



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - *CAMPUS* UNIVERSITÁRIO DE SINOP  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

---

## **FARMACOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA**

VIRIDIANA SCHISLER



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - *CAMPUS* UNIVERSITÁRIO DE SINOP  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

---

## **FARMACOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA**

VIRIDIANA SCHISLER

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT, *Câmpus* de Sinop como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutico, sob a orientação da Prof. Dra. Eveline Aparecida Isquierdo Fonseca de Queiroz

**Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.**

S337f Schisler, Viridiana.  
FARMACOTERAPIA NO TRATAMENTO DA  
ESQUIZOFRENIA / Viridiana Schisler. – 2017  
45 f. : il. color. ; 30 cm.

Orientadora: Eveline Aparecida Isquierdo Fonseca de  
Queiroz.

TCC (graduação em Farmácia) - Universidade Federal  
de Mato Grosso, Instituto de Ciências da Saúde, Sinop,  
2017.

Inclui bibliografia.

1. Esquizofrenia. 2. Farmacoterapia. 3. Atenção  
Farmacêutica. 4. Assistência Farmacêutica. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a)  
autor(a).

**Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.**



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - *CAMPUS* UNIVERSITÁRIO DE SINOP  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

---

## FARMACOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA

VIRIDIANA SCHISLER

Trabalho de curso de graduação apresentado e defendido ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Mato Grosso como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

**Prof. Dra. Eveline Aparecida Isquierdo Fonseca de Queiroz**

Instituto de Ciências da Saúde  
UFMT – *Campus* Sinop  
(Orientador)

---

**Prof. Dr. Ricardo de Oliveira**

Instituto de Ciências da Saúde  
UFMT – *Campus* Sinop  
(Membro)

---

**Prof. Dra. Pacífica Pinheiro Cavalcanti**

Instituto de Ciências da Saúde  
UFMT – *Campus* Sinop  
(Membro)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO - *CAMPUS* UNIVERSITÁRIO DE SINOP  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ICS  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

---

Dedico este trabalho à minha mãe, mulher  
admirável e guerreira.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar à Deus. Em segundo minha família, pelo apoio incondicional, alicerce e bem maior. A professora Maria Carla Gerolin que me orientou até o TC2, que mostrou que seria possível a realização deste trabalho, com apoio e orientação. A minha segunda orientadora que me acolheu no TC3 com muito carinho Prof. Dra. Eveline Aparecida Isquierdo Fonseca de Queiroz, pelo apoio e disponibilidade concedidos para conclusão deste trabalho. Aos meus amigos pelos momentos de descontração e apoio emocional.

Nem teus piores inimigos podem fazer tanto dano como teus próprios pensamentos (Buda).

## RESUMO

SCHISLER, V. **Farmacoterapia no tratamento da esquizofrenia**. 2017. 48 f. Trabalho de Curso de Farmácia – Universidade Federal de Mato Grosso, Câmpus de Sinop.

A esquizofrenia é uma das patologias neuropsiquiátricas mais grave atualmente, com curso crônico na maioria dos casos, e observada em aproximadamente 1% da população mundial. É caracterizada por um conjunto de sintomas positivos e/ou negativos que influenciam negativamente na sua qualidade de vida e interação social. É um grande problema de saúde pública que necessita de acompanhamento multiprofissional, terapia farmacológica e psicossocial. Assim, o objetivo do presente trabalho foi relatar o papel do profissional farmacêutico na assistência e na atenção farmacêutica prestados aos pacientes com esquizofrenia, e realizar uma revisão da farmacoterapia no tratamento desta doença. Para isso, foi realizado uma revisão bibliográfica sobre a esquizofrenia buscando descrever a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, sinais e sintomas, curso clínico, e terapias, ressaltando o tratamento farmacoterapêutico, e a assistência e a atenção farmacêutica, utilizando informações presentes em livros textos, artigos, portarias e bases de dados. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: esquizofrenia, saúde mental, fisiopatologia da esquizofrenia, farmacoterapia da esquizofrenia, antipsicóticos, atenção farmacêutica e assistência farmacêutica. De acordo com a pesquisa realizada, observou-se que o tratamento farmacoterapêutico é de fundamental importância, por se tratar de uma doença caracterizada como uma psicose idiopática crônica. Há disponível na clínica duas classes principais de fármacos utilizados no tratamento da esquizofrenia, os antipsicóticos típicos e atípicos. O tratamento farmacológico deve seguir um modelo de monoterapia, uso de um medicamento por vez, e todos os antipsicóticos típicos ou atípicos podem ser prescritos, sendo que os mesmos devem ser escolhidos de acordo com o perfil e estado clínico do paciente. Os antipsicóticos típicos normalmente são os fármacos de primeira escolha, embora apresentem significativos efeitos adversos extrapiramidais. Os antipsicóticos atípicos apresentam diversas vantagens, principalmente relacionadas aos efeitos adversos, no entanto, são bem mais caros que os típicos e não apresentam grande diferença em relação à análise de custo-efetividade. A farmacoterapia contribui significativamente para se alcançar um bom prognóstico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes esquizofrênicos. O papel do farmacêutico, na assistência e atenção prestada aos pacientes com esquizofrenia, é de grande relevância, uma vez que contribui positivamente para o processo de entendimento e aceitação da doença pelo paciente, aumentando a sua adesão ao tratamento. Observou-se ainda que o trabalho realizado em conjunto com uma equipe multidisciplinar e com a participação dos familiares, promove um bom relacionamento do paciente esquizofrênico com a sociedade e um melhor prognóstico. Assim, conclui-se que o tratamento farmacoterapêutico associado a um acompanhamento multiprofissional é essencial para um bom prognóstico do paciente esquizofrênico.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Farmacoterapia; Atenção Farmacêutica; Assistência Farmacêutica.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Neurotransmissão dopaminérgica. Síntese, armazenamento, degradação e ação da dopamina em seus receptores dopaminérgicos.....	16
Figura 2. Diagrama simplificado das vias dopaminérgicas no sistema nervoso central (SNC).....	17

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1 ESQUIZOFRENIA.....	12
2.2 ETIOLOGIA.....	13
2.2.1 Teoria Genética.....	13
2.2.2 Teorias neuroquímicas.....	14
2.2.2.1 Hipótese Dopaminérgica da Esquizofrenia.....	14
2.2.2.2 Hipótese Serotoninérgica da Esquizofrenia.....	17
2.2.2.3 Hipótese Glutamatérgica da Esquizofrenia.....	18
2.3 DIAGNÓSTICO.....	19
2.4 SINTOMAS.....	21
2.5 CURSO CLÍNICO.....	22
2.6 TRATAMENTO.....	23
3. OBJETIVOS.....	24
3.1 OBJETIVO GERAL.....	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4. MÉTODOS.....	25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
5.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA.....	26
5.1.1. Antipsicóticos de primeira geração ou típicos.....	27
5.1.2. Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos.....	30
5.1.3. Esquema terapêutico.....	32
5.1.4. Vantagens e desvantagens dos antipsicóticos.....	34
5.2 ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PRESTADA AOS PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA.....	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	39
REFERÊNCIAS.....	40

## 1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma das doenças neuropsiquiátricas mais graves e atinge aproximadamente 1% da população mundial. Inicia-se geralmente antes dos 25 anos e persiste por toda a vida. Esta patologia afeta e compromete o paciente e seus familiares, e acarreta grande custo ao estado e à sociedade. Ela representa a ocupação de 30% dos leitos de hospitais psiquiátricos no Brasil, o que corresponde a aproximadamente 100 mil leitos/dia. Está em segundo lugar das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais (14%) e ocupa o 5º lugar na manutenção de auxílio-doença (PÁDUA et al., 2005).

A esquizofrenia pode ser o transtorno mental mais devastador que o ser humano pode vivenciar (MUESER; MCGURK, 2004).

O termo esquizofrenia (“mente cindida”) que expressa a dissociação do pensamento dos afetos e da expressão motora (do grego, *schizo*=cindido, *phrén*=mente) foi sugerido em 1908 pelo médico suíço Eugen Bleuler (1857-1939). Este estado patológico era até então conhecido na literatura como *dementia paecox*, que se tornou insatisfatório (LOUZÃ; ELKIS, 2007). Bleuler definiu esquizofrenia como um distúrbio associativo, divergindo da visão inicial que a considerava um dano cerebral irreversível. Uma prova desta definição foi dada pelo matemático John Forbes Nash Jr. (Nobel em Economia, 1994) o qual teve sua vida contada no filme “*A Beautiful Mind*”, que levou o Oscar de melhor filme e diretor, em 2002 (MENEGATTI et al., 2004).

Bleuler identificou sintomas primários específicos da esquizofrenia para desenvolver sua teoria. Estes sintomas eram perturbações associativas como pensamentos desorganizados, discurso incoerente, perturbações afetivas, autismo e ambivalência. Bleuler também descreveu os sintomas secundários, que incluíam alucinações, delírios e afastamento social (EY; BERNARD; BRISSET, 1985). Ainda, considerava que alterações comportamentais, psicológicas, como o estresse e a ansiedade poderiam influenciar no prognóstico da doença e poderiam intensificar os sintomas observados.

