

Revisão clínica: introdução de antipsicóticos na atenção primária à saúde

Clinical review: introduction of antipsychotics into primary health care

Revisión clínica: introducción de antipsicóticos en la atención primaria de salud

Daiane Maria Cordeiro¹ , Guilherme Antoniacomi Pereira¹ , Rafael Nunes Borges¹ 

¹Secretaria Municipal de Saúde de São Bernardo do Campo – São Bernardo do Campo (SP), Brasil.

Resumo

Os antipsicóticos são a primeira linha de tratamento para os sintomas psicóticos e suas síndromes. A psicose pode se apresentar como: delírios, alucinações, desorganização do pensamento e alteração do comportamento. Estima-se que 13 a 23% da população os apresente em algum momento ao longo da vida. Esta revisão clínica pretende auxiliar na tomada de decisão sobre quando e como introduzir antipsicóticos na atenção primária à saúde, levando em conta sua eficácia, o perfil de efeitos colaterais e os principais cuidados com as comorbidades relevantes. Realizou-se revisão da literatura nas bases de dados eletrônicas United States National Library of Medicine (PubMed), BMJ Best Practice e UpToDate — sumarizadores de evidência — no período de outubro a novembro de 2020. Foram incluídos artigos que abordassem a introdução de antipsicóticos na atenção primária, em maiores de 18 anos, com publicação após 2010, em português, inglês, espanhol ou francês. Foram obtidos 76 artigos considerados elegíveis. Destes, 27 foram selecionados para leitura integral. O antipsicótico deve ser recomendado para qualquer pessoa que apresente um primeiro episódio de psicose. Preferencialmente, a escolha terapêutica deve fazer parte do plano conjunto, centrado na pessoa, levando em conta os efeitos colaterais. Não há superioridade na eficácia entre um antipsicótico ou outro, nem mesmo entre grupos. Analisou-se o perfil de eficácia, efeitos adversos, segurança e tolerabilidade dos principais fármacos disponíveis, facilitando a tomada de decisão perante a introdução dos antipsicóticos. Pela escassa literatura nacional, não foi possível analisar o perfil específico para a população brasileira.

Palavras-chave: Psicoses; Atenção primária à saúde; Antipsicóticos.

Autor correspondente:

Daiane Maria Cordeiro
E-mail: daiane.mcordeiro@gmail.com

Fonte de financiamento:

não se aplica.

Parecer CEP:

Não se aplica.

Procedência:

não encomendado.

Avaliação por pares:

externa.

Recebido em: 15/02/2021.

Aprovado em: 23/10/2022.

Como citar: Cordeiro DM, Pereira GA, Borges RN. Revisão clínica: introdução de antipsicóticos na atenção primária à saúde. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2023;18(45):2930. [https://doi.org/10.5712/rbmfc18\(45\)2930](https://doi.org/10.5712/rbmfc18(45)2930)



Abstract

Antipsychotics are the first line of treatment for psychotic symptoms and syndromes. Psychosis can present itself as: delusions, hallucinations, disorganized thinking, and altered behavior. It is estimated that 13 to 23% of the population will experience these symptoms at some point in their lifetime. This clinical review aims to assist in the decision-making about when and how to introduce antipsychotics into primary health care, considering their effectiveness, side effect profile, and the main care practices for relevant comorbidities. A literature review was carried out in the electronic databases PubMed, BMJ Best Practice, and UpToDate — electronic databases summarizing evidence — from October to November 2020. Articles that addressed the introduction of antipsychotics into primary health care, in patients over 18 years of age, published after 2010, in Portuguese, English, Spanish or French, were included. A total of 76 articles were considered eligible. Of these, 27 were selected for full reading. The antipsychotic should be recommended for anyone who experiences a first episode of psychosis. Preferably, the therapeutic choice should be part of a person-centered shared decision-making, considering the side effects. There is no superiority in effectiveness between one antipsychotic or another, not even between groups. The profile of efficacy, adverse effects, safety, and tolerability of the main drugs available were analyzed, facilitating decision-making regarding the introduction of antipsychotics. Due to the scarce national literature, it was not possible to analyze the specific profile for the Brazilian population.

Keywords: Psychotic disorders; Primary health care; Antipsychotic agents.

