem e rapidamente absorvida após a administração de uma dose oral, a biodisponibilidade é alta¹⁰ e a cinética é linear.⁴ A eliminação é sobretudo hepática¹⁰ produzindo alguns metabolitos ativos.^{4,10}

Está disponível na forma oral de libertação imediata e de libertação prolongada, que facilita a administração diária e aplanar picos e vales de concentração ao longo do dia.⁴

A **Risperidona** tem boa absorção e biodisponibilidade.¹⁰ É extensivamente metabolizada no citocromo P450 - CYP2D6 e CYP3A4 - em 9-hidroxi-risperidona, ou seja, paliperidona, metabolito ativo equipotente.^{4,10} Tem um início de ação rápido.⁴

Fatores genéticos influenciam a variabilidade interindividual dos parâmetros farmacocinéticos com repercussão clínica, designadamente ao nível do CYP2D6.⁴

Existem formulações injetáveis de longa ação, em que o princípio ativo encapsulado em microesferas é libertado por difusão e erosão,³ para administração intramuscular quinzenal. É termolábil pelo que o armazenamento exige frio.^{3,14}

A **Ziprasidona** tem uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 60%, mas administrada com alimentos esta aumenta significativamente.^{4,10,13} Tem grande ligação às proteínas plasmáticas e é extensivamente metabolizada no fígado, com menos de 5% do fármaco excretado inalterado na urina ou nas fezes.^{4,10}

A **Zotepina** parece ser absorvida rápida e quase completamente no trato gastrointestinal.¹⁰ Tem grande ligação às proteínas plasmáticas e sofre efeito de primeira passagem, envolvendo o CYP1A2 e CYP3A4.¹⁰

EFEITOS SECUNDÁRIOS

Os AAt distinguem-se entre si não tanto pela eficácia, mas, sobretudo, pelo perfil de efeitos secundários, que são frequentes, significativos e dificultam a adesão à terapêutica e o controlo da doença.^{3,6,11,15}

Dado que são críticos para o sucesso do tratamento, os efeitos adversos devem ser monitorizados e atenuados sempre que possível. Este é um campo em que o farmacêutico clínico pode e deve intervir.

RETIRADA E TROCA DE ANTIPSICÓTICO (SWITCHING)

A necessidade de alteração terapêutica em saúde mental é comum, seja por falta de eficácia ou de tolerabilidade.¹⁷ Mas o *switching* é um processo potencialmente problemático, em que se devem considerar os perfis farmacodinâmico e farmacocinético. 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.^{13,17}

É de evitar a suspensão abrupta, que pode por si só, gerar sintomas psicóticos¹⁷ que podem ser confundidos com uma recaída ou má resposta ao AP que se quer introduzir. Também pode

induzir sintomas de abstinência¹³ (anticolinérgicos, agitação, ativação, insónia).¹⁷

INJETÁVEIS DE LONGA AÇÃO (ILA)

Os ILA são formulações que permitem administrações menos frequentes, importantes na prevenção da recaída^{3,19} para facilitar a adesão à terapêutica e melhorar a qualidade de vida.³ São administrados por injeção intramuscular profunda.^{3,14}

VANTAGENS: Intervalos de administração longos que facilitam a adesão; menor probabilidade de recaída e, a acontecer, descartar a falta de adesão como motivo; menor risco de sobredosagem intencional ou acidental; menor variabilidade na biodisponibilidade e farmacocinética mais estável;^{3,14} mais fácil monitorização da adesão.³

DESvantagens: Titulação lenta de dose - mais tempo para atingir o *steady-state*;^{3,14} tolerabilidade ao princípio ativo confirmada antes, por via oral, uma vez que o tempo de semivida destes medicamentos é longo e qualquer efeito adverso se mantém durante muito tempo, mesmo após suspensão;³ alguns ILA requerem administração conjunta do princípio ativo por via oral, durante as primeiras semanas, para garantir os níveis plasmáticos;³ menor flexibilidade no ajuste de dose; dor, irritação ou lesão no local de injeção; requer intervenção de um profissional de saúde.¹⁴

GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Os dados disponíveis de teratogenicidade dos AP são insuficientes, mas sabe-se que atravessam a placenta e que podem estar associados a complicações na mãe e no bebé.^{6,20} Mas a descontinuação de um AP previamente prescrito será de evitar, por risco de recaída. Por outro lado, a gravidez provoca alterações psicológicas e fisiológicas na puérpera, como expansão do volume vascular, aumento do rendimento cardíaco e diminuição da concentração de albumina, que só por si podem alterar o equilíbrio do tratamento e desestabilizar o controlo da doença.²⁰

Por estes motivos, o risco de utilização ou suspensão do AP deve ser cuidadosamente avaliado. 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.²⁰ No caso de uso materno de AP no terceiro trimestre, os recém-nascidos podem apresentar agitação, hipotonia, tremor, problemas respiratórios e de alimentação.⁶

Os AP são excretados no leite materno. Por exemplo, a clozapina atinge concentrações altas no leite materno e pode causar agranulocitose e sonolência.²⁰

Não existem estudos significativos nesta área, por motivos éticos, mas alguns relatos de caso parecem indicar alguma segurança com olanzapina, risperidona e quetiapina.²⁰

