

A ESQUIZOFRENIA E SEU TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Cilene Rejane Ramos ALVES¹

Maria Teresa Araujo SILVA²

Departamento de Psicologia Experimental,
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo³

RESUMO

A esquizofrenia é um transtorno mental bastante complexo de causas ainda hoje desconhecidas. O tratamento farmacológico dessa síndrome consiste basicamente no uso de medicamentos antipsicóticos, os quais melhoram os sintomas e ajudam o paciente a conviver normalmente em sociedade. Este artigo apresenta inicialmente uma breve descrição da esquizofrenia; em seguida, analisa as intervenções atuais utilizadas para seu tratamento farmacológico, fazendo um levantamento dos principais antipsicóticos típicos e atípicos, seus efeitos terapêuticos e colaterais, e seu mecanismo de ação. Finalmente, analisa alguns aspectos da interação entre tratamento farmacológico e intervenção psicoterápica.

Palavras-chaves: esquizofrenia, neurolépticos, dopamina, antipsicóticos atípicos.

ABSTRACT

Schizophrenia is a rather complex mental disorder whose causes are still unknown. The pharmacological treatment of this disorder is based on antipsychotic drugs, which provide symptom improvement and allow for a better pattern of social interaction. This paper presents a brief description of schizophrenia, followed by an analysis of present pharmacological interventions used in its treatment. The therapeutic and collateral effects of the main typical and atypical antipsychotic agents are described, and their mechanism of action is discussed. Finally,

⁽¹⁾ Bolsa Mestrado FAPESP 96/0354-0.

⁽²⁾ Bolsa Pesquisador CNPq 520591/96-8

⁽³⁾ As autoras agradecem os comentários do Prof. Roberto DeLucia, do ICB-USP.

Endereço para correspondência com o Editor: Cilene R.R. Alves, IPUSP, Av. Prof. Mello Moraes 1721, CEP 05508-900, São Paulo, SP, Brasil. Tel.: 11 38184444, Fax: 11 38184357, Email: cileneal@usp.br

some aspects of the interaction between pharmacological treatment and psychotherapeutic intervention are discussed.

Key-words: *schizophrenia, neuroleptics, dopamine, atypical antipsychotics*

A esquizofrenia começou a ser melhor definida pela psiquiatria no final do século XIX. Caracterizada pelo psiquiatra alemão Emil Kraepelin como uma doença grave que evoluía de forma crônica e com alteração progressiva da capacidade intelectual durante a juventude ou início da fase adulta, a esquizofrenia foi denominada, inicialmente, *demência precoce*. Já na primeira década do século XIX, o psiquiatra suíço Eugen Bleuler observou, principalmente, fragmentação do pensamento e das emoções durante os surtos agudos da demência precoce. Essa observação fez com que Bleuler substituísse o nome dessa condição por *esquizofrenia*, de “*esquizo*” - *cisão* e “*frenia*” - *mente* (Andreasen, 2000; Caetano, 1993; Graeff, 1989; Holmes, 1997; Louzã Neto, 1996; Shirakawa, 1993).

I. ESQUIZOFRENIA: ASPECTOS GERAIS

O transtorno esquizofrênico caracteriza-se por apresentar distorções funcionais em vários graus e de forma simultânea. A motivação, os estados afetivos, os processos cognitivos e várias outras funções dos pacientes com essa síndrome se encontram alterados. O conteúdo do pensamento dos esquizofrênicos apresenta-se fragmentado, com perda das associações lógicas, expressando-se de forma “incoerente”, vaga, circunstancial e repetitiva. A percepção, na esquizofrenia, também se encontra alterada. O principal distúrbio perceptivo são as alucinações auditivas, escuta de vozes quando o paciente está sozinho e não há ninguém por perto. Podem ocorrer, mas não muito freqüentemente, alucinações visuais (visões irreais), olfativas (odores diferentes) ou táteis (sensação de

