



UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR  
CURSO DE FARMÁCIA MODALIDADE DE EDUCAÇÃO A  
DISTÂNCIA – METODOLOGIA  
SEMIPRESENCIAL DA UNIVERSIDADE PARANAENSE -  
UNIPAR

NADIR SILVA DOS SANTOS

**O USO DA QUETIAPINA NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS  
PSIQUIÁTRICOS.**

UNIDADE UNIPAR - PR  
2022

**NADIR SILVA DOS SANTOS**

**O USO DA QUETIAPINA NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS  
PSIQUIÁTRICOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
de à Banca Examinadora do Curso de  
Farmácia da Universidade Paranaense –  
Campus Sede como requisito parcial para a  
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Orientadora:** Prof. Dra. Grazielle Mecabô

**UNIDADE**  
**UNIPAR-PR**  
**2022**

## AGRADECIMENTOS

*Toda gratidão a Deus por ter me fortalecido diariamente nessa jornada de 5 anos que assim espero, se encerrará em breve..*

*À minha família, em especial meu esposo José e minhas filhas Amanda e Heloisa que generosamente me deram suporte emocional nos momentos de incertezas e dificuldades assim como toleraram com brandura minhas ausências em encontros tão significativos aos quais não consegui estar presente, gratidão eterna por entenderem que esse projeto era importante para mim, amo vocês ainda mais por isso, (e a propósito), “Amanda, a mamãe ouve você, sempre”.*

*Gratidão pela vida da minha mãe, essa senhora espetacular de quem herdei parte da minha ousadia em encarar os desafios do mundo, aos meus irmãos e irmãs a quem tanto devo e admiro, obrigada pela parceria de toda uma vida..*

*Obrigada aos amigos de jornada, de modo mais presente, Neide, Carlos, Eugênia, Juslaine, Maria Eduarda, e tantos outros que caminharam junto comigo durante esses anos, somando saberes, compartilhando dúvidas, acalentando e nutrindo as esperanças uns dos outros, “Vocês Merecem o Mundo”..*

*Meus sinceros agradecimentos a minha professora orientadora Grazielle Mecabô que de imediato e atenciosamente aceitou os encargos de realizar este trabalho comigo, pela atenção, o carinho, a paciência e o cuidado para além das orientações necessárias e pontuais, Deus a abençoe lindamente!*

*Minha gratidão a todos os professores que para além dos importantes ensinamentos também foram fonte de motivação e inspiração constante nas diversas etapas da caminhada, alguns com os quais tive e tenho a honra de compartilhar meu local de trabalho que é esta instituição grandiosa por onde me graduarei em breve, prof. Gilberto Alves, profa. Eleniza de Victor Adamowski, profa Cristiani Gazim, profa Samantha Wietzskoski, profa Suellen Vicentino, profa Suelen Ruiz, vocês são incríveis!*

*Às Rts do curso de farmácia que supervisionaram meus estágios e foram tão caprichosamente competentes me proporcionando segurança e confiança em cada procedimento realizado, Nayana Beliatto, Sâmia Bissoli Ally, Adriana Vanazzi vocês são as melhores, meu muitíssimo obrigada!*

*Por último, não menos importante, gostaria de agradecer duas excelentes psicólogas, pessoas humanas mais que grandes profissionais a quem tive o privilégio, uma de reencontrar outra de conhecer, num momento delicado da vida, Renata Ortiz, Cinthia Chiodi, meus agradecimentos profundos pelo acolhimento prestado tão generosamente, por restituírem meu equilíbrio emocional e minha confiança em mim mesma de modo que conseguisse retomar meu caminho, desejo todo sucesso do mundo para vocês!*

*“O navio da minha vida pode  
ou não estar navegando por  
mares calmos e tranquilos. Os  
dias desafiadores da minha  
existência podem ou não ser  
brilhantes e promissores. Em  
dias tempestuosos ou  
ensolarados, em noites  
gloriosas ou solitárias,  
mantenho uma atitude de  
gratidão. Se insisto em ser  
pessimista, há sempre o  
amanhã. Hoje eu sou  
abençoada”*

*Maya Angelou*

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
1.2 OBJETIVO.....	8
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	<b>9</b>
<b>3 DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>10</b>
3.1 SAÚDE MENTAL ATRAVÉS DA ÓTICA GLOBAL.....	10
3.1.1 Diagnóstico do Transtorno Psiquiátrico .....	11
3.1.2 Transtorno mental e a Produtividade Laboral.....	11
3.1.3 Principais Transtornos Psiquiátricos .....	13
3.1.4 Tratamento Psicofarmacológico do Transtorno Psiquiátrico .....	16
3.2 PATOGÊNIA E ETIOLOGIA DA ESQUIZOFRÊNIA.....	19
3.2.1 Antipsicóticos Típicos e Atípicos e os Mecanismos de ação .....	23
3.2.2 Antipsicóticos, Uso Clínico e Efeitos Adversos .....	24
3.2.3 Quetiapina Apresentação e Principais Indicações .....	27
3.2.4 Estudos de Importância Clínica.....	30
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>38</b>
<b>TABELAS e FIGURAS</b> .....	<b>41</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>41</b>

# O USO DA QUETIAPINA NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Nadir Silva dos Santos<sup>1</sup>; Grazielle Mecabô<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade Paranaense – UNIPAR

<sup>2</sup>Docente do Curso de Biomedicina, Enfermagem, Estética e Cosmética e Psicologia da Universidade Paranaense – UNIPAR.

## RESUMO

Com o aumento dos índices das patologias mentais reforça-se o objetivo dos tratamentos psiquiátricos que é garantir melhores condições de vida aos portadores de tais morbidades, buscando inseri-los na comunidade, para tanto, compreender a gravidade da doença, os desdobramentos em que se desenvolve, suas consequências, bem como, o nível do diagnóstico clínico, as alternativas terapêuticas e condições de agravos sociais que interferem na produtividade do indivíduo são fatores fundamentais que orientam políticas públicas e norteiam a eficácia do tratamento. A gravidade dos efeitos adversos de fármacos convencionais no tratamento das psicoses motiva cada vez mais estudos de fármacos melhorados para o tratamento psicofarmacológico. Desse modo o perfil do fármaco hemifumarato de quetiapina, suas principais indicações, interações e eficácia nos principais transtornos psiquiátricos serão temas do presente estudo.

**Palavras chave:** Transtorno Mental. Quetiapina. Psicofármacos. Tratamento.

## ABSTRACT

The increasing of mental pathology rates reinforces the objective of psychiatric treatments, which is to ensure better life conditions to people with such condition, reinserting them in the community. For this, to understand the severity of the disease, its consequences and its unfolding, as well as the level of clinical diagnosis, alternative therapies and the conditions of social grievances which interfere in the individual's productivity are considered fundamental factors that guide public policies and the effectiveness of treatment. The severity of the adverse effects of conventional drugs used in the treatment of psychoses motivates more and more new studies of better drugs for psychopharmacological treatment. Thus, quetiapine hemifumarate profile, as well as its indications, interactions and efficacy in the main psychiatric disorders are the themes of the present study.

**Key-words:** Mental Disorder. Quetiapine. Psychopharmaceuticals. Treatment.

## INTRODUÇÃO

Cresce a incidência de diagnósticos de transtornos mentais a níveis globais nos últimos anos, em especial, durante a pandemia instaurada pela Covid-19. A OMS alerta para o índice de aumento de 25% de transtornos mentais como ansiedade e depressão já no primeiro ano pandêmico (Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS 2022).

Os transtornos mentais dificultam a dinâmica social, o bem estar e a produtividade individual, portanto, necessitam de diagnóstico preciso a fim de que o tratamento possa ser efetivo, e que suas consequências possam ser atenuadas na vida do indivíduo, sua ocorrência afeta adultos, crianças e adolescentes no mundo todo, desse modo, os transtornos mentais são objeto de estudos e de interesse público onde se busca compreender as condições em que são gerados e melhorar a qualidade de vida dos grupos afetados (PEROBELLI et al., 2018).

O tratamento farmacológico para os diferentes tipos de transtornos psicológicos são diversos, visto que as doenças mentais são complexas em seus seguimentos, fatores de relevância para o entendimento de algumas patologias mentais e suas consequências serão abordadas no presente trabalho, assim como o papel do fármaco hemifumarato de quetiapina que é o interesse desta apresentação, sua importância e sua eficácia (MANUAL DIAGNÓSTICO ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS 5ª edição, 2014).

Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração (ASGs), são comumente bem avaliados e considerados dentro da farmacoterapia por alcançarem respostas clínicas satisfatórias, assim como seus antecessores, porém, ofertando vantagem farmacológica por apresentarem menos efeitos graves, a gravidade dos eventos adversos relacionados aos agentes antipsicóticos de primeira geração é significativamente maior em comparação com antipsicóticos de segunda geração (HALE et al., 2016), (PEROBELLI et al., 2018).

A quetiapina foi descoberta no ano de 1984, teve seu primeiro registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, ANVISA, com o nome de Seroquel® pela AstraZeneca. Sua primeira contribuição farmacológica reconhecida e aprovada na classe dos antipsicóticos atípicos, foi para o tratamento da esquizofrenia, posteriormente foi regulamentada para tratamento do transtorno do humor bipolar (THB) Tipo 1 ou como adjuvante na monoterapia do fármaco

(GONSALVES; SILVA, 2016) (ANVISA, BULÁRIO ELETRÔNICO 2021).

## **1.2 OBJETIVO**

O presente trabalho visa elaborar uma revisão bibliográfica com o objetivo de elencar dados sobre o USO DA QUETIAPINA NOS PRINCIPAIS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS buscando responder a seguinte indagação: Antipsicóticos de segunda geração, são, de fato, mais vantajosos na farmacoterapia que antipsicóticos de primeira geração?



## 2 METODOLOGIA

A expectativa é de que por meio de estudos de revisão e publicações anteriores à presente data, de preferência, não superiores a mais de 10 anos, encontre-se evidências de que a quetiapina, fármaco de interesse deste estudo, tenha vantagens significativas em relação a outros antipsicóticos, objetivando esclarecer quais são as vantagens e em relação a qual fármaco da categoria.

Para que esta revisão de literatura estabeleça padrões confiáveis em sua apresentação, serão abordados estudos de sites de busca como SciELO , artigos originais em português e outros idiomas, Periódicos Nacionais, Biblioteca Virtual em Saúde, biblioteca Cochrane, PubMed, estudos clínicos, livros e resumos cujos resultados abordem o tema proposto agrupando dados, comparativos ou de importância clínica, que possibilitem chegar a uma conclusão satisfatória sobre o uso da quetiapina como fármaco de escolha nos transtornos psiquiátricos.