EFEITOS SECUNDÁRIOS CLINICAMENTE SIGNIFICATIVOS DOS AAT

		AAt MAIOR RISCO	AAt MENOR RISCO
Síndrome Metabólica ¹²	Aumento de peso	clozapina ^{6,11,15,17,18} olanzapina ^{6,15,17,18} zotepina ¹⁶	aripiprazol ^{15,17} ziprasidona ^{15,16,17,18}
	Hiperglicemia/Diabetes Mellitus	clozapina ^{6,11,15,17} olanzapina ^{6,17} quetiapina ⁶ risperidona ⁶ zotepina ¹⁸	amissulprida ¹⁸ aripiprazol ^{17,18} ziprasidona ⁴
	Alteração metabolismo lípidos	clozapina ^{11,18} olanzapina ^{15,18}	aripiprazol ^{15,18} cariprazina ¹⁸ ziprasidona ¹⁵
Outros Efeitos Endócrinos	O aumento nos níveis de prolactina em ambos os sexos, pode causar ginecomastia, galactorreia, distúrbios menstruais e disfunção sexual. ^{6,15} Cronicamente pode provocar diminuição da densidade mineral óssea. ⁶	amissulprida ^{6,16} paliperidona ^{4,16,17} risperidona ^{4,6,15,17}	aripiprazol ^{6,16,17} (pode até reduzir os níveis de prolactina) clozapina ¹⁶ zotepina ¹⁶
Efeitos Cardiovasculares	Hipotensão ortostática	clozapina ^{6,17} quetiapina ⁶ risperidona ¹⁷	
	Prolongamento do intervalo QT: Recomenda-se eletrocardiograma de linha de base e monitorização periódica. ⁶	amissulprida ¹⁶ ziprasidona ^{16,17}	aripiprazol ¹⁶ cariprazina ¹⁶
Efeitos Anticolinérgicos	Bloqueio dos recetores 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). ²	clozapina ¹¹ olanzapina ¹⁶ quetiapina ¹⁶ zotepina ¹⁶	
Termorregulação	No caso de temperaturas extremas, pode surgir hiperpirexia ou hipotermia, por incapacidade de adaptação, principalmente em idosos. ⁶		
Efeitos Extrapiramidais	Acatisia É a incapacidade de ficar parado, com os músculos motores relaxados e um sentimento interior de inquietação que impele a um constante movimento. Tipicamente surge após doses iniciais altas e pode assemelhar-se a exacerbação do problema inicial. ⁶	cariprazina ¹⁶	clozapina ^{8,16} olanzapina ¹⁶ quetiapina ^{16,17}
	Pseudoparkinsonismo Acinesia, bradicinesia, tremor, rigidez em roda dentada e alterações posturais. Aparecem gradualmente e podem ser suprimidos com a administração de antimuscarínicos. ⁶	cariprazina ¹⁶ zotepina ¹⁶	quetiapina ^{16,17} aripiprazol ¹⁶ olanzapina ¹⁶ clozapina ^{8,16}
	Discinesia Tardia Movimentos involuntários e rítmicos da língua, maxilar e face. ⁶ De início tardio face ao início do tratamento com AP. ⁶ Às vezes é irreversível. ⁶	A prevalência de discinesia tardia com AAt é cerca de metade face aos AT.	clozapina ⁸
Sedação	Sedação Administrar a maior parte da dose diária na hora de dormir e reduzir o uso concomitante de hipnóticos.	clozapina ^{15,16,17} quetiapina ^{15,16,17} zotepina ¹⁶	aripiprazol ^{16,17} cariprazina ¹⁶ paliperidona ¹⁶
Síndrome Maligna dos Neuroléticos	Estado mental alterado, rigidez muscular, hipertermia e hiperatividade autonómica, taquicardia, pressão sanguínea lábil, suores e incontinência urinária. É rara, mas potencialmente fatal. ⁶	Embora com uma frequência mais baixa do que com os AT, também foi descrito com AAt. ⁶	
Efeitos Hematológicos	Risco baixo, mas grave, de neutropenia e agranulocitose que pode ser fatal. ⁶	clozapina ^{11,17}	
Outros Efeitos Adversos	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. ⁶	
	Sialorreia, principalmente à noite.	clozapina ^{6,17}	

INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

A utilização de AP, concomitantemente com outros medicamentos, é muito habitual, pelo que a possibilidade de ocorrerem interações medicamentosas com a formulação farmacêutica, por mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos é bastante provável.²¹ As interações farmacodinâmicas surgem quando outros medicamentos atuam nos mesmos recetores, podendo originar efeitos aditivos ou competitivos, sem alteração na concentração plasmática medida do medicamento.²¹ Por exemplo, a associação de **metoclopramida** (antagonista da dopamina) pode desencadear efeitos extrapiramidais.⁶ No entanto, a maioria das interações medicamentosas clinicamente significativas com AAt são farmacocinéticas e ocorrem por via do sistema do citocromo P450 (CYP),²¹ designadamente, no CYP1A2, no CYP3A4 e no CYP2D6, que são os mais significativos na sua metabolização, como se descreveu atrás. Por exemplo, os hidrocarbonetos contidos no **fumo do tabaco** são indutores poderosos do CYP1A2, obtendo-se níveis séricos mais baixos de **olanzapina** e **clozapina**, face a não fumadores.^{21,22} É importante modificar as doses desses medicamentos se um doente parar de fumar ou começar a fumar enquanto estiver a ser tratado.