“formigamento”). Os indivíduos esquizofrênicos também podem ter ilusões (percepção de objetos reais de modo distorcido) ou despersonalização (sensação de que o seu corpo está sofrendo modificações). Também são observados distúrbios motores, tais como catatonia (alterações intensas da motricidade caracterizadas por imobilidade e comportamento indiferente ao ambiente), movimentos estereotipados (repetitivos e sem propósito), atividades motoras incontroláveis e agitação, sendo as duas últimas as mais freqüentes. Em consequência dessas alterações, o indivíduo perde o senso de identidade pessoal, e tem extrema dificuldade de estabelecer contato social, ficando isolado em seus pensamentos e fantasias, ou ouvindo alucinações (Andreasen, 2000; Ashton, 1992; Caetano, 1993; Graeff, 1989; Holmes, 1997; Reynolds, 1992).

Os distúrbios no processo de atenção e aprendizagem são considerados básicos na esquizofrenia: a percepção de estímulos externos e as funções cognitivas encontram-se alteradas em vários graus. Essas alterações são responsáveis por algumas anormalidades verbais, como alucinações auditivas com conteúdo verbal, distúrbios de linguagem e de pensamento. Esses sintomas encontram-se bastante presentes na fase aguda da doença. Em uma interpretação cognitiva, o centro desses distúrbios psicológicos pode estar relacionado a uma disfunção cognitiva básica, envolvendo a atenção seletiva. Metaforicamente, a atenção seletiva é vista nessa interpretação como um processo de filtragem que controla a passagem da informação através do sistema sensorial. Uma deficiência nessa filtragem da informação

proveniente do mundo exterior resulta na incapacidade de ignorar estímulos irrelevantes. Em uma análise comportamental, o complexo processamento de informação requerido por atos simples de percepção, linguagem e pensamento envolve seleção de estímulos relevantes: o comportamento passa a ser controlado por uma gama reduzida de estímulos, os quais estão correlacionados a conseqüências importantes. Já no esquizofrênico o controle é exercido por um excesso de estímulos simultaneamente, o que é geralmente descrito como excesso de atenção aos diversos aspectos do ambiente, gerando o que se convencionou chamar de distúrbio da atenção seletiva. Tal distúrbio resulta em sobrecarga de informações no pensamento dos esquizofrênicos, informações essas que, em princípio, são irrelevantes, isto é, jamais foram correlacionadas a qualquer reforço; mas que, entretanto, mudadas as circunstâncias ambientais, podem adquirir alto valor preditivo sobre o que ocorre no meio. Nessa nova contingência, esporádica e eventual, o esquizofrênico está em vantagem sobre o sujeito normal, pois será afetado por um estímulo que é ignorado pelas outras pessoas (Andreasen, 2000; Ashton, 1992; Caetano, 1993; Frith, 1979; Graeff, 1989; Gray, Feldon, Rawlins, Hemsley, & Smith, 1991; Holmes, 1997).

Os sintomas da esquizofrenia são classificados em *sintomas positivos* (caracterizados por distorção do funcionamento normal de funções psíquicas) e

sintomas negativos (caracterizados por perda de funções psíquicas). Esses dois tipos de sintomas estão condensados na Tabela 1.

Crow, na década de 80, aprofundou essa análise e propôs uma classificação da esquizofrenia levando em conta que as drogas antipsicóticas clássicas atuam sobre os sintomas positivos, enquanto que os sintomas negativos não respondem significativamente a elas. Esses sintomas tendem a se agravar ao longo da doença, caracterizando a esquizofrenia residual. No início dos estudos, utilizando ligantes específicos e tomografia computadorizada, havia sido observado que os sintomas positivos estavam diretamente relacionados com o aumento do número de receptores de dopamina, e os sintomas negativos estavam associados a alterações cerebrais nos ventrículos do hemisfério esquerdo. Com base principalmente nesses dados, Crow propôs a classificação da esquizofrenia em dois tipos: *Tipo I* e *Tipo II*. A síndrome Tipo I seria uma psicose funcional, caracterizada por hiperfunção dopaminérgica e sintomas positivos. Esse tipo de esquizofrenia poderia ser tratado pelos antipsicóticos. Já a síndrome Tipo II seria uma psicose orgânica, caracterizada por prejuízo cognitivo persistente e irreversível. Embora a distinção entre os sintomas positivos e negativos seja aplicada na prática, ela promove uma simplificação que não está de acordo com a realidade clínica, pois muitos pacientes têm ambos os tipos de sintomas, positivos e negativos. Outro dado que contraria essa

