

PSICOFARMACOLOGIA

TIAGO C. RAMACCIOTTI
RICARDO HENRIQUE-ARAÚJO
EDUARDO PONDÉ DE SENA

A psicofarmacologia é um vasto campo da farmacologia, compreendendo desde o desenvolvimento dos agentes terapêuticos, passando por diversas etapas pré-clínicas e clínicas, até o uso do medicamento para fins terapêuticos. Para todo médico interessado em prescrição medicamentosa, convém entender questões relacionadas a farmacocinética e farmacodinâmica. Ademais, eficácia e segurança são importantes aspectos a serem observados na psicofarmacoterapia.

Os psicofármacos têm ação terapêutica ao promoverem eventos relacionados à neurotransmissão central. Há mais de século, a ciência se debate sobre a natureza do sistema nervoso central (SNC). Camilo Golgi defendia que os neurônios estavam conectados em uma “rede nervosa”, enquanto Ramon y Cajal acreditava que os neurônios estavam separados por pequenos espaços chamados de sinapses.¹ Ramon y Cajal, como averiguado mais tarde, estava correto. Posteriormente, observou-se que os neurônios se comunicavam por meio da liberação de substâncias químicas (os neurotransmissores) ou mesmo mediante sinapses elétricas. Sabe-se que a neurotransmissão química é muito mais comum do que a neurotransmissão elétrica. Dessa forma, os neurotransmissores precisam ser produzidos e liberados para atuação em receptores específicos.¹

Assim, o objetivo deste capítulo é sintetizar dados sobre os medicamentos disponíveis no arsenal terapêutico psiquiátrico.

ANTIPSIKÓTICOS

O início da psicofarmacologia moderna é atribuído ao emprego da clorpromazina no começo da década de 1950 na França. Observou-se, com a clorpromazina, a capacidade de melhorar os sintomas psicóticos, possibilitando-se o tratamento de pacientes outrora cronicamente internados em ambulatório.²

A descoberta fortuita da clorpromazina e o desenvolvimento da clozapina no final dos anos de 1960 (com sua reintrodução nos Estados Unidos em 1989) representaram dois marcos importantes na farmacoterapia da esquizofrenia.³ Durante os últimos 50 anos, diversos antipsicóticos de primeira (APGs), de segunda (ASGs) e de terceira gerações (ATGs) foram desenvolvidos, promovendo crescimento drástico da pesquisa na área do tratamento farmacológico.

gico da esquizofrenia e levando a melhor compreensão da neurobiologia e da neurofarmacologia da doença.^{4,5} No entanto, a etiologia precisa da esquizofrenia, incluindo diáteses genéticas e ambientais, permanece pouco entendida.⁶

Desde a clorpromazina, muitos outros antipsicóticos foram descobertos e comercializados nas últimas seis décadas. As estruturas químicas dos diversos antipsicóticos são muito diversas; contudo, esses fármacos têm ação farmacológica similar ao produzirem bloqueio do receptor de dopamina D2. Os antipsicóticos são geralmente classificados como “típicos” e “atípicos”, com base em seus efeitos clínicos e mecanismo de ação.⁷

Os antipsicóticos típicos ou convencionais (também chamados de APGs) podem ser classificados como de baixa potência (clorpromazina, tioridazina), média potência (perfenazina, trifluoperazina) e alta potência (pimozida, flufenazina e haloperidol).¹ Além disso, podem ser divididos de acordo com sua estrutura química, conforme listado na Tabela 10.1.

Os APGs exibem alta afinidade pelos receptores D2 e são antagonistas totais destes, enquanto os ASGs são antagonistas dos receptores D2, mas têm maior afinidade por outros neurorreceptores, entre os quais os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.¹² Mais recentemente, foram desenvolvidos compostos representando variações nessa superfamília dos receptores D2, por exemplo, os agonistas parciais nos receptores D2 (aripiprazol e brexpiprazol)¹³ e compostos com seletividade para o receptor dopaminérgico D3 (cariprazina).¹⁴

Os APGs produzem vários efeitos colaterais, inclusive síndromes extrapiramidais (SEPs) agudas, bem como discinesia tardia associada à exposição a longo prazo, que são causadas pelo bloqueio das vias nigroestriatais dopaminérgicas. Os APGs de baixa potência têm alta afinidade pelo receptor colinérgico M1 muscarínico, além de produzirem bloqueios de receptores histaminérgicos H1 e α_1 -adrenérgicos, resultando em perfis de efeitos colaterais parcialmente distintos e sobrepostos (p. ex., déficits cognitivos e sedação).¹⁵ Em grande parte, devido às SEPs, muitos clínicos argumentam que os únicos pacientes para quem os antipsicóticos típicos são claramente preferíveis são aque-

les com histórico de boa resposta e efeitos colaterais toleráveis durante o tratamento com um APG.

Um episódio de esquizofrenia aguda apresenta sintomas psicóticos graves e pode incluir alucinações, delírios, desorganização do pensamento, desconfiança e excitação psicomotora. Aqui, há necessidade de intervenção rápida, muitas vezes demandando hospitalização para proteção do paciente e de terceiros. Há muito se sabe da eficácia dos agentes antipsicóticos no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia, portanto esses agentes terapêuticos são utilizados no episódio agudo. A capacidade dos APGs de reduzir os sintomas positivos e o risco de recaída contribuiu para os desfechos clínicos de muitos indivíduos com esquizofrenia. No entanto, cerca de 30% dos pacientes com exacerbações psicóticas agudas têm pouca ou nenhuma resposta aos APGs, e até 50% apresentam apenas resposta parcial. Além disso, os APGs oferecem pouco benefício para melhora dos sintomas negativos ou do comprometimento cognitivo.¹²

O tratamento de manutenção continuado para indivíduos com esquizofrenia é considerado, em geral, como a melhor conduta, para evitar retorno dos sintomas após a resolução dos sintomas do episódio agudo. O argumento presente em algumas publicações¹⁶⁻¹⁸ é o de que o impacto a curto e a longo prazos das exacerbações e das hospitalizações no bem-estar dos pacientes justifica os efeitos adversos imediatos e cumulativos dos medicamentos. Como não existem marcadores diagnósticos que distingam entre indivíduos que podem manter períodos muito longos de estabilidade (com remissão dos sintomas) na ausência de agentes antipsicóticos *versus* aqueles que podem experimentar exacerbação,¹⁹ e uma vez que o impacto da exacerbação é prejudicial e desmoralizante, todos os indivíduos afetados por esquizofrenia crônica são encorajados a aceitar o tratamento de manutenção contínuo.

O bloqueio permanente dos receptores pode causar supersensibilidade, que pode, após a interrupção abrupta dos antipsicóticos, contribuir para a exacerbação rápida e frequente.^{20,21} Essa ideia é apoiada por estudos em roedores que demonstram que o tratamento crônico com an-

TABELA 10.1
CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS CONFORME A ESTRUTURA QUÍMICA

Princípio ativo	Meia-vida (em horas)	Dose equivalente a 100 mg de clorpromazina (mg)	Faixa terapêutica (mg)
Fenotiazinas alifáticas			
Clorpromazina	24	100	50-1.200
Levomepromazina	16-77	120	400-600
Fenotiazinas piperídnicas			
Periciazina	-	-	15-75
Pipotiazina	-	-	10-20
Tioridazina	7-9	100	300-800
Fenotiazinas piperazínicas			
Flufenazina	24	1-2	2,5-20
Trifluoperazina	11-13	2-8	5-30
Butirofenonas			
Haloperidol	24	1,6-2	10-20
Droperidol	2	1	2,5-10
Tioxantenos			
Zuclopentixol	20	50	10-75
Difenilbutilpiperidinas			
Pimozida	50-200	2	2-20

Fonte: Dahl e colaboradores,⁸ Danivas e Venkatasubramanian,⁹ Cordioli e colaboradores,¹⁰ e Lin e colaboradores.¹¹

tipsicóticos aumenta as densidades do receptor dopaminérgico.²² Argumenta-se que o agravamento dos sintomas após a interrupção dos antipsicóticos pode refletir o efeito da abstinência, em vez da perda do benefício dos medicamentos.²³ Uma explicação alternativa para o rápido agravamento da descontinuação do medicamento é a possibilidade de agentes antipsicóticos com efeitos anticolinérgicos intrínsecos produzirem rebote colinérgico após sua retirada, que se manifesta como mal-estar geral e pode ser confundido com piora dos sintomas.²⁴ No entanto, uma metanálise que comparou a descontinuação abrupta *versus* gradual dos fármacos

bloqueadores dopaminérgicos não encontrou diferenças entre as duas modalidades quanto à piora dos sintomas.²⁵ Publicações recentes apoiam essa afirmação, mostrando que a maioria das recaídas ocorre meses e anos após a interrupção, em vez de após ou imediatamente após a interrupção.²⁶

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

O antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico explica algumas das ações clínicas atípicas de vários antipsicóticos atípicos. A serotonina

(5-HT), quando ativa o heterorreceptor pré-sináptico 5-HT_{2A}, inibe a liberação de dopamina (DA). Assim, o antagonismo 5-HT_{2A} do antipsicótico atípico vai impedir essa inibição, predominando a liberação de DA. Esse efeito compensa a ação do antagonismo D₂, o que pode diminuir efeitos colaterais extrapiramidais, por exemplo.^{27,28} Outro aspecto relevante diz respeito à rápida dissociação dos antipsicóticos atípicos dos receptores D₂, favorecendo que os receptores fiquem livres para serem estimulados também pela DA endógena em algumas horas do dia, sem comprometer o efeito antipsicótico.²⁹ Outro aspecto relacionado a alguns antipsicóticos atípicos é o agonismo parcial D₂, em que a função dopaminérgica é diminuída, mas não bloqueada totalmente.³⁰

A clozapina é considerada o protótipo dos ASGs, demonstrando eficácia elevada sem produzir SEPs. Além disso, a clozapina mostrou-se superior à clorpromazina na esquizofrenia resistente ao tratamento. No entanto, a clozapina também foi associada a risco elevado de toxicidade hematológica potencialmente letal (agranulocitose).³¹ Consequentemente, ASGs adicionais foram introduzidos, entre os quais risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona, no esforço de manter os benefícios terapêuticos da clozapina sem o risco associado de discrasias sanguíneas.^{32,33} O aripiprazol é outro agente farmacologicamente diferente que, às vezes, é considerado um ATG.³⁴ A menor incidência de SEPs é a principal vantagem dos antipsicóticos de nova geração em comparação com a maioria dos APGs.³⁵ Entretanto, a maioria dos ASGs tem risco maior de causar ganho de peso³⁶ e distúrbios no metabolismo glicídico³⁷ e lipídico.³⁸

Os antipsicóticos atípicos (alguns não disponíveis no Brasil) dividem-se em classes,³⁹ conforme mostra a Tabela 10.2.