As palavras utilizadas nos sites de pesquisas foram as seguintes: quetiapina, antipsicótico típico, antipsicótico atípico, esquizofrenia, transtorno do humor, tratamento do transtorno psiquiátrico, depressão bipolar, saúde mental, psicofármacos.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1. SAÚDE MENTAL ATRAVÉS DA ÓTICA GLOBAL

Dados sobre saúde mental apresentados pela OMS (Organização Mundial de Saúde) trazem informações globais coletadas pelo projeto Atlas sobre políticas públicas, legislações e investimentos realizados por países ao redor do mundo, estes dados, vem sendo atualizados ao longo dos anos tendo sua última versão oficial em 2020, evidenciando o progresso de indicadores importantes de saúde mental cujas metas de planejamento em ação foram propostas na 66ª assembleia de saúde em maio de 2013 com objetivo de promover o desenvolvimento sustentável, a saúde mental e o bem estar social (ATLAS DE SAÚDE MENTAL, 2020).

De acordo com a OMS as metas pretendidas pelos 194 Estados Membros entre 2014, 2017 e 2020 não foram alcançadas. O comprometimento das nações segue objetivando melhorar os índices até 2030 quando serão revisados os dados e metas alcançadas Espera-se que o mundo esteja atento ao significativo aumento dos índices de saúde mental em escala global, onde um aumento de 25% de depressão e ansiedade foram evidenciados de forma alarmante no primeiro ano da pandemia de Covid-19, de acordo com o último relatório da OMS divulgado em junho de 2022 (ATLAS DE SAÚDE MENTAL, 2020). (Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS, 2022).

Além disso, a OMS ressalta que dados de extrema importância apontam que os níveis de gastos públicos em saúde mental são baixos, a média global é de 2,1% dos investimentos na área, sendo que o investimento é quase inexistente nos países de baixa renda, exemplo:

- A variação média global de profissionais de saúde mental é de 13 para 100.000 habitantes com diferença significativa entre os países, tendo menos de 2 profissionais para 100.000 habitantes em países de baixa renda, contra mais de 60 profissionais por 100.000 habitantes em países de alta renda;
- 112 países informaram que, em média, existem 0,64 unidades de saúde mental comunitárias por 100.000 habitantes. Há extrema variação entre os grupos de renda, com 0,11 instalações por 100.000 habitantes em países de baixa renda e 5,1 instalações por 100.000

habitantes em países de alta renda; (ATLAS DE SAÚDE MENTAL, 2020).

### 3.1.1. Diagnóstico do Transtorno Psiquiátrico

De acordo com o Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o transtorno mental estará vinculado a aspectos sociais, valores culturais e familiares relacionados com a cultura existente no local de inserção do indivíduo, podendo sofrer variações de um local a outro diferenciando assim, normalidade e patologia, bem como sua gravidade de acordo com a cultura de determinada região. O diagnóstico clínico deverá interpretar se a conduta do indivíduo difere do meio e dos valores compartilhados pelo grupo social de origem gerando incompatibilidade de adaptação, favorecendo a rejeição e causando sofrimento ao indivíduo e seus pares, criando assim dificuldades de âmbito institucional relacionadas às normas de relevância social que determinam padrões aceitáveis da convivência comunitária (MANUAL DIAGNÓSTICO ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS 5ª edição, 2014).

A partir do critério de avaliação ou do diagnóstico clínico anteriormente descrito é possível classificar o transtorno mental como um distúrbio ou uma síndrome que se caracteriza por afetar significativamente o indivíduo em sua cognição, na sua condição emocional regulatória e seu comportamento social, afetando-o psicologicamente e biologicamente, muitas vezes criando incapacidade de interação profissional e satisfação pessoal, aspectos geradores de grande sofrimento (MANUAL DIAGNÓSTICO ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS 5ª edição, 2014).

Entretanto, o DSM-5 orienta que a necessidade de tratamento de um transtorno mental a partir do seu diagnóstico clínico será considerada de acordo com a gravidade de sinais e sintomas, o quanto são causadores de impedimentos e sobretudo de sofrimento ao indivíduo, estes serão os fatores circunstanciais na escolha de tratamento adotada pelo clínico cuja abordagem será medida e avaliada pela complexidade do transtorno em questão, visto que transtornos mentais nem sempre se encaixam totalmente dentro dos limites de um único transtorno (MANUAL DIAGNÓSTICO ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS 5ª edição, 2014).

### 3.1.2. Transtorno mental e a Produtividade Laboral

No Brasil, há carência de estudos interessados em examinar a situação de emprego em grupos diagnosticados com doenças mentais, sabe-se que o trabalho pode ter efeitos positivos na vida e na saúde mental do indivíduo, o afastamento laboral temporário, definitivo, ou a dificuldade de inserção no mercado de trabalho por pessoas consideradas limitadas ou ineficientes por suas questões mentais pode acarretar a piora das suas condições psicológicas (ASSUNÇÃO et al., 2017).

Um importante estudo censitário transversal desenvolvido na sede do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) na cidade de Teresina Piauí, Brasil, revela que no ano de 2015, 1.165 trabalhadores foram afastados de suas funções laborais por motivos de transtornos mentais e comportamentais (TMC) e no ano seguinte, em 2016 pelo mesmo motivo, 1.612 trabalhadores também foram afastados de suas funções (FERNANDES et al., 2017).

Deste estudo, após aplicados os critérios de exclusão, extraiu-se uma amostra de 2.449 trabalhadores, dos quais a predominância pelo afastamento foi maior entre mulheres, 51,3%, a média de faixa etária dos afastados foi de 31 a 40 anos, desta amostra também evidenciou-se que 83,6 % dos trabalhadores tinham renda inferior ou igual a um ou dois salários mínimos, sugerindo uma estimativa prevalente entre gênero e renda relacionados aos afastamentos por transtornos mentais, sendo que a maioria dos afastados realizavam suas atividades laborais em ambientes urbanos (80,6%) contra 19,4% de afastamentos das zonas rurais, o transtorno do humor foi a primeira causa de afastamento 48,5% seguido por esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e delirantes com 19,9%. O ano de 2016 foi o ano de maior índice de afastamentos 53,7% (FERNANDES et al, 2017).

Os Transtornos de humor; esquizofrenia, transtornos esquizotípicos e delirantes; transtornos relacionados ao uso de substâncias psicoativas; transtornos relacionados ao estresse e somatoformes foram considerados como fatores de mais de um afastamento no período do estudo, estimando ainda que grande parte dos trabalhadores desta amostragem possam ter desenvolvido estes transtornos em idade mais jovem, uma vez que a faixa etária do afastamento se deu, em média entre 31 e 40 anos e estudos revelam que os transtornos mentais normalmente se instalam cedo, podendo só ser evidenciados posteriormente, na vida adulta. Evidenciou-se ainda que o ritmo acelerado da vida urbana com seus atributos de compromissos profissionais, deslocamentos e horários, remetem a falta de tempo

para atividades não laborais como o lazer, tempo para estudo, atividades com amigos e familiares, além do descuido com a própria saúde, culminando em condições que afetam o psicológico e favorecem o adoecimento mental (FERNANDES et al., 2017).

Os TMCs foram a segunda causa de afastamento laboral no Brasil nos períodos de 2007 à 2012 à sua frente às doenças osteomuscular e em terceiro lugar as doenças do aparelho circulatório, estudos epidemiológicos apontam que a predominância dos trabalhadores portadores de tais morbidades psíquicas foi na área urbana em categorias profissionais específicas, professores, médicos, eletricitários, agentes comunitários de saúde entre outros (ASSUNÇÃO et al., 2017).

Grande parte das pessoas portadoras de algum distúrbio mental não possuem renda ou não participam efetivamente do mercado de trabalho, esse fato foi constatado por Assunção et al (2017), em seu estudo transversal multicêntrico nacional, realizado em 2006 com foco em adultos, onde um grupo de amostra com 2475 pessoas diagnosticadas com transtornos mentais foram avaliadas de acordo com a classe social, renda, estado civil, comorbidades, terem mais de 18 anos e estarem em tratamento psiquiátrico em hospitais ou CAPS, a maioria da amostra era do sexo feminino, brancos acima dos 40 anos com escolaridade formal baixa, vivendo sem companheiros, obteve-se através dos dados coletados o seguinte desfecho:

- Inseridos no mercado de trabalho – recebiam salário mensal, renda temporária ou eram autônomos – 184 relataram estar empregados e recebiam salário mensal, 256 estavam em trabalho temporário ou autônomo (17,8% da amostra total);
- Afastados temporariamente do mercado – quem não declarou nenhuma renda, e os que declararam não receber ajuda de familiares, amigos ou pensão do Estado – quase metade da amostra 1136 pessoas (46,6%);
- Afastados definitivamente do mercado de trabalho – aqueles aposentados por invalidez – 881 pessoas recebiam aposentadoria ou benefício por invalidez (35,6%);  
(ASSUNÇÃO et al., 2017).

### 3.1.3. Principais Transtornos Psiquiátricos

Dentre as doenças e transtornos mentais graves, passíveis de tratamento psicossocial e intervenção farmacológica a esquizofrenia é uma das principais candidatas ao tratamento com psicofármacos, seguida por outros tipos de transtornos como o THB (transtorno do humor bipolar), TDM (transtorno depressivo maior) TAG (transtorno de ansiedade generalizada).

Afeta cerca de 1% da população mundial, tornando-se assim um transtorno de grande importância clínica, social e de interesse à saúde pública. No Brasil, entre agosto de 2012 e agosto de 2013, o número de hospitalizações devido à esquizofrenia chegou a 93.364, com 364 óbitos. (NETO et al., 2016).

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico caracterizado por delírios, alucinações e comportamentos desorganizados, sintomas negativos e disfunção social, é uma doença de difícil manejo clínico, devido a baixa adesão ao tratamento adequado por motivos diversos que vão desde fatores culturais, estigmas, influências socioeconômicas à dificuldades relacionadas com a própria doença em questão, falta de percepção consciente, sintomas psicóticos graves e nível restrito de funcionamento levando o indivíduo a um ciclo contínuo de recaídas já que a baixa adesão farmacológica compromete o resultado do tratamento não favorecendo a readaptação social (DIKMEN et al., 2022), (NETO et al., 2016).