Tabela 1. Principais sintomas positivos e negativos na esquizofrenia

Sintomas Positivos	Sintomas Negativos
Delírios Alucinações Pensamento incoerente Agitação psicomotora Afeto incongruente	Deficiências intelectuais e de memória Pobreza de discurso Embotamento afetivo Incapacidade de sentir prazer - Anedonia Isolamento social Falta de motivação

distinção sintomatológica é a não seletividade da relação entre os sintomas negativos e o aumento dos ventrículos cerebrais. Efetivamente alguns cientistas argumentam que a dilatação dos ventrículos também ocorre em outras desordens afetivas (Buckley & Meltzer, 1995; Crow, 1980; Graeff, 1989; Shirakawa, 1993).

A classificação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV, 1995) adota como critério o predomínio de um ou outro de um conjunto de sintomas, subdividindo a esquizofrenia em diferentes tipos clínicos. Os principais subtipos clínicos de esquizofrenia classificados pelo DSM-IV são: *paranóide* (predomínio de delírios, freqüentemente de natureza persecutória ou alucinações), *desorganizado* (também chamado de hebefrênico, em que predominam os distúrbios afetivos do tipo incoerente, inapropriado ou pueril), *catatônico* (sintomas de estupor, rigidez, negativismo ou agitação psicomotora), *indiferenciado* (predominam delírios e alucinações acompanhadas por comportamento incoerente e grosseiramente desorganizado) e *residual* (predomínio dos sintomas negativos).

Da mesma forma que os sintomas da esquizofrenia são diversos, a evolução do transtorno também pode assumir várias características. Iniciando-se geralmente no final da adolescência ou no começo da fase adulta, a esquizofrenia tem na maioria dos casos um curso crônico, com exacerbação (surto de piora acentuada) seguida de recuperação parcial (período de remissão), havendo um agravamento progressivo da condição do paciente até chegar à fase residual. A fase residual se caracteriza por apresentar poucos ou nenhum sintoma positivo, predominando os sintomas negativos. Já no início da doença os sintomas negativos estão praticamente ausentes. Outro curso possível da esquizofrenia é a ocorrência de surtos psicóticos agudos seguidos de recuperação definitiva (Graeff, 1989; Louzã Neto, 1996).

As causas da esquizofrenia infelizmente não foram descobertas até hoje. Fatores genéticos, fatores ambientais, alterações cerebrais e bioquímicas parecem influenciar de maneira variável o aparecimento e a evolução da doença. A esquizofrenia ocorre mais comumente entre membros da família de indivíduos afetados, como parentes de primeiro grau e gêmeos homozigóticos, sugerindo que a proximidade genética contribui para seu surgimento. Essa sugestão é apoiada por estudos realizados com crianças adotadas, filhas de pais psicóticos. Esses estudos mostraram que o fator determinante para o aparecimento da esquizofrenia é o fato de os pais biológicos serem psicóticos, pois seus filhos tiveram maior probabilidade de desenvolver a esquizofrenia do que crianças adotadas, filhas de pais não esquizofrênicos. Embora os fatores genéticos tenham papel importante na esquizofrenia, o mecanismo preciso de sua transmissão ainda não é conhecido (Andreasen, 2000; Ashton, 1992; Frota-Pessoa, 1993; Graeff, 1989; Holmes, 1997; Knable, Kleinman, & Weinberger, 1995; Louzã Neto, 1996; Shirakawa, 1993).