CLOZAPINA

A clozapina tem farmacologia muito rica (uma forma talvez mais elegante de dizer que é um fármaco “sujo”, por atuar em diversos receptores). Ela atinge receptores adrenérgicos, muscarínicos, histaminérgicos, dopaminérgicos e serotonérgicos. A clozapina foi introduzida na Europa na década de 1970 e retirada do mercado após

relatos de agranulocitose, levando alguns pacientes à morte.⁴⁴ Ela causa ganho de peso e distúrbios metabólicos e está associada a aumento da incidência de convulsões e miocardite.⁴⁵ Apesar das preocupações em relação à segurança, a clozapina é o medicamento antipsicótico mais eficaz e foi reintroduzida no mercado dos Estados Unidos em 1990, mas usada apenas para esquizofrenia resistente ao tratamento.³¹ A clozapina sofre metabolismo oxidativo no fígado, predominantemente pela CYP1A2.⁴⁶ O tabagismo leva a uma potente indução da atividade enzimática da CYP1A2, o que resulta em níveis sanguíneos de clozapina significativamente menores em fumantes em comparação a não fumantes.⁴⁷

EFEITOS COLATERAIS DOS ANTIPSICÓTICOS

SÍNDROMES EXTRAPIRAMIDAIAS

Parkinsonismo

Esse tipo de sintoma extrapiramidal é assim denominado por ser fenomenologicamente similar aos sintomas de rigidez, tremor, bradicinesia e instabilidade postural encontrados na doença de Parkinson. Não obstante o advento da clozapina e de outros agentes antipsicóticos atípicos, os agentes antipsicóticos convencionais (típicos) continuam sendo utilizados. O parkinsonismo induzido por antipsicóticos é um efeito adverso altamente frequente. O exame neurológico é geralmente suficiente para a detecção do início do parkinsonismo e deve ser realizado com frequência nos primeiros três meses de tratamento. Além de diminuir o desconforto do paciente, o monitoramento do parkinsonismo induzido por antipsicóticos também serve para identificar a dosagem minimamente eficaz necessária para cada paciente individual. Várias estratégias são utilizadas no manejo do parkinsonismo induzido por antipsicóticos, entre as quais redução da dose, mudança para outros agentes antipsicóticos e uso de medicamentos antiparkinsonianos, como agentes anticolinérgicos e amantadina. No Brasil, é comum a utilização da prometazina, um agente anti-histamínico com propriedades anticolinérgicas, no ma-

TABELA 10.2
CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS CONFORME A ESTRUTURA QUÍMICA

Princípio ativo	Meia-vida (em horas)	Dose equivalente a 100 mg de clorpromazina (mg)	Faixa terapêutica (mg)
Benzodiazepínicos			
Asenapina	13-39	4-5	10-20
Clozapina	10-17	50-100	200-900
Olanzapina	21-54	5	7,5-25
Quetiapina	7-12	75-150	400-800
Indolonas			
Lurasidona	20-40	16-20	40-120
Paliperidona	23	1,5-2	6-12
Risperidona	3-24	1-2	2-6
Ziprasidona	7	40-60	80-160
Benzamidas			
Amisulprida	12-19	100	600-1.200
Sulpirida	7	200	400-1.800
Agonistas parciais D2			
Aripiprazol	75	7,5	10-30
Brexpiprazol	91	-	1-4

Fonte: Danivas e Venkatasubramanian,⁹ Cordioli e colaboradores,¹⁰ Lin e colaboradores,¹¹ Cruz e Vieta,⁴⁰ Citrome,⁴¹ Loebel e Citrome,⁴² e Diefenderfer e Iuppa.⁴³

nejo de sintomas extrapiramidais induzidos por antipsicóticos. Os agentes anticolinérgicos continuam sendo a base do tratamento farmacológico do parkinsonismo induzido por antipsicóticos em pacientes mais jovens. A amantadina é um agente mais bem tolerado para pacientes idosos, com eficácia semelhante à dos agentes anticolinérgicos. O uso rotineiro de anticolinérgicos profiláticos é claramente contraindicado em idosos. Uma avaliação de risco-benefício individualizada é necessária para o uso profilático de agentes anticolinérgicos em pacientes mais jovens. O parkinsonismo induzido por antipsicóticos ocorre mais frequentemente nos indivíduos tratados com antipsicóticos típicos nas

primeiras 10 semanas de tratamento. Pacientes idosos são o grupo de maior risco para o desenvolvimento de parkinsonismo. Muitas vezes, torna-se difícil a distinção entre depressão e sintomas negativos de parkinsonismo. A resposta à redução do medicamento antipsicótico ou ao uso de antiparkinsonianos pode diferenciar o parkinsonismo da depressão ou dos sintomas negativos da esquizofrenia. Contudo, um quadro depressivo pode coexistir com parkinsonismo.⁴⁸

Distonia aguda

A distonia aguda pode ser causada por medicamentos antipsicóticos, antieméticos e antide-

pressivos e é muito mais frequente com a utilização de antipsicóticos, particularmente com os APGs. A distonia aguda causada pelo tratamento medicamentoso pode perturbar gravemente a relação entre médico e paciente e deve ser evitada. Pacientes que desenvolvem postura anormal ou que apresentam espasmos musculares dentro de sete dias do início da farmacoterapia ou de rápido aumento na dose de um medicamento podem ser diagnosticados com distonia aguda induzida por tratamento medicamentoso. Para tratar a condição, é necessário administrar 5 mg de biperideno por via intramuscular; isso é quase sempre efetivo em 20 minutos. Os fatores de risco para distonia aguda induzida por medicamentos incluem idade jovem, sexo masculino, uso de cocaína e história de distonia aguda. A distonia induzida por medicamentos pode ser evitada adicionando-se, durante os primeiros 4 a 7 dias de tratamento, agentes anticolinérgicos à farmacoterapia com antipsicóticos ou iniciando-se o tratamento com antipsicóticos atípicos.⁴⁹

Acatisia

A acatisia é um transtorno do movimento caracterizado por sentimentos subjetivos de inquietação interna ou nervosismo com um desejo irresistível de se mover, levando à realização de movimentos repetitivos, como balanço e cruzamento de pernas, oscilação ou mudança persistente de um pé para outro. O primeiro relato de acatisia relacionada a medicamentos ocorreu a partir de 1960, quando Kruse⁵⁰ descreveu três pacientes que desenvolveram “inquietação muscular” enquanto tomavam fenotiazinas. A acatisia foi subsequentemente agrupada com outros transtornos do movimento induzidos por antipsicóticos, entre os quais parkinsonismo e distonia, sob a denominação de SEPs.⁵¹

A acatisia representa um desafio significativo na prática clínica. A apresentação clínica da acatisia pode ser de difícil reconhecimento naqueles pacientes que frequentemente descrevem queixas vagas e inespecíficas, como nervosismo, tensão interna, desconforto, inquietação e/ou incapacidade de relaxar. Como resultado, esses sintomas costumam ser diagnosticados erroneamente como ansiedade e/ou agitação

persistentes, e um aumento subsequente da dose não é apenas ineficaz, mas muitas vezes exacerba a acatisia induzida por antipsicóticos^{52,53} ou por inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs).⁵⁴ A falha em identificar corretamente a acatisia pode ter implicações catastróficas, uma vez que o aumento de sua gravidade tem sido associado ao surgimento e/ou ao agravamento de ideação suicida, agressão e violência.⁵⁵

Discinesia tardia

A discinesia tardia é uma das complicações mais temidas do tratamento com antipsicóticos, embora também possa ocorrer com outras classes de medicamentos.⁵⁶ Ela tipicamente se desenvolve após meses ou anos de exposição e é caracterizada por movimentos atetóides ou coreiformes involuntários da face inferior, extremidades e/ou músculos do tronco. Mais comumente, tais movimentos apresentam-se como caretas, estalos, movimentos da língua e piscar de modo excessivo. Representando desconforto maior, os sintomas podem persistir por muito tempo depois que o medicamento é descontinuado e ser permanentes em alguns casos (a discinesia com duração inferior a um mês após a retirada do antipsicótico pode ser considerada uma entidade clínica separada, a “discinesia de retirada”).⁵⁷ As estimativas de prevalência variam, mas uma grande revisão sistemática de aproximadamente 40 mil pacientes, publicada em 1992,⁵⁸ sugeriu que cerca de 24% dos pacientes tratados com antipsicóticos tinham discinesia tardia. Acredita-se que a prevalência tenha declinado desde então, devido ao uso de medicamentos mais novos e a doses mais moderadas. A presença precoce de SEPs é um fator de risco particularmente útil, justificando a redução da dose ou a substituição do antipsicótico antes que a discinesia tardia seja induzida.⁵⁹

Síndrome neuroléptica maligna

A síndrome neuroléptica maligna é um dos efeitos adversos mais perigosos dos antipsicóticos. Os sinais da síndrome são febre, instabilidade autonômica, rigidez e estado mental alterado, associados a leucocitose e elevação da creatinofosfoquinase (CPK). A mortalidade foi estimada

em cerca de 5%.⁶⁰ A síndrome neuroléptica maligna relacionada a ASGs, particularmente a clozapina, pode ser menos provável de apresentar sinais de parkinsonismo.^{61,62} As estimativas de incidência variam amplamente, com os maiores estudos recentes relatando taxas de 0,02 a 0,04%.^{60,63,64} O fator de risco mais importante é história prévia da síndrome. Os fatores de risco farmacológicos incluem polifarmácia antipsicótica, antipsicóticos de alta potência, administração parenteral, aumento rápido da dose e uso de aripiprazol, lítio e benzodiazepínicos (BZDs).^{60,63,64} Diversas comorbidades médicas, exposição ao calor, desidratação e contenção também estão associados à síndrome.^{63,65}

A síndrome neuroléptica maligna é uma emergência médica, muitas vezes exigindo cuidados intensivos. A evidência encontra-se em relatos de casos, em vez de ensaios clínicos randomizados. Para o psiquiatra, os primeiros passos são a retirada imediata de todos os antipsicóticos e medicamentos relacionados (p. ex., metoclopramida), medidas de resfriamento e transferência para um nível mais intensivo de atendimento.⁶⁴ A hidratação intravenosa agressiva e a correção de desequilíbrios eletrolíticos são essenciais. Os BZDs podem ser úteis no tratamento da síndrome e são preferíveis à contenção física em pacientes agitados.⁶¹ O relaxante muscular dantrolene é o agonista D2 bromocriptina estão entre os medicamentos de primeira linha para o tratamento da síndrome maligna ou neuroléptica maligna moderada.⁶⁰ A eletroconvulsoterapia (ECT) tem sido usada com sucesso em casos refratários ao tratamento.⁶⁶

EFEITOS METABÓLICOS

Muitos medicamentos antipsicóticos estão associados, em graus variáveis, a ganho de peso, hipertensão e efeitos adversos no metabolismo de lipídeos e glicose.⁶⁷ Vários antipsicóticos estão associados a ganho de peso significativo, e praticamente todos os antipsicóticos são conhecidos por causar ganho de peso entre os jovens.⁶⁸ O ganho de peso está entre os efeitos colaterais mais importantes dos antipsicóticos, porque é angustiante para os indivíduos e aumenta o risco de eventos adversos à saúde, como doen-

ça articular degenerativa, diabetes melito tipo 2 e suas complicações, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, bem como alguns tipos de câncer e patologias hepáticas e renais. Embora o ganho de peso comumente acompanhe outros efeitos metabólicos colaterais, alterações adversas nos lipídeos e sensibilidade à insulina podem ocorrer independentemente do ganho de peso.⁶⁸

Ganho de peso

Os antipsicóticos apresentam diversos efeitos colaterais. De maneira geral, há uma diferença no perfil de tolerabilidade entre os agentes antipsicóticos típicos e os atípicos, refletindo propriedades farmacológicas distintas.^{69,70} Os antipsicóticos atípicos têm maior propensão a produzir ganho de peso e obesidade. Uma metanálise³⁶ concluiu que a clozapina e a olanzapina estão associadas a maior ganho de peso, com efeitos intermediários demonstrados para a quetiapina, a risperidona e a clorpromazina e alterações menores ou mínimas no peso com haloperidol, ziprasidona e aripiprazol. Nessa metanálise,³⁷ foi verificado que ganhos de peso em 10 semanas foram de 4,45 kg para a clozapina, 4,15 kg para a olanzapina, 2,10 kg para a risperidona e 0,04 kg para a ziprasidona. Aumentos acima de 4 kg podem representar ganho superior a 5% do peso total, o que está associado a aumento da morbidade e da mortalidade. Esses efeitos relativos para os ASGs foram aceitos por uma conferência de consenso em 2004, que enfatizou que a clozapina e a olanzapina não são apenas diferenciadas dos outros ASGs em seus efeitos sobre o peso corporal, o diabetes e a hiperlipidemia, mas também dos agentes antipsicóticos clássicos de primeira geração.⁷¹