Alguns ISRS, antiepiléticos usados como estabilizadores do humor (carbamazepina, valproato) e outros antiepiléticos como o fenobarbital e

a fenitoína, podem diminuir as concentrações plasmáticas de AAt.²¹

Alguns anti-infecciosos, como os inibidores da protease e as fluoroquinolonas, também interagem com os AAt por esta via.²¹

A **risperidona** é metabolizada em **paliperidona** (metabolito ativo) pelo CYP2D6.^{4,10} Pelo contrário, a **paliperidona** não tem metabolismo hepático significativo, pelo que é menos propensa a este tipo de interações.¹⁰ Recomenda-se que a ziprasidona seja ingerida com alimentos para promover a absorção do medicamento, caso contrário, a sua biodisponibilidade pode ser reduzida.^{4,10,13,21}

A possibilidade de interação com medicamentos **sedativos, anticolinérgicos, hipotensores** ou que **prolonguem o intervalo QT** deve ser tida em conta, dado poderem amplificar os efeitos secundários associados aos AP.⁶ Pelo mesmo motivo, é de evitar o uso concomitante de clozapina e medicamentos mielossuppressores ou que tenham risco de provocar agranulocitose.⁶

FARMACOGENÓMICA – O FUTURO?

A farmacogenómica psiquiátrica é o estudo das variações genéticas individuais que influenciam a resposta ao tratamento com psicofármacos, em termos de eficácia, segurança e farmacocinética.^{15,23}

Os genes mais testados em farmacogenómica são os das enzimas metabólicas do citocromo P450 e o seu estudo melhora o entendimento

da **farmacocinética** dos fármacos.^{23,24} Esta abordagem permite identificar, nos doentes, características de metabolização normal, rápida ou lenta, antes de um medicamento específico ser prescrito, permitindo que o médico seja mais seletivo, com uma maior probabilidade de sucesso, com base no perfil genético.²³ Mais recentemente, genes da função neuronal, dos transportadores e canais iónicos são estudados para auxiliar no entendimento das propriedades **farmacodinâmicas** da resposta clínica individual.²³

A interpretação dos testes farmacogenómicos psiquiátricos é uma ferramenta clínica emergente que pode orientar os prescritores na escolha dos medicamentos que causam menos efeitos adversos e melhoram a hipótese de resposta terapêutica.^{23,24} Esta prática pode diminuir os custos financeiros e pessoais devido a eventos adversos e economizar tempo no processo da seleção do medicamento mais apropriado e dosagem por doente, com menos tentativas-erro.²³

É uma área em crescimento, já considerada no desenho de ensaios clínicos, no desenvolvimento de novos medicamentos e no estudo de alocação de investigação e na seleção de participantes.^{23,24}

SARA SILVA ALEXANDRE
Farmacêutica e coordenadora dos Serviços Farmacêuticos
Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental - Guia Essencial para Jornalistas. [acedido em 13-09-2020] Disponível em: <https://www.sppsm.org/informemente/guia-essencial-para-jornalistas/>
- MedTerms Medical Dictionary. [acedido em 13-09-2020] Disponível em: <https://www.medicinenet.com/medterms-medical-dictionary/article.htm>
- Sacchetti E, Grunze H, Leucht S, Vita A. Long-acting injection antipsychotic medications in the management of schizophrenia. *Evidence-based Psychiatric Care* 2015; 1; 27-36.
- Mauri MC, Paletta S, Maffini M, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*. 2014; 13: 1163-1191.
- Stahl S. M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application, 4th ed. Cambridge. Cambridge University Press, 2013.
- Joint Formulary Committee. BNF 69: March 2015-September 2015. London: Pharmaceutical Press.
- Earley W, Guo H, Daniel D, et al. Efficacy of cariprazine on negative symptoms in patients with acute schizophrenia: A post hoc analysis of pooled data. *Schizophr Res*. 2019; 204: 282-288. doi:10.1016/j.schres.2018.08.020
- Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 69: 243-258.
- Pilla Reddy V, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: Part II: The use of subscales of the PANSS score. *Schizophr Res*. 2013; 146: 153-161.
- Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 2017 [acedido em 13-09-2020] Nov 8. doi: 10.1093/nar/gkx1037. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/>
- Alberich S, Fernández-Sevillano J, González-Ortega I, et al. A systematic review of sex-based differences in effectiveness and adverse effects of clozapine. *Psychiatry Res*. 2019; 280: 112506. doi:10.1016/j.psychres.2019.112506
- Jeon SW, Kim YK. Unresolved Issues for Utilization of Atypical Antipsychotics in Schizophrenia: Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(10): 2174. Published 2017 Oct 18. doi:10.3390/ijms18102174.
- Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, et al. Recommendations for switching antipsychotics. A position statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2011; 4(3): 150-168.
- Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martínez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014; 4(5): 198-219. doi:10.1177/2045125314540297.
- Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(4): 353-362. doi:10.1177/0269881114562090.
- Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis [published correction appears in *Lancet*. 2019 Sep 14; 394(10202): 918]. *Lancet*. 2019; 394(10202): 939-951. doi:10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
- Keks N, Schwartz D, Hope J. Stopping and switching antipsychotic drugs. *Aust Prescr*. 2019; 42(5): 152-157. doi:10.18773/austprescr.2019.052
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(1): 64-77. doi:10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
- Park SC, Choi MY, Choi J, et al. Comparative Efficacy and Safety of Long-acting Injectable and Oral Second-generation Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018; 16(4): 361-375. doi:10.9758/cpn.2018.16.4.361.
- Odhejo Y, Jafri A, Mekala H, et al. Safety and Efficacy of Antipsychotics in Pregnancy and Lactation. *J Alcohol Drug Depend*. 2017; 5: 3 104172/2329-64881000267
- Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs*. 2013; 27(12): 1021-1048. doi:10.1007/s40263-013-0114-6.
- Simón A. Interações entre Tabaco e Medicamentos. Ficha Técnica do CIM. ROF 2015; (114 Jan/Mar). Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft114_interacoes_entre_tabaco_e_medicamentos_17382145725b042c29c2d27pdf
- Butler MG. Pharmacogenetics and Psychiatric Care: A Review and Commentary. *J Ment Health Clin Psychol*. 2018; 2(2): 17-24.
- Pedro A, Simões S. Importância da Farmacogenómica. *Boletim do CIM*. ROF 2012; (103 Mai/Ago) Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-mai-ago-2012/>