A etiologia da esquizofrenia continua sendo um desafio, mesmo com enorme avanço nas pesquisas, a causa continua sendo desconhecida. Está entre as patologias mentais mais estudadas e um dos enigmas da psiquiatria. Atualmente, a etiologia e fisiopatologia da esquizofrenia seguem dois conceitos que são

geralmente aceitos. O primeiro é de que a esquizofrenia é um transtorno no desenvolvimento neural. O segundo, é o modelo diátese-estresse, uma interação dinâmica entre fatores biológicos, psicossociais e ambientais, que demonstram que uma pessoa com uma diátese (vulnerabilidade), quando exposta a um estresse e na dificuldade para saber lidar com eles, desenvolvem os sintomas da esquizofrenia. Este modelo está baseado em um componente biológico, que inclui predisposição genética interagindo com fatores ambientais, como por exemplo, uma infecção, intoxicação e a perda de uma pessoa significativa (HALES et al., 2012).

O diagnóstico de esquizofrenia é clínico e baseado nos critérios da CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) (OMS, 1993). Essa classificação coloca critérios gerais que devem ser atendidos, sendo que, no caso da esquizofrenia, a doença pode ser classificada de acordo com os sinais e sintomas, podendo ser agrupada em quadros como, esquizofrênicos, esquizotípicos e delirantes e recebem a rubrica F20 de classificação determinada pela CID-10.

Assim, de acordo com a CID versão 10 a esquizofrenia pode ser classificada como: F20.0 esquizofrenia paranoide, F20.1 esquizofrenia hebefrênica, F20.2 esquizofrenia catatônica, F20.3 esquizofrenia indiferenciada, F20.4 depressão pós-esquizofrênica, F20.5 esquizofrenia residual, F20.6 esquizofrenia simples, F20.8 outra esquizofrenia e F20.9 esquizofrenia não especificada. Desta forma, dentro da CID-10, a esquizofrenia é definida como um distúrbio que apresenta distorções características do pensamento e da percepção, e afetividade inapropriada ou embotada.

A esquizofrenia não deve ser diagnosticada na presença de transtorno mental orgânico ou durante intoxicação ou abstinência de drogas (LOUZÃ; ELKIS, 2007).

O tratamento de pacientes esquizofrênicos exige a participação de uma equipe multiprofissional que deve trabalhar em conjunto para combinar abordagens farmacológicas e psicossociais, e contribuir para um melhor desempenho das abordagens terapêuticas (LAURIELLO et al., 2003; LENROOT et al., 2003). Identificar a doença em seu estágio inicial e o encaminhamento rápido e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter de destaque para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, sendo a atuação do farmacêutico essencial para otimização dos resultados terapêuticos.

A esquizofrenia é uma das doenças neuropsiquiátricas mais graves. Os estudos envolvendo esta patologia datam do final do século XIX, e até hoje muitos

estudos e pesquisas envolvem esta doença, considerada um dos enigmas da psiquiatria, por ter origem multifatorial, onde os fatores genéticos e ambientais aparentam estar interligados a um aumento no risco de desenvolver a doença. Assim, este trabalho, busca contribuir para uma melhor compreensão dos estudos descritos na literatura, fazendo uma revisão que abranja todos os aspectos da doença, com enfoque na farmacoterapia proposta e aplicada até então.

Ainda, na atualidade, propõe-se que o acompanhamento ideal para pacientes esquizofrênicos envolva uma equipe multidisciplinar, assim, buscamos com o presente trabalho mostrar a importância desse trabalho em equipe e mostrar que o farmacêutico é parte fundamental neste processo na busca por otimizar o resultado do tratamento.

O interesse para desenvolver o presente trabalho, surgiu durante uma aula de farmacologia do sistema nervoso central, ministrada pelo professor André Muller, onde era discutido assuntos como o uso de fármacos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 ESQUIZOFRENIA

O conceito atual de esquizofrenia se refere a uma psicose idiopática crônica, demonstrando ser associada a diferentes doenças com sintomas que se assemelham e se sobrepõem. O seu desenvolvimento está ligado a uma combinação de fatores onde os genéticos e ambientais aparentam estar ligados a um aumento na probabilidade de desenvolver a doença (SILVA, 2006).

A esquizofrenia é encontrada em todas as sociedades e áreas geográficas, e as taxas de incidência e prevalência são quase iguais no mundo inteiro. É um transtorno com incidência baixa, mas com uma alta prevalência. A sua ocorrência anual está entre 0,1-0,7 novos casos para cada 1.000 habitantes (SILVA, 2006).

“No Brasil, entre agosto de 2012 e agosto de 2013, o número de hospitalizações devido à esquizofrenia chegou a 93.364, com 364 óbitos (MOTA NETO et al, 2016).”

Ela manifesta-se em homens e mulheres igualmente. A diferença é que em homens o transtorno se manifesta mais cedo, considerando a média de idade os homens manifestam 5 anos antes que as mulheres, e estes apresentam maior probabilidade de manifestar sintomas negativos do que as mulheres. A doença se manifesta com maior frequência entre os 15 e os 45 anos (GELDER et al., 2006.). Sendo que nos homens, a manifestação dos sintomas ocorre normalmente entre os 20-28 anos e nas mulheres, ocorre entre os 26-32 anos de idade (STEFAN et al., 2002; TANDON, et al., 2008; XIANG et al., 2010).

Ainda, Albano (2012) demonstrou em seu trabalho alguns fatores de risco que estão relacionados com o desenvolvimento da doença. Demonstraram que a incidência da doença não depende do estado socioeconômico da população, mas depende da época de nascimento do indivíduo, sendo mais prevalente nos indivíduos que nascem na época do inverno/início da primavera, a incidência também é maior nos indivíduos que vivem em cidades (áreas urbanas) quando comparado aos que vivem em zonas rurais.

## 2.2 ETIOLOGIA

A esquizofrenia é discutida como uma doença única. As suas causas são ainda desconhecidas. No atual entendimento da etiologia e fisiopatologia da esquizofrenia, duas hipóteses são geralmente aceitas. A primeira compreende a esquizofrenia como consequência de um transtorno no desenvolvimento neural, apresentando distúrbios no crescimento e amadurecimento normal de neurônios e de vias neurais. O segundo é o modelo diátese-estresse, uma interação dinâmica entre fatores hereditários e ambientais. Este modelo demonstra que o risco de desenvolver a esquizofrenia é influenciado pela genética e por fatores ambientais, que podem ser biológicos, como uma infecção ou intoxicação, ou psicológico, como a perda de uma pessoa significativa ou estados estressantes de qualquer natureza (HALES et al, 2012).

Várias teorias vêm sendo estudada com o objetivo de melhor entender a etiologia da esquizofrenia. Dentre elas temos a teoria genética que aponta para uma tendência hereditária, onde o indivíduo tem um código genético com predisposição para a esquizofrenia, e as teorias neuroquímicas que envolvem as vias dopaminérgica, serotoninérgica e glutamatérgica.

### 2.2.1 Teoria Genética

Os estudos genéticos da esquizofrenia buscam avaliar se há uma relação entre a forma clínica da doença e a herança genética, bem como objetivam identificar qual o modo de herança e qual o fenótipo.

Pesquisas mostram que existe um importante fator hereditário envolvido na sua etiologia, porém os fatores ambientais são muito importantes para que a doença de fato se desenvolva (JÚNIOR, 2007).

Sabe-se que existem associações importantes entre polimorfismos genéticos e a possibilidade de um indivíduo desenvolver a doença, no entanto, não há ainda dados que comprovem que um único gene seja o responsável direto para o desenvolvimento da mesma (RANG et al., 2016).

Nos estudos de base genética estuda-se as famílias, que fornecem fortes evidências de uma etiologia familiar, sendo que pessoas que possuem parentes de

primeiro grau com esquizofrenia possuem um fator de risco mais consistente e significativo para o desenvolvimento da doença. Os estudos de gêmeos mostram que a predisposição ao desenvolvimento da esquizofrenia em um filho de um gêmeo não afetado é igual ao do gêmeo afetado. Assim o gêmeo não afetado poderia desenvolver a esquizofrenia, mas por alguma razão não se expressa, o motivo pelo qual não expressa está ligado à suscetibilidade, fatores ambientais, e ao fato de que embora sejam idênticos podem expressar genes diferentes (RANG et al., 2016).

Em casos de adoção os fatores ambientais são relevantes, no entanto a esquizofrenia se manifestará se houver uma predisposição genética. Os estudos de genética molecular sugerem que a esquizofrenia pode estar ligada ao polimorfismo na região codificadora do gene para o receptor 5-HT<sub>2A</sub>, ao polimorfismo dos genes para catecolamina *o-metil transferase* (COMT) e para o receptor para dopamina D<sub>3</sub>. (GELDER et al, 2006).

## 2.2.2 Teorias neuroquímicas

### 2.2.2.1 Hipótese Dopaminérgica da Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno que mostra um desequilíbrio funcional do sistema dopaminérgico, fazendo com que as funções cognitivas e emocionais se encontrem alteradas em função de modificações da resposta dopaminérgica. Estas alterações podem ser divididas em dois subgrupos de sintomas: os positivos e os negativos (MENEGATTI et al, 2004).

Os sintomas positivos, como ilusões, alucinações, psicoses, paranoias, pensamentos desordenados e fala desorganizada, acontecem em função da hiperatividade dopaminérgica na área mesolímbica. Já os sintomas negativos, como a desmotivação, comportamento emocional violento, isolamento social, deficiência cognitiva e fala lenta, ocorrem devido à hipoatividade dopaminérgica nas projeções do córtex pré-frontal. A hipoatividade dopaminérgica na mesma região também está associada à doença de Parkinson (MENEGATTI et al, 2004).