Hiperprolactinemia

Há associação entre hiperprolactinemia de longa duração e osteoporose, fraturas do quadril e até câncer de mama. Estudos mostram aumento de risco para o câncer de mama em mulheres com esquizofrenia de 20 a 42% e de 16% em usuárias de antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos. Queixas de amenorreia também são comuns em pacientes com a doença medicadas com antagonistas dopaminérgicos. A risperidona e a amissulprida apresentam taxas de

hiperprolactinemia em mulheres de 80 a 90%. A olanzapina produz taxas mais baixas do que os agentes típicos. A quetiapina e o aripiprazol apresentam as menores taxas, e a clozapina raramente promove o desenvolvimento de hiperprolactinemia.⁷²

Uma revisão⁷³ mostrou que, embora a hiperprolactinemia geralmente seja definida como um nível sustentado de prolactina acima do limite superior, os valores limites mostram algum grau de variabilidade nos relatórios clínicos, dificultando a interpretação e a comparação de dados entre os estudos. Além disso, muitos relatos clínicos fornecem pouco ou nenhum dado detalhando a medição da prolactina. As maiores taxas de hiperprolactinemia são consistentemente relatadas com amissulprida, risperidona e paliperidona, enquanto aripiprazol e quetiapina têm o perfil mais favorável em relação a esse desfecho. Entretanto, todos os ASGs podem promover elevações de prolactina, especialmente no início do tratamento. Considerando a propensão dos antipsicóticos mais recentes de elevar a prolactina, evidências parecem indicar que esses agentes têm um perfil de prolactina comparável ao da clozapina (asenapina e iloperidona) ou ao da ziprasidona e da olanzapina (lurasidona). Elevações de prolactina com medicamentos antipsicóticos geralmente são dose-dependentes. No entanto, os antipsicóticos com alto potencial de elevação da prolactina (amissulprida, risperidona e paliperidona) podem ter profundo impacto nos níveis desse hormônio mesmo em doses relativamente baixas. Já aqueles com efeito mínimo na prolactina, na maioria dos casos, podem manter os níveis dela inalterados (quetiapina) ou reduzir (aripiprazol) em todas as doses. Embora a tolerância e a diminuição dos valores de prolactina após a administração a longo prazo de antipsicóticos que elevam esse hormônio possam ocorrer, as elevações, na maioria dos casos, permanecem acima do limite normal. Apesar de os antipsicóticos serem a causa mais comum de hiperprolactinemia induzida por medicamentos, pesquisas recentes demonstraram que a hiperprolactinemia pode ser preexistente em uma parcela substancial de pacientes sem experiência prévia com antipsicóticos com primeiro episódio de psicose ou estado mental de risco.⁷³

EFEITOS CARDIOVASCULARES

Hipotensão ortostática

Todos os antipsicóticos apresentam algum risco de hipotensão ortostática, definida como queda ≥ 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou ≥ 10 mmHg na pressão arterial diastólica dentro de três minutos após o indivíduo levantar-se. A hipotensão ortostática pode levar a tontura, síncope, quedas e piora da angina e deve ser avaliada tanto pela história quanto pela medida. Os fatores de risco incluem doenças sistêmicas que causam instabilidade autonômica (p. ex., diabetes, dependência de álcool, doença de Parkinson), desidratação, interações medicamentosas e idade.⁷⁴ Clorpromazina, sertindol (não disponível no Brasil), clozapina e quetiapina parecem apresentar o maior risco,^{75,76} e dados sugerem que a iloperidona (outro antipsicótico não disponível no Brasil) também é de alto risco.⁷⁷ A hipotensão ortostática é mais comum nos primeiros dias de tratamento ou quando a dosagem do fármaco é aumentada. A maioria dos pacientes desenvolve tolerância a esse efeito após 4 a 6 semanas de tratamento.⁷⁸

Morte cardíaca súbita

Os antipsicóticos estão associados a aumento de 1,5 a 4 vezes no risco de morte cardíaca súbita.⁷⁹⁻⁸² Os fatores de risco incluem o uso de altas doses ou administração rápida de tioridazina ou antipsicóticos butirofenônicos, hipertensão preexistente ou doença cardíaca isquêmica.^{81,83,84} Existem dados conflitantes em relação à associação com a idade.^{81,85} Não há evidências de que os ASGs sejam mais seguros do que os APGs como classe.⁸⁰

O principal mecanismo proposto para a morte cardíaca súbita associada aos antipsicóticos é o bloqueio das correntes de potássio repolarizantes e o prolongamento do intervalo QT, levando a arritmias ventriculares. A medição do QT fornece orientação limitada em termos de risco. No entanto, o QTc maior que 500 ms ou um aumento de 60 ms acima do valor basal são considerados uma preocupação clara.⁸⁶ É essencial que o médico considere todos os medicamentos que o paciente esteja tomando, pois um conjunto diversificado de fármacos causa o prolongamento do intervalo QT.⁸⁷ Alguns fa-

tores de risco podem tornar perigoso um prolongamento modesto do intervalo QT, entre eles bradicardia, hipocalemia, hipomagnese-mia, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial, sexo feminino, polimorfismos do canal iônico⁸⁷ e uso crônico de cocaína e álcool.⁸⁶

ANTIDEPRESSIVOS

Conforme mencionado no início deste capítulo, o surgimento da clorpromazina na década de 1950 caracteriza o início da psicofarmacologia moderna, deflagrando a busca por outros psicofármacos que resultou, ainda na mesma década, na descoberta – por meio do teste de moléculas estruturalmente similares à clorpromazina – do primeiro antidepressivo, a imipramina.⁸⁸

Esse é o início do uso terapêutico dos antidepressivos tricíclicos (ADTs), classe da imipramina, para os pacientes com humor rebaixado. Ao conhecer melhor as outras classes atualmente disponíveis de antidepressivos, é possível notar que os ADTs são, entre as principais, a única nomeada por sua estrutura química (possuem três anéis, o que embasou a nomenclatura); todas as demais apresentam nomes em referência ao mecanismo de ação proposto. Esse fato, para além de mera curiosidade, é importante por ilustrar a indisponibilidade inicial de informações técnicas acerca das substâncias utilizadas e sua farmacodinâmica; tais incertezas se inserem também no contexto maior de dúvidas sobre a etiologia e as alterações biológicas dos transtornos mentais em si.

Contudo, o avanço no entendimento dos circuitos de neurotransmissão envolvidos na ação terapêutica dos antidepressivos ajudou a formular hipóteses ainda essenciais para o entendimento atual desses transtornos, como a hipótese monoaminérgica.⁸⁹⁻⁹¹ Esse foi o pilar de todos os tratamentos farmacológicos propostos para a depressão por um bom tempo, com base na observação de que as moléculas clinicamente relevantes atingiam seus efeitos por meio da regulação de vias serotoninérgicas, noradrenérgicas ou dopaminérgicas. Atualmente, há outras hipóteses em circulação, bem como investimento em terapias que atuam mediante vias diferen-

tes,⁹²⁻⁹⁴ sendo a cetamina um bom exemplo disso.⁹⁵

O restante de tal tópico tenta traçar um panorama dos mecanismos de ação implicados nesse processo e as classificações dos fármacos de acordo com suas características partilhadas. Devido ao escopo do capítulo, não serão exploradas as idiosincrasias de cada molécula disponível no mercado nacional.

PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Em geral, os medicamentos listados nesta seção otimizam a neurotransmissão nas três vias já citadas: a serotoninérgica, a noradrenérgica e/ou a dopaminérgica. As formas distintas de atingir esses efeitos e os agrupamentos diferentes dessas ações determinam a classe do antidepressivo em questão.

No que concerne à via serotoninérgica, as principais ações descritas são: redução da recaptação da 5-HT por meio da inibição de seu transportador (SERT), inibição da enzima monoaminoxidase (MAO), com conseqüente redução da degradação de 5-HT, e modulação dos neurônios serotoninérgicos mediante a interação noradrenérgica com os heterorreceptores α_2 -pré-sinápticos.

A via noradrenérgica, por sua vez, é estimulada por meio da redução de recaptação da NA pela inibição do transportador de noradrenalina (NAT), da modulação dos neurônios noradrenérgicos por antagonismo nos autorreceptores α_2 -pré-sinápticos, bem como da inibição da MAO agindo nos mesmos moldes relatados para a 5-HT.

Já para a otimização de neurotransmissão da DA, os principais mecanismos implicados são a redução de recaptação dessa monoamina pela inibição de seu transportador (DAT) e, mas apenas em uma área específica do SNC, pelo bloqueio do NAT (i.e., devido à baixa concentração de DAT no córtex pré-frontal, é o NAT que exerce essa função para a DA, portanto, aumentando a disponibilidade e o raio de difusão dopaminérgico nessa área cerebral).

Ademais, há outros efeitos mediados pelas moléculas não relatados anteriormente que interferem em sua tolerabilidade ou seu perfil de

efeitos colaterais, o que será mencionado a seguir nos subtópicos de cada classe.

PRINCIPAIS CLASSES DISPONÍVEIS DOS ANTIDEPRESSIVOS

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os fármacos pertencentes a essa classe são caracterizados por, além da estrutura química já citada, atingirem seu efeito terapêutico por meio da inibição de recaptção tanto da 5-HT quanto da NA (agindo no SERT e no NAT conforme já mencionado).⁹⁶ Contudo, no caso dos ADTs, tão importante quanto os mecanismos que geram a ação benéfica é o entendimento do que medeia seus efeitos colaterais, já que – comprovadamente efetivos na depressão –^{97,98} esse é o maior impedimento ao uso dos agentes dessa classe na prática clínica.⁹⁹ Tais características adicionais das moléculas também são o que as diferencia dos inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs), ou antidepressivos duais, já que essa outra classe utiliza os mesmos mecanismos de ação dos ADTs (convém lembrar que, por inibirem o NAT, ambas as classes causam otimização da neurotransmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal).

Esses efeitos paralelos dos ADTs ocorrem por sua marcante interferência nas vias colinérgicas, histamínicas e adrenérgicas (todos em bloqueio), o que explica boa parte dos sintomas adversos mais relatados com os agentes dessa classe (p. ex., xerostomia, obstipação, hipotensão postural, taquicardia, ganho de peso e sonolência). Entre os efeitos adversos dessa classe, é necessário dar atenção especial para o risco cardíaco aumentado devido ao bloqueio dos canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) no coração, o que pode gerar arritmias e constituir grande preocupação em caso de intoxicação por ADTs.^{100,101}

São exemplos de fármacos dessa classe a imipramina, a desipramina, a clomipramina, a nortriptilina e a amitriptilina.

INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) competem com os ADTs em importância histó-

rica (a iproniazida, primeiro fármaco que teve seu efeito antidepressivo observado e atribuído à inibição da MAO, foi descoberta por serendipismo na mesma década da imipramina)¹⁰² e, além disso, partilham com eles o fato de terem eficácia terapêutica confirmada, mas uso prático restrito devido a seu perfil de segurança.