O THB também conhecido como transtorno afetivo bipolar (TAB) se caracteriza por episódios de mania e depressão podendo envolver estágios mistos depressivos. As características mistas associadas a um episódio depressivo maior, foram consideradas como fator de risco significativo para o desenvolvimento dos transtornos bipolar tipo I e tipo II. As principais diferenças entre os transtornos bipolar tipo I e tipo II estão nas fases de incidência do distúrbio, no transtorno bipolar tipo I está em evidência os episódios maníacos onde o indivíduo apresenta euforia elevada, desmedida, percebível por pessoas próximas, o que chama atenção geralmente é a mudança comportamental repentina e exagerada do indivíduo, o humor pode se tornar além de eufórico, irritável, as alterações comportamentais extremas acarretam perturbações como insônia, não a insônia fisiológica onde a pessoa tem necessidade de repouso, no estado maníaco do humor a pessoa pode se sentir descansada com poucas horas de sono, ou mesmo sem dormir sentir-se energizada, pode haver falta de apetite, sentimento de grandiosidade, estima elevada para além do normal, a pessoa acredita-se capaz de realizações incompatíveis com sua condição física, emocional, financeira e profissional, podendo

culminar em prejuízos, gastos desmedidos e situações de grande descontrole emocional percebível na fala, nos gestos desinibidos, pensamentos acelerados e fugitivos, atitudes de indiscrição sexualizada, surtos psicóticos com possibilidade de agravamento, os sintomas permanecem por um período de no mínimo 7 dias, podendo acarretar em hospitalização para contenção e cuidado do indivíduo. No transtorno bipolar tipo II as características eufóricas, de aumento de energia existentes são mais amenas do que nos episódios de mania do tipo I, sendo classificados como hipomania, ou mania moderada, seus sinais remetem a possibilidade de uma condição crônica do transtorno bipolar, no geral, não acarreta grandes prejuízos pessoais, financeiros ou profissionais não está presente episódios psicóticos (havendo, o transtorno é definido como maníaco) não ocasiona hospitalização, mas a mudança comportamental é percebida por seus pares, o sentimento de grandiosidade e super estima está presente, os períodos de hipomania ocorrem por pelo menos 4 dias, com episódios de humor mais irritável seguido de períodos depressivos que duram pelo menos duas semanas, os períodos depressivos são comumente mais frequentes e mais persistentes nos transtornos bipolares tipo II do que no tipo I, importante constatar que na condição de o indivíduo estar em tratamento com antidepressivos, sintomas fisiológicos de aumento de energia, positivismo, não podem ser confundidos com os sintomas hipomaníacos do transtorno bipolar tipo II, estes serão mais acentuados com períodos depressivos mais persistentes (MANUAL DIAGNÓSTICO ESTÁTISTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS 5ª edição, 2014).

É um transtorno bastante estudado ao longo da história da humanidade, na década de 70 teve seu conceito ampliado e sua evolução conceitual vem sendo aperfeiçoada desde então, sua prevalência maior de acordo com o Manual de Diagnóstico Estatístico é o tipo I, e seus sintomas vão além de alterações de humor rotineiras ocasionadas pelos desafios corriqueiros da vida, como anteriormente descrito, podendo se estabelecer de forma bastante intensa propiciando alterações comportamentais, do pensamento e das emoções de modo que cria obstáculos que dificultam (por vezes impossibilitam) a rotina, portanto, suas complicações são de aspectos neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais e socioafetivos podendo afetar adultos, crianças e adolescentes não se caracterizando de igual forma a depender da faixa etária. Em crianças e adolescentes em idade escolar é evidenciadas situações de estresse elevado, agressividade, irritabilidade, falta de

sono, manias de grandeza, imperatividade. Está em nono lugar no ranking das principais disfunções que mais afetam o indivíduo entre 15 e 45 anos, também associado a condições de hereditariedade sendo essencial avaliar o histórico familiar para diagnóstico clínico. (GONSALVES, SILVA, 2016).

Estima-se que o THB afeta 1,6% da população causando variadas dificuldades aos afetados, entre elas problemas de relacionamento, incapacidade de autocuidado e condutas inadequadas. O tratamento recomendado clinicamente para o THB é o uso dos estabilizadores de humor, antidepressivos e antipsicóticos atípicos, (os antipsicóticos típicos não são eficazes para tratar o THB nos sintomas negativos), embora o tratamento farmacológico seja fundamental para estabilizar o transtorno, deverá ser associado a medidas socioeducativas ou intervenções psicoeducativas, uma vez que o *insight* no paciente possa estar comprometido, essas medidas tornarão pacientes e familiares mais conscientes do curso da doença obtendo melhor entendimento para reconhecer os episódios de mania e depressão podendo lidar mais assertivamente com os sintomas (GONSALVES, SILVA, 2016).

O *insight* é compreendido como a condição em que o indivíduo percebe sua condição mental de forma crítica com menor ou maior nível de consciência, podendo avaliar a si e dar significado a sintomas e situações de prejuízos sociais. Silva et al observaram que o *insight* em pacientes com TB era maior do que em esquizofrênicos, e mais comprometido no estado de mania do que no estado depressivo, também avaliaram a relação entre *insight* e adesão ao tratamento farmacológico observando que um menor *insight* estava associado a menor adesão ao tratamento (SILVA et al, 2014).

#### 3.1.4 Tratamento Psicofarmacológico do Transtorno Psiquiátrico

O uso dos neurolépticos, também conhecidos como antipsicóticos, uma classe de psicotrópicos conhecida a dezenas de anos desde o surgimento da clorpromazina entre 1952 e 1954, um antipsicótico típico fartamente utilizado para o tratamento de psicoses que, em tese, revolucionou a psicofarmacologia e serviu de modelo para fabricação de novos fármacos, contribui há décadas com a melhoria do tratamento das doenças mentais graves e garante de forma incontestável a humanização do tratamento, que antes desse período consistia em internações longas em hospitais psiquiátricos com medidas e intervenções severas como,



eletrochoques, insulinoaterapia e o uso da lobotomia (CAPONI, 2021).

As substâncias farmacológicas, naturais ou sintéticas, que quando introduzidas no organismo podem modificar de várias maneiras o comportamento mental, ora excitando, ora inibindo, denominadas de psicofármacos, contribuem para o tratamento de enfermidades mentais, porém, podem causar dependência física e/ou psíquica, podendo ocasionar efeitos adversos ao indivíduo.

Oliveira et al (2021) em seu estudo, alertam para o uso abusivo dos psicofármacos no Brasil: “Observa-se indicação abusiva de medicamentos para sofrimentos psíquicos que, muitas vezes, estão relacionados a problemas sociais e econômicos”. Segundo Oliveira, o aumento do consumo de psicofármacos na atenção básica se explica pelo aumento de diagnósticos psiquiátricos na população, assim como pelo surgimento de novos fármacos no mercado e pelas novas indicações para os psicotrópicos já utilizados na clínica.

A Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM) relata que os antidepressivos, antiépléticos e ansiolíticos estão entre os 20 subgrupos farmacológicos mais utilizados na atenção primária, só ficando atrás dos anti-inflamatórios não esteroidais, anti-hipertensivos e antidiabéticos. O estudo epidemiológico de Oliveira et al, descreveu o consumo de psicofármacos na cidade de Ribeirão Preto nos períodos de 2008 a 2012, abrangeu todos os pacientes que retiraram pelo menos 1 medicamento sujeito a controle especial nas unidades de saúde básica (UBS) do referido município, da amostra de 1.577.241 participantes do estudo 18,2% (287.373 participantes) utilizaram pelo menos um medicamento de controle especial sendo a maioria dos participantes, adultos do sexo feminino. Avaliados o consumo total dos psicofármacos verificou-se que a DDD (Dose Diária Definida) alcançou taxas elevadas se comparadas ao DDP (Dose Diária Prescrita) sugeridas pela OMS, há evidências do aumento do consumo comparados entre DDD x DDP do ano de 2008-2011 para o ano de 2012. Ainda, considerando o consumo total, fluoxetina, sertralina, fenobarbital, diazepam lideraram o consumo medido pela DDD x DDP no ano de 2012, o que fortalece o levantamento do PNAUM (Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil) sobre o consumo de ansiolíticos e antidepressivos estarem entre os medicamentos mais dispensados pelas UBSs do Brasil. A hipótese da medicamentação excessiva dos transtornos de humor, os quais podem estar relacionados a problemas sociais e econômicos, aparecem no

estudo de Oliveira et al, sugerindo que o consumo de antidepressivos e benzodiazepínicos também pode ser considerado indicador da qualidade da assistência à saúde prestada na atenção básica dos municípios brasileiros. (OLIVEIRA et al., 2021).

A combinação de Terapias Cognitivas Comportamentais (TCC), aliadas a clínica farmacológica no manejo da esquizofrenia garante bons resultados, é o que mostra um estudo publicado pela Revista Baiana de Saúde Pública no ano de 2019, o estudo coletou dados nacionais e internacionais de uma revisão sistemática de artigos indexados nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2016, apontando que o tratamento medicamentoso por si só não consegue atuar em todos os sintomas (positivos e negativos) da esquizofrenia. Embora a ação dos antipsicóticos convencionais seja essencial para estabilizar e melhorar o bem estar do paciente sua atuação nos receptores dopaminérgicos amortecem os sintomas positivos (delírios, alucinações) mas não atua significativamente nos sintomas negativos (depressão, desmotivação), portanto é importante que se trabalhe junto ao paciente a resignificação destes sintomas através da TCC, pois a longo prazo evidenciou-se que cerca de 40% dos pacientes tratados apenas farmacologicamente ainda sofriam com sintomas aflitivos da esquizofrenia. Pacientes tratados de forma associada (medicamento + TCC) apresentaram maiores índices de adesão (67,2%) tiveram menos recaídas, menos readmissão e interromperam menos o tratamento, se comparados aos que foram tratados apenas farmacologicamente 53,2%. Observou-se ainda que há na literatura poucos estudos avaliando a contribuição da TCC associada a farmacologia no manejo da esquizofrenia (WANDERLEY et al., 2019).

Observa-se que a falta de adesão ao tratamento está diretamente associada a desfechos graves, como o aumento do risco de suicídio, do uso de drogas ilícitas, internações e recaídas, e que alguns fatores podem fortalecer a adesão ao tratamento e garantir resultados mais efetivos para controle da doença, como por exemplo, a participação da família, lembretes sobre o uso da medicação, monitoramento individual e contínuo, esclarecimentos sobre a farmacoterapia incluindo a participação do paciente na escolha dos métodos de tratamento almejando e definindo metas de curto e longo prazo (GONSALVES, SILVA, 2016) (NETO et al., 2016), (PEROBELLI et al., 2018), (WANDERLEY et al., 2019).