OS INIBIDORES P2Y₁₂ NA PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR SECUNDÁRIA

Eventos aterotrombóticos, como o enfarte do miocárdio (EM) e o acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, são uma causa *major* de morbidade e mortalidade nos países industrializados. As plaquetas desempenham um papel fulcral nestes processos.¹ Falhas na integridade do endotélio vascular,^{2,3} como acontece na sequência de uma rutura da placa aterosclerótica, causam a adesão das plaquetas às estruturas subendoteliais,¹ tornando-se ativadas. Esta ativação resulta na libertação de diversos mediadores, responsáveis pelo recrutamento e ativação de mais plaquetas,^{1,2} nomeadamente o tromboxano A2 e o difosfato de adenosina (ADP), iniciando o processo de agregação plaquetária,² que vai culminar na formação de um trombo intravascular,^{1,3} com bloqueio do aporte de oxigénio aos tecidos, e resultar num evento isquémico.^{3,4}

Os fármacos antiagregantes plaquetários (FAP) são utilizados no tratamento e na prevenção secundária de doenças isquémicas da vasculatura arterial, que incluem a doença coronária (DC), o AVC e a doença arterial periférica (DAP).^{3,5} A DC pode ainda ser dividida em angina estável - doença isquémica coronária estável (DICE) e síndromes coronárias agudas (SCA), subdivididas ainda em angina instável, EM sem elevação ST (SCA-NST) e EM com elevação ST (SCA-ST).^{5,7} Dependendo do tipo e gravidade, a abordagem terapêutica pode envolver apenas tratamentos farmacológicos, revascularização por intervenção coronária percutânea (ICP) e implantação de *stent* ou cirurgia de revascularização do miocárdio (*bypass*). Em todos os casos, diversos regimes de FAP são utilizados para prevenir a reoclusão.⁵

As estratégias de prevenção secundária em doentes com SCA focam-se, atualmente, na inibição de três vias-chave da ativação plaquetária: a geração de tromboxano A2 via ciclooxigenase-1; a ativação do recetor P2Y₁₂ mediada pelo ADP; e a ativação do recetor da protease ativada (PAR-1) mediada pela trombina.⁴ Esta última estratégia não irá ser abordada, dada a atual inexistência na União Europeia deste tipo de fármacos. O **ácido acetilsalicílico** (AAS) é um componente-chave do tratamento antiplaquetário para redução da mortalidade devida a EM ou AVC,⁸ sendo ainda recomendado como terapêutica inicial em prevenção secundária de eventos isquémicos.^{1,4,9} Uma vez que o AAS não previne outras vias de ativação plaquetária,⁴ é geralmente recomendada a

sua associação a outros FAP, como os inibidores do recetor P2Y₁₂ – terapêutica antiplaquetária dupla (TAD),^{4,7} para um efeito antiagregante aditivo.⁴

O recetor P2Y₁₂ é um dos alvos mais importantes dos FAP,^{2,5} sendo responsável por completar a agregação plaquetária desencadeada pelo ADP.⁵ O seu bloqueio reduz o efeito do ADP nas plaquetas – alterações de conformação, agregação plaquetária e interação com outros componentes celulares ou plasmáticos para promover a coagulação.⁸ O recetor P2Y₁₂ é o alvo molecular das tienopiridinas - ticlopidina, clopidogrel e prasugrel - com formação hepática de metabolitos ativos que se ligam covalentemente ao recetor e o inativam irreversivelmente.^{2,5,6} É também o alvo do ticagrelor e do cangrelor; que são antagonistas diretos reversíveis.^{2,5}

INIBIDORES DO RECETOR P2Y₁₂

Ticlopidina. Foi a 1.^a tienopiridina.^{1,4,9} Dois importantes ensaios clínicos demonstraram a sua eficácia na redução de eventos tromboticos na doença aterosclerótica. Contudo, apresentava um início de ação tardio e uma inibição da agregação de somente 60-70% após 8 dias.⁹ A ticlopidina foi associada a numerosos efeitos adversos sérios,^{1,4,6} como neutropenia,^{6,9} pelo que é pouco utilizada atualmente,^{1,4,6} não sendo recomendada pelas normas terapêuticas.¹

Clopidogrel. Tienopiridina de 2.^a geração.^{1,3,4,6} Está associado a um melhor perfil de segurança comparativamente à ticlopidina, apresentando um grau e consistência similares na inibição do recetor P2Y₁₂ e no risco de hemorragia.¹⁰ Mostrou-se eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, constituindo uma alternativa ao AAS, particularmente em doentes com DAP, AVC e AIT.¹ A TAD com AAS e clopidogrel tem sido a base da prevenção secundária de eventos isquémicos em doentes com SCA.^{1,4} Contudo, cerca de 25-30% dos doentes não obtêm uma inibição plaquetária adequada com o clopidogrel.^{4,8} A ampla variabilidade na resposta farmacodinâmica ao clopidogrel está associada a diversos fatores,^{3,8-10} incluindo polimorfismos genéticos,^{3,4,6,8-10} mas também idade, diabetes *mellitus*, interações^{3,4} e insuficiência renal.³ A dependência do citocromo P450 torna-o suscetível a interações.^{3,8} A resposta ao clopidogrel pode ser diminuída pela administração concomi-

tante de fármacos que inibam a sua ativação pelas enzimas CYP, como os inibidores da bomba de prótons.^{3,4} Além disso, tem um início de ação lento, o que pode ser uma desvantagem em casos urgentes.⁹