Resumen

Los antipsicóticos son la primera línea de tratamiento de los síntomas psicóticos y sus síndromes. La psicosis puede presentarse como: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado y comportamiento alterado. Se estima que del 13 al 23% de la población los presenta en algún momento de su vida. Esta revisión clínica tiene como objetivo ayudar en la toma de decisiones sobre cuándo y cómo introducir los antipsicóticos en la atención primaria de salud, teniendo en cuenta su efectividad, el perfil de efectos secundarios y la atención principal de las comorbilidades relevantes. Se llevó a cabo una revisión de la literatura en las bases de datos electrónicas PubMed, BMJ Best Practice y Uptodate – bases de datos electrónicas que resumen la evidencia – de octubre a noviembre de 2020. Criterios de inclusión: artículos que hayan abordado la introducción de antipsicóticos en atención primaria, mayores de 18 años, publicados después de 2010, en portugués, inglés, español o francés. Se consideraron elegibles 76 artículos. De estos, 27 fueron seleccionados para lectura completa. El antipsicótico debe recomendarse a cualquier persona que tenga un primer episodio de psicosis. Preferiblemente, la elección terapéutica debe formar parte del plan conjunto, centrado en la persona, teniendo en cuenta los efectos secundarios. No hay superioridad en la efectividad entre un antipsicótico u otro, ni siquiera entre grupos. Sintetizar el perfil de eficacia, efectos adversos, seguridad y tolerabilidad de los principales fármacos disponibles, facilitando la toma de decisión sobre la introducción de antipsicóticos. Debido a la escasa literatura nacional, no ha sido posible analizar el perfil específico de la población brasileña.

Palabras clave: Trastornos psicóticos; Atención primaria de salud; Antipsicóticos.

INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos são considerados a primeira linha de tratamento para os sintomas psicóticos e suas síndromes, devendo estar, portanto, no escopo da medicina de família e comunidade, bem como dos serviços de atenção primária à saúde (APS). A psicose pode se apresentar de diversas formas, num gradiente que envolve quatro principais sintomas: delírios, alucinações, desorganização do pensamento e alteração do comportamento. Estima-se que 13 a 23% da população os apresente em algum momento ao longo da vida, enquanto 1 a 4% fecharão critérios para transtornos psicóticos.^{1,2}

Entre os variados transtornos psicóticos, destaca-se a esquizofrenia, não somente por sua complexidade diagnóstica e prognóstica, mas por ela reduzir a expectativa de vida em aproximadamente 20 anos, sendo as comorbidades médicas seu principal fator associado (3). Dessa forma, os profissionais de saúde da APS devem estar capacitados a desenvolver um cuidado integral, incluindo o tratamento, já que as descobertas relacionadas aos efeitos colaterais dos antipsicóticos levantam questões importantes de saúde pública.⁴

A implementação de *guidelines* sobre o tema traz evidências muito limitadas,⁵ mas a literatura internacional recomenda que o tratamento antipsicótico seja realizado por um profissional da psiquiatria (C).^{6,7} No Brasil, essa atribuição muitas vezes cabe à própria APS.⁸ As intervenções baseadas em evidências não são facilmente aplicadas na prática, uma vez que o acesso e o uso da base de dados não são simples para a maioria dos provedores de saúde na maioria dos países do mundo.⁹ Dessa forma, esta revisão clínica pretende auxiliar médicas e médicos de família e comunidade, bem como generalistas, na tomada de decisão sobre quando e como introduzir antipsicóticos na APS, levando em conta sua eficácia, perfil de efeitos adversos e os principais cuidados com as comorbidades relevantes — independentemente da etiologia do quadro de psicose.

MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura na base de dados eletrônicos United States National Library of Medicine (PubMed), incluindo dados e informações dos *sites* BMJ Best Practice e UpToDate — bases de dados eletrônicos sumarizadores de evidência —, no período de outubro a novembro de 2020.

Os artigos utilizados pela estratégia de busca foram avaliados, de forma individual, pelos seguintes critérios de inclusão: artigos que abordassem a introdução de antipsicóticos na atenção primária, em maiores de 18 anos, com publicação após 2010, em português, inglês, espanhol ou francês.