A eficácia clínica do tratamento de transtornos psiquiátricos com

psicofármacos ao longo dos tempos sugere que o nível do diagnóstico, a gravidade dos sintomas da doença e a manutenção farmacoterapêutica integrada, podem estar relacionados com a qualidade de vida do paciente tratado, reduzindo ou controlando o impacto que os sintomas angustiantes dos transtornos podem acarretar (GONSALVES, SILVA, 2016) (PEROBELLI et al, 2018).

Em geral, no trato das psicoses mais graves como a esquizofrenia, por exemplo, a intervenção farmacológica inicial será a menor possível dentro da abordagem terapêutica e somente em pacientes com sintomas psicóticos graves onde o paciente oferece riscos para si ou outros são consideradas dosagens medicamentosas iniciais mais elevadas para efeito de rápida sedação e/ou administração via intramuscular onde a sedação é imediata. A maioria dos pacientes com transtorno psicótico são tratados com medicamentos injetáveis ou orais de curta ação, que requerem administração diária, porém formulações injetáveis e com longa ação (depot) de haloperidol, flufenazina, olanzapina, paliperidona, e aripripazol estão disponíveis e são úteis para facilitar a aderência ao tratamento, caberá ao clínico direcionar o tratamento, nivelando fármacos e terapias comportamentais de acordo com a necessidade do paciente, fortalecendo o comprometimento psicofarmacológico e a não desistência, uma vez que não é incomum a interrupção do tratamento com o surgimento de efeitos adversos, geradores de desconforto e sofrimento (PEROBELLI., et al 2018).

### **3.2. PATOGÊNIA E ETIOLOGIA DA ESQUIZOFRÊNIA**

Vários fatores explicam a patogenia da esquizofrênia, fatores genéticos, fatores bioquímicos e fatores ambientais, a associação destes fatores parece explicar melhor o surgimento da patologia, visto que dificilmente um único fator corresponde a complexidade da doença. Dentro da hipótese neuroquímica ou neurobiológica os principais neurotransmissores envolvidos na patogenia da esquizofrênia são a Dopamina e o Glutamato (SCHISLER, 2017).

A hipótese dopaminérgica proposta primeiramente por Carlson (Prêmio Nobel em 2000) explicando a patogenia da esquizofrênia ainda é a mais aceita, tomada como base experimentos com anfetamina em animais (a anfetamina induz liberação de dopamina) onde a liberação de dopamina no cérebro ocasionava sintomas de

comportamento repetitivo comuns em pacientes esquizofrênicos (RANG & DALE, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edição).

A dopamina é um importante neurotransmissor da classe das aminas, sua ação está expressa no organismo em várias regiões incluindo o SNC. Os receptores de dopamina, denominados receptores dopaminérgicos estão divididos em dois tipos, receptores do grupo D1 e receptores do grupo D2, receptores D1 estão acoplados a proteína G<sub>s</sub>, proteína que ativada, aumenta AMPCíclico acarretando ação excitatória, estes receptores se organizam em dois subtipos de receptores, D1 e D5. Receptores do grupo D2 se subdividem em receptores D2, D3, D4, acoplados a proteína G<sub>i</sub>, que exerce ação inibitória, pois sua ativação acarreta a diminuição de AMPC nas células (RANG & DALE, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edição).

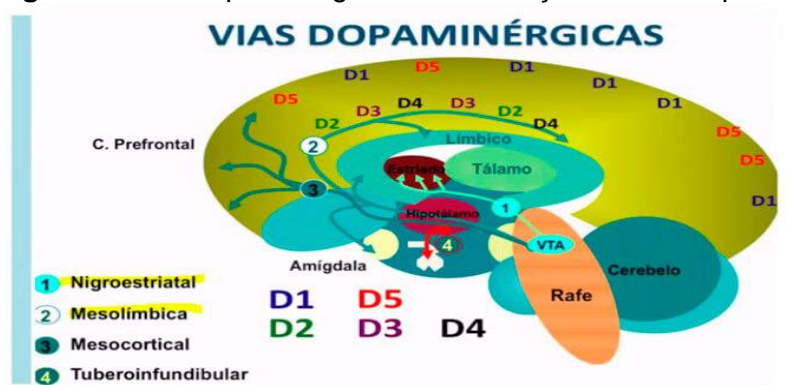
As quatro vias dopaminérgicas principais expressas no SNC são: 1-Via Nigroestriada responsável pelo controle do movimento voluntário, 2- Via Mesolímbica e 3- Via Mesocortical, ambas responsáveis pelos efeitos comportamentais, 4- Via Tuberoinfundibular ou sistema túbero-hipofisário responsável pelo controle endócrino (RANG & DALE, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edição).

O excesso de atividade nas fendas sinápticas de animais em estudos clínicos, utilizando anfetamina, cocaína e outros fármacos de abuso, demonstraram alterações motoras significativas que refletem as consequências da hiperatividade dopaminérgica na região nigroestriada, como surgimento comportamental estereotipado fora da condição normal do animal, bem como, a morte de neurônios nigroestriados em ratos causa catalepsia profunda, transformando-os em seres tão inativos que podem vir a óbito por esta condição (RANG & DALE, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edição).

Quando ocorre uma hiperatividade do neurotransmissor dopamina nas fendas sinápticas de receptores da via mesolímbica nos receptores D2, surge o que se conhece como sintomas positivos da esquizofrenia (mania, delírios, alucinações), os sintomas negativos (embotamento afetivo, pobreza de linguagem, perda de iniciativa) estão ligados a hipoatividade deste transmissor nas vias mesocorticais onde estão mais expressos os receptores D1. Porém, a hipótese da hiperatividade dopaminérgica explica a origem dos sintomas positivos da esquizofrenia mas não abrange a sintomatologia negativa da doença como as alterações cognitivas e os transtornos do pensamento, por isso outras hipóteses parecem estar interligadas a fisiopatogênia do transtorno, como a hipótese glutamatérgica, por exemplo (RANG & DALE, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edição).

Imagem de receptores em estudos clínicos mostraram que a eficácia dos fármacos antipsicóticos na farmacoterapia da esquizofrênia é consistentemente efetiva quando a ocupação dos receptores D2 atinge a marca de 80% o que também acarreta o surgimento dos efeitos extrapiramidais, como tremor, rigidez e lentidão, no entanto, estima-se que cerca de um terço dos pacientes esquizofrênicos não respondem a essa lógica, tornando-se pacientes refratários de difícil manejo clínico (RANG & DALE, 7ª e 8ª edição).

**Figura 1-** Vias dopaminérgicas e sua relação com a esquizofrenia:



Fonte: PSICOCODE <https://psicocode.com/psicologia/vias-dopaminergicas-y-esquizofrenia/>

O Glutamato é um importante neurotransmissor orgânico, suas principais áreas de atuação são os receptores ionotrópicos AMPA, NMDA, e Cainato, é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e sua atividade está relacionada ao funcionamento cognitivo do indivíduo. O glutamato ativa o receptor de NMDA na presença de outro neurotransmissor, a glicina, ambos são responsáveis pela abertura do canal iônico e a consequente entrada de sódio ( $\text{Na}^+$ ) e cálcio ( $\text{Ca}^{+2}$ ) na célula o que ocasiona despolarização celular. O  $\text{Ca}^{+2}$  é o principal responsável pelos efeitos fisiológicos e estruturais das células, pois ativa enzimas que desempenharão seu papel no controle da plasticidade sináptica cuja função está relacionada com os aspectos de aprendizado e memória do indivíduo ou como causa de alterações patológicas como a dor crônica, epilepsia e dependência de fármacos. Assim, o glutamato é conhecido por sua capacidade de plasticidade sináptica em condições normais e em condições de excesso é considerado excitotóxico pois causa sobrecarga de  $\text{Ca}^{+2}$  nas células, que por sua vez aumentado intermedeia a liberação de mais glutamato nas fendas, num ciclo que pode causar a morte neuronal. Também é precursor do neurotransmissor GABA, o principal neurotransmissor

inibitório do SNC, a partir de uma enzima chamada descarboxilase do ácido glutâmico (DAG). Achados bioquímicos evidenciam que a hipoatividade do glutamato nos terminais nervosos pela redução dos transportadores de glutamato (VGLUTI) observadas em cérebros de pacientes esquizofrênicos, demonstram uma disfunção receptora que ocasiona os sintomas esquizofrênicos (positivos, negativos e déficit cognitivo). Acredita-se que os neurônios glutamatérgicos e GABAérgicos estão envolvidos simultaneamente e de forma complexa na sintomatologia da esquizofrenia, ora elevando sinais positivos (excitação), ora acarretando sinais negativos (inibição), ambos neurotransmissores são responsáveis pelo controle da atividade neuronal nas principais vias envolvidas na fisiopatogênica da esquizofrenia, a via mesocortical e a via mesolímbica, portanto estão relacionados ao déficit das etapas do funcionamento de aprendizado e memória relativamente evidenciados na construção da hipótese glutamatérgica onde a hipofunção dos receptores NMDA foi desenhada tanto em achados com antagonistas do receptor NMDA como em estudos com ratos transgênicos. A administração de antagonistas NMDA a pacientes com esquizofrenia induz exacerbação do quadro psicótico e o padrão de sintomas psicóticos é semelhante ao padrão previamente experienciado pelos pacientes durante episódios psicóticos agudos, tal como os modelos de psicose induzida por anfetamina. Os antagonistas NMDA induzem sintomas positivos (ex: delírios e alucinações) em voluntários sadios. Estima-se, portanto que o hipofuncionamento de receptores NMDA reduza o nível de atividade nos neurônios dopaminérgicos mesocorticais resultando na diminuição da liberação de dopamina no córtex pré-frontal o que daria lugar aos sintomas negativos da esquizofrenia. Por outro lado, espera-se que esta baixa atividade dos receptores NMDA localizados em interneurônios GABAérgicos da área mesolímbica impeça a atividade inibitória do GABA nos neurônios dopaminérgicos, gerando aumento na liberação de dopamina nas áreas límbicas, como o núcleo *accumbens*, resultando na ativação dos conhecidos sintomas positivos da esquizofrenia (OLIVEIRA, 2019), (RANG & DALE, 7ª e 8ª edição) (BRESSAN e PILOWSKY, 2003)

Alguns dos genes evidenciados na patogenia da esquizofrenia também estão implicados no distúrbio bipolar. As associações mais significativas são com genes que controlam o desenvolvimento neuronal, conectividade sináptica e neurotransmissão glutamatérgica (RANG & DALE, 7ª e 8ª edição).