Com o objetivo de ultrapassar o lento início de ação e a heterogeneidade de resposta ao clopidogrel foram desenvolvidos inibidores P2Y₁₂ de 3.^a geração – prasugrel e ticagrelor. Em doentes com SCA, ensaios aleatorizados e controlados mostraram uma maior redução em eventos isquémicos recorrentes comparativamente ao clopidogrel;³ estiveram, contudo, associados a um maior risco de hemorragia não fatal,^{3,4} e fatal, no caso do prasugrel.⁴

Prasugrel. É uma tienopiridina de 3.^a geração, igualmente um pró-fármaco e inibidor irreversível que requer conversão hepática pelo citocromo P450;^{1,2,4,6,8,9} porém, esta não é afetada adversamente pelos polimorfismos que podem inibir a eficácia do clopidogrel,^{2,8} devido a ter uma via metabólica ligeiramente diferente.^{5,8} O prasugrel atinge um maior grau de inibição do recetor P2Y₁₂, de forma mais rápida e consistente.^{1,5,6,8-10}

Ensaio clínicos provaram a sua eficácia em doentes com SCA submetidos a ICP, tendo mostrado eficácia maior ou semelhante comparativamente ao clopidogrel,¹ mas com maior risco de hemorragias graves, especialmente em doentes com AVC ou AIT prévios, com idade superior a 75 anos ou com peso inferior a 60 kg.^{1,4} A sua superioridade face ao clopidogrel em doentes tratados por ICP devido a SCA-ST foi demonstrada no ensaio TRITON-TIMI 38.^{3,6,10} Ao longo de 15 meses, o objetivo primário composto – morte cardiovascular, EM não fatal ou AVC – ocorreu em 9,3% dos doentes tratados com prasugrel vs. 11,2% dos doentes tratados com clopidogrel [taxa de risco 0,82; intervalo de confiança (IC) 95% 0,73–0,93; P = 0,002],¹⁰ redução de 19%,⁴ o que se deveu principalmente a uma redução significativa do risco de EM [de 9,2% para 7,1%; redução relativa do risco (RRR) 23,9%, IC 95% 12,7–33,7; P < 0,001], não existindo diferença nas taxas de AVC não fatal ou de morte cardiovascular.¹⁰ As taxas de trombose do *stent* foram também inferiores no grupo do prasugrel + AAS comparativamente ao grupo clopidogrel + AAS (1,1% vs. 2,4%; p>0,001).⁴ Ocorreu, contudo, um aumento de 32% no risco de

hemorragia *major*, incluindo fatal.⁵ Porém, considerando tanto os eventos isquémicos como os hemorrágicos, o benefício clínico resultante favoreceu o prasugrel (taxa de RR 0,87; IC 95% 0,79-0,95; $p=0,004$).⁴ Este ensaio mostrou que, em doentes com SCA submetidos a ICP, o prasugrel era mais eficaz do que o clopidogrel na redução de eventos isquémicos adicionais, apesar do maior risco hemorrágico.^{4,6} Análise posterior do subgrupo de doentes com SCA-ST submetidos a ICP mostrou maior eficácia do que o clopidogrel na prevenção de eventos cardiovasculares adicionais sem risco aumentado de hemorragia *minor* ou *major*.⁶ O prasugrel não deve ser administrado previamente a angiografia coronária^{7,11} e está contraindicado em doentes com AVC ou AIT prévios.^{7,11-13} A dose diária deve ser reduzida para 5 mg em doentes com idade ≥ 75 anos ou com peso < 60 kg.^{7,11}

Ticagrelor. Pertence a uma nova classe química – ciclopentiltriazolopirimidina,^{4,6,9,10} e é um inibidor oral direto e reversível do recetor P2Y₁₂.^{1,4-6,9,10} Não requer conversão metabólica,^{1,2,6,9} o que lhe confere um início de ação mais rápido,^{2,4,6,9} mas também mais rápida atenuação do efeito,^{4,6} pelo que necessita de dosificação mais frequente para atingir o estado estacionário na inibição do ADP. Alcança níveis mais elevados de inibição plaquetária comparativamente ao clopidogrel.⁶ O ticagrelor foi comparado ao clopidogrel em doentes com SCA no ensaio PLATO,^{4-6,10} mostrando estar associado a desfechos mais favoráveis num resultado primário compos-

to que agrega mortes por causas vasculares, EM ou AVC – 9,8% vs. 11,7% (taxa de risco 0,84, IC 95% 0,77–0,92; $P < 0,001$),^{4,5,10} – redução de 16%⁴ – sem diferenças significativas nas taxas de AVC. A mortalidade total foi reduzida de 5,9% para 4,5% ($P < 0,001$).^{4,10} Globalmente, não existiram diferenças significativas nas taxas de hemorragia *major* entre o clopidogrel e o ticagrelor (11,2% vs. 11,6%, respetivamente; $P = 0,43$), nem nas taxas de hemorragia fatal (0,3% em ambos os grupos).¹⁰

Uma recente revisão sistemática com meta-análise mostrou que, comparativamente ao clopidogrel, o ticagrelor reduziu significativamente a taxa de um resultado composto – EM, morte cardiovascular e AVC, e a taxa de EM. Comparativamente ao prasugrel, reduziu significativamente a reatividade plaquetária na dose de manutenção.¹ Porém, uma meta-análise não mostrou diferenças significativas entre o ticagrelor e o prasugrel nas taxas de morte cardiovascular, EM ou AVC, ou hemorragia *major*.⁴