A pesquisa nas bases de dados foi guiada pelos seguintes descritores obtidos dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Psychotic Disorders and Drugs for Primary Health Care”; “Psychotic Disorders and Drug Therapy and Drugs for Primary Health Care”; “Transtornos Psicóticos AND Atenção Primária à Saúde”; “Psychotic Disorders and Drug Therapy and Primary Health Care”.

Foram obtidos 76 artigos considerados elegíveis. Deles, 27 foram selecionados após a leitura dos resumos, com base nos critérios de inclusão. A seleção final para a leitura na íntegra abrange revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes. Ao fim da revisão, optamos por descartar a análise do uso de antipsicóticos em gestantes e lactantes, pela limitação de evidência disponível.

Ao longo do texto, é possível encontrar a classificação de evidências *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), baseada nas características dos estudos revisados: A — baseada em evidência orientada para o paciente de boa qualidade e consistente; B — baseada em evidência de qualidade limitada ou inconsistente; C — baseada em consenso, prática usual, opinião, orientada para a doença ou séries de casos.¹⁰

Quando e como iniciar o tratamento farmacológico

Um antipsicótico deve ser recomendado para qualquer pessoa que apresente um primeiro episódio de psicose (A).^{11,12} Inicialmente, a avaliação deve ser global, incluindo condições médicas e transtornos psiquiátricos primários, sendo o tratamento indicado independentemente da etiologia, já que as taxas de remissão dos primeiros sintomas em curto prazo são elevadas.⁷ A continuidade da investigação etiológica da psicose é fundamental; e, quando é causada por condição médica orgânica, esta deve ser tratada para a causa base, além do antipsicótico.¹³

Para o paciente estável, sem sinais de agitação ou agressividade, a escolha do antipsicótico e sua via devem fazer parte do plano conjunto com o paciente, centrando na pessoa. Após serem levantados a história clínica, os riscos e benefícios de cada droga, a opção deve ser feita pelo paciente e médico

conjuntamente, adicionando-se a visão do cuidador, se for o caso (A).^{11,14,15} Mesmo nos quadros agudos de agitação e agressividade, é importante ter em mente o perfil dos efeitos adversos, monitorá-los e evitar a *overdose*.¹⁴

Apesar de algumas recomendações, não há superioridade na eficácia de um antipsicótico ou outro, nem mesmo entre suas classes farmacológicas.⁷ Em longo prazo, há algumas evidências que sugerem a superioridade dos de segunda geração, além das diferenças significativas para o perfil de efeitos colaterais, que deve ser levado em conta na decisão compartilhada com a pessoa.^{15,16} A clozapina é o único medicamento que se mostra significativamente mais eficaz, até mesmo no tratamento de esquizofrenia refratária, sendo considerada o antipsicótico padrão ouro (A).^{12,17} Contudo, ela não deve ser empregada como tratamento de primeira linha por seu perfil de efeitos colaterais, até mesmo ameaçadores à vida, como agranulocitose, sendo reservada apenas para as pessoas que não responderam a dois *trials* de antipsicóticos diferentes (B).^{6,11,13,15} Na Tabela 1, é possível encontrar uma síntese das evidências científicas sobre cada fármaco, suas doses e perfil de efeitos colaterais. Foram sinalizados com um asterisco (*) aqueles pertencentes à Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de 2020, que estão disponíveis no componente básico e especializado da assistência farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS).¹⁸

O objetivo do cuidado em saúde mental deve ser promover o tratamento efetivo o mais rápido possível, para reduzir a duração da psicose não tratada, independentemente da etiologia — levando-se em consideração a elevada morbidade e baixa resposta em longo prazo, no caso da esquizofrenia (A).^{7,13,15} Deve-se iniciar com baixas doses, pois a sensibilidade à resposta é maior nos primeiros episódios, (A)^{7,11,15,16} sem abrir mão das intervenções psicossociais.⁶ Em geral, sugere-se iniciar um antipsicótico por vez e não associá-los, com exceção nos casos refratários, somente após um teste terapêutico com clozapina, uma vez que não há benefícios comprovados e que aumentam a chance de interação e a potencialização dos efeitos adversos (B).^{6,13,15} O uso de antipsicóticos de depósito ou de ação prolongada para o primeiro episódio é incerto, mas deve ser considerado se a adesão for pobre, desconhecida, ou caso essa seja a preferência do usuário (A).^{6,7,15}