Fatores ambientais como tensão psicológica, complicações obstétricas, problemas nutricionais e mesmo infecções viróticas do cérebro também podem contribuir para o aparecimento ou agravamento da esquizofrenia (Graeff, 1989; Knable et al., 1995; Louzã Neto, 1996). Por outro lado, estudos com ressonância magnética e exames radiológicos por tomografia computadorizada indicam que o cérebro de pacientes esquizofrênicos apresenta anormalidades estruturais e fisiológicas. Essas anormalidades incluem: a) o aumento dos ventrículos cerebrais; b) dilatação do sulco cortical; c) redução no tamanho de algumas estruturas do lobo temporal (como hipocampo, amígdala e giro hipocampal); d) hipometabolismo do córtex pré-frontal dorsolateral durante tarefas neuropsicológicas; e até e) disfunções hemisféricas. Estudos clínicos e

neuropatológicos sugerem que essas alterações cerebrais ocorrem antes do nascimento devido à influência de alguns fatores ambientais (complicações obstétricas, infecções viróticas ou desnutrição durante a vida fetal), embora os sintomas psicóticos só se manifestem na adolescência ou início da fase adulta. As anormalidades anatômicas e funcionais no lobo frontal e temporal também parecem estar implicadas respectivamente no aparecimento dos sintomas negativos e positivos apresentados na esquizofrenia, sugerindo uma ligação entre esses sintomas e a patologia orgânica (Andreasen, 2000; Ashton, 1992; Holmes, 1997; Hübner & Louzã Neto, 1993; Knable et al., 1995; Reynolds, 1992; Shirakawa, 1993; Tallman, 2000; Winn, 1994).

Alterações bioquímicas também estão presentes na esquizofrenia. A mais importante e conhecida delas é a alteração no sistema dopaminérgico. O sistema dopaminérgico se distribui em quatro ramos principais: nigro-estriatal, mesolímbico, mesocortical e túbero-infundibular, ligados respectivamente a movimentos involuntários, emoções, funções cognitivas e secreção de alguns hormônios hipofisários (como prolactina, hormônio sexual luteinizante, hormônio gonadotrófico e ACTH). O sistema dopaminérgico parece funcionar em excesso durante os surtos psicóticos. Essa hiperfunção dopaminérgica desempenha um papel patogênico na esquizofrenia, tendo dado origem à chamada "hipótese dopaminérgica da esquizofrenia". Essa hipótese tem como base os resultados de estudos farmacológicos com drogas que alteram o sistema dopaminérgico, e que serão detalhados mais adiante. Em resumo, verificou-se que a eficácia clínica das drogas antipsicóticas está ligada à sua ação antidopaminérgica. A correlação entre a eficácia clínica das drogas antipsicóticas e a ação antagonista dos receptores de dopamina é a base mais sólida da hipótese dopaminérgica da esquizofrenia. Também se sabe que algumas drogas, como a anfetamina em altas

doses, alteram o sistema dopaminérgico, ao mesmo tempo que produzem uma psicose bastante semelhante à esquizofrenia paranóide aguda em seres humanos normais, e agravam os sintomas positivos em pacientes esquizofrênicos. Esses distúrbios podem ser tratados com drogas bloqueadoras de dopamina como, por exemplo, antipsicóticos (Ashton, 1992; Graeff, 1989; Hübner & Louzã Neto, 1993; Knable et al., 1995; Louzã Neto, 1996; Reynolds, 1992).

Embora tenha gerado muitas pesquisas, a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia possui limitações. Na verdade, ela é uma simplificação da participação da neurotransmissão na gênese dos sintomas dessa síndrome. O sistema nervoso central não funciona isoladamente, e outros sistemas de neurotransmissão podem estar envolvidos na origem dos sintomas psicóticos. Além da dopamina, os níveis de GABA, serotonina e noradrenalina também parecem estar elevados em esquizofrênicos. Já os níveis de glutamato parecem estar diminuídos, como mostram estudos que utilizam drogas antagonistas de glutamato para produção de alguns sintomas esquizofrênicos (Ashton, 1992; Graeff, 1989; Hübner & Louzã Neto, 1993; Knable et al., 1995; Tallman, 2000).

Em resumo, vários fatores parecem contribuir para a manifestação da esquizofrenia. De uma forma ou de outra, esses fatores provavelmente interagem na produção dos sintomas psicóticos, pois nenhum fator isolado parece ser suficiente para o desenvolvimento desses sintomas. A esquizofrenia é uma disfunção mental de natureza complexa e de causa ou causas desconhecidas.

II. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Como enfermidade crônica, a esquizofrenia necessita de tratamento para aliviar os sintomas e melhorar as condições de vida. Até os anos 50 não havia recursos

para tratar os doentes psiquiátricos. A única solução para esses pacientes era confiná-los em hospitais ou asilos pelo resto de suas vidas.

O tratamento farmacológico da esquizofrenia iniciou-se com a descoberta dos medicamentos chamados de *antipsicóticos*, capazes de melhorar os sintomas dos pacientes portadores dessa síndrome. A introdução dos antipsicóticos resultou em uma grande transformação na psiquiatria e ficou conhecida como a “revolução farmacológica da psiquiatria”, porque permitiu que os doentes mentais internados em manicômios pudessem ser medicados em sua própria casa, alguns chegando a conviver normalmente em sociedade (Graeff, 1989; Graeff, Guimarães, & Zuardi, 1999; Louzã Neto, 1996).

Porém, além de produzirem efeitos terapêuticos, os compostos antipsicóticos também provocavam importantes efeitos colaterais neurológicos, e por essa razão também ficaram conhecidos como *neurolépticos*. Com a introdução das drogas antipsicóticas atípicas, que produzem menos efeitos colaterais motores do que os antipsicóticos típicos ou clássicos, o termo *antipsicótico* passou a ser mais amplamente usado para descrever a ação das drogas utilizadas no tratamento de psicoses (Graeff et al., 1999; Marder & Van Putten, 1995).

A história dos antipsicóticos começou na França, em 1952, com a introdução da clorpromazina. Henri Laborint, cirurgião francês interessado em drogas que pudessem diminuir a ansiedade pré-operatória, convenceu o laboratório Rhone-Poulenc da importância de identificar compostos que tranquilizassem os pacientes em procedimentos de cirurgia. Sintetizada por Paul Charpentier em 1950, a clorpromazina atingiu os objetivos do cirurgião francês. Laborint observou que essa substância, administrada intravenosamente em doses de 50-100 mg, produzia nos pacientes pré-operatórios um comportamento de indiferença ao ato cirúrgico, embora eles

pudessem, por exemplo, conversar com outras pessoas. Essas observações levaram Delay e outros psiquiatras, ainda em 1952, a administrar a clorpromazina em pacientes psiquiátricos, os quais demonstraram considerável melhora sintomática. Assim, a clorpromazina foi o primeiro tratamento com ação relativamente específica sobre sintomas psicóticos (Graeff, 1989; Graeff et al., 1999; Marder & Van Putten, 1995).

Embora produzisse alguns efeitos colaterais, a clorpromazina passou a ser rapidamente utilizada em todo o mundo. O principal fator para essa aceitação foi a falta de outros tratamentos eficazes para a esquizofrenia. As vantagens produzidas no tratamento das doenças mentais com a introdução da clorpromazina estimularam as indústrias farmacêuticas a desenvolver outros compostos terapêuticos com o passar dos anos. A tioridazina e a flufenazina, bem como novas classes de drogas como as butirofenonas (p. ex. haloperidol) e tioxantenas (p. ex., tiotixeno), foram desenvolvidas logo após o surgimento da clorpromazina (Ashton, 1992; Buckley & Meltzer, 1995; Graeff et al., 1999; Marder & Van Putten, 1995). Algumas delas ainda hoje são bastante utilizadas. Alguns exemplos desses compostos antipsicóticos clássicos encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Algumas drogas antipsicóticas clássicas

Classe química	Exemplos
Fenotiazínicos	Clorpromazina Tioridazina Trifluoperazina Perfenazina Flufenazina
Tioxantênicos	Tiotixeno
Butirofenônicos	Haloperidol

Apesar de possuírem diferentes estruturas químicas, as drogas antipsicóticas clássicas produzem efeitos farmacológicos bastante semelhantes. Diminuem ou eliminam os sintomas positivos da esquizofrenia, atuando por exemplo na agitação psicomotora dos pacientes deixando-os menos impulsivos e agressivos. Aliviam também outros sintomas como delírios, alucinações e desorganização do pensamento. Porém, não afetam os sintomas negativos, e até produzem alguns sintomas semelhantes a eles, tais como indiferença, perda de iniciativa e reduzida expressão emocional (Graeff, 1989; Graeff et al., 1999; Marder & Van Putten, 1995).