A teoria dopaminérgica da esquizofrenia foi construída na observação de que algumas drogas tinham potencial para estimular a neurotransmissão da dopamina (DA), entre elas a anfetamina.

Observou-se que o uso da droga psicoestimulante anfetamina, quando administrada em doses altas e repetidas, levam a uma psicose tóxica com aspecto muito semelhante às da esquizofrenia paranóide em fase ativa. Devido a esta semelhança, podem ocorrer erros de diagnóstico, caso o psiquiatra ignore que o paciente tenha feito uso de anfetamina. Ainda, possivelmente sintomas esquizofreniformes, como muita agitação psicomotora, alucinações auditivas, e ideias delirantes do tipo persecutório - ocorram devido ao excesso de atividade dopaminérgica determinado pela anfetamina. Sabe-se que a anfetamina atua nos terminais dopaminérgicos aumentando a liberação de DA e impedindo sua recaptção pela membrana pré-sináptica (RANG et al., 2016).

Outros estudos demonstraram que essas manifestações diminuem rapidamente após a administração de neurolépticos bloqueadores dos receptores dopaminérgicos, sobretudo do tipo D2, amplamente distribuídos nos gânglios da base e áreas mesolímbicas.

Ainda, observa-se que alguns pacientes parkinsonianos tratados com L-DOPA, que aumentam a formação de DA, podem apresentar sintomas psicóticos semelhantes. E o efeito conhecido antipsicótico de drogas, como a clorpromazina e o haloperidol, é devido a ação dessas drogas promovendo o bloqueio da atividade dopaminérgica (SILVA, 2006).

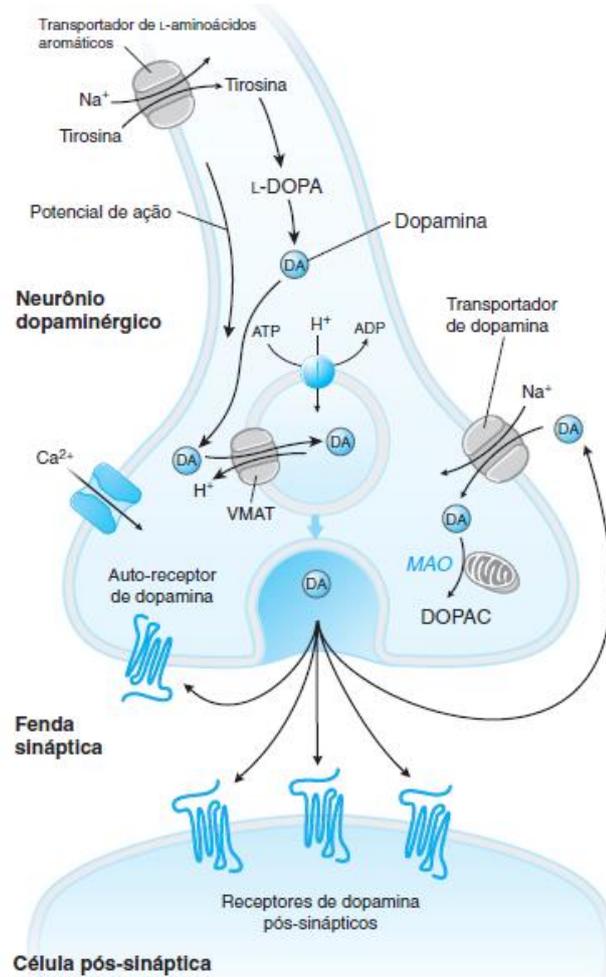
A dopamina é um neurotransmissor estimulante do sistema nervoso central da classe das catecolaminas. Também atua como um precursor para a síntese dos outros neurotransmissores catecolaminérgicos, como a norepinefrina e a epinefrina, desempenhando importantes funções no organismo.

A dopamina é produzida a partir do aminoácido tirosina que sofre a ação da enzima tirosina hidroxilase, formando a L-DOPA, e esta é convertida em dopamina pela enzima aminoácido aromático descarboxilase (AADC).

A dopamina sintetizada é transportada para o interior de vesículas secretoras para armazenamento e liberação. Uma vez liberada na fenda sináptica, a dopamina pode atuar sobre os seus receptores específicos presentes na membrana pré- e pós-sináptica, bem como pode ser recaptada pela célula neuronal através do transportador de dopamina (DAT) (co-transportador de DA e íons Na<sup>+</sup>). A DA captada no interior da célula pré-sináptica pode ser reciclada em vesículas para uso subsequente na neurotransmissão (pelo VMAT, transportador de monoaminas

vesicular) ou pode ser degradada pela ação das enzimas monoamina oxidase (MAO) ou catecol-O-metil transferase (COMT) (Figura 1).

**Figura 1. Neurotransmissão dopaminérgica.** Síntese, armazenamento, degradação e ação da dopamina em seus receptores dopaminérgicos.



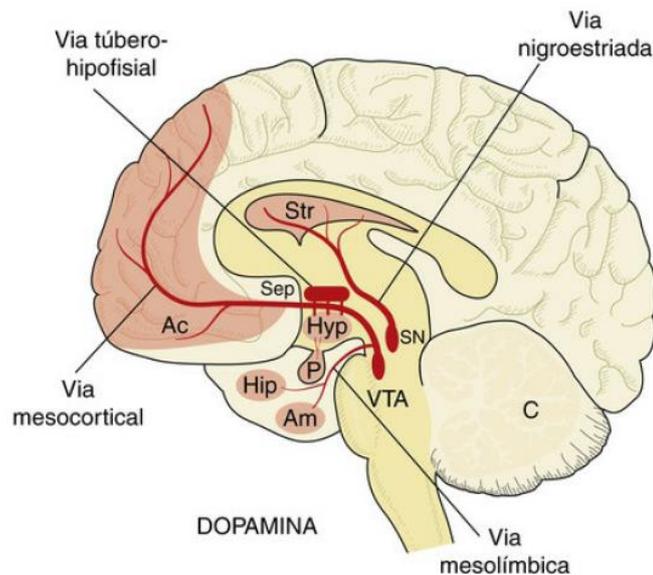
**Fonte:** Golan et al, 2009.

Os receptores de dopamina são membros da família de proteínas receptoras acopladas à proteína G (receptores metabotrópicos). A classe D1 contém dois receptores de dopamina (D1 e D5), enquanto a classe D2 contém três receptores (D2, D3 e D4). Os cinco receptores diferentes de dopamina possuem distribuições distintas no cérebro, sendo que ambos os receptores D1 e D2 são expressos em altos níveis no estriado (núcleo caudado e putâmen), onde desempenham um papel no controle motor dos núcleos basais, bem como no *nucleus accumbens* e tubérculo olfatório. Os receptores D2 também são expressos em altos níveis nos lactótrofos da adeno-hipófise, onde regulam a secreção de prolactina. Acredita-se que os

receptores D2 desempenhem um papel na esquizofrenia, visto que muitas medicações antipsicóticas exibem alta afinidade por esses receptores.

Os receptores D3 e D4 estão relacionados aos receptores D2 em nível tanto estrutural quanto funcional e também podem estar envolvidos na patogenia da esquizofrenia. Ocorre expressão de altos níveis dos receptores D3 no sistema límbico, incluindo o *nucleus accumbens* e o tubérculo olfatório, enquanto os receptores D4 foram localizados no córtex frontal, diencéfalo e tronco encefálico. Os receptores D5 apresentam uma distribuição esparsa e são expressos em baixos níveis, principalmente no hipocampo, tubérculo olfatório e hipotálamo (GOLAN et al., 2014).

**Figura 2.** Diagrama simplificado das vias dopaminérgicas no sistema nervoso central (SNC).



**Fonte:** RANG et al., 2016.

### 2.2.2.2 Hipótese Serotoninérgica da Esquizofrenia

A serotonina mostrou-se um importante neurotransmissor envolvido na fisiopatologia da esquizofrenia. Ela está envolvida na eficácia clínica de agentes atípicos com alta afinidade por seus receptores. São 14 subtipos de receptores de serotonina, mas os mais envolvidos na esquizofrenia são os subtipos 5-HT<sub>2c</sub>, 5-

HT<sub>2A</sub>, e 5-HT<sub>1A</sub> (HALES et al, 2012). O envolvimento da serotonina é evidenciado através da observação de que agonistas de receptores de serotonina, como a mescalina e a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), provocam alucinações semelhantes às observadas em pacientes esquizofrênicos. E que o antagonismo dos receptores 5-HT<sub>2</sub> reduz os efeitos psicoativos da esquizofrenia e podem aliviar os transtornos de movimento causados pelo efeito do bloqueio D<sub>2</sub> (SADOCK et al, 2007).

### 2.2.2.3 Hipótese Glutamatérgica da Esquizofrenia

O glutamato é um importante neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), atuando sobre receptores AMPA (*alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-lisoxazole propionic acid*) e NMDA (*N-metil-D-aspartato*), que são receptores ionotrópicos. Outra classe de receptores são os metabotrópicos ou vinculados à proteína G, os quais modulam sinais elétricos de longa duração (GOLAN et al., 2014).