Com base nos ensaios efetuados, o ticagrelor está aprovado em associação ao AAS em doentes com SCA; está recomendado pelas normas, tal como o prasugrel, como o inibidor P2Y₁₂ de escolha em doentes com SCA.¹ O ticagrelor está associado a risco aumentado de dispneia^{4,5} e pausa sinusal.^{5,7} Recomenda-se precaução em doentes com asma e doença pulmonar obstrutiva crónica.⁷ Deve ser evitado em doentes com bradicardia sintomática, incluindo os que apresentem bloqueio auriculoventricular de 2.º ou 3.º grau. Deve ainda ser evitada a sua administração concomitante com ini-

bidores potentes do CYP3A4, por aumento da exposição ao ticagrelor e consequente aumento do risco de hemorragia.^{11,14}

Cangrelor. É um inibidor do recetor P2Y₁₂ intravenoso, reversível, não-tienopiridinico.^{2,5,6,8,9} Induz uma inibição plaquetária superior a 90%.^{6,8} Tem um rápido início de ação^{2,5,6,9} e rápida recuperação da função plaquetária após cessação,^{2,5,6,8,9} pois é inativado pelas enzimas plasmáticas.^{8,9} As suas propriedades tornam-no um fármaco adequado para situações agudas,^{5,9} doentes perioperatórios^{3,8} ou que não consigam tomar medicamentos por via oral.^{5,9} Numa série de ensaios aleatorizados e controlados não foram observadas diferenças significativas na mortalidade ou EM recorrente em doentes tratados antes ou durante ICP com clopidogrel ou cangrelor. Um outro ensaio duplamente cego, envolvendo 11 145 doentes, mostrou que o cangrelor reduziu significativamente a taxa de eventos isquémicos durante a ICP, sem aumento de hemorragias graves, comparativamente ao clopidogrel.⁶ Dada a sua indisponibilidade em Portugal, não será aprofundado.

Como referido, o AAS permanece o pilar da terapêutica antiplaquetária na prevenção secundária da DC.^{1,9} Enquanto que o clopidogrel constitui uma alternativa ao AAS na prevenção secundária de eventos isquémicos em todas as manifestações de aterosclerose, os novos inibidores do recetor P2Y₁₂ apenas estão aprovados, até à data, na SCA, em associação ao AAS (TAD).¹ (Tabela 1)

TABELA 1. PRINCIPAIS INIBIDORES DO RECETOR P2Y₁₂ – CARATERÍSTICAS E USOS EM PREVENÇÃO SECUNDÁRIA^{1,4,6-8}

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Dose de carga	300-600 mg	60 mg	180 mg
Dose de manutenção	75 mg/dia	5 mg-10mg/dia	60-90 mg/12-12h
Tempo para início de ação	2-8 horas	30 min-4 horas	30 min-2/4 horas
Duração de ação	5-7/10 dias	7-10 dias	3-5 dias
Prevenção secundária em monoterapia	EM, AVC isquémico e DAP		
Prevenção secundária em TAD com AAS	SCA tratada com ICP; SCA tratada com abordagem farmacológica; SCA-ST tratado por fibrinólise; ICP eletiva em DICE; Cirurgia de revascularização do miocárdio em DICE	SCA-ST ou SCA-NST tratada com ICP; Cirurgia de revascularização do miocárdio após SCA	SCA tratada com ICP; SCA tratada com abordagem farmacológica; Cirurgia de revascularização do miocárdio após SCA

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA NA SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

As normas de orientação terapêutica atuais indicam que, após uma SCA, com ou sem elevação do segmento ST, (SCA-ST ou SCA-NST) está indicada prevenção secundária com TAD,^{6,7,15} independentemente da estratégia de revascularização - abordagem médica (fármacos), fibrinólise, cirurgia de revascularização coronária, ou ICP e implantação de *stent*.^{7,15} Todos os doentes devem receber inicialmente uma dose de carga de AAS^{6,7,11,14} (150-300 mg),⁷ ao que se segue a administração de 75-100 mg/dia, continuada indefinidamente, em associação a um inibidor P2Y₁₂.^{7,11,12,14} Doentes com historial de SCA permanecem por longo prazo em risco acrescido de eventos isquémicos,⁴ existindo evidência de maior risco no primeiro ano após o evento.^{4,16} A adição de um inibidor P2Y₁₂ ao AAS está associada a um risco significativamente mais baixo de EM.¹⁶ Em doentes com SCA, a duração padrão da TAD é de 12 meses, independentemente da estratégia de revascularização. Em doentes com elevado risco hemorrágico deve ser considerada uma duração de tratamento de 6 meses, enquanto uma duração superior a 12 meses pode ser considerada em doentes que tenham tolerado a TAD sem qualquer complicação hemorrágica.^{10,12}

ICP com implantação de *stent*. A formação de trombos é uma das complicações mais sérias da implantação de um *stent* coronário, estando fortemente associada a mortalidade e EM.^{7,16} A TAD reduz o risco de trombose do *stent* e a recorrência de eventos isquémicos.⁷ Nos doentes com SCA-ST ou SCA-NST tratados com ICP com implantação de *stent* está recomendada TAD com AAS (75-100 mg/dia) em associação a ticagrelor (90 mg/2 x dia) ou prasugrel (10 mg/1 x dia) preferencialmente ao clopidogrel (75 mg/1 x dia).^{4,6,7,10-14,17} Apesar de o prasugrel e o ticagrelor aumentarem significativamente o risco hemorrágico, a relação risco-benefício foi favorável,^{10,16} e a evidência suporta a sua superioridade relativamente ao clopidogrel, nestes doentes.^{10-12,14,17}