### 3.2.1. Antipsicóticos Típicos e Atípicos e os Mecanismos de ação

Acredita-se que os receptores da 5-HT (receptores serotoninérgicos) não estão ligados de forma direta à patogênese da esquizofrenia, porém, a associação de medidas que interagem nesses receptores com medidas antagonistas aos receptores da via dopaminérgica, resultariam, pelo menos em tese, em fármacos de ação mais aperfeiçoada, pois a impossibilidade seletiva dos antipsicóticos convencionais nas vias dopaminérgicas (especialmente em receptores D2) são ao mesmo tempo responsável pela forte potência antipsicótica clínica como pela grande implicação dos eventos adversos sérios como o parkinsonismo projetado como efeito do bloqueio dos receptores dopaminérgicos na via nigroestriatal e a hiperprolactinemia causada pela falta da ação inibitória da dopamina no sistema tubero infundibular pelo bloqueio dopaminérgico, o aumento dos níveis de prolactina no sangue pode ocasionar inchaço dos seios e produção inesperada de leite em meninos e meninas. Meninas podem não ter ciclos menstruais ou ter ciclos irregulares. Ainda que estudos indiquem que antipsicóticos convencionais tenham preferência 50 vezes maior pelos receptores de D2 do que para receptores de D1 e D3, o que motiva o desenvolvimento de drogas cada vez mais seletivas aos receptores D2, outras evidências constataam que vários antipsicóticos atípicos exercem efeitos menores em receptores D2 e ainda conseguem ser eficazes na esquizofrênia, o que coloca em destaque a importância de estudos sobre os antipsicóticos atípicos com maior seletividade aos receptores da 5-HT, em especial os receptores 5-HT<sub>2a</sub> e com menor importância aos receptores 5-HT<sub>1a</sub> (KATZUNG 7<sup>a</sup> edição), (RANG & DALE, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edição) (ANVISA, BULÁRIO ELETRÔNICO 2021).

Considera-se, no entanto, que os antipsicóticos atípicos, exerça um papel fundamental de resposta ao tratamento por possuírem afinidade maior por receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>2A</sub>) acoplados a proteína G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> que, ativados, atuam de modo inibitório na via nigroestriada, (a via de controle dos movimentos finos) aumentando a liberação de dopamina, conseqüentemente, reorganizando a atividade motora. Os fármacos de segunda geração, mais atuantes nos receptores da 5-HT como o hemifumarato de quetiapina, por exemplo, promove uma ação antagonista e agonista parcial nesses receptores ocasionando a diminuição da liberação da 5-HT no estriado. Sabe-se que a serotonina endógena nessa região é responsável por inibir a ação da dopamina, portanto, quando o receptor 5-HT<sub>1a</sub> é

ocupado pela quetiapina exercendo uma leve atividade agonista o bloqueio da dopamina não acontece e ela é liberada no estriado e no córtex pré-frontal o que alivia os sintomas motores, além disso, quando o receptor 5-HT<sub>2a</sub> é ocupado antagonicamente na via mesocortical ocorre aumento de dopamina e glutamato podendo ocasionar a melhora dos sintomas negativos da esquizofrênia, assim como o antagonismo de D2 e 5-HT<sub>2a</sub> combinados na via mesolímbica neutraliza a potência da ação da dopamina que origina os sintomas positivos (KATZUNG 7<sup>a</sup> edição), (RANG & DALE, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edição).

É a afinidade e a potência em que os típicos e atípicos irão ocupar os receptores gerando resposta que garantirá sua eficácia clínica e promoverá seus efeitos adversos, uma característica de alguns fármacos atípicos, por exemplo a olanzapina, é ter propriedades de antagonistas muscarínicos além de ser antagonista de D2, o que neutraliza os efeitos da liberação de acetilcolina no momento do bloqueio, aliviando os sintomas extrapiramidais. De modo geral os antipsicóticos bloqueiam vários receptores simultaneamente, receptores muscarínicos, histamínicos, receptores de noradrenalina e receptores de 5-HT, além dos receptores dopaminérgicos, o que significa a enormidade dos efeitos secundários associados aos diversos fármacos antipsicóticos, os menos graves são, sedação e sonolência, boca seca, constipação, ganho de peso, hipotensão, náuseas, tonturas, retenção urinária, visão turva (KATZUNG, 9<sup>a</sup> edição), (RANG & DALE, 7<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> edição).

### 3.2.2. Antipsicóticos, Uso Clínico e Efeitos Adversos

A distinção dos fármacos típicos e atípicos não segue uma regra claramente definida, mas acredita-se que as principais diferenças entre eles se encontram no perfil do receptor alvo, na eficácia contra sintomas negativos, na eficácia em grupos resistentes ao tratamento, na incidência de efeitos colaterais extrapiramidais.

Antipsicóticos são indicados principalmente para o tratamento da esquizofrênia e emergências comportamentais agudas, mas também são utilizados na clínica para questões de comportamentos antisociais desviante, tiques motores, terapia de depressão psicótica, alteração bipolar e mania, algumas classes fenotiazinas são utilizadas como antieméticos e usos menores para o tratamento da coreia de Huntington, outros fármacos mais modernos são utilizados como



antidepressivos específicos como a risperidona, por exemplo. No caso dos episódios maníacos do distúrbio afetivo bipolar, a ação dos antipsicóticos atípicos é bastante indicada por estudos clínicos controlados na fase aguda da mania (até 4 semanas), podendo ser estendido o tratamento durante os estados de excitação não maníacos, frequentemente em associação com benzodiazepínicos. Fármacos antipsicóticos também são usados na síndrome de Tourette e em casos de distúrbio de comportamento em pacientes com demência senil como o Alzheimer. São utilizados antipsicóticos com antidepressivos no controle de agitação e psicose em pacientes deprimidos, neste caso fármacos mais novos como olanzapina, risperidona, quetiapina e aripiprazol são melhores tolerados. Antipsicóticos não são indicados para síndrome de abstinência de opióides e tem sido indicados indevidamente para alívio de ansiedade associada a distúrbios emocionais de menor gravidade. (KATZUNG, 9ª edição), (RANG & DALE, 7ª e 8ª edição).

Os principais fármacos antipsicóticos da categoria de típicos ou convencionais utilizados na clínica são, clorpromazina, da classe das fenotiazinas, haloperidol da classe das butirofenonas, ambos geram efeitos adversos, a clorpromazina pode acarretar ginecomastia, galactorréia, efeitos anticolinérgicos, reações de hipersensibilidade, icterícia obstrutiva. Dentre as reações adversas relacionadas ao haloperidol pode-se dizer que tem poucos efeitos anticolinérgicos sem ocasionar icterícia como a clorpromazina, porém tem alta prevalência de efeitos extrapiramidais e reações graves como a síndrome neuroléptica maligna, uma síndrome rara que pode ocorrer entre 1 a 2% dos usuários e pode ser fatal, está associada ao uso de antipsicóticos típicos injetáveis, como o haloperidol por exemplo. Ainda, discinesia tardia (movimentos involuntários faciais, caretas, mastigação constante) pode ocorrer no uso sistêmico desses fármacos, é uma condição que afeta de 20 a 40% dos pacientes usuários dessa classe de antipsicóticos, sua reversão é possível com a retirada da medicação, caso haja a demora da retirada, a discinesia tardia permanecerá para toda a vida do paciente. Outros derivados de antipsicóticos típicos de menor uso na clínica são, flufenazina, flupentixol, clopexitol (RANG & DALE, 7ª e 8ª edição), (SCHISLER, 2017).

Dentre os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração, mais utilizados na clínica estão os dibenzodiazepínicos derivados da clozapina, são eles, risperidona, sertindol, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, zotepina, ziprasidona, suas afinidades são pelos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub> e receptores

noradrenérgicos ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ), seus efeitos adversos gerais estão relacionados a distúrbios metabólicos e vasculares. Risperidona, está associada a risco de efeito extrapiramidal e ganho de peso, possui afinidade pelos receptores  $D_4$ . A clozapina é o único antipsicótico atípico que causa agranulocitose e leucopenia devendo ter monitoração destes sintomas durante seu uso, sua indicação é mais comum para pacientes refratários da esquizofrenia onde outras terapias não demonstraram bons resultados, a olanzapina não causa agranulocitose, ocasiona ganho de peso e sua potência é pouco sedativa, quetiapina também está associada ao ganho de peso, não aumenta secreção de prolactina, não induz a efeitos extrapiramidais, exerce ação de um agonista parcial no receptor  $5-HT_{1A}$  seu uso ocasiona boca seca, constipação e sonolência, possui tempo curto de meia vida (6 horas), aripripazol, é também um agonista parcial do receptor  $5-HT_{1A}$ , não contribui para o aumento da prolactina, tem tempo de meia vida longo (3 dias) possui perfil incomum de um agonista de  $D_2$ , a ziprasidona, tem ação curta de meia vida plasmática (8 horas) causa cansaço, náuseas, também não contribui para o aumento de peso, nem causa efeitos extrapiramidais (SCHISLER, 2017) (RANG & DALE, 8ª edição).

QUADRO 1: Fármacos antipsicóticos: relação da estrutura química com a potência e toxicidades

Fármaco	Potência Clínica	Toxicidade Extrapiramidal	Ação Sedativa	Ações Hipotensoras
Clorpromazina	Baixa	Média	Intensa	Intensas
Flufenazina	Alta	Alta	Baixa	Muito baixas
Tioxeno	Alta	Média	Média	Médias
Haloperidol	Alta	Muito baixa	Baixa	Muito baixas
Clozapina	Média	Muito baixa	Baixa	Médias
Risperidona	Alta	Baixa <sup>1</sup>	Baixa	Baixas
Olanzapina	Alta	Muito baixa	Média	Baixas
Quetiapina	Baixa	Muito baixa	Média	Baixas e médias
Ziprasidona	Média	Muito baixa	Baixa	Muito baixas
Aripripazol	Alta	Muito baixa	Muito baixa	Baixas

<sup>1</sup>Em doses inferiores a 8mg/dia.

### 3.2.3. Quetiapina Apresentação e Principais Indicações

A quetiapina foi descoberta no ano de 1984, teve seu primeiro registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, ANVISA, com o nome de Seroquel® pela AstraZeneca. Sua primeira contribuição farmacológica reconhecida e aprovada na classe dos antipsicóticos atípicos, foi para o tratamento da esquizofrenia, posteriormente foi regulamentada para tratamento do transtorno do humor bipolar (THB) Tipo I ou como adjuvante na monoterapia do fármaco, Seroquel® não está aprovada para tratar pacientes idosos, com psicose relacionada a demência. Sua eficácia e segurança não está assegurada para crianças e adolescentes com depressão bipolar, crianças menores de 13 anos com esquizofrenia, e em crianças menores de 10 anos com mania bipolar. (GONSALVES; SILVA, 2016) (ANVISA, BULÁRIO ELETRÔNICO 2021).