A MAO é uma enzima com dois subtipos, A e B, que apresentam padrão de distribuição diferente pelo corpo e metabolizam um grupo distinto de substâncias. Nosso interesse recai sobre a MAO-A, já que é esse o subtipo implicado no efeito antidepressivo da classe.¹⁰³

A preocupação clássica com esses fármacos está vinculada à orientação dietética acerca dos alimentos com tiramina (p. ex., queijos envelhecidos), já que a inibição da MAO-A gera dificuldade de processar essa substância, e, caso o paciente consuma algum alimento rico nela, pode haver picos pressóricos com graves repercussões clínicas. Essa reação é conhecida como *cheese effect*, embora esse não seja o único alimento passível de restrição, tampouco todos os queijos causem o descontrole tensional.¹⁰⁴

Outra preocupação pertinente em relação à utilização dos IMAOs é o uso concomitante com outros fármacos, marcadamente os ADTs serotoninérgicos (p. ex., clomipramina), pelo risco de síndrome serotoninérgica,¹⁰⁵ e os agentes simpaticomiméticos, pelo risco de crise hipertensiva. Nesses casos, é interessante, como princípio geral, apenas introduzir IMAO após dias da suspensão de fármacos como os recém-citados.

Apesar de haver outros fármacos dessa classe disponíveis no mercado nacional, o medicamento de maior interesse psiquiátrico comercializado atualmente é a tranilcipromina.

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Os ISRSs foram, devido a sua tolerabilidade e eficácia clínica,¹⁰⁶ os principais responsáveis pela difusão do tratamento farmacológico para a depressão.

Apesar de haver particularidades farmacodinâmicas de cada molécula (como é o caso, p. ex., da interação com o σ_1 descrita na fluvoxamina), o mecanismo antidepressivo característico dessa classe é a inibição do SERT.

Os principais efeitos colaterais relatados são desconforto gastrointestinal (geralmente presente durante a introdução, melhorando após adaptação ao medicamento) e disfunções sexuais.

A fluoxetina, a fluvoxamina, a sertralina, o citalopram/escitalopram e a paroxetina são os ISRSs disponíveis no Brasil.

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA

Como mencionado na seção sobre os ADTs, os IRSNs apresentam efeitos terapêuticos similares¹⁰⁷⁻¹¹⁰ aos proporcionados pelos ADTs, mas melhor perfil de segurança.

Devido a seu mecanismo noradrenérgico adicional, os medicamentos listados aqui apresentam um perfil melhor do que os ISRSs para sintomas anérgicos, cognitivos e dolorosos. Entretanto, haverá maior ocorrência de descontrole pressórico nos pacientes tratados com duais do que naqueles tratados com ISRSs.

Os fármacos estudados aqui são a duloxetina, a venlafaxina e a desvenlafaxina, sendo esta última o metabólito da anterior, resultante da passagem da venlafaxina pelo sistema CYP450 hepático.

ANTAGONISTAS α_2 -ADRENÉRGICOS

Essa classe responde pelos mecanismos anteriormente descritos que utilizam interações com auto e heterorreceptores α_2 -adrenérgicos para liberação dos neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos, otimizando a sensibilidade deles aos neurotransmissores disponibilizados.

Devido a esse mecanismo distinto de aumento das sinapses relacionadas às monoaminas, essa classe tem lugar especial na associação com outros antidepressivos, o que é sustentado pelo racional de que a junção de mecanismos distintos de incentivo à via geraria agonismo farmacodinâmico e, portanto, seria benéfico ao paciente. Em geral, essa associação é feita com um IRSN.

No mercado nacional, o fármaco dessa classe comercializado é a mirtazapina; é importante mencionar que algumas de suas caracterís-

ticas agregadas (como o antagonismo 5-HT₃, que ajuda a reduzir náusea, e o bloqueio H₁, que confere sonolência) são de grande importância para a escolha dessa opção terapêutica em detrimento de alguma outra.

A mirtazapina é destituída de efeitos sexuais adversos, mas pode promover hiperfagia e ganho de peso significativo.

MULTIMODAIS

Os fármacos considerados multimodais são assim chamados devido ao fato de reunirem formas distintas de ativar as vias monoaminérgicas por meio de uma mesma molécula; o melhor exemplo é a vortioxetina (molécula que age mediante inibição do SERT, agonismo de 5-HT_{1A}/5-HT_{1B}/D e antagonismo de 5-HT₇ e 5-HT₃).¹¹¹

A vilazodona também é um exemplo de fármaco multimodal; já a antiga trazodona reúne as características necessárias para ser cunhada com esse termo (age por antagonismo 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}, bem como por inibição do SERT), embora seja historicamente classificada como antidepressivo atípico.

OUTROS

Há outras classes de antidepressivos ainda não listadas, por exemplo, os inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRNDs, como a bupropiona) e os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRNs, como a atomoxetina, antidepressivo indicado para tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade [TDAH], mas não para depressão).

Outro medicamento ainda não descrito que tem suscitado grande interesse por seu efeito antidepressivo é a cetamina. Esse fármaco age por meio do sistema glutamatérgico (por inibição dos receptores N-metil-D-aspartato [NMDA]), fugindo do padrão monoaminérgico delineado até então, e demonstra resposta antidepressiva consideravelmente mais rápida do que os agentes disponíveis hoje (velocidade comparável apenas à da ECT). Todavia, os estudos sobre o uso psiquiátrico desse anestésico estão em plena vigência, e ainda não há protocolos bem-

-estabelecidos regulando sua utilização clínica.¹¹²⁻¹¹⁶

PRINCIPAIS INDICAÇÕES DOS ANTIDEPRESSIVOS

Além do efeito benéfico no tratamento de transtornos depressivos primários, os psicofármacos aqui agrupados também demonstram eficácia em outros transtornos, tais como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico, transtorno disfórico pré-menstrual, dor crônica e climatério. Apesar de terem espaço no tratamento do transtorno bipolar, esses medicamentos devem ser usados em associação com um estabilizador do humor, devido ao risco de virada maníaca, especialmente se o antidepressivo utilizado for um ADT.

Apesar de terem indicações nessas patologias, é pertinente pontuar que as evidências apontam para a possibilidade de os antidepressivos funcionarem melhor em condições mais graves, tendo menor tamanho de efeito em quadros leves.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Portanto, pacientes com condições leves são elegíveis para abordagens não farmacológicas, como psicoterapia exclusiva, por exemplo.

ESTABILIZADORES DO HUMOR

Há, em psiquiatria, certa tendência a utilizar o termo “estabilizadores do humor” em referência àqueles fármacos com utilidade no manejo do transtorno bipolar, seja no tratamento de crises de ambas polaridades, seja na profilaxia de novos episódios agudos de humor. Entretanto, essa alcunha é problemática por intersectar outras classes, já que, com exceção do lítio, os medicamentos classicamente considerados estabilizadores são, em sua maior parte, anticonvulsivantes ou antipsicóticos atípicos.^{120,121}

Como os ASGs já foram elucidados anteriormente, esse subtópico vai abordar apenas o lítio e os anticonvulsivantes, mesmo os que não têm indicação comprovada para o transtorno bipolar.

LÍTIO

O lítio é o único elemento químico descoberto por um brasileiro, José Bonifácio de Andrada e Silva,¹²² e, no fim dos anos de 1940, teve sua aplicabilidade para o manejo do transtorno bipolar difundida por John Cade, psiquiatra australiano.¹²³ No Brasil, o primeiro médico a utilizar o lítio para o tratamento desse transtorno foi Luís Meira Lessa, professor da Universidade Federal da Bahia, na década de 1970.¹²⁴ Desde então, essa substância tem integrado o arsenal farmacoterapêutico da psiquiatria, devido a sua eficácia no cuidado de todas as fases do transtorno bipolar, mesmo com seus potenciais efeitos adversos.¹²⁵

Pouco se sabe sobre o mecanismo responsável pelas propriedades estabilizadoras do humor desse íon, contudo aventam-se diversas possibilidades, como a inibição da enzima inositol monofosfatase e da glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3).¹²⁶ Já quanto aos efeitos positivos do fármaco, sabe-se que, além de tratar episódios agudos das duas polaridades e prevenir recorrência dos sintomas de humor, o lítio tem propriedades antissuicídio comprovadas,¹²⁷ fato apenas partilhado pela clozapina em pacientes com esquizofrenia.¹²⁸

O efeito terapêutico do lítio se dá em níveis de concentração sérica específicos (entre 0,6 mmol/L até 1,2 mmol/L, sendo que, em episódios agudos, o limite inferior passa a ser 0,8 mmol/L), fato que, somado ao risco de intoxicação aguda pela substância em concentrações superiores à desejável, determina a necessidade de monitoramento regular da litemia. Em caso de intoxicação aguda – quadro potencialmente grave, com importante sintomatologia neurológica e gastrointestinal –, pode-se lançar mão de hemodiálise, já que o lítio é excretado pelo rim nos mesmos moldes do Na⁺ (o que justifica o aumento da concentração sérica do lítio com o uso de alguns diuréticos).

Além disso, é necessário o monitoramento da função tireoidiana (a substância pode induzir hipotireoidismo) e renal (tanto pelo impacto da insuficiência renal na depuração do íon quanto pela possibilidade de diabetes insípido nefrogênico induzido por fármaco).

ANTICONVULSIVANTES

Os fármacos explorados neste tópico têm em comum, além das propriedades originalmente voltadas para o controle de epilepsia, o fato de que há pouca definição sobre seus mecanismos implicados no controle do humor. Existe, em linhas gerais, a ideia de que eles seriam úteis por reduzirem a excitabilidade neuronal, uma vez que geralmente medeiam o aumento da transmissão GABAérgica, a redução da transmissão glutamatérgica ou a inibição de canais de sódio/cálcio voltagem-dependentes.¹²⁹

A seguir, são apresentadas breves considerações acerca da indicação desses fármacos no transtorno bipolar.

VALPROATO DE SÓDIO

Esse fármaco é indicado para tratamento e profilaxia de crises, especialmente aquelas de polaridade positiva, sendo o valproato, junto ao lítio, o principal agente na farmacopeia de estabilização do humor e apontado por alguns como melhor opção em casos de má resposta ao lítio (como em pacientes de ciclagem rápida).¹³⁰

CARBAMAZEPINA E OXCARBAZEPINA

A carbamazepina e a oxcarbazepina são medicamentos estruturalmente similares; contudo, a diferença sutil em suas estruturas químicas é responsável por melhorar a tolerabilidade da segunda em relação à primeira. Ademais, é importante frisar que outra diferença essencial entre esses medicamentos é que a carbamazepina tem eficácia comprovada na polaridade positiva do transtorno bipolar, enquanto a oxcarbazepina não tem essa comprovação.

Deve-se evitar associar a carbamazepina com a clozapina, devido ao risco hematológico oferecido por ambas.

LAMOTRIGINA

A lamotrigina é o único anticonvulsivante que, em vez da polaridade positiva, é efetivo para o

manejo de episódios depressivos em pacientes com transtorno bipolar, bem como na profilaxia de recorrência de rebaixamento do humor. Contudo, sua dificuldade posológica no escalonamento inicial (deve ser progredida lentamente para evitar farmacodermia grave) prejudica seu uso nos episódios depressivos agudos.

A lamotrigina deve ser aumentada com celeridade ainda menor quando associada ao valproato de sódio. O uso concomitante desses fármacos aumenta a disponibilidade sérica da lamotrigina e, portanto, incrementa o risco de rash cutâneo durante a introdução.

PREGABALINA E GABAPENTINA

A pregabalina e a gabapentina são muito similares, ambas com função adjuvante no transtorno bipolar, uma vez que são úteis no tratamento de transtornos de ansiedade associados, mas não como estabilizadores do humor. Apresentam maior utilidade em psiquiatria em outros quadros, como dor crônica e TAG, do que em transtornos do humor.