O início do tratamento deve ser visto como um teste terapêutico que tem o objetivo de chegar à dosagem ideal, com boa adesão por quatro semanas (A).^{6,7} A medicação deve ser continuada por ao menos duas semanas, a não ser que ocorra intolerância significativa. A avaliação da dose e da resposta deve ser monitorada na fase inicial, sendo documentada em prontuário clínico, com justificativa para qualquer mudança na medicação ou sua descontinuação (C).⁷ Se não houver resposta à medicação após quatro semanas, a troca deve ser considerada e, se houver resposta parcial, deve-se reavaliar o caso em oito semanas (C).¹¹ Essa troca deve ser feita com cuidado, gradualmente, reduzindo a dose do fármaco em uso e aumentando a do novo selecionado, de forma que a associação só é permitida em curto prazo nesse contexto, para evitar rebote (C).^{13,14}

Para as pessoas que apresentarem resposta ao tratamento, deve-se manter o uso do antipsicótico para assegurar o alívio dos sintomas e reduzir o risco de recorrência.¹⁶ A duração do tratamento de manutenção deve ser de ao menos 18 meses (C)^{7,11} e, se o diagnóstico for esquizofrenia, de dois a cinco anos ou mais (A).^{11,15} O tratamento contínuo deve sempre ser preferido às estratégias de tratamento intermitente, considerando-se esta possibilidade apenas para pessoas que não aceitem o tratamento de manutenção ou se houver outra contraindicação, como alta sensibilidade a efeitos colaterais.^{6,16} Entre as causas de descontinuação dos antipsicóticos, destacam-se o ganho de peso e a sedação.¹² Uma metanálise comparou as diferenças étnicas

Tabela 1. Síntese dos resultados da revisão clínica, incluindo informações relacionadas com as doses, efeitos colaterais e especificidades dos antipsicóticos.

	Efeitos adversos											Monitoramento específico		
	Dose inicial	Dose terapêutica	Dose máxima	Apresentação	Movimento	Glicemia	Dislipidemia	Ganho de peso	Prolongamento de Qtc	Morte súbita	Sonolência		Sexualidade	Outros
*CLOPROMAZINA	75–100mg/dia ^{15,25}	300–600 mg/dia ²⁵	800mg/dia ^{15,25}	CP: 25mg, 200mg; SO: 40mg/mL E 5mg/mL	Alto risco ¹²	Alto risco ²⁰	Alto risco ²⁰	Alto risco ^{3,20}	Médio risco ⁴	-	Alto risco ¹²	-	Fotosensibilidade ⁶	Uso de protetor solar ⁶
*HALOPERIDOL 1ª geração	1–5mg/dia ^{13,15,25}	4–10 mg/dia ^{13,25}	10–20mg/dia ^{15,25}	CP: 1mg, 5mg; SO 2mg/mL; SI (decanoato de haloperidol): 5mg/mL, 70,52mg/mL	Alto risco ¹²	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ^{3,12,20}	Se EV: Alto risco/ Se VO: Médio risco ⁴	Se EV: VO: Médio risco ²⁶ / Se VO: Alto risco ⁴	Baixo risco ¹²	Alto risco ²³	Prolactinemia ¹²	Se EV: Monitorização com ECG e evitar se alto risco cardiovascular ⁴
TIORIDAZINA	88mg/dia ²⁵	200–500mg/dia ²⁵	800mg/dia ²⁵	CP: 10mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg	-	Alto risco ²⁰	Alto risco ²⁰	Médio risco ²⁰	Alto risco ⁴	Médio risco ²⁶	-	Alto risco ²³	-	Monitorização com ECG e evitar se alto risco cardiovascular ⁴
AMISSULPRIDE 2ª geração	50–100mg/dia ¹⁵	300–800mg/dia ^{15,25}	1000–1200mg/dia ^{15,25}	CP: 50mg, 200mg	Baixo risco ¹²	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ^{3,20}	-	-	Baixo risco ¹²	-	-	-

Continue...

Tabela 1. Continuation.