O hemifumarato de quetiapina desenvolvido pela AstraZeneca segue as seguintes apresentações:

- SEROQUEL 25 mg: Cada comprimido revestido contém 28,78 mg de hemifumarato de quetiapina (equivalente a 25 mg de quetiapina);
- SEROQUEL 100 mg: Cada comprimido revestido contém 115,13 mg de hemifumarato de quetiapina (equivalente a 100 mg de quetiapina);
- SEROQUEL 200 mg: Cada comprimido revestido contém 230,26 mg de hemifumarato de quetiapina (equivalente a 200 mg de quetiapina);  
(ANVISA, BULÁRIO ELETRÔNICO 2021).

O esquema posológico de indicação de quetiapina (Seroquel®) para o tratamento da esquizofrenia em adolescentes de 13 a 17 anos de idade é iniciado com doses diárias de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3), 300 mg (dia 4) e 400 mg (dia 5), a partir do quinto dia a dosagem deverá ser ajustada pelo clínico observando a tolerabilidade do paciente e a resposta clínica, não ultrapassando dosagem máxima de 800 mg/dia. Para adultos, a dosagem inicial seguirá o esquema de doses de 4 dias, sendo 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4) a partir do quarto dia, as dosagens deverão ser ajustadas de acordo com a necessidade do paciente, onde a eficácia da medicação já consegue ser observada em torno de 300 a 450 mg/dia, podendo ser ajustada até 750mg/dia (ANVISA,

BULÁRIO ELETRÔNICO 2021).

Quetiapina também está indicada como coadjuvante no tratamento de TAB, associado a outros fármacos como Valproato de Sódio e Lítio (estabilizadores de humor), sua dosagem de eficácia foi apontada na faixa de 400 a 800mg dia. Em pacientes idosos deverá ser considerado a disponibilidade plasmática de quetiapina (30 a 50% maiores em idosos se comparadas a pacientes mais jovens) para manutenção terapêutica, os reajustes deverão ser realizados com cautela iniciando as dosagens com 25 mg/dia e sendo ajustadas de 25 a 50 mg/dia até estabelecer a dosagem terapêutica eficaz (ANVISA, BULÁRIO ELETRÔNICO, 2021).

A quetiapina está indicada para tratar depressão associada ao TAB, sua eficácia antidepressiva para o tratamento da depressão associada ao transtorno afetivo bipolar foi referenciada em dosagens de 300 a 600 mg/dia iniciando o esquema terapêutico com 50 mg no dia 1, 100 mg dia 2, 200mg dia 3, 300 mg dia 4, a dosagem de 600 mg, quando necessária, deverá acontecer a partir do dia 8 (ANVISA, BULÁRIO ELETRÔNICO, 2021).

SEROQUEL® não está aprovado para o tratamento de pacientes idosos com psicose relacionada à demência (ANVISA, BULÁRIO ELETRÔNICO, 2021).

Quetiapina foi o primeiro fármaco na Europa que obteve indicação específica para o tratamento da depressão bipolar, exercendo seu papel junto aos receptores envolvidos na neurobiologia da depressão bipolar pois atuaria estrategicamente elevando os níveis de dopamina pré-frontal quando antagoniza os receptores 5-HT<sub>2A</sub>, e como agonista parcial de 5-HT<sub>1A</sub>, o que também aumenta a transmissão serotoninérgica, seu metabólito ativo, a norquetiapina, atua como inibidor do transportador de norepinefrina (NET), ocasionando o aumento da NE na sinapse, esses três elementos de atuação da quetiapina, são os principais responsáveis pela sua ação antidepressiva nos ensaios clínicos, a associação de quetiapina junto aos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) no tratamento de TAB tipo I, como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina é recomendada, porém há discussões a respeito do uso destes fármacos em monoterapia do TAB, em curto e longo prazo, uma vez que existe o risco de alteração do estado depressivo para o estado de mania. Em 2007 a quetiapina foi apontada como droga de primeira escolha para o tratamento da depressão bipolar (I e II) pela *International Society for Bipolar Disorders* (Sociedade Internacional de Transtornos Bipolares), parece que o mecanismo de ação da quetiapina e seu

principal metabólito a norquetiapina explicam o perfil diferencial da droga nos sintomas depressivos do transtorno bipolar se comparados a outros antipsicóticos atípicos, principalmente porque sua ação multireceptorial geraria o equilíbrio dos sintomas maníacos e depressivos da doença, assim como na prevenção de recorrência destas fases (PRIETO.,et al 2010), (GONSALVES; SILVA, 2016).

O tempo de meia vida plasmática de quetiapina e norquetiapina se diferem, quetiapina atinge intervalo de 4 a 8 horas para que sua concentração plasmática seja reduzida pela metade, a norquetiapina supera essa margem ficando em torno de 11/12 horas para reduzir sua concentração plasmática (PRIETO.,et al 2010).

Zimmermann et al (2015), avaliaram o custo-efetividade da associação de antipsicóticos atípicos e estabilizadores de humor na terapia de manutenção do transtorno bipolar no Sistema Único de Saúde (SUS), o estudo visava contribuir para decisões estratégicas de suporte sistemático e quantitativo sobre valores e custos econômicos no SUS. Para definir a apresentação farmacêutica dos antipsicóticos, além de ser avaliado a melhor adequação posológica e relação de preços praticados pelo Ministério da Saúde, foram consultados os dados de consumo do CEAF (Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) estabelecendo um perfil preferencial das apresentações de quetiapina de 200 mg para análise com associação ao Lítio e Valproato de Sódio no tratamento de manutenção do transtorno bipolar. O comparativo de eventos adversos observados no seguimento hipotético de 12 anos entre os tratamentos de monoterapia e associação, resultou em um seguimento hipotético de 1.000 indivíduos em cada grupo refletindo 512 episódios agudos com a monoterapia de Lítio+ Valproato (285 de depressão e 227 de mania) e 306 com a associação da quetiapina (166 de depressão e 139 de mania), ou seja, a associação com quetiapina evitou a ocorrência de 206 episódios agudos se comparados a monoterapia (88 episódios de mania e 119 episódios de depressão). A associação com quetiapina evitou 13 descontinuação ao tratamento. Como efeito secundário, a combinação com quetiapina gerou uma RCEI (razão de custo efetividade incremental) de R\$ 2.389,30 por cada episódio agudo adicional evitado, sendo que o custo adicional gerado por mês na implementação de quetiapina na manutenção da remissão dos transtornos bipolares comparado a monoterapia de lítio e valproato, equivale, de acordo com o cálculo de RCEI, a R\$807,00. A avaliação apresentada demonstra ganhos em efetividade, quando se trata do tempo em remissão dos sintomas nos indivíduos com transtorno bipolar, se

comparado à terapia monoterápica de lítio ou valproato (ZIMMERMANN et al.,2015).

#### 3.2.4. Estudos de Importância Clínica

Diversos tipos de estudos e análises disponíveis visam avaliar, rastrear, medir, informar, caracterizar e analisar situações e condições do meio em que se vive. A efetividade e a segurança destes estudos é mediada de acordo com o interesse da pesquisa e/ou do pesquisador, os estudos mais conhecidos são os de pesquisa epidemiológica, que podem ser analíticos ou descritivos, os estudos analíticos, também denominados como estudos experimentais e/ou observacionais, como os estudos clínicos, são caracterizados por padrões de excelência onde se estabelece critérios elevados ou não de confiabilidade, os estudos de ensaios clínicos randomizados e controlados ocupam o topo da lista das hierarquias sistêmicas de pesquisa, é o nível destas evidências que apoia a eficácia e a segurança do tratamento para a condição específica, comumente são chamados de padrão ouro. Assim, o nível mais forte das evidências provém de pelo menos uma revisão sistemática de múltiplos, e bem desenhados, ensaios clínicos randomizados e controlados (Tipo I). Um nível mais baixo de evidência utiliza-se de pelo menos um ensaio randomizado controlado (Tipo II) (SOUZA, 2009), (LORBERG et al., 2019)

Porém, não somente os ensaios randomizados e controlados apoiam a prática clínica no uso da farmacoterapia medicamentosa, alguns fármacos acabam ganhando espaço na clínica devido seu potencial de interação química/ biológica e seus efeitos secundários acabam justificando um resultado pretendido fora da sua indicação de base, esse é o caso das indicações *off-label* de vários fármacos. Com a quetiapina não é diferente, embora sua classificação antipsicótica seja indicada para o trato de psicoses como a esquizofrenia e o transtorno bipolar do humor, cada vez mais sua utilização *off-label* ganha força para o tratamento de insônia já que a sedação e a sonolência são efeitos secundários do fármaco, e sua dosagem de alcance para esse fim é baixa (de 25 a 100 mg/ dia) diferindo da dosagem padrão utilizada em transtornos maiores (até 800 mg/ dia), ainda assim o consenso geral é que o uso da quetiapina para monitoramento do transtorno de insônia esteja associado a sintomas de transtornos psiquiátricos (transtorno do humor ou psicóticos) e não apenas para o tratamento de insônia primária. Debernard et al (2019) faz críticas contundentes ao uso da quetiapina para esse fim, alertando para

o fato de que a eficácia e a segurança dessa prescrição são pouco documentadas nos ensaios clínicos e relata que apenas um estudo randomizado de eficácia na insônia primária foi realizado com apenas 13 pacientes. (DEBERNARD et al., 2019), (LOWE et al., 2021).

A explicação de que dosagens baixas de quetiapina possa estar sendo prescrita para a manutenção da insônia na população geral, parece encontrar espaço no estudo apresentado por Gonsalves e Silva (2016), que analisando o consumo da quetiapina para o transtorno do humor, apresentou dados de comercialização de hemifumarato de quetiapina em seus variados nomes e concentrações em uma farmácia da cidade de Patos de Minas nos períodos de setembro de 2014 a abril de 2015, no período de 8 meses foram comercializados 705 caixas do medicamento, houve uma maior comercialização de quetiapina na concentração de 25 mg totalizando 549 caixas, seguido por 133 caixas de 100 mg, 16 caixas de 200 mg e 7 caixas de 50 mg. A indicação farmacológica para a insônia é o uso dos benzodiazepínicos, porém, o uso prolongado destes fármacos está associado a tolerância, dependência e conseqüentemente ao abuso farmacológico, podendo ser a motivação inicial para a indicação clínica de quetiapina no tratamento da insônia primária, uma vez que seu uso é considerado como baixo risco de dependência, ainda assim, o clínico deve ponderar se os benefícios almejados são maiores e mais justificáveis que os riscos metabólicos associados ao uso da quetiapina (GONSALVES, SILVA, 2016), (LOWE et al., 2021).