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Esta seção envolve fármacos cujas finalidades prioritárias na psiquiatria são os efeitos sobre a ansiedade (ansiolíticos) e a indução do sono (hipnóticos). Alguns deles apresentam um desses efeitos terapêuticos (p. ex., o zolpidem é apenas indutor do sono), ambos os efeitos (p. ex., o clonazepam e o diazepam são ansiolíticos e sedativos) ou, ainda, outros efeitos adicionais aos recém-citados (p. ex., os BZDs também têm ação anticonvulsivante e de relaxamento muscular). É importante que a prescrição para tratar transtornos psiquiátricos não se baseie exclusivamente nesses medicamentos, devendo-se buscar aqueles que são de primeira linha para esses quadros, e que sejam instituídas estratégias não farmacológicas (psicoterapia e higiene do sono). Destarte, reserva-se aos ansiolíticos/indutores do sono a utilização preferencialmente por curtos períodos e nas menores doses possíveis, principalmente no caso dos

BZDs e das drogas-z. A Tabela 10.3 apresenta a equivalência de dose, a meia-vida e a faixa terapêutica dos ansiolíticos e hipnóticos.

BENZODIAZEPÍNICOS

Um número considerável de medicamentos faz parte dessa classe farmacológica. O clordiazepóxido foi o primeiro deles, comercializado des-

de 1960.¹³⁸ A partir daí, vários outros foram lançados e são muito utilizados até os dias atuais. O largo repertório de condições psiquiátricas e clínicas que podem ser tratadas com BZDs (transtornos de ansiedade, fobias, agressividade, efeito agudo de substâncias estimulantes, acatisia, insônia, epilepsia, quadros espásticos, abstinência de álcool e sedação para procedimentos médicos)¹³⁹⁻¹⁴¹ e o uso e a prescrição excessivos, sobre os quais se faz necessário um

TABELA 10.3
EQUIVALÊNCIA DE DOSE, MEIA-VIDA E FAIXA TERAPÊUTICA DOS ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Princípio ativo	Meia-vida (em horas)	Dose equivalente à do diazepam 5 mg	Faixa terapêutica (mg)
Benzodiazepínicos (ação curta a intermediária)			
Alprazolam	6-25	0,5	0,5-10
Bromazepam	8-30	3	1,5-18
Clobazam	12-60	10	30-120
Estazolam	8-31	1	1-2
Flunitrazepam	18-30	0,5-1	0,5-2
Flurazepam	25-114	15	15-30
Lorazepam	8-20	0,5-1	1-10
Midazolam	1-3,5	7,5	2,5-15
Nitrazepam	15-48	5	5-20
Benzodiazepínicos (ação longa)			
Clonazepam	18- 56	0,25-0,5	0,5-16
Clordiazepóxido	5-30	12,5-15	10-150
Cloazolam	20-90	2	1-12
Diazepam	20-100	5	5-40*
Drogas-z			
Zolpidem	2-4	10	5-12,5
Zopiclona	4-8	7,5	7,5

* Na síndrome de abstinência de álcool, podem ser necessárias doses de 60 mg/dia ou até mesmo superiores.

Fonte: Cordioli e colaboradores,¹⁰ Bernik e Corregiari,¹³¹ Lader,¹³² Sordi e colaboradores,¹³³ Hara e colaboradores,¹³⁴ Brett e Murnion,¹³⁵ Ochoa e Kílgo,¹³⁶ e Henrique-Araújo e colaboradores.¹³⁷

esclarecimento de longo alcance dirigido à população em geral e aos médicos no sentido de evitá-los, concorrem para o amplo emprego desses agentes.

Os BZDs apresentam em sua estrutura química um anel benzênico que se liga a um anel diazepínico e, em conjunto com um grupamento 5-arila, constituem o 5-aril-1,4-benzodiazepínico.^{142,143} Essa classe de medicamentos age sobre o ácido γ -aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório fundamental do SNC, e eleva sua atividade em importantes áreas na regulação de estados emocionais, a saber: amígdala, córtex pré-frontal e alças corticoestriadas-talâmicas-corticais.¹⁴⁴ Os BZDs atuam nos receptores GABAérgicos, sobremaneira nos receptores GABA-A (ionotrópicos), modulando-os alostericamente, ou seja, mediante ligação em um local diferente do agonista no complexo receptor. Por meio dessa ligação, ocorre a ampliação da condutância de íons cloreto pelo canal iônico,^{144,145} gerando a hiperpolarização da membrana e, por consequente, a redução da geração dos potenciais de ação (efeito inibitório).¹⁴⁵

Os BZDs diferem entre si por características tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas. Os efeitos predominantes (ansiolítico, hipnótico, miorelaxante, anticonvulsivante e amnésico), do mesmo modo, são peculiares a cada medicamento¹⁴⁶ e decorrem do subtipo de receptor GABA-A (determinado a partir das subunidades α , β , γ e δ que formam suas estruturas pentaméricas) que é alvo da ação do fármaco.^{136,145} O conhecimento das características de cada BZD permite que o médico escolha o mais adequado, considerando o efeito desejado, a partir do quadro a ser tratado, e o perfil de segurança.

A via hepática de metabolização é a preponderante, geralmente por meio das enzimas 2C19 e 3A4.^{133,147} Em hepatopatas, o oxazepam (indisponível no Brasil) e o lorazepam (disponível no Brasil apenas por via oral) devem ser priorizados, pois são metabolizados apenas pelo mecanismo de fase II (conjugação) e não geram metabólitos ativos.¹³³

Alguns problemas podem estar associados aos BZDs, sobretudo diante de uso indiscriminado. São capazes de induzir quadros de depen-

dência química, com evidente desenvolvimento de tolerância e síndrome de abstinência.^{138,148,149} Vários efeitos colaterais podem decorrer do uso de BZDs, como modificações na arquitetura do sono, prejuízos nas funções motoras e cognitivas, quedas e acidentes, que podem ser particularmente preocupantes em idosos e em pessoas que exerçam atividades que envolvam condução de veículos.^{149,150}

AGONISTAS DOS RECEPTORES BENZODIAZEPÍNICOS

Os medicamentos desse grupo, chamados de drogas-z, são também conhecidos como hipnóticos GABAérgicos não BZDs. Modulam a ligação do GABA no receptor GABA-A,¹⁵¹ a partir de modulação alostérica, assim como os BZDs.^{140,147} Comparados aos BZDs, as drogas-z são mais seletivas em nível da subunidade α , o que, em associação a meia-vida mais curta, confere a esses agentes possível maior segurança quanto à fadiga no dia seguinte.¹⁵⁰

O zolpidem é considerado mundialmente o mais prescrito do grupo¹⁵² e, no Brasil, existe em várias apresentações que variam entre 5 e 12,5 mg, de liberação imediata ou controlada e para uso por via oral ou sublingual, e a escolha deve ser feita de acordo com as características da insônia. A apresentação de liberação imediata pode ser utilizada em horário próximo ao deitar à noite, para facilitar a indução do sono; em padrões de despertares ao longo da madrugada, deve ser dada preferência às apresentações de liberação controlada ou, ainda, pode ser utilizada a apresentação de liberação imediata no momento da interrupção do sono (quando ainda há pelo menos quatro horas para dormir, ressaltando-se que essa estratégia está mais relacionada a efeito residual no período matutino).¹⁵¹

As drogas-z são capazes de gerar um sono cuja arquitetura é mais próxima do sono natural.^{140,153} A princípio, foram consideradas como de elevada segurança, mas foi identificado posteriormente que tais agentes requerem cuidados no uso, em qualquer circunstância, e, com maior importância, na população idosa, levando em conta, sobretudo, o risco de quedas.¹⁵⁴

Uma revisão forneceu dados de pesquisas que verificaram que a zopiclona e o zolpidem podem aumentar o risco de acidente automobilístico em decorrência de efeito residual. O conjunto de estudos para as drogas-z nesse tipo de acidente gerou resultados controversos. De antemão, deve haver cautela no uso desses fármacos associado à prática de direção de veículos, principalmente em pessoas com idade mais avançada (um estudo mostrou alterações significativas em funções essenciais para a direção automotiva entre indivíduos entre 55 e 65 anos).¹⁵⁵ As seguintes manifestações também podem estar associadas ao uso de drogas-z, notadamente nos idosos: alterações da marcha, desequilíbrio, amnésia anterógrada, sintomas psicóticos, *delirium*, excitabilidade e atividades anormais durante o sono (p. ex., conversar, manter relações sexuais, alimentar-se, dirigir).^{133,150,156}

AGONISTAS DE MELATONINA

O ramelteon (ainda não disponível no Brasil) é o primeiro agonista melatonérgico aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para a insônia inicial. Por meio de sua ação potente e seletiva sobre o receptor MT1, promove sono-lência, enquanto, pela estimulação no receptor MT2, sincroniza o relógio circadiano.^{149,150} Além disso, tem afinidade fraca pelos receptores MT3. É um análogo sintético tricíclico da melatonina, porém mais lipofílico que o hormônio e com maior facilidade para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Apresenta meia-vida que varia entre 0,83 e 1,90 hora, que é maior que a da melatonina, e, portanto, melhor capacidade de manutenção do sono. De modo geral, uma revisão de literatura revelou que o ramelteon conseguiu melhorar diversos parâmetros, como diminuição do tempo para adormecer e aumento do tempo total do sono, sem afetar de forma clinicamente significativa sua arquitetura, gerando, assim, um sono eficiente e de boa qualidade. Sua metabolização é quase totalmente hepática (predomínio da atividade enzimática da CYP1A2), e a eliminação ocorre principalmente pela via renal.¹⁴⁹

MEDICAMENTOS USADOS EM DEPENDÊNCIA QUÍMICA: ÁLCOOL E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Tratamentos de dependência química geralmente não devem se basear de modo exclusivo em condutas farmacológicas, necessitando de abordagem multifacetada e multiprofissional. Dessa forma, deve-se ter cuidado para que o médico, o usuário e os familiares não desenvolvam otimismo exagerado em relação à eficácia da intervenção psicofarmacológica. *Grosso modo*, os fármacos em si não suscitam motivação para a interrupção do consumo, mas podem favorecer esse desfecho em pessoas já motivadas e/ou submetidas a intervenções não medicamentosas que promovam o desenvolvimento de motivação e de prevenção de recaída. A prescrição deve ser feita de forma racional, abordando a dependência química em si (quando envolve uma substância para cuja dependência há medicamentos com algum nível de evidência) e as comorbidades psiquiátricas que frequentemente acompanham esses quadros.