	Efeitos adversos													
	Dose inicial	Dose terapêutica	Dose máxima	Apresentação	Movimento	Glicemia	Dislipidemia	Ganho de peso	Prolongamento de QTc	Morte súbita	Sonolência	Sexualidade	Outros	Monitoramento específico
ARIPIPRAZOL	5–10mg/dia ¹⁵	10–20mg/dia ^{15,25}	15–30mg/dia ^{15,25}	CP: 10mg, 15mg, 20mg, 30mg; SO: 1 mg/mL	Baixo risco ¹²	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ^{1,6}	Baixo risco ^{4,12}	—	Baixo risco ¹²	Baixo risco ²³	Menor risco de disfunções sexuais ²³	—
ASENAPINE	10mg/dia ¹⁵	—	20mg/dia ¹⁵	CP: 5mg, 10mg	Baixo risco ¹²	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ^{3,20}	Baixo risco ^{4,12}	—	—	—	—	—
*CLOZAPINA 2ª geração	12,5–25mg ^{15,25}	200–500mg/dia ^{15,25}	800–900mg ^{15,25}	CP: 25mg, 100mg	Baixo risco ¹²	Alto risco ²⁰	Médio risco ^{17,20}	Alto risco ^{3,13,17,20}	Baixo risco ⁴	Médio risco ²⁶	Alto risco ¹²	Alto risco ²³	Agranulocitose fatal ¹²	Hemograma ¹³
LURASIDONE	40mg/dia ¹⁵	—	160mg/dia ¹⁵	CP: 20mg, 40mg, 80mg	Alto risco ¹²	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ^{3,12,20}	Baixo risco ^{4,12}	—	Baixo risco ¹²	—	—	—
*OLANZAPINA	2,5–5mg/dia ^{15,25}	10–20mg/dia ^{15,25}	30mg/dia ¹⁵	CP: 2,5mg, 5mg, 10mg	Baixo risco ¹²	Alto risco ²⁰	Alto risco ²⁰	Alto risco ^{3,12,13,20}	Baixo risco ⁴	Médio risco ²⁶	Médio risco ¹²	Alto risco ²³	—	—

Continue...

Tabela 1. Continuation.

	Efeitos adversos													
	Dose inicial	Dose terapêutica	Dose máxima	Apresentação	Movimento	Glicemia	Dislipidemia	Ganho de peso	Prolongamento de QTc	Morte súbita	Sonolência	Sexualidade	Outros	Monitoramento específico
PALIPERIDONA	3mg/dia ^{15,25}	6–9 mg/dia ²⁵	12mg/dia ^{15,25}	CP: 3mg, 6mg, 9mg	Baixo risco ¹²	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ²⁰	Médio risco ³	Baixo risco ^{4,12}	–	Baixo risco ¹²	–	Prolactinemia ¹²	–
PIMOZIDE	2mg/dia ²⁵	4–6mg/dia ²⁵	10mg/dia ²⁵	CP: 1mg, 4mg	–	–	–	–	Alto risco ⁴	Alto risco ²⁶	–	–	–	Monitorização com ECG e evitar se alto risco cardiovascular ⁴
2ª geração *QUETIAPINA	25–100mg/dia ^{15,25}	300–800mg/dia ^{15,25}	750–1000mg/dia ^{15,25}	CP: 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg	Baixo risco ¹²	Médio risco ²⁰	Médio risco ²⁰	Médio risco ^{3,20}	Médio risco ⁴	Médio risco ²⁶	Médio risco ¹²	Baixo risco ²³	–	–
*RISPERIDONA	0,5–1mg/dia ¹⁵	2–6mg/dia ^{15,25}	6–8,5mg/dia ^{15,25}	CP: 0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg; SI: 25mg, 37,5mg, 50mg	Baixo risco ¹²	Médio risco ²⁰	Médio risco ²⁰	Médio risco ^{3,20}	Baixo risco ⁴	Médio risco ²⁶	Baixo risco ¹²	Alto risco ²³	Prolactinemia ¹²	–
ZIPRASIDONA	20–40mg/dia ^{15,25}	80–160mg/dia ^{15,25}	160–200mg/dia ^{15,25}	CP: 40mg, 80mg	Alto risco ¹²	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ²⁰	Baixo risco ¹²	Médio risco ⁴	–	Médio risco ¹²	Baixo risco ²³	–	–