Como qualquer outro medicamento, os antipsicóticos também apresentam efeitos colaterais, que são de tipo motor, hormonal e autonômico. Os principais efeitos colaterais ocorrem no *sistema motor extrapiramidal*, produzindo sintomas de parkinsonismo (caracterizado por rigidez muscular, tremores, redução da expressão facial e lentidão de movimentos), acatisia (sentimentos de desassossego, inquietação, ansiedade e agitação), discinesia tardia (movimentação repetitiva e incontrolável na região da boca e lábios, às vezes em outra parte do corpo), distonia aguda (espasmo muscular dos olhos, língua, pescoço e tronco), "síndrome neuroléptica aguda" (caracterizada por rigidez muscular, febre, sudorese excessiva e alterações do batimento cardíaco e da pressão arterial). Outros efeitos colaterais centrais

dessas substâncias ocorrem no sistema *neuroendócrino*, produzindo alterações na secreção de alguns hormônios hipofisários que resultam em sintomas como ginecomastia (desenvolvimento de glândulas mamárias em homens), galactorréia (formação do leite em mulheres) e amenorréia (bloqueio da menstruação e conseqüentemente da ovulação). Os antipsicóticos também afetam o *sistema nervoso autônomo*, porque bloqueiam os receptores colinérgicos (tipo muscarínico) e adrenérgicos (alfa-adrenoceptores tipo 1), causando os seguintes sintomas: secura da boca e da pele, midríase, dificuldade de acomodação visual, taquicardia, constipação intestinal, retenção urinária, hipotensão arterial e hipotensão postural. Essas drogas, apesar de não interferirem na ereção, inibem a ejaculação, e causam sedação e sonolência. Desses efeitos colaterais, os sintomas extrapiramidais são os mais freqüentes, e podem ser tratados com diminuição ou substituição do antipsicótico, ou ainda com o uso associado de medicamentos específicos, tais como: a) medicamentos antiparkinsonianos como o *biperideno*; b) medicamentos que diminuem a ansiedade como o *diazepam*; c) medicamentos com propriedades antihistamínicas como a *prometazina*; ou d) beta-bloqueadores como o *propranolol* (Graeff, 1989; Graeff et al., 1999; Louzã Neto, 1996; Marder & Van Putten, 1995). Os principais efeitos colaterais dos medicamentos antipsicóticos clássicos estão condensados na Tabela 3.

Tabela 3. Algumas drogas antipsicóticas clássicas e seus principais efeitos colaterais*

Drogas antipsicóticas clássicas	Alguns efeitos colaterais		
	Sedativo	Efeitos extrapiramidais	Hipertensão
Clorpromazina	+++	++	+++
Tioridazina	+++	+	+++
Trifluoperazina	+	+++	+
Haloperidol	+	++++	+
Pimozida	+	+++	+

Efeitos colaterais: +, fraca; ++, moderada; +++, forte; ++++ muito forte

* Esta tabela baseia-se em Tallman, 2000.

O mecanismo de ação dos antipsicóticos clássicos parece ser mediado pela neurotransmissão dopaminérgica. Esses medicamentos clássicos têm como característica principal bloquear a dopamina no nível dos receptores pré e pós-sinápticos (Graeff, 1989; Graeff et al., 1999; Marder & Van Putten, 1995; Reynolds, 1992; Tallman, 2000). Esse mecanismo de ação foi primeiramente descrito por em 1963. Em experimentos com ratos, observou-se que a administração de clorpromazina ou haloperidol resultava em acumulação do metabolito de dopamina em áreas cerebrais ricas nessa substância. Essa descoberta foi complementada com a informação de que as drogas antipsicóticas clássicas também podiam bloquear a formação e liberação de dopamina nos neurônios responsáveis pela regulação da síntese e liberação de dopamina (Graeff, 1989; Graeff et al., 1999; Marder & Van Putten, 1995; Nasello & Richtzenhain, 1997; Reynolds, 1992).