NALTREXONA

Aprovada desde 1994 pela FDA para tratar a dependência de álcool, a naltrexona e seu metabólito ativo 6 β -naltrexol exercem ação de antagonismo nos receptores opioides μ (principalmente) e κ , além de, em menor magnitude, nos receptores δ .^{157,158} O álcool é capaz de induzir a liberação de opioides endógenos, que vão atuar sobre os receptores μ , o que explica em parte os efeitos prazerosos de seu consumo. A dopamina é liberada indiretamente no *nucleus accumbens* em decorrência da ativação dos receptores μ em uma via que envolve neurônios GABAérgicos e dopaminérgicos na área tegmentar ventral (ATV). O bloqueio em nível de receptores μ pela naltrexona mitiga essa liberação de dopamina, e, dessa forma, há redução do efeito de recompensa e da busca pela ingestão do álcool.^{159,160}

Do ponto de vista clínico, a naltrexona gera efeitos de diminuição das fissuras e do consumo

tanto de quantidade quanto de número de dias do ato de beber.^{157,160} Efeitos significativamente favoráveis à naltrexona em comparação ao placebo foram evidenciados por meio de metanálise para a diminuição da autoadministração do álcool e para a redução do *craving* em humanos no contexto de laboratório.¹⁶⁰ Em outra metanálise, foi encontrada proteção contra retornos ao consumo pesado (*number need to treat* [NNT] = 12) quando a naltrexona foi usada na dose de 50 mg/dia.¹⁶¹ Para os indivíduos que não respondem a doses habituais de 50 mg/dia, é possível que doses maiores, 100 mg/dia, produzam melhores desfechos.¹⁶² Além da apresentação de comprimidos de 50 mg para uso diário por via oral, existe a formulação de depósito de 380 mg (não disponível no Brasil) para aplicação intramuscular em pacientes que apresentam dificuldade de adesão.¹⁶³

A naltrexona apresenta aplicabilidade na dependência de opioides, mas requer alguns cuidados para essa finalidade, como não iniciar o uso antes de uma semana da superação dos sintomas de abstinência. Há risco potencial de *overdose* em pacientes que descontinuam a naltrexona e recaem no uso de opioide, após longo período de abstinência, devido à perda da tolerância. Por fim, as taxas de continuidade no tratamento costumam ser consideravelmente baixas.¹⁶⁴

DISSULFIRAM

Aprovado pela FDA desde 1951 para a condução médica da dependência de álcool, o dissulfiram é considerado um agente aversivo. Promove a inibição da enzima aldeído desidrogenase mitocondrial, que é a responsável pela conversão do acetaldeído em acetato. Portanto, quando o indivíduo que está utilizando o dissulfiram ingere álcool, mesmo que em pequenas quantidades, ocorre acúmulo de acetaldeído, o que desencadeia reação tóxica (Antabuse), cuja sintomatologia é rubor facial, cefaleia, dispneia, náuseas, vômitos, sudorese, sede, dor torácica, visão turva, estado confusional, com possibilidade de evolução para quadros mais graves, como depressão respiratória, arritmias cardíacas, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca

congestiva aguda, perda de consciência, convulsões, coma e morte.^{157,165}

O dissulfiram apresenta um mecanismo adicional de inibição da DA β -hidroxilase, que catalisa a conversão da DA à NA. Por conseguinte, há elevação por acúmulo de DA em nível central e periférico,^{157,159,165} o que pode colaborar para os efeitos benéficos do fármaco quanto a quadros de dependência de cocaína, mesmo que não haja comorbidade com o uso problemático de álcool. O aumento da DA evita o rápido decréscimo desse neurotransmissor no sistema nervoso após a interrupção do uso da cocaína, evitando a fissura e a anedonia. Já durante a intoxicação aguda, o dissulfiram pode gerar efeitos desagradáveis pelo acentuado acúmulo de DA decorrente das ações conjuntas com a cocaína.^{165,166} Uma pesquisa com uma pequena amostra encontrou que, na presença do dissulfiram, as concentrações sanguíneas de cocaína atingiram níveis mais elevados, por mecanismos que não foram esclarecidos.¹⁶⁷

A prescrição do dissulfiram, para qualquer uma das situações descritas, deve estar atrelada à assinatura de termo de consentimento e a orientações sobre a interação com o álcool (evitar o uso/consumo de bebidas, alimentos, produtos de higiene pessoal e perfumaria e produtos de limpeza que contenham álcool em sua composição).¹⁶⁸

ACAMPROSATO (ACETIL-HOMOTAUROINATO DE CÁLCIO)

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) foi aprovado pela FDA em 2006 para a dependência de álcool. Ele atenua a atividade glutamatérgica no sítio da glicina do receptor NMDA^{168,169} e no receptor metabotrópico do glutamato 5 (mGlu5),¹⁶⁹ além de aumentar a atividade GABAérgica. Dessa forma, modula essas vias de neurotransmissão, que estão em desequilíbrio após exposição crônica ao álcool, sem maiores riscos de desenvolvimento de tolerância e síndromes de abstinência e de dependência.^{163,169}

Em diversas pesquisas, diminuiu o padrão de consumo de álcool e aumentou o período de manutenção em sobriedade, aumentando o

tempo médio para o primeiro consumo.¹⁷⁰ Jonas e colaboradores¹⁶¹ encontraram em metanálise que o acamprosato preveniu qualquer consumo de bebida alcoólica (NNT = 12). A posologia padronizada do acamprosato é de dois comprimidos de 333 mg, três vezes ao dia para peso corporal acima de 60 kg, com doses mais baixas em casos de insuficiência renal (o uso não é recomendado em quadros de prejuízo renal grave).^{163,169}

NICOTINA

A terapia de reposição de nicotina (TRN) cria a oportunidade de manutenção da autoadministração de nicotina sem a exposição aos demais produtos nocivos decorrentes da reação de combustão associada ao tabagismo. A oferta da nicotina é feita normalmente em concentrações um pouco menores que as consumidas por meio dos cigarros, em processo de decréscimo a médio e longo prazos e em apresentações que permitam liberação mais lenta¹⁷¹ – até mesmo as versões em gomas de mascar, *spray* nasal, inaladores e pastilhas liberam nicotina mais lentamente que o cigarro.¹⁷²

Atualmente, a reposição de nicotina está disponível em adesivos transdérmicos (liberação mais longa), gomas de mascar, pastilhas, inalatório e *spray* nasal (os dois últimos não estão disponíveis no Brasil), e essas apresentações podem ser usadas isoladamente ou em combinação. As melhores evidências de encontram-se nos adesivos transdérmicos e nas gomas de mascar, e as piores, no *spray* nasal.^{172,173} O uso combinado de adesivos com alguma apresentação de liberação mais rápida pode promover resultados ainda mais promissores.^{174,175}

BUPROPIONA

Pertence à classe dos antidepressivos e tem eficácia sobre o tabagismo, o que independe da presença de quadro depressivo comórbido. Foi o primeiro medicamento não nicotínico instituído para a dependência de nicotina, atuando em vias de neurotransmissão relacionadas ao quadro. Além do mecanismo de inibição da re-

captação de NA e DA (produz efeito estimulante semelhante ao da nicotina, em um mecanismo de simulação), promove inibição não competitiva em diversos receptores colinérgicos nicotínicos ($\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$, entre outros), e a soma dessas ações parece relevante para a eficácia antitabagística, com resultados positivos em pesquisas envolvendo modelos animais e humanos.^{171,176} Um estudo ainda evidenciou que, em ratos, a bupropiona ocasionou inibição dos efeitos da nicotina nos neurônios da ATV e aumentou a liberação de DA via bloqueio de receptores nicotínicos não $\alpha 7$ em neurônios GABAérgicos, colaborando possivelmente para o sucesso no controle do tabagismo.¹⁷⁷ Uma metanálise revelou que a associação de bupropiona e TRN foi mais exitosa que o tratamento apenas com bupropiona.¹⁷⁸

VARENICLINA

É um agente não nicotínico que, com elevada afinidade e seletividade, atua como agonista parcial dos receptores nicotínicos colinérgicos $\alpha 4\beta 2$, que são os principais responsáveis pelos efeitos aditivos da nicotina, por sua característica de mediar a liberação de DA na ATV. A vareniclina reduz a liberação de DA em 35 a 60% do observado com a ocupação pela nicotina.^{171,179-181} Mediante agonismo parcial, há alívio tanto dos sintomas de abstinência quanto dos relacionados à fissura. Por ocupar os receptores, a vareniclina bloqueia os efeitos da nicotina (em situações de lapsos no tabagismo) e, assim, reduz o efeito de recompensa, minimizando a satisfação e o reforço e, conseqüentemente, a continuidade no consumo.^{171,180,182} A vareniclina tem ação agonista total nos receptores nicotínicos homoméricos $\alpha 7$, que também contribuem para a liberação de DA decorrente dos efeitos agudos da nicotina; essa ação parece colaborar para o efeito antitabagístico.¹⁸⁰ Apresenta baixo nível de ligação a proteínas plasmáticas (menos de 20%). É pouco metabolizada e excretada em maior parte de forma inalterada pela via renal.^{180,181}

Por meio de ensaios clínicos, foram encontradas taxas maiores de interrupção do tabagismo ao longo de semanas a meses no grupo

que utilizou a vareniclina em comparação com outras estratégias farmacológicas.¹⁸⁰ O uso em associação com a bupropiona vem demonstrando resultados ainda mais satisfatórios que o uso isolado, o que pode ser considerado para indivíduos que não obtiveram êxito previamente com a monoterapia.^{179,183} Em ensaio clínico, foi evidenciado que o uso associado à TRN foi mais bem-sucedido que a vareniclina isolada na manutenção da interrupção do tabagismo (quatro semanas e seis meses), apesar da maior incidência de efeitos colaterais.¹⁸⁴

METADONA

A metadona é um agonista de receptores opioides μ (mistura racêmica, o enantiômero R apresenta maior afinidade pelos receptores) de uso por via oral e de meia-vida de 13 a 50 horas (permite uso uma vez ao dia em pacientes estáveis). A grande variabilidade farmacocinética entre indivíduos decorre de aspectos como biodisponibilidade, ligação a proteínas plasmáticas, volume de distribuição e taxas de eliminação. Desencadeia aumento nos níveis de DA na via mesolímbica (agindo no circuito de recompensa cerebral) e, adicionalmente, antagonismo não competitivo de receptores NMDA (atuando em processos relacionados a aprendizagem e memória). Vem mostrando bons resultados em diversas pesquisas para a dependência de opioides nas situações de síndrome de abstinência (em plano de diminuição gradual em 2 a 3 semanas ou mais) e, ainda mais importante, como estratégia de manutenção a longo prazo (em doses que variam entre 60 e 100 mg/dia), sob supervisão profissional, colaborando para a prevenção de recaídas.^{164,185-187}

BUPRENORFINA

É um agonista parcial de receptores opioides μ que, na presença de agonistas opioides, age como antagonista competitivo, conferindo a esse fármaco a característica de atenuar sintomas da síndrome de abstinência e os efeitos agudos da intoxicação por outros opioides.¹⁶⁴ Assim como a metadona, tem eficácia terapêutica nas

síndromes de abstinência de opioides e no tratamento de manutenção da dependência, com a ressalva de que a buprenorfina apresenta maior nível de segurança em relação à depressão respiratória, considerando seu agonismo parcial, e menor risco cardiotoxicológico e de prolongamento do intervalo QT.^{164,188} Adicionalmente, é agonista de receptores δ e de receptores opioides nociceptivos e antagonista de receptores κ .¹⁶⁴

A biodisponibilidade por via sublingual permite que essa forma de administração seja factível para o tratamento (a via oral, em contrapartida, apresenta baixa biodisponibilidade, devido ao intenso metabolismo de primeira passagem). A absorção sublingual é rápida, porém ocorre demora para a absorção sistêmica, o que torna essa forma de administração útil na dependência de opioide. Outras características, como meia-vida e duração mais longa de seu efeito, tornam a buprenorfina opção favorável para a terapia de manutenção, inclusive permitindo posologia menor que uma vez ao dia e menor risco de instalação de síndrome de abstinência.^{164,188}

OUTROS FÁRMACOS

Outros fármacos (p. ex., topiramato, modafinil, baclofeno, nalmefeno, ondansetrona, etc.) estão sendo investigados em relação à abordagem da dependência química, porém ainda geram resultados menos robustos, inconclusivos e/ou contraditórios. Diante do desafio do tratamento voltado à dependência química e do arsenal psicofarmacológico pouco extenso atualmente, novas pesquisas são necessárias para que se possa ampliar o repertório medicamentoso. Da mesma forma, o maior conhecimento das características individuais que melhor respondem a cada intervenção terapêutica deve constituir a base dos estudos que estão por vir.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, fica patente a complexidade dos sistemas neuronais envolvidos na ação dos psicofármacos, bem como a riqueza de meca-

nismos possivelmente implicados e as dúvidas subsequentes a essa mesma complexidade e riqueza. Portanto, o prescritor deve estar atento a esses diversos aspectos quando da formulação de uma prescrição, buscando, sempre que possível, racionalizar a escolha dos medicamentos de modo a potencializar os efeitos desejados na menor quantidade possível.