As ações do sistema glutamatérgico estão envolvidas no processo cognitivo que envolve aprendizado e memória, funções estas fundamentais (REIS; ARRUDA, 2011). A hipótese glutamatérgica relacionada com a esquizofrenia, sugere que ocorra uma hipoatividade, hiperatividade e neurotoxicidade induzidas por ele (SADOCK et al, 2007). Pessoas intoxicadas com substâncias que agem neste receptor, como a fenciclidina e a quetamina, que são inibidores não competitivos do receptor NMDA, manifestam um comportamento que envolve comprometimento cognitivo e psicose similar à esquizofrenia (HALES et al, 2012).

A hipofunção dos receptores NMDA localizados nos interneurônios GABAérgicos, leva à diminuição dos efeitos inibitórios do GABA, o que contribui para a esquizofrenia. A diminuição dos efeitos do GABA pode levar a uma desinibição da atividade glutamatérgica distal, podendo levar a uma hiperestimulação dos neurônios corticais por meio de receptores não NMDA (KATZUNG et al., 2014).

Se encontram em fase de testes clínicos drogas que demonstram ser eficazes na amenização de sintomas esquizofrênicos e revelam baixa tendência para causar e exacerbar efeitos indesejáveis. Estas drogas exercem função agonista em receptores metabotrópicos de glutamato e constatou-se que elas podem reverter

significativamente os efeitos da fenciclidina (REIS; ARRUDA, 2011). No entanto, mais estudos e pesquisas são necessários para melhor compreender o papel do sistema glutamatérgico na esquizofrenia, bem como para o identificar e desenvolver fármacos eficazes para o tratamento dessa doença.

### 2.3 DIAGNÓSTICO

Como citado anteriormente, o diagnóstico da esquizofrenia é clínico e baseado nos critérios da CID versão 10 (Classificação Internacional de Doenças) (OMS,1993).

Esta classificação aponta critérios gerais que necessitam ser cumpridos, onde o primeiro deles é a confirmação da presença de sintomas, e o segundo, a exclusão de certas condições.

Deve-se estar presente ao menos um dos seguintes sintomas de forma muito clara, e dois ou mais quando não forem tão claros, no período de pelo menos um mês do grupo (a) – (d), e sintomas de pelo menos dois grupos de (e) – (h) devem estar presentes na maior parte do tempo durante pelo menos um mês ou mais.

Sintomas:

- (a) eco do pensamento, inserção, roubo ou irradiação de pensamento;
- (b) delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados ao corpo ou a movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos; percepção delirante;
- (c) vozes alucinatórias fazendo comentários sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si, ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo;
- (d) delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (por exemplo, ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas de outro planeta);
- (e) alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos 1 mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias superestimadas persistentes;

- (f) neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
- (g) comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cérea, negativismo, mutismo e estupor;
- (h) sintomas "negativos", tais como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que tais sintomas não são decorrentes de depressão ou medicamento neuroléptico)
- (i) Uma mudança significativa e consistente na qualidade geral de alguns aspectos do comportamento pessoal, manifesta como perda de interesse, falta de objetivo, ficar à toa, uma atitude de absorção em si mesmo e retraimento social.

O diagnóstico deve ser feito levando em conta a ausência de sintomas depressivos ou maníacos nítidos, ausência de doenças cerebrais, intoxicação por drogas ou síndromes de abstinência.

**Quadro 1.** Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10.

CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)
F20.0 Esquizofrenia paranoide
F20.1 Esquizofrenia hebefrênica
F20.2 Esquizofrenia catatônica
F20.3 Esquizofrenia indiferenciada
F20.4 Depressão pós-esquizofrênica
F20.5 Esquizofrenia residual
F20.6 Esquizofrenia simples
F20.8 Outras esquizofrenias
F20.9 Esquizofrenia, não especificada

Fonte: OMS, 1993.

Algumas das alterações neurobiológicas da esquizofrenia são:

Neuropatologias: ventrículos cerebrais dilatados, estruturas temporais mediais diminuídas, diminuição do tamanho dos neurônios no hipocampo e no córtex pré-frontal e diminuição no número de células no tálamo.

Alterações bioquímicas: liberação aumentada de dopamina, diminuição da ligação a receptores dopaminérgicos (D<sub>1</sub>), expressão alterada do receptor para serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e índices alterados de neurotransmissão do glutamato (GELDER et al, 2006).

## 2.4 SINTOMAS

É difusamente aceito, que não tenha nenhum sintoma que, por si próprio, explique o diagnóstico da esquizofrenia. Porém, via dados obtidos por sistemas de avaliação foi então possível apresentar um padrão sintomatológico o mais característico alcançável da patologia (ALBANO, 2012).

Estes sintomas característicos da esquizofrenia foram agrupados em duas classes principais: sintomas positivos, que mostram um aumento ou distorção das funções normais, distúrbios da forma do pensamento (delírios), da percepção (alucinações) e comportamento, e sintomas negativos, que representam uma diminuição ou perda destas mesmas funções, embotamento afetivo, pobreza de fala, pensamento e retração social (FILHO et al, 2005).

A manifestação da ansiedade e da depressão é uma observação comum em pacientes esquizofrênicos. Estudos epidemiológicos apontam a ansiedade como evolução dos sintomas da patologia. E altos níveis de ansiedade se encontram associados ao aumento dos sintomas positivos, acompanhado de isolamento social, depressão e pensamento suicida (BUCKLEY et al., 2009).

A ansiedade na falta de delírios e aparente transtorno mental é um fator prognóstico negativo e, como parte da fase inicial da doença, estes sintomas são mais observados nos casos de início precoce. A suscetibilidade para o aparecimento dos sintomas depressivos é parecida com o do restante da população. Ainda, devido às internações e altas recorrentes, ausência de apoio psicossocial, estigma ligado à condição psiquiátrica e compreensão da própria patologia e das suas restrições, aumentam a possibilidade do aparecimento dos sintomas depressivos (ALBANO, 2012).

## 2.5 CURSO CLÍNICO

O curso clínico desta patologia é feito de maneira retrospectiva. Desde a infância já é possível observar algumas características, como desenvolvimento e aprendizado inferiores, comportamentos sociais anormais, dificuldade em adaptação social e motora, porém os transtornos mentais nesta fase são pouco observáveis (HALES et al,2012). Os sintomas tendem a aparecer na adolescência e no início da vida adulta, a seguir do desenvolvimento de sintomas prodrômicos no período de dias ou meses. Mudanças significativas dos fatores sócio ambientais contribuem para o desencadeamento da patologia, onde pode a vir manifestar sintomas psicóticos meses até um ano após (SADOCK et al, 2007).

A linha patológica entre o pródromo para a esquizofrenia em si, é marcante para a família, paciente e para os profissionais da saúde, e é vista com grande tristeza. A fase inicial da psicose é tida como a primeira ruptura com a realidade, sendo de fundamental importância a intervenção terapêutica mais breve possível. Pois, com a adesão ao tratamento, diminuem os sintomas psicóticos e o sofrimento associado, experimentado pela família e paciente. Pacientes que recebem tratamento tardio mostram um prognóstico muito pior, além da doença em si ser grave. Aqueles que apresentam no período agudo da doença mais sintomas positivos do que negativos, mostram um melhor prognóstico (HALES et al,2012).

A visão geral de um esquizofrênico varia, ela pode se mostrar como sendo uma pessoa descuidada, inquieta e aos gritos, até ser extremamente arrumada, quieta e parada (SADOCK et al, 2007), bem como existem os que se mostram normais em relação à imagem e comportamento. No início da doença, na fase aguda, algumas das características mais aparentes são: pensamentos de que está sendo perseguido, acompanhado de alucinações, afastamento do meio social, queda no desempenho no trabalho, acreditam que outras pessoas podem ler seus pensamentos, riem sem motivo, mostram-se perplexos e angustiados.

Assim, na complexidade mostrada por esta patologia, é possível observar pacientes com características diversas, que na fase aguda apresentam tanto sintomas positivos como negativos (GELDER et al, 2006).

Quando o paciente entra no quadro residual em que ocorreu a remissão quase completa dos sintomas da fase aguda, com a persistência de alguns sintomas

que podem até ser intensificados, os sintomas negativos prevalecem, afetando em maior grau a área afetivo-conativa, que caracteriza-se por falta de energia e iniciativa, diminuição da comunicação, retraimento social, poucos sinais de emoção, deprimidos, fala pobre com o conteúdo vazio e incoerente, e estranhas posturas e comportamento (GELDER et al, 2006). O percurso comum da esquizofrenia mostra intensificação e diminuição das crises de psicose.

Enquanto um terço destes pacientes são inseridos no meio social parcial ou integralmente, a maioria se depara com um quadro de falta de propósito, internações frequentes, falta de recursos e moradia (SADOCK et al, 2007). O nível de convívio social tem efeito significativo na evolução clínica. Na falta de incentivo crescem os sintomas negativos, enquanto no excesso de incentivo crescem os sintomas positivos. Atualmente busca-se evitar o incentivo insuficiente, diminuindo sintomas negativos. A variação do curso final da patologia tem três caminhos: ser um estado único, em que a evolução é alterada por fatores externos; possuir subtipos separados com prognósticos diferentes; e os casos de bom prognóstico que podem não ser esquizofrenia, e sim alguma outra condição (GELDER et al, 2006)

## **2.6 TRATAMENTO**

A esquizofrenia pode ser tratada usando a combinação de terapia com drogas antipsicóticas, e terapia psicossociais, para se obter melhores resultados e qualidade de vida. A farmacoterapia, é baseada principalmente nas drogas antipsicóticas. Sendo elas de primeira e segunda geração.