Os doentes tratados com ICP são um subgrupo com risco trombótico mais elevado,¹⁵ tendo-se constatado a ocorrência de trombozes de *stent* tardias e muito tardias em *stents* libertadores de fármacos de primeira geração.¹⁰ As normas de tratamento admitem a extensão da TAD após 12 meses em doentes com baixo risco hemorrágico^{10,12,13} com EM prévio,¹⁰ com boa evidência até 36 meses,¹³ e o encurtamento para 6 meses na presença de elevado risco hemorrágico.^{10,12} A evidência disponível aponta para que seja razoável favorecer o uso do ticagrelor (60 mg 2 x dia) como o fármaco de primeira escolha para prolongamento da TAD além dos 12 meses em doentes pós-EM estáveis com baixo risco

hemorrágico, reservando o uso do clopidogrel (ou do prasugrel, o menos investigado neste contexto) como alternativa.¹⁰

As decisões sobre a duração da TAD devem ser individualizadas, integrando o julgamento clínico, a avaliação da relação benefício/risco e as preferências do doente.¹²

Uma meta-análise recente que incluiu 24 ensaios abrangendo 79 073 doentes concluiu que, em doentes submetidos a ICP com *stents* libertadores de fármacos, a administração de TAD prolongada além de 12 meses foi superior na diminuição do risco de EM, à custa de um maior risco de eventos hemorrágicos, podendo ser necessária em doentes selecionados, com SCA ou em maior risco de recorrência de eventos isquémicos cardiovasculares *major*, e baixo risco hemorrágico. Contudo, concluiu também que a administração de TAD durante 1-3 meses seguida por monoterapia com um inibidor P2Y₁₂ ao invés de AAS, uma estratégia recentemente investigada, foi não-inferior no risco de EM, eventos adversos cardiovasculares *major* e mortalidade, e superior no risco de hemorragia *major* e eventos clínicos adversos comparativamente à administração de TAD durante 12 meses.¹⁸

Fibrinólise. Doentes com SCA-ST tratados com esta abordagem devem receber AAS (75-100 mg/dia) + clopidogrel (75 mg/1 x dia), uma vez que a evidência para utilização de inibidores P2Y₁₂ mais potentes é limitada.^{4,12-14,17}

Cirurgia de revascularização do miocárdio. Em situações não emergentes recomenda-se a descontinuação da TAD previamente ao procedimento. O intervalo difere consoante o inibidor P2Y₁₂: ticagrelor – 3 dias,^{10,13} idealmente 5 dias;^{11,13} clopidogrel – no mínimo 5 dias;^{10,11} prasugrel – no mínimo 7 dias.^{10,11,13} Após a cirurgia recomenda-se o reinício da TAD logo que seja considerado seguro. As normas recomendam, em doentes com baixo risco hemorrágico, TAD durante 12 meses^{4,10,12} com prasugrel ou ticagrelor preferencialmente ao clopidogrel; em doentes com elevado risco isquémico e boa tolerância à TAD, esta pode ser prolongada até 36 meses. Em doentes com risco hemorrágico elevado, deve ser considerada a descontinuação após 6 meses.¹⁰

Abordagem médica. A evidência para o uso de TAD neste contexto restringe-se ao clopidogrel e ao ticagrelor, não existindo evidência que suporte o uso do prasugrel.^{4,10,12} O clopidogrel e o ticagrelor mostraram um benefício consistente; um ensaio comparativo favoreceu este último, na dose de 90 mg 2x dia,^{10,11,14} pelo que é recomendado o uso preferencial do ticagrelor.^{4,7,10-12,14} Tal como nos doentes tratados por ICP, as normas recomendam a TAD por um período de 12 meses,^{10,12,15,17} contudo, em doentes com EM prévio e risco isquémico elevado, sem complicações hemorrágicas, pode ser considerada a continuação da TAD,^{10,12} com

ticagrelor (60 mg 2 x dia), até 36 meses.¹⁰ Pelo contrário, pode ser razoável tratar com TAD por apenas 6 meses em doentes com elevado risco hemorrágico.⁴

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA EM DOENÇA ISQUÊMICA CORONÁRIA ESTÁVEL (DICE)

ICP eletiva com colocação de *stent*. As normas recomendam o clopidogrel como inibidor P2Y₁₂ de eleição^{1,7,10,12,13,17} e uma distinta duração do tratamento consoante o tipo de *stent* implantado: *stent* metálico – pelo menos um mês;^{7,10,12,17} *stent* libertador de fármacos – pelo menos 6 meses.^{7,10,12,17,18} Em doentes com risco hemorrágico elevado a TAD deve ser encurtada para a duração mínima de três meses,^{10,12,13,17,18} ou mesmo de 1 mês.¹⁰ Pelo contrário, na presença de elevado risco isquémico, algumas normas admitem o prolongamento da TAD,^{10,12,13,17,18} até 30^{10,17} ou 36 meses.¹³ A extensão da TAD além dos seis meses deve ser baseada no perfil de risco individual do doente. Os *stents* libertadores de fármacos de nova geração acarretam um menor risco de trombose, pelo que o risco de hemorragia associado ao prolongamento da TAD após um ano não parece justificar-se pelo pequeno benefício absoluto.¹⁰ Algumas normas de tratamento possuem ferramentas para estratificação do risco isquémico e hemorrágico, o que permite a ponderação e adaptação da estratégia de tratamento para cada doente concreto.^{10,13,17}