Além disso, devemos considerar sempre os aspectos socioculturais de que se imbuí a prática clínica, visto que a utilidade dos fármacos está atrelada não só a sua eficácia, mas sobretudo a sua efetividade.

REFERÊNCIAS

- Kelsey JE, Nemeroff CB, Newport DJ. Principles of psychopharmacology for mental health professionals. Hoboken: John Wiley & Sons; 2006.
- Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(4):495-500.
- Miyamoto S, Merrill DB, Lieberman JA, Fleischacker WW, Marder SR. Antipsychotic drugs. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M, editors. *Psychiatry*. Chichester: John Wiley & Sons; 2008. p. 2161-201.
- Biedermann F, Fleischacker WW. Emerging drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2011;16(2):271-82.
- Jaraskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annu Rev Med*. 2007;58:49-61.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468(7321):187-93.
- Li P, Snyder GL, Vanover KE. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: past, present and future. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(29):3385-403.
- Dahl S, Strandjord R, Sigfusson S. Pharmacokinetics and relative bioavailability of levomepromazine after repeated administration of tablets and syrup. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;11(4):305-10.
- Danivas V, Venkatasubramanian G. Current perspectives on chlorpromazine equivalents: comparing apples and oranges! *Indian J Psychiatry*. 2013;55(2):207-8.
- Cordioli AV, Gallois CB, Isolan L, organizadores. *Psicofármacos: consulta rápida*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
- Lin S-K, Lin Y-F, Yang S-Y, He Y-L, Kato TA, Hayakawa K, et al. Comparison of the defined daily dose and chlorpromazine equivalent methods in antipsychotic drug utilization in six Asian countries. *Neuropsychiatry*. 2018;8(6):1847-52.
- Miyamoto S, Miyake N, Jaraskog LF, Fleischacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1206-27.
- Girgis RR, Zoghbi AW, Javitt DC, Lieberman JA. The past and future of novel, non-dopamine-2 receptor therapeutics for schizophrenia: a critical and comprehensive review. *J Psychiatr Res*. 2019;108:57-83.
- Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Nemeth G, et al. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2014;152(2-3):450-7.
- Hill SK, Bishop JR, Palumbo D, Sweeney JA. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(1):43-57.
- Correll CU, Solmi M, Veronesi N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-80.
- Goff DC, Falkai P, Fleischacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, et al. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2017;174(9):840-9.
- Hui CLM, Honer WG, Lee EHM, Chang WC, Chan SKW, Chen ESM, et al. Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(5):432-42.
- Bowtell M, Ratheesh A, McGorry P, Killackey E, O'Donoghue B. Clinical and demographic predictors of continuing remission or relapse following discontinuation of antipsychotic medication after a first episode of psychosis: a systematic review. *Schizophr Res*. 2017;S0920-9964(17)30687-4.
- Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry*. 1980;137(1):16-21.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S, van Os J, Nordentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):361-5.
- Muller P, Seeman P. Dopaminergic supersensitivity after neuroleptics: time-course and specificity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1978;60(1):1-11.
- Moncrieff J. Antipsychotic maintenance treatment: time to rethink? *PLoS Med*. 2015;12(8):e1001861.
- Shiovitz TM, Welke TL, Tigel PD, Anand R, Hartman RD, Sramek JJ, et al. Cholinergic rebound and rapid onset psychosis following abrupt clozapine withdrawal. *Schizophr Bull*. 1996;22(4):591-5.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063-71.
- Tiihonen J, Tanskanen A, Taipale H. 20-year nationwide follow-up study on discontinuation of antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2018;175(8):765-73.
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother*. 1999;33(1):73-85.
- Meltzer HY. Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry Suppl*. 1996;168(29):23-31.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):360-9.
- Mailman RB, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010;16(5):488-501.

31. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.
32. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
33. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10(1):79-104.
34. Keltner NL, Johnson V. Biological perspectives. Aripiprazole: a third generation of antipsychotics begins? *Perspect Psychiatr Care*. 2002;38(4):157-9.
35. Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
36. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1686-96.
37. de Sena EP, Sampaio AS, Quarantini LC, Oliveira IR. Diabetes mellitus e antipsicóticos atípicos. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(4):253-7.
38. Cerqueira Filho EA, Arandas FS, Oliveira IR, Sena EP. Dislipidemias e antipsicóticos atípicos. *J Bras Psiquiatr*. 2006;55(4):296-307.
39. Keshavan MS, Lawler AN, Nasrallah HA, Tandon R. New drug developments in psychosis: challenges, opportunities and strategies. *Prog Neurobiol*. 2017;152:3-20.
40. Cruz N, Vieta E. Asenapine: a new focus on the treatment of mania. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2011;4(2):101-8.
41. Citrome L. Oral paliperidone extended-release: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism, clinical efficacy, safety and tolerability. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(7):873-88.
42. Loebel A, Citrome L. Lurasidone: a novel antipsychotic agent for the treatment of schizophrenia and bipolar depression. *BJPsych Bull*. 2015;39(5):237-41.
43. Diefenderfer L, Iuppa C. Brexpiprazole: a review of a new treatment option for schizophrenia and major depressive disorder. *Ment Health Clin*. 2017;7(5):207-12.
44. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*. 2007;18(1):39-60.
45. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):603-13.
46. Buur-Rasmussen B, Brosen K. Cytochrome P450 and therapeutic drug monitoring with respect to clozapine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9(6):453-9.
47. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):70-8.
48. Mamo DC, Sweet RA, Keshavan MS. Managing antipsychotic-induced parkinsonism. *Drug Saf*. 1999;20(3):269-75.
49. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ*. 1999;319(7210):623-6.
50. Kruse W. Treatment of drug-induced extrapyramidal symptoms. (A comparative study of three antiparkinson agents). *Dis Nerv Syst*. 1960;21:79-81.
51. Salem H, Nagpal C, Pigott T, Teixeira AL. Revisiting antipsychotic-induced akathisia: current issues and prospective challenges. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(5):789-98.
52. Vučić Peitl M, Prološić J, Blažević-Zelić S, Škarpa-Usmian I, Peitl V. Symptoms of agitated depression and/or akathisia. *Psychiatr Danub*. 2011;23(1):108-10.
53. 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):353-62.
54. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol*. 1998;12(2):192-214.
55. Lipinski JF Jr, Mallya G, Zimmerman P, Pope HG Jr. Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry*. 1989;50(9):339-42.
56. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner J*. 2017;17(2):162-74.
57. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-56.
58. Yassa R, Jeste DV. Gender differences in tardive dyskinesia: a critical review of the literature. *Schizophr Bull*. 1992;18(4):701-15.
59. Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J. Evidence that early extrapyramidal symptoms predict later tardive dyskinesia: a prospective analysis of 10,000 patients in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(8):1438-40.
60. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):973-81.
61. Trollor JN, Chen X, Chitty K, Sachdev PS. Comparison of neuroleptic malignant syndrome induced by first- and second-generation antipsychotics. *Br J Psychiatry*. 2012;201(1):52-6.
62. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs*. 2009;23(6):477-92.
63. Nielsen RE, Wallenstein Jensen SO, Nielsen J. Neuroleptic malignant syndrome-an 11-year longitudinal case-control study. *Can J Psychiatry*. 2012;57(8):512-8.
64. Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):870-6.
65. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic malignant syndrome: a review from a clinically oriented perspective. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(3):395-406.
66. Patel AL, Shaikh WA, Khobragade AK, Soni HG, Joshi AS, Sahastrabudde GS. Electroconvulsive therapy in drug resistant neuroleptic malignant syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2008;56:49-50.
67. Tse L, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Boyda HN, Honer WG, Barr AM. Pharmacological treatment of antipsychotic-induced dyslipidemia and hypertension. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(3):125-37.
68. Schimmelmann BG, Schmidt SJ, Carbon M, Correll CU. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(2):219-30.
69. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2010;125(1):169-79.

70. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention past, present, and future. *Schizophr Res*. 2010;122(1-3):1-23.
71. American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Diabetes Care*. 2004;27(2):596-601.
72. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(2 Suppl):46-55.
73. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421-53.
74. Gugger JJ. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management. *CNS Drugs*. 2011;25(8):659-71.
75. Drici MD, Priori S. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(8):882-90.
76. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, et al. Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial. *Schizophr Res*. 2009;107(1):1-12.
77. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2009;63(8):1237-48.
78. Young CR, Bowers MB Jr, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull*. 1998;24(3):381-90.
79. Hou PY, Hung GC, Jhong JR, Tsai SY, Chen CC, Kuo CJ. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):395-401.
80. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360(3):225-35.
81. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, 't Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1293-7.
82. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nationwide case-crossover study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2). pii: e001568.
83. Mehtonen OP, Aranko K, Malkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84(1):58-64.
84. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry*. 2002;180:515-22.
85. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(12):1161-7.
86. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*. 2002;62(11):1649-71.
87. Heist EK, Ruskin JN. Drug-induced proarrhythmia and use of QTc-prolonging agents: clues for clinicians. *Heart Rhythm*. 2005;2(2 Suppl):S1-8.
88. Domino E. History of modern psychopharmacology: a personal view with an emphasis on antidepressants. *Psychosom Med*. 1999;61(5):591-8.
89. Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J Hist Neurosci*. 2012;21(4):366-92.
90. Goldberg J, Bell C, Pollard D. Revisiting the monoamine hypothesis of depression: a new perspective. *Perspect Medicin Chem*. 2014;6:1-8.
91. Freis ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N Engl J Med*. 1954;251(25):1006-8.
92. Boer JAD. Looking beyond the monoamine hypothesis. *Eur Neurol Rev*. 2006;6(1):87-92.
93. Massart R, Mongeau R, Lanfumey L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012;367(1601):2485-94.
94. Smith D. Next generation antidepressants: moving beyond monoamines to discover novel treatment strategies for mood disorders. In: Beyer CE, Stahl SM, editors. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
95. Gillman P. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;151(6):737-48.
96. Arroll B. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2005;3(5):449-56.
97. Undurraga J, Baldessarini R. Tricyclic and selective serotonin-reuptake-inhibitor antidepressants compared with placebo in randomized trials for acute major depression. *J Psychopharmacol*. 2017;31(12):1624-5.
98. Machado M, Iskedjian M, Ruiz I, Einarson T. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1825-37.
99. Kerr G. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J*. 2001;18(4):236-41.
100. Potočnjak I, Degoricija V, Vukićević Baudoin D, Čulig J, Jakovljević M. Cardiovascular side effects of psychopharmacologic therapy. *Int J Cardiol*. 2016;219:367-72.
101. Bittencourt S, Caponi S, Maluf S. Medicamentos antidepressivos: inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. *Mana*. 2013;19(2):219-47.
102. Entzeroth M, Ratty A. Monoamine oxidase inhibitors: revisiting a therapeutic principle. *Open J Depres*. 2017;6(2):31-68.
103. Flockhart D. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(Suppl 1):17-24.
104. LoCurto M. The serotonin syndrome. *Emerg Med Clin North Am*. 1997;15(3):665-75.
105. Steelman BC. A pivot from synaptic monoamine processes to further downstream processes: the impact of ketamine research. *Perspect Psychiatr Care*. 2019;55(2):190-3.
106. Barth M, Kriston L, Klostermann S, Barbui C, Cipriani A, Linde K. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and adverse events: meta-regression and mediation analysis of placebo-controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2016;208(02):114-9.
107. Raskin J, Wiltse C, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel J, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):900-9.
108. Goldstein D. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(2):193-209.
109. Thase M, Asami Y, Wajsbrot D, Dorries K, Boucher M, Pappadopoulos E. A meta-analysis of the efficacy of venlafaxine extended release 75-225 mg/day for the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):317-26.
110. Zerjav S, Tse G, Scott M. Review of duloxetine and venlafaxine in depression. *Can Pharm J*. 2009;142(3):144-52.e6.