Assim, como podemos observar, a esquizofrenia é um grande problema de saúde pública e afeta muitos indivíduos no mundo todo, necessitando de tratamentos adequados que permitam que os pacientes mantenham uma boa qualidade de vida e de interação social. Desta forma, na busca de diminuir o desgaste emocional e econômico para a família, para o paciente, para os profissionais da área e para a sociedade, o papel do profissional farmacêutico é de fundamental importância para o sucesso do tratamento, oferecendo assistência farmacêutica que melhora a qualidade de vida e aspectos farmacoeconômicos para paciente e família.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Caracterizar a produção científica nacional e internacional sobre a esquizofrenia com enfoque na farmacoterapia e assistência farmacêutica.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico, sinais e sintomas, curso clínico e tratamento da esquizofrenia;
- Detalhar os fármacos comumente utilizados para o tratamento dessa patologia;
- Descrever a importância da farmacoterapia para o tratamento dos pacientes;
- Descrever as vantagens e as desvantagens do tratamento farmacológico disponível;
- Descrever o papel e a importância dos farmacêuticos na atenção prestada aos pacientes esquizofrênicos.

## 4. MÉTODOS

O método escolhido para o presente estudo foi a revisão literária, onde foram consultados livros de psiquiatria clínica, saúde mental e farmacologia, artigos, sites e bases de dados, no período de março de 2016 a julho de 2017. Sendo os materiais utilizados na pesquisa, materiais que foram publicados a partir do ano de 1980, e os usados na pesquisa e citados na referência bibliográfica os textos publicados a partir de 1985.

As palavras-chaves usadas foram esquizofrenia, saúde mental, fisiopatologia da esquizofrenia, farmacoterapia da esquizofrenia, antipsicóticos, atenção farmacêutica e assistência farmacêutica.

As informações para esta pesquisa de delineamento bibliográfico foram obtidas a partir de:

- Livros texto
- Periódicos e bases de dados virtuais, incluindo:
  - LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)
  - Pubmed
  - Scielo (The Scientific Eletronic Library Online)
  - Site da OMS
  - Site do Ministério da Saúde

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ESQUIZOFRENIA

O tratamento da esquizofrenia tem como base os fármacos antipsicóticos. Estes foram introduzidos em 1950, sendo um importante progresso para o tratamento da doença. Os antipsicóticos são conhecidos como de primeira geração ou típicos, e de segunda geração ou atípicos (HALES et al., 2012). A diferença entre estas duas classes não é bem definida, porém estão relacionadas ao perfil do receptor, à incidência de efeitos extrapiramidais, à eficácia terapêutica em pacientes resistentes ao tratamento e eficiência contra sintomas negativos (RANG et al., 2016).

A base do tratamento da esquizofrenia está ligada ao antagonismo da dopamina no sistema mesolímbico-mesocortical, sendo o antagonismo no sistema nigroestriatal é a principal causa dos efeitos extrapiramidais. Ainda, a ação neuro-hormonal da dopamina na hipófise anterior está ligada à secreção de prolactina. Desta forma, a ação farmacodinâmica dos fármacos antipsicóticos vai apresentar diferentes resultados psiquiátricos, neurológicos e endocrinológicos, dependendo de sua afinidade pelos diferentes tipos de receptores dopaminérgicos (CRAIG et. al. 2014).

O principal mecanismo de ação dos antipsicóticos é o bloqueio de receptores  $D_2$ , no entanto, para a ação dos mesmos é necessário bloqueio de até 80% dos receptores  $D_2$ . Os antipsicóticos de primeira geração têm mais afinidade por receptores  $D_1$ , e os de segunda geração mais afinidade pela classe  $D_2$ . Os antagonistas  $D_2$ , como quetiapina, que desligam-se rapidamente do receptor, e agonistas parciais de  $D_2$  como aripripazol, foram introduzidos como uma alternativa para diminuir os efeitos adversos extrapiramidais motores (RANG et al., 2016).

É o antagonismo de receptores  $D_2$  na via mesolímbica que atenua os sintomas positivos, porém estes antipsicóticos agem sistematicamente e não diferenciam os receptores  $D_2$  nas regiões cerebrais específicas e acaba bloqueando outras vias cerebrais. Desta forma causam efeitos adversos motores, elevam a produção de prolactina (o que pode acarretar a galactorreia), reprimem o prazer, e podem até agravar os sintomas negativos. Mas alguns destes antipsicóticos que bloqueiam  $D_2$  também, atuam simultaneamente em outros receptores, melhorando

os efeitos adversos, como no caso dos antagonistas muscarínicos e antagonistas de 5-HT<sub>2a</sub>, este último pode colaborar na melhora cognitiva e alívio de sintomas negativos (RANG et al., 2016).

A combinação de antagonistas de receptores D<sub>2</sub> com os receptores de 5-HT<sub>2a</sub> e 5-HT<sub>1a</sub> é uma nova via terapêutica importante. Os receptores 5-HT<sub>2a</sub> são ligados a proteína G, que quando ativados causam inibição neuronal diminuindo assim a liberação de neurotransmissores nas terminações nervosas, regulando, por exemplo, a liberação de dopamina na via nigroestriatal.

Desta forma, a afinidade de ligação do antipsicótico ao receptor D<sub>2</sub> é determinante na sua potência clínica e extrapiramidal. Sua atividade antagonista ligada a receptores no cérebro e tecidos periféricos variáveis, mostra ação anti-colinérgica (anti-muscarínica) que causam visão turva, boca seca, retenção urinária e sedação excessiva; o bloqueio de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos acarreta a sedação, hipotensão ortostática e sensação de desfalecimento; e efeitos anti-histamínicos (bloqueio de receptores H1) colabora para sonolência e sedação (CRAIG et. al. 2014).

#### 5.1.1. Antipsicóticos de primeira geração ou típicos

Os antipsicóticos de primeira geração ou típicos são aqueles que possuem alta afinidade por receptores de dopamina D<sub>2</sub> presentes em todo o SNC, no entanto, seus efeitos terapêuticos são principalmente decorrentes de sua ação sobre os receptores D<sub>2</sub> mesolímbicos e mesocorticais. No entanto, quando ocorre a ocupação de mais de 80% dos receptores D<sub>2</sub> estriatal, importantes efeitos extrapiramidais são observados, como lentidão, rigidez e tremor.

Alguns exemplos de fármacos dessa classe são: clorpromazina, haloperidol, flufenazina, flupentixol e clopentixol (HALES et al., 2012).

Estes fármacos podem ser agrupados em diferentes classes, como: a) derivados de fenotiazina divididos em derivados alifáticos como a clorpromazina o primeiro antipsicótico descoberto em 1954 e protótipo desta classe; b) derivados de piperidina (ex. tiorizadina) que são potentes, e devem ser administrados em baixas doses. Seus efeitos promovem maior sedação e ganho de peso; c) derivados de tioxanteno (ex. tiotixeno) com potência clínica alta e média ação sedativa; d)

derivados de butirofenona, como o haloperidol, que é o maior representante desta classe, apresentando maiores efeitos extrapiramidais que as fenotiazinas (KATZUNG et al., 2014).

Os sintomas positivos da esquizofrenia estão relacionados a hiperatividade da via dopaminérgica na região mesolímbica sobre os receptores D2 e o antagonismo nesta região alivia estes sintomas. Em relação aos sintomas negativos existe a hipótese de que seja uma hipoatividade dopaminérgica na região mesocortical onde há uma maior expressão de receptores D1, e a ação antagonista destes antipsicóticos se mostra menos efetiva. A terapia crônica promove a supra regulação dos receptores de dopamina e diminuição da sua atividade. Além do bloqueio de receptores de dopamina, estes antipsicóticos bloqueiam receptores colinérgicos muscarínicos, alfa 1 adrenérgicos, de histamina (H1) e de serotonina (5HT<sub>2</sub>) que estão relacionados a diversos efeitos adversos destes compostos (GOLAN et al., 2014).

Os efeitos adversos dos antipsicóticos típicos são conhecidos como extrapiramidais e de discinesia tardia, associados ao bloqueio de receptores D2, e este bloqueio na via nigroestriatal causa distúrbios de movimento, bloqueando esta via constantemente produz-se o movimento hipercinético, ou seja, a discinesia tardia, que causa mastigação constante, protrusão de língua e caretas. O risco do desenvolvimento da discinesia tardia pode atingir 25% dos pacientes no primeiro ano de tratamento com estes antipsicóticos. Porém, estes efeitos podem ser reversíveis, caso os receptores D2 sejam desbloqueados rapidamente, pela interrupção do tratamento, em casos de tratamentos de curto prazo, já nos casos de um uso prolongado desses fármacos, esse bloqueio é irreversível e a discinesia será mantida na presença ou não do antipsicótico (STAHL, 2014).

O aumento de níveis de prolactina, hiperprolactinemia, estão relacionados ao bloqueio de receptores D2 na via tuberoinfundibular. Os efeitos associados são galactorreia (secreção mamária), ginecomastia e amenorreia (períodos menstruais irregulares ou ausentes). Em mulheres afeta a fertilidade e pode causar desmineralização precoce dos ossos na fase da menopausa. Problemas como disfunção sexual, ganho de peso também estão correlacionadas (STAHL, 2014).

O bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub> é responsável por efeitos como boca seca, visão turva, constipação intestinal e prejuízo cognitivo.