CP: comprimido; SO: solução oral; SI: solução injetável; CPZ: Clorpromazina; OLZ: Olanzapina; R: referência.

para o tratamento da psicose e revelou que latinos ou afro-americanos tendem a receber mais antipsicóticos de primeira do que de segunda geração, o que pode sugerir um tratamento de menor qualidade a essas minorias.¹⁹

Monitoramento e acompanhamento

A decisão compartilhada sobre o rastreamento, os riscos de efeitos adversos e o manejo de comorbidades deve compor os critérios de início e manutenção das intervenções propostas pela equipe de saúde, envolvendo a pessoa e seus cuidadores.³ Sabe-se que as medidas de prevenção e rastreamento são costumeiramente negligenciadas em pessoas que fazem uso de antipsicóticos,²⁰ até mesmo nas mulheres, que são menos propensas a realizar exames de rastreamento de câncer de mama, por exemplo.²¹ Além disso, especialmente na esquizofrenia, uma proporção significativa de pessoas tende a desenvolver diabetes ou ter outros fatores de risco cardiovascular (especialmente tabagismo, sobrepeso, obesidade e uso nocivo de álcool).³ Dessa forma, a Tabela 2 sintetiza as principais recomendações de monitoramento do usuário de antipsicóticos.

Tabela 2. Resumo de recomendações de monitoramento clínico do uso de antipsicóticos.

Monitoramento	
Em todas as consultas	Avaliar ativamente efeitos adversos, resposta ao tratamento, adesão e saúde física global (distúrbios do movimento, estado nutricional e nível de atividade física). ⁶
Antes de iniciar	PA, FC, laboratoriais (GJ, HBA1C, perfil lipídico, prolactina), circunferência abdominal, IMC, aplicação de calculadoras de risco cardiovascular. ^{3,6}
12 semanas	PA, FC, laboratoriais (GJ, HBA1C, perfil lipídico), circunferência abdominal, IMC, aplicação de calculadoras de risco cardiovascular. ^{3,6}
Anual	PA, FC, laboratoriais (GJ, HBA1C, perfil lipídico), circunferência abdominal, IMC, aplicação de calculadoras de risco cardiovascular. ^{3,6}
Eletrocardiograma	Se fatores de risco: mais de 65 anos, hipocalemia, hipomagnesemia, síndrome do QT longo, história familiar de morte súbita, história de cardiopatias, uso concomitante de outros medicamentos prolongadores do intervalo QTc, hepatopatias, endocrinopatias, neuropatias. ⁴

PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; GJ: glicemia de jejum; HBA1C: hemoglobina glicada; IMC: índice de massa corporal.

A avaliação do risco cardiovascular relacionado ao uso de antipsicóticos pode ter sinais evidentes em oito até 12 semanas de tratamento,^{6,7} sugerindo o uso de modelos de predição de risco cardiovascular, como QRISK3 (A).³ O eletrocardiograma como rotina para monitorar alterações cardíacas ainda tem evidências pouco consistentes, principalmente relacionadas ao custo efetivo para a redução da mortalidade (C). Contudo, sugere-se que ele seja solicitado nos seguintes cenários: alto risco cardiovascular; o antipsicótico em questão possuir risco estabelecido de Torsades de Pointes ou alargamento de segmento QT; *overdose*; sintomas cardiovasculares ou combinação de outras drogas que alargam QT (C).^{4,14,20} Além disso, quando o fármaco utilizado tiver maior risco de hiperprolactinemia, é fundamental atentar para alterações das mamas e dos ossos, principalmente das mulheres (B).¹⁴

A seguir, descrevem-se os principais efeitos adversos encontrados na literatura, complementando a síntese mostrada na Tabela 1. Por efeito adverso, entende-se, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), “qualquer ocorrência médica indesejável que pode se apresentar durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento”.²²