111. Ma D, Li G, Wang X. The efficacy and safety of 10 mg vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:523-31.
112. Schwartz J, Murrrough JW, Iosifescu D. Ketamine for treatment-resistant depression: recent developments and clinical applications: table 1. *Evid Based Ment Health*. 2016;19(2):35-8.
113. Ryan W, Marta C, Koek R. Ketamine and depression: a review. *Int J Transpersonal Studies*. 2014;33(2):40-74.
114. Serafini G, Howland R, Rovedi F, Girardi P, Amore M. The role of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12(5):444-61.
115. Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, Meidan R, Litvak-Lazar O, Stoppleman N, et al. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Br J Psychiatry*. 2018;214(1):20-6.
116. Schoevers R, Chaves T, Balukova S, Rot M, Korteakas R. Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression. *Br J Psychiatry*. 2016;208(02):108-13.
117. de Vries Y, Roest A, Burgerhof J, de Jonge P. Initial severity and antidepressant efficacy for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder: an individual patient data meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018;35(6):515-22.
118. Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel F, Menard F, Marangell L, Kapur S. Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):427-8.
119. de Vries Y, de Jonge P, van den Heuvel E, Turner E, Roest A. Influence of baseline severity on antidepressant efficacy for anxiety disorders: meta-analysis and meta-regression. *Br J Psychiatry*. 2016;208(6):515-21.
120. Ghaemi S. A new drug nomenclature for psychiatry: prospects and hazards. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1617-8.
121. Malhi G, Porter R, Irwin L, Hamilton A, Morris G, Bassett D, et al. Defining a mood stabiliser: novel framework for research and clinical practice. *BJPsych Open*. 2018;4(4):278-81.
122. Chagas CS, Correa THB. As contribuições científicas de José Bonifácio e a descoberta do lítio: um caminhar pela história da ciência. *RECM*. 2017;7(1):201-12.
123. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord*. 2009;11(Suppl 2):4-9.
124. Coutinho D, Saback E. O histórico da psiquiatria na Bahia. *Gazeta Médica da Bahia*. 2007;77:210-8.
125. Shulman K, Almeida O, Herrmann N, Schaffer A, Strejilevich S, Paternoster C, et al. Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: an ISBD task force report. *Bipolar Disord*. 2018;21(2):117-23.
126. Malhi G, Tanius M, Das P, Coulston C, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2013;27(2):135-53.
127. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes J. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
128. Disease Management. Despite safety concerns, clozapine has a unique profile of clinical benefits in patients with treatment-resistant schizophrenia or schizophrenia-associated suicidality. *Drugs Ther Perspect*. 2007;23(10):9-13.
129. Li X. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders? *J Affect Disord*. 2002;69(1-3):1-14.
130. Bowden C, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA*. 1994;271(12):918-24.
131. Bernik M, Corregiari F. Psicofarmacologia em psiquiatria: hipnóticos e ansiolíticos. In: Miguel EC, Gentil V, Gattaz WF, editores. *Clínica psiquiátrica*. São Paulo: Manole; 2011.
132. Lader M. Benzodiazepines revisited: will we ever learn? *Addiction*. 2011;106(12):2086-109.
133. Sordi AO, Rodriguez VCR, Kessler F. Benzodiazepínicos, hipnóticos e ansiolíticos. In: Diehl A, Cordeiro DC, Larnjeira R, editores. *Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas*. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 180-8.
134. Hara C, Murad MGR, Rocha FL. Aspectos gerais da psicofarmacoterapia nas urgências e emergências psiquiátricas. In: Rocha FL, Coelho OFL, Hara C, editores. *Atendimento às urgências e emergências psiquiátricas no pronto-socorro: uma abordagem para o clínico*. São Paulo: Atheneu; 2014. cap. 2, p. 15-30.
135. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr*. 2015;38(5):152-5.
136. Ochoa JG, Kilgo WA. The role of benzodiazepines in the treatment of epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(4):18.
137. Henrique-Araújo R, Araújo NA, Sena EP. Ansiolíticos e hipnóticos. In: Rocha FL, Hara C. *Psicofármacos na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium; 2017. p. 135-58.
138. Azevedo AJP, Araújo AA, Ferreira MAF. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. *Cienc Saude Colet*. 2016;21(1):83-90.
139. Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):333-41.
140. Quarantini LC, Nogueira LB, Rocha M, Netto LR, Sena EP. Ansiolíticos benzodiazepínicos. In: Sena EP, Miranda-Scippa AMA, Quarantini LC, Oliveira IR, editores. *IRISMAR: psicofarmacologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2011. p. 261-72.
141. Takeshima N, Ogawa Y, Hayasaka Y, Furukawa TA. Continuation and discontinuation of benzodiazepine prescriptions: a cohort study based on a large claims database in Japan. *Psychiatry Res*. 2016;237:201-7.
142. Geovanini GR, Pinna FR, Prado FAP, Tamaki WT, Marques E. Padronização da Anestesia em suínos para procedimentos cirúrgicos cardiovasculares experimentais. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58(4):363-70.
143. Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO. *Fundamentos de toxicologia*. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2014.
144. Stahl SM. *Stahl psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
145. Jembrek MJ, Vlainic J. GABA receptors: pharmacological potential and pitfalls. *Curr Pharm Des*. 2015;21(34):4943-59.
146. Nielsen S. Benzodiazepines. In: Nielsen S, Bruno R, Schenk Susan, editors. *Non-medical and illicit use of psychoactive drugs*. New York: Springer; 2015. p. 141-59.
147. Bernik M, Corregiari F, Corchs F. Tratamento de transtornos de ansiedade: transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico e fobia social. In: Sena EP, Miranda-Scippa AMA, Quarantini LC, Oliveira IR, editores. *IRISMAR: psicofarmacologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2011. p. 331-7.
148. Hood SD, Norman A, Hince DA, Melichar JK, Hulse GK. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):285-94.

149. Spadoni G, Bedini A, Lucarini S, Mor M, Rivara S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of ramelteon: an insomnia therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(7):1145-56.
150. Asnis GM, Thomas M, Henderson MA. Pharmacotherapy treatment options for insomnia: a primer for clinicians. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):50.
151. MacFarlane J, Morin CM, Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem. *Clin Ther.* 2014;36(11):1676-701.
152. Sukys-Claudino L, Moraes WA, Tufik S, Poyares D. Novos sedativos hipnóticos. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32(3):288-93.
153. Sutton EL. Insomnia. *Med Clin North Am.* 2014;98(3):565-81.
154. US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: AMBIEN CR [Internet]. 2017 [capturado em 06 maio 2019]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019908s038lbl.pdf. Acesso em: 06 maio 2019.
155. Brandt J, Leong C. Benzodiazepines and z-drugs: an updated review of major adverse outcomes reported on in epidemiologic research. *Drugs R D.* 2017;17(4):493-507.
156. Ramos MG, Hara C, Rocha FL. Uso de psicofármacos em idosos: ansiolíticos e hipnóticos. In: Sena EP, Miranda-Scippa AMA, Quarantini LC, Oliveira IR, editors. *IRISMAR: psicofarmacologia clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2011. p. 439-48.
157. Akbar M, Egli M, Cho YE, Song BJ, Noronha A. Medications for alcohol use disorders: an overview. *Pharmacol Ther.* 2018;185:64-85.
158. Garbutt JC. Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. *Curr Pharm Des.* 2010;16(19):2091-7.
159. Garbutt JC. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2009;36(1):S15-23; quiz S4-5.
160. Hendershot CS, Wardell JD, Samokhvalov AV, Rehm J. Effects of naltrexone on alcohol self-administration and craving: meta-analysis of human laboratory studies. *Addict Biol.* 2017;22(6):1515-27.
161. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Bobashev G, Thomas K, Wines R, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(18):1889-900.
162. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(17):2003-17.
163. Kim Y, Hack LM, Ahn ES, Kim J. Practical outpatient pharmacotherapy for alcohol use disorder. *Drugs Context.* 2018;7:212308.
164. Schuckit MA. Treatment of opioid-use disorders. *N Engl J Med.* 2016;375(4):357-68.
165. Weinschenker D, Schroeder JP. There and back again: a tale of norepinephrine and drug addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(7):1433-51.
166. Alves HNP, Ribeiro M, Castro DS. Cocaína e crack. In: Diehl A, Cordeiro DC, Laranjeira R, organizadores. *Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas*. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 170-19.
167. Hameedi FA, Rosen MI, McCance-Katz EF, McMahon TJ, Price LH, Jatlow PI, et al. Behavioral, physiological, and pharmacological interaction of cocaine and disulfiram in humans. *Biol Psychiatry.* 1995;37(8):560-3.
168. Diehl A, Cordeiro D, Laranjeira R. *Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas*. Porto Alegre: Artmed Editora; 2011.
169. Plosker GL. Acamprosate: a review of its use in alcohol dependence. *Drugs.* 2015;75(11):1255-68.
170. Esel E, Dinc K. Neurobiology of alcohol dependence and implications on treatment. *Turk Psikiyatri Derg.* 2017;28(1):51-60.
171. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med.* 2016;67:467-86.
172. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(5):CD000146.
173. Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Intern Med.* 1999;159(17):2033-8.
174. Cahill K, Stevens S, Lancaster T. Pharmacological treatments for smoking cessation. *JAMA.* 2014;311(2):193-4.
175. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD009329.
176. Arias HR. Is the inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by bupropion involved in its clinical actions? *Int J of Biochem Cell Biol.* 2009;41(11):2098-108.
177. Mansvelde HD, Fagen ZM, Chang B, Mitchum R, McGehee DS. Bupropion inhibits the cellular effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Biochem Pharmacol.* 2007;74(8):1283-91.
178. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11):CD000146.
179. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA.* 2014;311(2):155-63.
180. Kaur K, Kaushal S, Chopra SC. Varenicline for smoking cessation: a review of the literature. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2009;70(1):35-54.
181. Lam S, Patel PN. Varenicline: a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist approved for smoking cessation. *Cardiol Rev.* 2007;15(3):154-61.
182. Brandon TH, Drobos DJ, Unrod M, Heckman BW, Oliver JA, Roetzheim RC, et al. Varenicline effects on craving, cue reactivity, and smoking reward. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;218(2):391-403.
183. Rose JE, Behm FM. Combination varenicline/bupropion treatment benefits highly dependent smokers in an adaptive smoking cessation paradigm. *Nicotine Tob Res.* 2016;19(8):999-1002.
184. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(2):155-61.
185. Fonseca F, Torrens M. Pharmacogenetics of methadone response. *Mol Diagn Ther.* 2018;22(1):57-78.
186. Levran O, Peles E, Randesi M, Shu X, Ott J, Shen PH, et al. Association of genetic variation in pharmacodynamic factors with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Pharmacogenomics.* 2013;14(7):755-68.
187. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, Gowing L, Kehler C, Lintzeris N. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD011117.

188. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(7):661-80.

Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet.* 1991;338(8760):149-51.

Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract.* 2014;20(3):196-206.

Su YP, Chang CK, Hayes RD, Harrison S, Lee W, Broadbent M, et al. Retrospective chart review on exposure to psychotropic medications associated with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(1):52-60.

LEITURAS RECOMENDADAS

Lee JW. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry.* 1998;44(6):499-507.

Patil BS, Subramanyam AA, Singh SL, Kamath RM. Low serum iron as a possible risk factor for neuroleptic malignant syndrome. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014;4(2):117-8.

grupo a⁺

(CÓPIA CONTROLADA)