Como dopamina e acetilcolina tem como via comum a nigroestriatal, e a função de dopamina nesta via é inibir a liberação de acetilcolina suprimindo assim sua atividade, ocorre que quando o antipsicótico bloqueia os receptores de dopamina, a acetilcolina fica muito ativa e uma maneira encontrada para amenizar estes sintomas colinérgicos na via nigroestriatal foi a associação de fármacos anticolinérgicos, ou ainda a combinação de antipsicóticos bloqueadores de D2 com anticolinérgicos no mesmo fármaco. No entanto, o uso de anticolinérgicos estão relacionados aos efeitos colaterais citados anteriormente, como boca seca, visão turva, constipação intestinal, retenção urinária e prejuízo cognitivo (STAHL, 2014).

Estes antipsicóticos bloqueiam ainda receptores de histamina H<sub>1</sub>, que estão relacionados ao ganho de peso, sonolência, e o bloqueio de receptores alfa 1 adrenérgicos que pode causar problemas cardiovasculares, como hipotensão ortostática e sonolência (STAHL, 2014). E em homens pode causar ausência de ejaculação. A sedação é devido ao bloqueio das vias alfa adrenérgicas centrais na região de ativação reticular, e pode ser desejável em pacientes psicóticos agudos (GOLAN et al., 2014).

Um efeito adverso grave decorrente do uso dos antipsicóticos típicos é conhecido como síndrome neuroléptica maligna, que é rara, porém substancialmente fatal. Ela é responsável por efeitos no sistema autônomo como catatonia, estupor, febre, rigidez muscular e instabilidade autonômica e cardiovascular. Acomete cerca de 1% a 2% dos pacientes e é fatal para 10% dos afetados. Está associada geralmente a homens jovens que receberam injeções intramusculares de antipsicóticos típicos, e é observada já no início do tratamento (MINNEMAN; WECKER, 2006). Ocorre mais frequentemente com os fármacos que apresentam alta afinidade pelos receptores D2, como o haloperidol.

De acordo com a farmacocinética, os antipsicóticos típicos podem ser administrados por via oral ou intramuscular. Sendo a oral comumente usada no tratamento crônico e a via intramuscular útil em casos de episódios agudos psicóticos. Apresentam uma característica altamente lipofílica, que permite ampla distribuição no SNC, sofrem metabolização hepática de primeira passagem, alta ligação com proteínas plasmáticas e grande volume de distribuição. São absorvidos rapidamente, mas de modo incompleto pelo trato gastrointestinal, como reflexo do seu metabolismo de primeira passagem.

São observadas em injeções de longa duração um bloqueio de receptores D<sub>2</sub> por até 3 a 6 meses após a aplicação. Em pacientes que fazem o uso regular de antipsicóticos, recaídas e episódios psicóticos aparecem por volta de 6 meses após interromperem o tratamento, salvo a clozapina que quando suspensa promove rápida recaída. O tempo de meia vida destes fármacos é observado geralmente em torno de 1 dia, com administração de uma dose diária comumente (KATZUNG et al., 2014).

Os antipsicóticos como antagonistas de receptores de dopamina podem desencadear algumas interações medicamentosas importantes, como a interação entre os antipsicóticos e os antiparkinsonianos. Neste caso, os antipsicóticos quando administrados juntamente com fármacos antiparkinsonianos inibem a ação destes podendo intensificar os sintomas do Parkinson. Ainda, os antipsicóticos podem interagir com outros fármacos de ação central, como os benzodiazepínicos e anti-histamínicos, potencializando seus efeitos sedativos (GOLAN et al., 2014).

### 5.1.2. Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos

Os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos têm menor afinidade para os receptores D<sub>2</sub>, apresentando maior afinidade para os receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub>) e noradrenérgicos ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ) e, portanto, apresentam uma menor indução de efeitos extrapiramidais. Estes fármacos são risperidona, sertindol, clozapina, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, zotepina, ziprasidona. Sendo a clozapina o protótipo (ALBANO, 2012; MIYAMOTO et al., 2005).

Esta classe apresenta uma farmacologia complexa, uma maior capacidade de interação com os receptores 5-HT<sub>2A</sub>, agindo como agonistas parciais em 5-HT<sub>1A</sub>, atingindo efeito sinérgico com antagonismo dos 5-HT<sub>2A</sub>, grande parte consiste em antagonistas dos receptores 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>. A classe da sulprida e sulpirida demonstram potência equivalente para receptores D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> e são antagonistas de 5-HT<sub>7</sub> (KATZUNG et al., 2014).

A clozapina é eficiente no tratamento de indivíduos que não respondem a antipsicóticos típicos, apresenta baixa afinidade por receptores D<sub>2</sub> e efeito seletivo em vias específicas de dopamina, realizando o bloqueio com despolarização dos

neurônios de dopamina mesolímbicos e mesocorticais, mas não nigroestriatais. Através de mecanismo ainda desconhecido a clozapina e olanzapina aumentam o fluxo sanguíneo na região do córtex cerebral associada a efeitos positivos de cognição como atenção, memória e trabalho (MINNEMAN; WECKER, 2006). Com a inserção da clozapina a busca de antipsicóticos que garantam maior segurança e eficácia, e reduzido risco de efeitos adversos extrapiramidais e neurológicos, deram origem a fármacos estruturalmente semelhantes como a olanzapina e quetiapina, ao anti-dopaminérgico e anti-serotoninérgico misto, risperidona, e os mais novos como ziprasidona e aripiprazol (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Os antipsicóticos atípicos estão relacionados a efeitos adversos metabólicos e cardiovasculares que evoluem do aumento do apetite (STAHL, 2014). Causa o aumento de peso significativamente, desenvolvimento de resistência à insulina que leva à instalação da diabetes *mellitus*, a hiperlipidemia que causa o aumento dos níveis lipídicos plasmáticos com elevação de até 10% de colesterol, elevação do intervalo QT cardíaco e risco de arritmias e hipotensão. A clozapina é a única que causa agranulocitose e leucopenia, sendo importante haver um monitoramento destes efeitos através de hemogramas periódicos (MINNEMAN; WECKER, 2006).

Semelhante aos agentes típicos, os antipsicóticos atípicos, podem ser administrados tanto por via enteral como parenteral, apresentam boa absorção pelo trato gastrointestinal (TGI), sofrem metabolização hepática pelo sistema citocromo P450 e eliminação por via renal e fecal. Eles apresentam alta lipossolubilidade e conseqüentemente, alto volume de distribuição. Possuem alta afinidade e ligação com as proteínas plasmáticas, o que podem contribuir para o surgimento de significativas interações medicamentosas.

Novos fármacos antipsicóticos atípicos com via de administração parenteral foram desenvolvidos para resolver problemas de falta de adesão ao tratamento, como é o caso da risperidona injetável, medicamento antipsicótico, com uma formulação de liberação controlada para uso intramuscular. Ela é liberada gradualmente no organismo, onde necessitará de apenas uma injeção a cada 2 semanas. Durante as primeiras 3 semanas de tratamento, é necessário o tratamento complementar com outro antipsicótico por via oral, pois a primeira injeção não tem efeito imediato. A risperidona é um antagonista seletivo de monoaminas. Tem elevada afinidade por receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub> e dopaminérgicos D2. A risperidona liga-se também a receptores alfa-1 adrenérgicos e, com menor afinidade,

a receptores histaminérgicos H1 e alfa-2 adrenérgicos. A risperidona não tem afinidade por receptores colinérgicos. Apesar da risperidona ser um antagonista D2 potente, a que se atribui a melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia, ela produz menos depressão da atividade motora e indução de catalepsia do que os neurolépticos convencionais. O antagonismo equilibrado serotoninérgico e dopaminérgico central pode reduzir a possibilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais extrapiramidais e ampliar a atividade terapêutica a sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia. A Paliperidona é um metabólito ativo da risperidona, também disponível para uso parenteral, suspensão injetável de liberação prolongada de palmitato de paliperidona em seringas preenchidas 50 mg, 75 mg, 100 mg ou 150 mg, a ação terapêutica esperada deve se iniciar entre 8 e 22 dias após a injeção. O ajuste da dose de manutenção pode ser realizado mensalmente. (ELKIS et al, 2007).

### 5.1.3. Esquema terapêutico

De acordo com o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – esquizofrenia da PORTARIA Nº 364, DE 9 DE ABRIL DE 2013 (BRASIL, 2013), o tratamento farmacológico deve seguir um modelo de monoterapia, ou seja, o uso de um medicamento por vez, e todos os antipsicóticos típicos ou atípicos podem ser prescritos, os mesmos devem ser escolhidos de acordo com o perfil e estado clínico do paciente. O ajuste de dose é importante e deve ser realizado no início com doses baixa, aumentando-a gradualmente, conforme a resposta do paciente, até atingir dose ideal, buscando também a prevenção de efeitos adversos. Não se obtendo bons resultados terapêuticos no período de 6 semanas, após os ajustes de dose, deve ser feita a troca por outro antipsicótico. Após a troca, se permanecerem efeitos extrapiramidais mesmo com ajuste de dose, é aconselhável o uso conjunto de biperideno ou propranolol. Feito isto, se os efeitos adversos extrapiramidais permanecerem, tem-se a alternativa do uso de antipsicóticos atípicos como olanzapina, quetiapina ou ziprasidona.