Apesar de não existirem ensaios aleatorizados e controlados acerca do uso de ticagrelor ou prasugrel em alternativa ao clopidogrel nesta população, estes fármacos podem ser considerados em doentes selecionados nos quais o uso de clopidogrel seja insatisfatório, ou exista maior risco potencial de eventos isquémicos do que hemorrágicos.¹⁰

Cirurgia de revascularização do miocárdio. Pode ser razoável administrar TAD com clopidogrel durante 12 meses para prevenir a oclusão do enxerto.^{7,12} Contudo, dado o baixo risco trombótico, a generalização do uso carece de evidência.¹⁰

Abordagem médica. DICE sem ICP prévia e sem historial prévio de EM não tem indicação para TAD.^{10,12} O ensaio CHARISMA mostrou que, nestes doentes, a associação de clopidogrel e AAS não foi significativamente mais eficaz que o AAS sozinho na redução das taxas de EM, AVC ou morte por causas cardiovasculares.¹⁰

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE AVC NÃO CARDIOEMBÓLICO

Um primeiro episódio cerebrovascular isquémico é frequentemente seguido por recorrências,^{7,19} com um risco médio anual de 3-4%.⁷ Para reduzir este risco, os FAP são

um componente-chave da terapêutica destes doentes.¹⁹ Entre os inibidores P2Y₁₂, o clopidogrel tem sido considerado tratamento de primeira escolha na prevenção secundária de AVC isquémico.²⁰ Na vasta maioria dos doentes com AVC ou AIT não cardioembólico não está indicada a TAD com AAS e clopidogrel na prevenção secundária de longa duração, dado não ter mostrado maior eficácia e es-

tar associada a um risco substancialmente superior de complicações hemorrágicas.^{19,20} Os dados provenientes de dois ensaios clínicos sugerem benefício, nos primeiros 90 dias após o evento, da administração de TAD com AAS + clopidogrel em AVC não cardioembólico e não incapacitante e em AIT,¹⁹ pelo que algumas normas recomendam TAD com AAS + clopidogrel durante 21-30 dias dias

pós AVC *minor* ou AIT de alto risco, seguidos por monoterapia com AAS ou clopidogrel até 90 dias;^{3,20} em AVC isquémico ou AIT associado a aterosclerose de artéria intracraniana, a TAD pode ser continuada até 90 dias.²⁰

ANA PAULA MENDES
Farmacêutica

Centro de Informação do Medicamento

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Pultar J, Wadowski PP, Panzer S, Gremmel T. Oral antiplatelet agents in cardiovascular disease. *Vasa*. 2019; 48(4): 291-302. doi:10.1024/0301-1526/a000753
- Abrams CS. Platelet biology. UpToDate®, topic last updated: Jul 10, 2019. Disponível em: www.uptodate.com
- Patti G, Micieli G, Cimminiello C, Bolognese L. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal. *Cardiovasc Ther*. 2020; 2020: 8703627. Published 2020 Mar 16. doi:10.1155/2020/8703627
- Berger JS. Oral Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018; 18(6): 457-472. doi:10.1007/s40256-018-0291-2
- Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments?. *J Thromb Haemost*. 2015; 13 Suppl 1: S313-S322. doi:10.1111/jth.12947
- Layne K, Ferro A. Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Eur Cardiol*. 2017; 12(1): 33-37. doi:10.15420/ecr.2016.34.2
- Doble antiagregación plaquetaria: indicaciones y duración. *Bol Ter Andal*. 2016; 31(3): 21-7. http://dx.doi.org/10.1119/BTA2016-31-03
- Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth*. 2016; 117 Suppl 2: ii74-ii84. doi: 10.1093/bja/aew214
- Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013 [accedido a 21-09-2020]; 13(B): 8-15. Disponível em: https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S1131358713700748
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018; 39(3): 213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
- Cutlip D, Lincoff M. Antiplatelet agents in acute non-ST elevation acute coronary syndromes. UpToDate®, topic last updated: Jul 14, 2020. Disponível em: www.uptodate.com
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery [published correction appears in *Circulation*. 2016 Sep 6; 134(10): e192-4]. *Circulation*. 2016; 134(10): e123-e155. doi:10.1161/CIR.0000000000000404
- Mehta SR, Baione KR, Cantor WJ, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*. 2018; 34(3): 214-233. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.012
- Lincoff M, Cutlip D. Antiplatelet agents in acute ST-elevation myocardial infarction. UpToDate®, topic last updated: Jul 08, 2020. Disponível em: www.uptodate.com
- Verdoia M, Camaro C, Kedhi E, Marcolongo M, Suryapranata H, De Luca G. Dual Antiplatelet Therapy Duration in Acute Coronary Syndrome Patients: The State of the Art and Open Issues. *Cardiovasc Ther*. 2020; 2020:6495036. Published 2020 Apr 7. doi:10.1155/2020/6495036
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS – Web Addenda: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017; 00: 1-23. 0, 1-23. doi:10.1093/eurheartj/ehx419
- Zhang S, Zhou H, Zhuang X, et al. Critical appraisal of guidelines for coronary artery disease on dual antiplatelet therapy: More consensus than controversies. *Clin Cardiol*. 2019; 42(12): 1170-1180. doi:10.1002/clc.23275
- Khan SU, Singh M, Valavoor S, et al. Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention and Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 3]. *Circulation*. 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046308. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046308
- Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2019; 50(3): 773-778. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023954
- Cucchiara BL, Messé SR. Antiplatelet therapy for the secondary prevention of ischemic stroke. UpToDate®, topic last updated: Mar 24, 2020. Disponível em: www.uptodate.com

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.OrdemFarmaceuticos.pt