Efeitos adversos

Movimento

Os distúrbios do movimento causados pelos antipsicóticos podem ser agrupados em neurológicos e anticolinérgicos. Os primeiros incluem os efeitos parkinsonianos (tremor em repouso, acinesia, rigidez), distonias agudas (espasmos musculares lentos e prolongados), acatisia (sensação subjetiva de agitação), síndrome neuroléptica maligna (febre, suor, confusão, aumento do sangue pressão e pulso, rigidez muscular, insuficiência renal), discinesia tardia (movimentos involuntários anormais da língua, cabeça, rosto, boca) e convulsões. Já os segundos podem ser periféricos (boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária) e centrais (agitação intensa e confusão mental).¹³

Os efeitos parkinsonianos devem ser manejados com a redução da dose do antipsicótico, e, se necessária, a introdução de biperideno.¹³ O uso profilático de antiparkinsonianos com o objetivo de reduzir a incidência de efeitos colaterais extrapiramidais deve ser avaliado de forma individual, já que sua recomendação não tem evidências sustentáveis.¹⁶

Metabólicos

As anormalidades metabólicas relacionadas aos antipsicóticos contribuem significativamente para o aumento da morbimortalidade cardiovascular (A),^{3,13} principalmente quando somadas às falhas na gestão do monitoramento dos potenciais riscos cardiovasculares em pessoas com todos os tipos de transtornos mentais, principalmente a psicose.³

Os efeitos adversos metabólicos são mais evidentes nas condições de: vulnerabilidade social; primeiro episódio de psicose sem história prévia de uso de antipsicótico; crianças e adolescentes.²⁰

O ganho de peso associado ao uso de antipsicóticos apresenta-se principalmente nos três primeiros meses de tratamento. Do ponto de vista fisiológico, o ganho de peso pode estar relacionado com a elevação da leptina circulante em vigência do uso desses fármacos. As alterações lipídicas, hiperglicemia e resistência insulínica podem surgir mesmo sem o ganho de peso envolvido. Somados ao estilo de vida (B), a outros efeitos adversos metabólicos dos fármacos (A), às diferenças farmacogenéticas entre os indivíduos (B) e aos efeitos diretos de alguns medicamentos antipsicóticos na secreção de insulina (B), seu uso contribui como importante fator de risco para diabetes e doenças cardiovasculares. Por isso, a troca do medicamento para um com menor aumento ponderal associado deve ser considerada (B).^{3,20}

OUTROS

Além de efeitos adversos metabólicos e motores, o uso de antipsicóticos inclui sedação, hipotensão ortostática, aumento da prolactina, leucopenia, agranulocitose, alterações sexuais, icterícia, elevação das enzimas hepáticas, fotossensibilidade, erupções cutâneas e pigmentações na retina. O aumento das doses terapêuticas eleva os riscos de efeitos adversos mesmo sem proporcionar benefício de eficácia adicional, além de correr-se o risco de toxicidade aguda, que se caracteriza por hipotensão, taquicardia, hipertermia, arritmia, tontura, distonia e convulsões.¹³

O aumento da prolactina, definida como a elevação sustentada dos níveis acima do valor de referência laboratorial, tem causas multifatoriais que, somadas ao uso de determinados antipsicóticos,

apresentaram relevância significativa, podendo se apresentar clinicamente com amenorreia, galactorreia, disfunções sexuais e osteoporose.¹² A hiperprolactinemia é um efeito comum na primeira geração dos antipsicóticos e no uso da risperidona,²¹ assim como os efeitos relacionados com a disfunção sexual,^{23,24} sugerindo que a psicose não é sozinha responsável pelas alterações sexuais.²³

Além da relação com a hiperprolactinemia,²⁴ observa-se que os antipsicóticos afetam de maneira distinta as áreas do ciclo de resposta sexual, quais sejam: interesse (libido), excitação (lubrificação vaginal ou ereção) e orgasmo.^{23,24} Algumas revisões trazem como inconsistentes as evidências de que um antipsicótico tenha maior perfil desse efeito colateral, mas destacam como algo comum em quem faz uso desses fármacos e que interferem significativamente na qualidade de vida e no impacto do tratamento.²⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão destaca a importância de os profissionais da atenção primária se aprofundarem nos cuidados envolvidos no tratamento da pessoa com psicose, já que são eles que levam em conta a integralidade do sujeito.

Foi possível observar o perfil de eficácia, efeitos adversos, segurança e tolerabilidade dos principais fármacos disponíveis, facilitando a tomada de decisão perante a introdução dos antipsicóticos no cenário da atenção primária à saúde.