Caso os efeitos adversos ainda se mantenham presentes, e na ocorrência de refratariedade, após o uso de no mínimo 2 antipsicóticos diferentes, usados no período de até 6 semanas e após ter sido realizado o ajuste de dose, a clozapina deve ser introduzida no tratamento. Ainda, o uso de clozapina deve ser considerado

em casos em que o paciente representa um risco a si mesmo, com o risco de suicídio, e no surgimento de discinesia tardia de maneira expressiva, ainda que seja antes do período de 6 semanas. Além disso, se a clozapina promover efeitos adversos, como a agranulocitose, deve ser feita sua troca por olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona, desde que as mesmas não tenham sido usadas previamente.

Não havendo adesão significativa ou impossibilitado o uso da medicação por via oral, a alternativa proposta é o uso de antipsicóticos de depósito como decanoato de haloperidol injetável.

Os fármacos disponíveis para o esquema terapêutico, seguindo os protocolos presentes na PORTARIA Nº 364, DE 9 DE ABRIL DE 2013, são:

- Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg.
- Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg.
- Ziprasidona: cápsulas de 40 e 80 mg.
- Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg.
- Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg.
- Clorpromazina: comprimidos de 25 e 100 mg; solução oral de 40 mg/ml.
- Haloperidol: comprimido de 1 e 5 mg; solução oral 2 mg/ml; solução injetável 5 mg/ml.
- Decanoato de haloperidol: solução injetável 50 mg/ml.

A posologia descrita para os fármacos haloperidol, risperidona, quetiapina, clozapina e olanzapina é a seguinte:

Haloperidol deve ser iniciado em doses fracionadas, para minimizar os riscos de efeitos adversos, sendo a dose máxima permitida de 15 mg/dia em situações agudas e de 10 mg/dia para a manutenção. O decanoato de haloperidol (50 mg/ml) deve ser administrado por via intramuscular nas nádegas, uma vez ao mês.

Risperidona deve ser iniciada com dose de 1 mg, 2 vezes ao dia, para evitar o efeito de primeira dose (bloqueio alfa-adrenérgico) que pode causar hipotensão postural intensa. A dose pode ser aumentada em até 6 mg/dia (3 mg, 2 vezes ao dia). Caso a medicação seja interrompida, a administração deve ser reiniciada conforme a primeira dose. No caso de pacientes que apresentam insuficiência hepática ou renal, a dose deve ser de no máximo 3 mg/dia.

Quetiapina, iniciar com 25 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, com aumentos de 25 a 50 mg, por dose por dia, alcançando de 300 a 600 mg/dia. A dose total do fármaco poderá ser dividida em 2 ou 3 vezes ao dia, e deve ser alcançada entre o quarto e o sétimo dia de tratamento.

Clozapina, iniciar com 12,5 mg à noite, e aumentar a dose em 25 mg a cada 1 a 2 dias até obter a dose de 300 a 400 mg/dia. Após 30 dias de tratamento, se o paciente não apresentar melhoras, a dose poderá ser aumentada em 50 mg a cada 3 ou 4 dias até obter a dose máxima de 800 mg/dia.

Olanzapina, iniciar com 5 mg à noite. Pode aumentar a dose em 5 mg após pelo menos 7 dias até obter uma dose máxima de 20 mg/dia. Não é necessário o ajuste de doses em casos de pacientes portadores de insuficiência renal ou hepática. No caso de tratamento de pacientes debilitados fisicamente e apresentando perda de peso considerável deverão receber no máximo 5 mg/dia. E na ocorrência de efeitos adversos graves, como agranulocitose, cardiopatia e oclusão intestinal, à clozapina, em pacientes refratários, a olanzapina poderá ser utilizada até a dose de 30 mg/dia.

#### 5.1.4. Vantagens e desvantagens dos antipsicóticos

A escolha do antipsicótico para o tratamento da esquizofrenia deve levar em consideração os possíveis efeitos colaterais e a sua eficiência terapêutica. Os antipsicóticos de primeira geração ou típicos são muito difundidos no sistema público, como haloperidol e clorpromazina, no entanto, esta classe apresenta muitos efeitos colaterais, como os extrapiramidais (KATZUNG et al., 2014).

Os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos demonstram ter a mesma eficiência no tratamento de sintomas positivos comparado aos de primeira geração e são superiores no tratamento de sintomas negativos, bem como são eficazes no tratamento da esquizofrenia refratária (como exemplo, a clozapina) (HALES et al., 2012). Os atípicos apresentam benefícios em relação aos sintomas negativos e cognição, risco baixo de discinesia tardia, incidência baixa de efeitos extrapiramidais (EEPs) e níveis diminuídos de prolactina. Contudo esta classe mostra maior ganho de peso, desenvolvimento de diabetes *mellitus* e hiperlipidemia.

A longo prazo os riscos à saúde destes pacientes são consideráveis, contando também que pode levar à falta de adesão e interrupção do tratamento e

recaídas. Contudo os antipsicóticos de segunda geração estão relacionados a um maior bem-estar destes pacientes (KATZUNG et al., 2014).

Por se tratar de uma patologia crônica é substancial realizar uma análise econômica do custo do tratamento. Sob uma visão geral os custos dos antipsicóticos típicos são consideravelmente reduzidos em comparação com os atípicos, em especial a clozapina que possui um valor agregado significativo. Como exemplo, o preço médio do haloperidol de 5 mg é de R\$ 11,50 (1 caixa com 20 comprimidos), enquanto que a clozapina de 25 mg apresenta um custo médio de R\$ 45,00 (1 caixa com 20 comprimidos). Esses valores foram baseados em pesquisa de preços dos medicamentos realizada online e em farmácias da cidade.

Lindner et al. (2009) demonstraram que o tratamento com os antipsicóticos haloperidol e risperidona apresentaram melhores resultados de custo-efetividade quando comparados à olanzapina. Ainda, observaram que o uso inicial da risperidona e do haloperidol estão relacionados a um menor custo do tratamento. Avaliando a substituição medicamentosa, observaram que os pacientes onde o tratamento foi iniciado com o haloperidol, após um período de cinco anos, 37% estariam iniciando risperidona, 34% haloperidol, 8% iniciariam a olanzapina, e os outros 17% estariam iniciando a clozapina (LINDNER et al., 2009).

Em uma avaliação comparativa analisando o tratamento realizado com clozapina e outro com o haloperidol chegou-se a análise final de que pacientes que receberam a clozapina, obtiveram reduzidos custos envolvidos em hospitalizações e intervenções. Porém, estes tiveram maiores despesas relacionadas a monitorização por exames laboratoriais e consultas médicas, e maiores gastos relacionados com a aquisição dos medicamentos (ALBANO, 2012).

De acordo com a observação de prescrições dispensadas pela Farmácia do Hospital Santo Antônio, da cidade de Sinop-MT, observou-se que a maior quantidade de fármacos dispensados em casos de episódios agudos de crises esquizofrênicas são haloperidol (intramuscular, IM), clorpromazina (IM) e prometazina (IM). Já em casos de tratamento crônico, para manutenção e controle dos pacientes, usa-se em maior quantidade os fármacos haloperidol (via oral, VO), risperidona (VO) e quetiapina (VO). Sendo que não faz parte da lista dos medicamentos padronizados pelo hospital os medicamentos clozapina e olanzapina. A obtenção destes medicamentos deve ser realizada por outra via. As observações foram feitas pela auxiliar de farmácia.

**Quadro 2.** Vantagens e desvantagens dos antipsicóticos utilizados no tratamento da esquizofrenia.

<b>Antipsicóticos Típicos</b>	<b>Antipsicóticos Atípicos</b>
Maior Afinidade pelos receptores D2	Menor afinidade pelos receptores D2
Maior efeito extrapiramidal	Menor efeito extrapiramidal
Efeitos adversos característicos: efeitos extrapiramidais, síndrome maligna neuroleptica, discinesia tardia, sintomas anticolinérgicos (boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária), hipotensão ortostática, incapacidade de ejaculação e sedação.	Efeitos adversos característicos: efeitos extrapiramidais leves, prolongamento do intervalo QT, sintomas anticolinérgicos (boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária), sedação, ganho de peso, resistência à insulina, aumento dos níveis de glicose e colesterol.
Eficácia terapêutica: Episódios agudos	Eficácia terapêutica: Tratamento crônico
Custo do tratamento: Mais baratos	Custo do tratamento: Mais caros

## **5.2 ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA PRESTADA AOS PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA**

A esquizofrenia é uma patologia que não tem cura e o tratamento farmacoterapêutico vai acompanhar este paciente durante toda vida. Assim, o papel da atenção e assistência farmacêutica é de fundamental importância para contribuir para que este paciente tenha a qualidade de vida preservada. Durante os primeiros 5 a 10 anos da doença, o cérebro e a memória correm o risco de se deteriorar, após esta fase, geralmente a doença segue a tendência de se estabilizar, e o quadro clínico apresenta melhoras significativas, que significa possibilidade de execução de tarefas cotidianas e reintegração social. Porém, para mais de 50% dos pacientes esquizofrênicos, não é ofertado um tratamento aceitável na etapa crítica da

patologia, em que o esquizofrênico é visto com grande preconceito e indiferença e recebe o tratamento de louco. Este tipo de tratamento compromete significativamente o prognóstico do paciente e contribui para a piora do quadro clínico e recuperação dos pacientes.