Outras possíveis aplicações para quetiapina tem sido averiguadas, Oliveira (2019), analisou a literatura em busca de evidências de que quetiapina teria efeito significativo sobre a fissura na abstinência do etanol, como se sabe, o etanol é um agente causador de dependência química e psicológica, seu uso crônico pode ocasionar interferências na qualidade de vida do indivíduo, nas interações sociais e no comportamento pessoal, o processo de abstinência do mesmo, tanto na fase aguda quanto na fase crônica também é gerador de sofrimento. Oliveira explica que a atuação indireta do etanol no SNC através dos neuroreceptores glutamatérgicos, GABAérgicos e dopaminérgicos, ocasiona desregulação neuroquímica pelo excesso de atividade neuronal, afetando o humor, gerando dependência e tolerância, assim como a dessensibilização dos receptores, desse modo, o fármaco quetiapina por sua interação nos receptores de dopamina, serotonina, poderia auxiliar no tratamento e no controle da fissura. Através de seus achados, Oliveira conclui que embora o

tratamento da dependência química do etanol seja complexo, o uso da quetiapina pode ser justificado na clínica por seu mecanismo de interação farmacológica, é o que aponta a maior parte dos estudos encontrados por ele (76%), mas provavelmente não tem efeito significativo como monoterapia na dependência do etanol (OLIVEIRA, 2019).

- No ensaio clínico não houve diferença entre quetiapina e o placebo na redução do consumo de etanol, mas foi eficaz na redução da fissura;
- Quetiapina foi capaz de melhorar os sintomas de abstinência no ensaio clínico;
- Quetiapina foi capaz de diminuir o consumo em pacientes de dependência moderada, mas não nos pacientes de dependência grave (revisão) (OLIVEIRA, 2019).

Quetiapina foi avaliada em comparação com antipsicóticos típicos para o tratamento da esquizofrenia, por uma revisão sistemática Cochrane, em 2013. O estudo rastreou em suas bases de dados um total de 830 relatórios (666 em 2008 e 164 em 2010) dos quais 65 foram submetidos a uma segunda inspeção e destes 43 preencheram os critérios de inclusão, todos foram descritos como randomizados, apenas 10 estudos duplo-cegos (12 estudos foram patrocinados pelas empresas farmacêuticas que desenvolvem a quetiapina), somando um total de 7217 participantes. A aplicabilidade das evidências encontradas e disponibilizadas por essa revisão foram classificadas como limitadas. Os resultados principais do estudo indicam que quetiapina não difere dos antipsicóticos típicos no tratamento dos sintomas positivos e na psicopatologia geral da esquizofrenia, apenas dois estudos impulsionaram estatisticamente a eficácia da quetiapina para sintomas negativos da esquizofrenia, sem esses dois estudos a diferença entre quetiapina e outros antipsicóticos típicos para os sintomas negativos não são significativas, a quetiapina pode causar menos efeitos adversos, como não aumento do nível de prolactina, menos efeitos extrapiramidais gerais, e menos efeitos extrapiramidais específicos, como parkinsonismo, distonia, tremor e acatisia se comparada aos antipsicóticos típicos nos estudos de curto prazo. O estudo também revela que manteve contato com a empresa AstraZeneca a fim de obter dados de estudos da empresa publicados e não publicados sobre a quetiapina, foram atendidos, obtiveram os



dados e estes se referiam aos mesmos dados alcançados pela *Cochrane Schizophrenia Group* (Grupo de Esquizofrenia Cochrane), (SUTTAJIT et al, 2013).

Hale et al (2016), avaliaram reações adversas a medicamentos (RAMs) associadas ao uso de antipsicóticos para o tratamento do *delirium* em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI). O estudo ocorreu no Centro Médico da Universidade de Pittsburgh (UPMC) entre setembro de 2013 e fevereiro 2014, com a participação multidisciplinar de farmacêuticos clínicos, enfermeiros de UTIs e médicos, foi utilizado o método de identificação para delirium *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) os paciente receberam triagem a cada 6 horas pela enfermeira à presença de sinais indicativos do delirium como alteração do nível de consciência, desatenção, desorientação, alucinações /delírios/ psicose, agitação ou retardo psicomotor, fala inadequada do humor, distúrbios do sono-vigília/ciclo e flutuação dos sintomas. As RAMs foram classificadas como graves, moderadas e leves de acordo com a escala de Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer que caracterizou as RAMs em "sem danos" ou "prejudiciais". Em 6 meses 90 pacientes foram incluídos no estudo selecionados pelo ICDSC de score nível 4 ou mais, destes, 56 pacientes receberam terapia com antipsicóticos (57,8% eram do sexo masculino). O estudo observacional avaliou antipsicóticos típicos como o haloperidol e atípicos como quetiapina, ziprasidona, olanzapina e risperidona. Receberam haloperidol 35,7% da amostra (20 pessoas) 64,3% (36 pessoas) receberam antipsicóticos de segunda geração, concluiu-se que, quanto a sua eficácia, haloperidol não ocasionou a diminuição na duração do delirium e não diminuiu o tempo de internação hospitalar, não tendo maior eficácia que os antipsicóticos atípicos. Com relação aos efeitos adversos relacionados ao medicamento, foram identificadas 10 RAMs, destas 60% (6) relacionadas aos AP de segunda geração e 40% (4) atribuídas ao haloperidol. Quetiapina e olanzapina representaram 30% (3 de 10) os demais ASGs utilizados, risperidona e ziprazidona foram utilizados com menos frequência na UTI e não ocasionaram efeitos adversos. O estudo sugere que os danos causados por efeitos adversos relacionados aos AP não diferem pela geração destes, mas a gravidade dos efeitos causados pelos antpsicóticos utilizado é maior entre os AP de primeira geração do que entre os AP de segunda geração, uma vez que todas as RAMs associadas aos pacientes tratados com haloperidol resultaram em consequências,

enquanto que das RAMs observadas em pacientes que usaram quetiapina e olanzapina apenas um evento foi considerado mais sério (HALE et al, 2016).

Uma revisão sistemática disponibilizada pela biblioteca Cochrane avaliou a eficácia e a segurança de antipsicóticos típicos e atípicos no tratamento de agitação e psicose na demência vascular e na doença de Alzheimer, foram incluídos ensaios randomizados, controlados por placebo, comparando os efeitos de antipsicóticos e placebo para o tratamento de agitação ou psicose em pessoas com demência devido à doença de Alzheimer ou demência vascular, ou ambas, sem considerar a faixa etária, gravidade dos sintomas e o comprometimento cognitivo, sintomas como a agitação ou agressividade e/ou psicose tinham que estar presente nos participantes no início do estudo. A revisão rastreou mais de 8233 estudos supostamente relacionados com o tema pretendido, excluiu 1196 estudos duplicados, restando 7037 para avaliação primária, 7014 não se aplicavam aos critérios desejados e foram rejeitados, restando 24 estudos para apoiar a revisão. Os principais resultados revelaram que os antipsicóticos típicos podem melhorar ligeiramente os sintomas de psicose (2 estudos com 240 pessoas) mas seus efeitos sobre a agitação não foram considerados como certo (4 estudos com 361 pessoas), aumentam o risco de sonolência (3 estudos com 466 pessoas) e distúrbio de movimento (3 estudos 467 pessoas). Os antipsicóticos atípicos provavelmente reduzem levemente a agitação (7 estudos com 1971 pessoas), podem reduzir levemente a agressividade (1 estudo com 1301 pessoas), mas provavelmente não faz diferença importante nos sintomas psicóticos (12 estudos com 3364 pessoas). Foi realizada uma análise de subgrupo para os antipsicóticos atípicos onde a quetiapina recebeu a seguinte avaliação: evidência de certezas muito baixa, baixa e moderada concluindo que quetiapina tem pouco ou nenhum efeito na agitação, provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na psicose, quetiapina em comparação com placebo aumenta o risco de sonolência, tem pouco ou nenhum efeito nos sintomas extrapiramidais, tem pouco ou nenhum efeito na função cognitiva comparada com placebo (MÜHLBAUER et al, 2021).

Outro estudo de revisão sistemática analisou a eficácia e a tolerabilidade da clozapina combinada a outros antipsicóticos para esquizofrenia resistente ao tratamento, entre eles, a quetiapina. A revisão foi publicada em 2017, parece ser a revisão mais atualizada sobre o tema descrito. O estudo sistemático rastreou registros da biblioteca Cochrane, Ensaios Baseado em Estudos do Grupo Cochrane

Schizophrenia até agosto de 2015 e do MEDLINE até novembro de 2008 , incluídos no estudo apenas RCTs (ensaios clínicos randomizados), pois não houve descoberta de ensaios clínicos randomizados duplo-cego, recrutando pessoas de ambos os sexos, faixa etária igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico de esquizofrenia resistente ao tratamento e comparando clozapina mais outro antipsicótico, com clozapina mais um antipsicótico diferente (haloperidol, aripiprazol, amissulprida, quetiapina, sulpirida, ziprasidona e risperidona). Do total de estudos no MEDLINE, 1331 artigos foram previamente selecionados, dos quais restaram 68 artigos para segunda avaliação de rastreio, destes, 50 não abrangiam os critérios de intervenção desejados, 14 não discorriam sobre esquizofrenia resistente ao tratamento, restando 3 ECRs. Dos rastreios de registros da biblioteca Cochrane, 358 referências foram analisadas, destes, 7 seguiram para segunda avaliação, retirados 5 artigos por falta de critério de intervenção e/ou não remetiam a participantes com esquizofrenia resistente ao tratamento, restando por fim, 5 estudos com 309 participantes que abrangeram os critérios de busca para o tema proposto, a qualidade das evidências alcançadas foi considerada baixa devido a heterogeneidade existente entre os estudos encontrados. Obteve-se como desfecho os principais resultados de clozapina combinada com outro antipsicótico X quetiapina (BARBER et al., 2017):

- Combinação de amissulprida versus quetiapina: a combinação de amissulprida foi mais eficaz no tratamento da esquizofrenia em comparação com a combinação de quetiapina;
- Combinação de ziprasidona versus quetiapina: a combinação de ziprasidona foi mais eficaz na melhoria do estado mental e global do que a combinação de quetiapina (BARBER et al., 2017).