Há grandes limitações nas evidências disponíveis sobre o tratamento realizado no âmbito da atenção primária e centrado na pessoa, uma vez que a maioria das revisões e diretrizes foi produzida pela psiquiatria. Além disso, muitas incertezas ainda existem sobre a fase de manutenção e adesão ao tratamento, bem como sobre o manejo de alguns efeitos adversos específicos. Pela escassa literatura nacional, não foi possível analisar o perfil específico de eficácia e tolerabilidade para a população brasileira, nem fazer a análise de custo, já que muitos fármacos diferem das apresentações internacionais.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DMC: Conceituação, Curadoria de Dados, Análise Formal, Escrita – Primeira Redação, Escrita – Revisão e Edição. GAP: Conceituação, Curadoria de Dados, Análise Formal, Escrita – Primeira Redação, Escrita – Revisão e Edição. RNB: Conceituação, Curadoria de Dados, Análise Formal, Escrita – Primeira Redação.

REFERÊNCIAS

1. BMJ Publishing Group Limited. BMJ Best Practice [Internet]. [acessado em 17 dec. 2020]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/info/pt/>
2. UpToDate Marketing Professional. UpToDate [Internet]. [acessado em 17 dec. 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/search>
3. Cooper SJ, Reynolds GP, Barnes TRE, England E, Haddad PM, Heald A, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. *J Psychopharmacol* 2016;30(8):717-48. <https://doi.org/10.1177/0269881116645254>
4. Shah AA, Aftab A, Coverdale J. QTc prolongation with antipsychotics: is routine ECG monitoring recommended? *J Psychiatr Pract* 2014;20(3):196-206. <https://doi.org/10.1097/01.pra.0000450319.21859.6d>

5. Bighelli I, Ostuzzi G, Girlanda F, Cipriani A, Becker T, Koesters M, et al. Implementation of treatment guidelines for specialist mental health care. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12(12):CD009780. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009780.pub3>
6. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. PMID: 32207892
7. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):567-620. <https://doi.org/10.1177/0269881110391123>
8. BRASIL. Cadernos de Atenção Básica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. [acessado em 17 dec. 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_34_saude_mental.pdf
9. Barbui C, Girlanda F, Ay E, Cipriani A, Becker T, Koesters M. Implementation of treatment guidelines for specialist mental health care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD009780. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009780.pub2>
10. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56. PMID: 14971837
11. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62(9):604-16. <https://doi.org/10.1177/0706743717720448>
12. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
13. World Health Organization. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. Geneva: WHO; 2009. PMID: 23762966
14. Nielsen J, Graff C, Kanters JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. Assessing QT interval prolongation and its associated risks with antipsychotics. *CNS Drugs* 2011;25(6):473-90. <https://doi.org/10.2165/11587800-000000000-00000>
15. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50(5):410-72. <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>
16. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp116>
17. De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Olivieri L, Ferri F, Carano A, et al. Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis. *Curr Drug Saf* 2012;7(1):55-62. <https://doi.org/10.2174/157488612800492681>
18. Brasil. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020: Rename 2020 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. [acessado em 7 feb. 2022]. Disponível em: <http://portalsms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-rename>
19. Puyat JH, Daw JR, Cunningham CM, Law MR, Wong ST, Greyson DL, et al. Racial and ethnic disparities in the use of antipsychotic medication: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48(12):1861-72. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0753-4>
20. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8(2):114-26. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
21. Froes Brandao D, Strasser-Weippl K, Goss PE. Prolactin and breast cancer: the need to avoid undertreatment of serious psychiatric illnesses in breast cancer patients: a review. *Cancer* 2016;122(2):184-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.29714>
22. Organização Panamericana da Saúde. Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica Documento Técnico N° 5. Washington: OPAS; 2011. 1-85 p.
23. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(3):130-40. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328341e434>
24. La Torre A, Conca A, Duffy D, Giupponi G, Pompili M, Grözinger M. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* 2013;46(6):201-8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1347177>
25. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167(6):686-93. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
26. Salvo F, Pariente A, Shakir S, Robinson P, Arnaud M, Thomas SHL, et al. Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99(3):306-14. <https://doi.org/10.1002/cpt.250>