Neste contexto, com o objetivo de melhor atender os pacientes esquizofrênicos que muitas vezes apresentam quadros depressivos decorrentes dos preconceitos e discriminações que sofrem no seu dia a dia, o farmacêutico desempenha um importante papel no acompanhamento do tratamento anti-depressivo desses pacientes, contribuindo para a solução de possíveis reações negativas medicamentosas (RNM), aumentando a aceitabilidade do paciente para o uso da medicação, e trabalhando em conjunto com a equipe de saúde e familiares otimizando o tratamento farmacológico para o paciente. Ainda, a atenção farmacêutica contribui para o aumento da adesão à farmacoterapia, buscando a reinserção social e melhora da qualidade de vida desses pacientes. Sendo estes pacientes portadores de uma doença crônica onde a orientação e cuidados relativos ao uso correto de seus medicamentos de fundamental importância (MOTA NETO et al, 2016).

A inserção do farmacêutico é muito importante no núcleo de saúde mental de atendimento ao paciente, com destaque ao centro de apoio psicossocial (CAPS) e unidades de saúde da família. Atuando no desenvolvimento de diversas atividades e estratégias que buscam aprimorar a ação da assistência farmacêutica nos serviços de saúde mental (ALENCAR et al, 2012).

Dentre as possíveis atividades desempenhadas pelo farmacêutico na atenção farmacêutica, pode-se citar:

- a) escolha de medicamentos com base em avaliações farmacoepidemiológicas e farmacoeconômicas, orientado pelas diretrizes do Ministério da Saúde, como a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e Formulário Terapêutico Nacional (FTN);
- b) otimizando o processo de aquisição e distribuição de medicamentos com base em dados epidemiológicos, promovendo o consumo real destes e minimizando os prejuízos;
- c) dando orientações sobre armazenamento dos medicamentos nas unidades de saúde e para os pacientes no acondicionamento em seu domicílio, mantendo a estabilidade e a manutenção da qualidade do produto;

- d) contribuindo para o desenvolvimento de atividades interdisciplinares em conjunto com os demais profissionais da saúde, elaborando protocolos clínicos e projetos terapêuticos;
- e) contribuindo para a adesão terapêutica dos pacientes, e conseqüentemente, melhorando o prognóstico da doença e reduzindo os prejuízos clínicos e financeiro decorrentes da não adesão ao tratamento;
- f) introdução de visitas domiciliares que constroem um vínculo com o paciente e seus familiares, favorecendo a intervenção terapêutica, e auxiliando na identificação dos hábitos e estilos de vida do paciente, e outros fatores que possam influenciar no tratamento;
- g) auxílio da dispensação farmacêutica, contribuindo para a conciliação medicamentosa, educação continuada em saúde e acompanhamento farmacoterapêutico de forma eficiente e resolutiva;
- h) promoção do uso racional de medicamentos, contribuindo para a melhora na qualidade de vida das pessoas.

Assim, como citado anteriormente, sabe-se que a esquizofrenia representa um importante problema de saúde pública. E a participação ativa do farmacêutico juntamente com a equipe de saúde mental, traz grandes benefícios para o paciente. Com destaque importante à adesão terapêutica, que pode ser obtida através da orientação aos familiares e ao paciente, o que contribui para a compreensão do processo envolvido na patologia e na importância do seu tratamento, gerando um bom prognóstico ao paciente.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com o nosso trabalho, pode-se observar que a esquizofrenia é uma doença crônica de grande importância para a saúde pública, uma vez que gera muitos problemas para o paciente, para os seus familiares e para a própria sociedade. Muitas vezes está associada com um mal prognóstico, principalmente decorrente da não adesão do paciente à terapêutica o que contribui para os episódios de recidiva, hospitalização, internação e até mesmo suicídio. Assim, observa-se que o papel do farmacêutico é de fundamental importância na orientação e acompanhamento dos pacientes esquizofrênicos, auxiliando no controle e correta utilização dos medicamentos, promovendo o uso racional dos medicamentos e melhor prognóstico, bem como orientando os pacientes quanto às particularidades de cada antipsicótico disponível para o tratamento e seus possíveis efeitos adversos.

## REFERÊNCIAS

ALBANO, Daniela Alexandra dos Santos. **Esquizofrenia – Patologia e Terapêutica**, 2012. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2012.

ALENCAR, T.O.S.; CAVALCANTI, E.A.B.; ALENCAR, B.R. Assistência farmacêutica e saúde mental no sistema único de saúde. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v. 33, n. 4, p. 489-495, 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 364, de 9 de abril de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Esquizofrenia.

BUCKLEY, P.F.; MILLER, B.J.; LEHRER, D.S.; CASTLE, D.J. Psychiatric Comorbidities and Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 35, p. 383-402, 2009.

CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E. **Farmacologia moderna com aplicações clínicas**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

EY, H.; BERNARD, P.; BRISSET, C. **As psicoses esquizofrênicas**. In Manual de psiquiatria (pp. 535-615). Rio de Janeiro: Masson, 1985.

ELKIS, H; LOUZÃ, R.M. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. **Revista Psiquiatria Clínica**, v.34, p.193-197, 2007.

FILHO, E.N.P.; BUENO, J.R.; NARDI, A.E.; **Psiquiatria e saúde mental: conceitos clínicos e terapêuticos fundamentais**. 1. Ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

GELDER, M.; MAYOU, R.; COWEN, P. **Tratado de Psiquiatria**, 4ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GOLAN, D.E; TASHJIAN, A.H. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**, 3ª ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOLAN, D.E; TASHJIAN, A.H.; AMSTRONG, E.J.; AMSTRONG, A.W. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia**, 2ª Ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

HALES, R.; YUDOFKY, S.; GABBARD, G. **Tratado de psiquiatria clínica**. 5. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

JÚNIOR, Quirino cordeiro. **Estudo de associação entre genes do sistema dopaminérgico de esquizofrenia**. Originalmente apresentada como dissertação de doutorado, Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2007.

KATZUNG, B.G.; MASTERS, S.B.; TREVOR, A.J. **Farmacologia básica e clínica**. 12ª Ed, Porto Alegre: AMGH, 2014.

LAURIELLO, J.; LENROOT, R.; BUSTILLO, J.R. Maximizing the synergy between pharmacotherapy and psychosocial therapies for schizophrenia. **The Psychiatric Clinics of North America**, v.26, n. 1, p. 191-211, 2003.

LENROOT, R.; BUSTILLO, J.R.; LAURIELLO, J.; KEITH, S.J. Integrated treatment os schizophrenia. **Psychiatric Services**, v. 54, n. 11, p. 1499-1507, 2003.

LINDNER, L.M.; MARASCIULO, A.C.; FARIAS, M.R.; GROHS, G.E.M.; Avaliação econômica do tratamento da esquizofrenia com antipsicóticos no Sistema Único de Saúde, **Revista Saúde Pública** , v. 43, (Supl. 1), p. 62-69, 2009.

LOUZÃ, M.N.R.; ELKIS, H. **Psiquiatria Básica**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

MENEGATTI, R.; FRAGA, M.A.C.; BARREIRO, E.J.; LIMA, V. E. L.; RATES, S.K.M.; COSTA, T.D. Esquizofrenia: Quarenta anos da hipótese dopaminérgica sob a ótica da química da medicinal. **Quim. Nova**, v. 27, n. 3, p. 447-455, 2004.

MINNEMAN, K.P.; WECKER, L. **Brody-Farmacologia humana**. 4<sup>a</sup> Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

MIYAMOTO, S.; DUNCAN, G.E.; MARX, C.E.; LIEBERMAN, J.A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. **Molecular Psychiatry**, v. 79, p. 79-104, 2005.

MOTA NETO, D.; ESCÓRCIO-DOURADO, C.S.M.; FERREIRA, P.R.B.; OLIVEIRA, E.C.R.; DOURADO, J.C.L. Avaliação do tratamento da esquizofrenia num serviço de farmácia especializado. **Revista Interdisciplinar**, v. 9, n. 3, p. 74-83, 2016.

MUESER, K.T.; MCGURK, S.R. Schizophrenia. **Lancet**, v. 363, n. 9426, p. 2063-2072, 2004.

Organização Mundial de Saúde. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

PÁDUA, A.C.; GAMA, C.S; LOBATO, M.I.; ABREU, P.B. **Esquizofrenia: diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico**. Psicofármacos: Consulta Rápida, Porto Alegre: Artmed, 2005.

RANG, H.P; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale farmacologia**. 8<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

REIS, G.C.; ARRUDA, A.L.A. Fisiopatologia da esquizofrenia baseada nos aspectos moleculares da hipótese glutamatérgica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 3, p. 118-122, 2011.

SADOCK, J.B.; SADOCK, A.V. **Compêndio de psiquiatria: Ciências do comportamento e psiquiatria clínica**. 9. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SILVA, R.C.B. Esquizofrenia: Uma revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.

STAHL, S.M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

STEFAN, M.T.M.; MURRAY.R.M. An Atlas of Schizophrenia. Londres. **The Parthenon Publishing Group**, 2002.

MATCHERI S, K.R.T.; HENRY.A.N. Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. Epidemiology and etiology. **Schizophrenia Research**. V. 102, p. 1-18, 2008

XIANG, Y.; WANG, C.; WENG, Y.; BO, Q.; CHIU, H.F.K.; ZHAO, J.; LIU, T.; CHAN, S.S.M.; LEE, E.H.M.; UNGVARI, G.S. Sex differences in patients with schizophrenia: A prospective, multi-center study. **Psychiatry Research**, v. 177, p. 294-298, 2010.

---

12/07/2017, Orientanda: Viridiana Schisler

---

12/07/2017, Orientadora: Eveline Aparecida Isquierdo Fonseca de Queiroz