Revisão cochrane disponibilizou dados de análises em uma revisão de 2016 sobre a eficácia do antipsicótico típico clorpromazina X antipsicóticos atípicos no tratamento da esquizofrenia (risperidona, olanzapina, quetiapina), o estudo coletou ensaios clínicos randomizados que compararam clorpromazina com outros antipsicóticos atípicos para tratamento em adultos diagnosticados com esquizofrenia, transtornos esquizofreniformes, esquizoafetivos e delirantes até o ano de 2013. A maior parte dos ensaios disponíveis que foram incluídos nessa revisão

foram realizados na China. A revisão inicialmente obteve 444 artigos relacionados ao tema proposto, dos quais 298 não passaram para a próxima etapa de seleção, ficando 146 artigos para exame de inclusão, destes, 42 foram reprovados para inclusão, 33 foram excluídos por se tratarem de estudos comparando clorpromazina com outros antipsicóticos atípicos que não os três pretendidos, restando por fim 71 artigos que sustentam os resultados obtidos nesta revisão. Dos 71 estudos, 12 analisaram clorpromazina X olanzapina, 14 analisaram clorpromazina X risperidona, 45 analisaram clorpromazina X quetiapina. Os principais resultados obtidos para clorpromazina X quetiapina avaliam que nos ensaios de curto prazo, parece não haver diferença na resposta clínica entre clorpromazina e quetiapina (amostra de 3241 participantes em 28 dos ECRs analisados), essa evidência foi categorizada pela revisão como “evidência de qualidade moderada”. No estado mental geral medido pela escala BPRS (Escala Breve Usada para Avaliar a Gravidade de Estados Mentais Anormais), não houve diferença significativa entre os dois antipsicóticos (amostra de 548 participantes em 6 ECRs analisados) evidência de qualidade muito baixa. Na escala PANSS (Escala de Síndrome Positiva e Negativa) não houve diferença significativa entre clorpromazina e quetiapina nos sintomas positivos (13 ECRs com 1102 participantes) PANSS-P, mas houve uma diferença estatística significativa em favor de quetiapina para sintomas negativos PANSS-N (17 ECRs com 1361 participantes). A escala que mede a qualidade de vida (GQOL1-74) identificou estatisticamente parecer favorável para quetiapina (1 RCT com 59 participantes) essa evidência foi classificada como “qualidade muito baixa”, maiores efeitos extrapiramidais foram associados a clorpromazina (8 RCTs com 644 participantes) a qualidade desta evidência também foi considerada baixa (SAHA., et al 2016).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado neste estudo de revisão que os investimentos em saúde mental apesar de índices de melhoria, ainda contam com limitados recursos financeiros e humanos ao redor do mundo, no entanto, a aplicabilidade de recursos na área clínica e em estudos que investiguem as consequências que o transtorno mental acarreta na vida do indivíduo depende do interesse em políticas públicas comprometidas com o bem estar social.

Avaliando o uso da quetiapina nos principais transtornos psiquiátricos, entende-se que sua importância clínica está comprovada de acordo com vários estudos, porém, sua baixa potência antipsicótica para tratar sintomas de agitação, agressividade e psicose na demência vascular conforme descrito no estudo de Mühlbauer et al (2021) dificilmente a torna um fármaco de primeira escolha, embora alcance níveis baixos de efeitos adversos graves. É provável que quetiapina seja melhor aproveitada no tratamento do THB, principalmente como adjuvante na terapia farmacológica de manutenção, associada ao Lítio + Valproato como mostra o estudo de Zimmermann et al (2015) e para o tratamento da esquizofrenia, onde Saha et al (2016) e Suttajit et al (2013) apontam não haver diferença significativa na resposta clínica entre quetiapina e antipsicóticos típicos, nos sintomas positivos gerais, mas demonstra que quetiapina alcança melhores índices no trato da sintomatologia negativa do transtorno e ganhos na qualidade de vida do indivíduo quando comparada com a clorpromazina, o que pode significar vantagem farmacológica, porém, para tratamento da esquizofrenia refratária quetiapina associada a clozapina perde para combinação de Clozapina + Ziprazidona e Clozapina + Amissulprida, de acordo com o estudo de Barber et al (2017), esses achados não são conclusivos devido as limitações dos ensaios clínicos, mas são norteadores de estudos futuros pois concordam com a literatura farmacológica encontrada sobre os fármacos antipsicóticos típicos e atípicos.

Este estudo de revisão avalia que há necessidade de maiores e melhores evidências científicas sobre a eficácia terapêutica de antipsicóticos atípicos, como a quetiapina por exemplo, uma vez que os estudos de importância clínica aqui citados relatam baixa qualidade de evidências, ou qualidade moderadas e limitadas devido a heterogeneidade das amostras utilizadas, assim como se referem em sua maioria a estudos de curto prazo, o que pode interferir nas respostas encontradas.

## REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/login>. Acesso em: 19/08/2022.

ASSUNÇÃO, Ada Ávila; LIMA, Eduardo de Paula; GUIMARÃES, Mark Drew Crosland. Transtornos mentais e inserção no mercado de trabalho no Brasil: um estudo multicêntrico nacional. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, p. e00166815, 2017.

Atlas de Saúde Mental 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021

BARBER Sarah, et al. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD006324. DOI: [10.1002/14651858.CD006324.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006324.pub3).

BRESSAN, Rodrigo A.; PILOWSKY, Lyn S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 25, p. 177-183, 2003.

CAPÔNI, Sandra. Sobre a chamada revolução psicofarmacológica: a descoberta da clorpromazina e o manejo da loucura. **História, Ciência, Saúde – Manguinhos**, Rio de Janeiro, v.28, n.3, Jul.- Set.2021, pág. 661-6

DEBERNARD Karen Astrid B. et al. Quetiapina não é um medicamento para dormir. Publicado: 16 de setembro de 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0205 Moa 12.3.2019, aprovado em 23.4.2019. © Tidsskrift para a Associação Médica Norueguesa 2022. Transferido de tidsskriftet.no 9 de agosto de 2022.

FERNANDES, Márcia Astrês et al. Transtornos mentais e comportamentais em trabalhadores: estudo sobre os afastamentos laborais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 52, 2018.

GONÇALVES, Willyan Junior; SILVA, Adrielle Laurinda. Perfil da comercialização da quetiapina e suas implicações clínicas no tratamento do transtorno do humor bipolar. **Psicologia e Saúde em debate**, v. 2, n. 1, p. 30-54, 2016.

Hale GM, Kane-Gill SL, Groetzing L, Smithburger PL. Uma Avaliação das Reações Adversas a Medicamentos Associadas ao Uso de Antipsicóticos para o Tratamento do Delirium na Unidade de Terapia Intensiva. **Jornal de Prática de Farmácia** . 2016;29(4):355-360. DOI: 10.1177/0897190014566313.

Katzung, Bertram G. – **Farmacologia básica e clínica** 9ª edição. Rio de Janeiro:

Guanabara Koogan, 2005.

LORBERG, Boris et al. Princípios do uso de medicações psicotrópicas em crianças e adolescentes. 2019.

LOWE, Vania Modesto et al. Quetiapina para insônia primária: Considere os riscos. **Cleveland Clinic Journal of Medicine** volume 88 • número 5 de maio de 2021. Doi.88a. i:10.3949/ccjm 20031.

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais[recurso eletrônico] : DSM-5 / [American Psychiatric Association ; tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento ... et al.] ; revisão técnica: Aristides Volpato Cordioli ... [et al.]. – 5. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2014.

MÜHLBAUER Viktoria, et al. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 12. Art. No.: CD013304 DOI:[10.1002/14651858.CD013304.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013304.pub2).

NETO, Dilamar Mota et al. Avaliação do tratamento da esquizofrenia num serviço de farmácia especializado. **Revista Interdisciplinar**, v. 9, n. 3, p. 74-83, 2016.

OLIVEIRA, Adones dos Santos. Efeito da quetiapina sobre a fissura na abstinência de etanol: uma revisão. 2019.

Organização Mundial de Saúde – OMS. Disponível em: <https://www.who.int/>. Acesso em: 19/08/2022.

Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS. Disponível em: <https://www.paho.org/pt>. Acesso em: 19/08/2022.

PEROBELLI, Andressa de Oliveira et al. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO **Diretrizes Clínicas em Saúde Mental** 1ª edição Vitória – ES 2018.

PIETRO, Esther et al. Bases neurobiológicas do efeito antidepressivo da quetiapina no transtorno bipolar **Article in Actas Espanolas de Psiquiatria** - January 2010.

PSICOCODE: <https://psicocode.com/psicologia/vias-dopaminergicas-y-esquizofrenia/>

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

RANG, H.P; M.M, DALE.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SCHISLER, Viridiana. Farmacoterapia no tratamento da Esquizofrenia. 2017.

SILVA, Rafael de Assis da et al. O insight no transtorno bipolar: uma revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 63, p. 242-254, 2014.

SOUZA, Raphael F. O que é um estudo clínico randomizado?. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 42, n. 1, p. 3-8, 2009.

SUTTAJIT Sirijit, et al. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD007815. DOI: [10.1002/14651858.CD007815.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007815.pub2).

WANDERLEY, Dierlen Lourrainy Souza et al. Evidências dos benefícios da terapia cognitivo-comportamental associada ao tratamento farmacológico da esquizofrenia: revisão sistemática. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 43, n. 3, p. 666-684, 2019.

ZIMMERMANN, Ivan Ricardo et al. Custo-efetividade do uso associado de estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos na terapia de manutenção do transtorno bipolar no Sistema Único de Saúde. **J Bras Econ Saúde**, v. 7, n. 2, p. 76-85, 2015.



**TABELAS e FIGURAS**

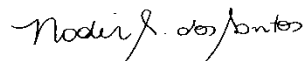
**ANEXOS**

**ANEXO 1**

## DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Declaro para os devidos fins que eu, Nadir Silva dos Santos RG: 8.830.951.0 SSP-PR, aluna do Curso de Farmácia Campus de Umuarama da Universidade Paranaense sou autor do trabalho intitulado: “O Uso da Quetiapina nos Principais Transtornos Psiquiátricos”, que agora submeto à banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso – Farmácia.

Também declaro que é um trabalho inédito, nunca submetido à publicação anteriormente em qualquer meio de difusão científica.



Nome completo do Aluno  
Assinatura digital

## ANEXO 2

Documento de Aprovação do Comitê de Ética  
Envolvendo Humanos e/ou animais