A dopamina atua sobre diferentes tipos de receptores, os subreceptores D_1 , D_2 , D_3 , D_4 e D_5 . Os estudos realizados com animais e seres humanos constataram que a afinidade pelo receptor D_2 é o mecanismo que melhor se correlaciona com os efeitos comportamentais dos antipsicóticos. A análise farmacológica

dos compostos antipsicóticos clássicos concluiu que essas drogas se caracterizam por antagonizar os receptores D_2 , embora possam atuar em vários outros receptores, como mostra a Tabela 4. Com isso, estabeleceu-se uma correlação entre a afinidade pelos diferentes receptores e os efeitos terapêuticos e colaterais dos antipsicóticos (Reynolds, 1992) (Graeff, 1989; Graeff et al., 1999; Marder & Van Putten, 1995; Reynolds, 1992; Tallman, 2000). Cabe notar que a potência antimuscarínica dessas drogas está diretamente relacionada à menor produção de sintomas colaterais.

Em resumo, o bloqueio do receptor de dopamina parece ser responsável pelos efeitos terapêuticos e colaterais das drogas antipsicóticas clássicas. Os graves e indesejáveis efeitos secundários levaram à procura de novos compostos que minimizassem esses efeitos sem reduzir a eficácia terapêutica. Além disso, a eficácia terapêutica dos antipsicóticos clássicos era restrita aos sintomas positivos e havia sempre uma parcela de pacientes que não respondiam à medicação (Buckley & Meltzer, 1995; Graeff et al., 1999; Marder & Van Putten, 1995; Tallman, 2000). Começou então a procura de outros antipsicóticos, que aliviassem também

Tabela 4. Algumas drogas antipsicóticas clássicas e principais receptores envolvidos em seu mecanismo de ação*

Drogas	Subtipos de receptores					
	D_1	D_2	α_1	H_1	5-HT ₂	Muscarínico
Clorpromazina	++	+++	+++	++	+	++
Flufenazina	+	+++	++	++	+	++
Tioridazina	+	++	+++	-	++	++
Clopentixol	+	+++	++	-	++	-
Flupentixol	++	+++	-	-	++	-
Haloperidol	+	+++	+	+	+	+

Afinidade pelos subtipos de receptores: +, fraca; ++, moderada; +++, forte.

* Esta tabela se baseia em Nasello & Richtzenhain, 1997.

os sintomas negativos e pudessem auxiliar os pacientes refratários. Essa ação terapêutica diferenciada levou à praxe de se chamar a esses novos antipsicóticos de *antipsicóticos atípicos*, em contraposição aos clássicos ou típicos (Buckley & Meltzer, 1995; Graeff, 1989).

Na pesquisa desses antipsicóticos, a farmacologia buscou dois objetivos principais: identificar substâncias com ação seletiva ou específica sobre o sistema dopaminérgico, e identificar ações sobre outros receptores (não dopaminérgicos) que pudessem contribuir para o efeito terapêutico, mas promovendo alguma proteção contra os efeitos colaterais. Tal procura resultou em drogas que são relativamente eficazes no tratamento tanto dos sintomas positivos como dos negativos, ao mesmo tempo que produzem menos efeitos colaterais do que os antipsicóticos convencionais. Por exemplo, produzem pouca ou nenhuma discinesia tardia e não elevam os níveis de prolactina em seres humanos (Buckley & Meltzer, 1995; Graeff et al., 1999; Pacheco-Hernández, 1994).

Desses novos antipsicóticos, a *clozapina* é considerada o agente modelo (Buckley & Meltzer, 1995; Graeff et al., 1999; Owens & Risch, 1995; Pacheco-Hernández, 1994;

Reynolds, 1992). Mas muitos outros vêm sendo empregados na clínica psiquiátrica: a sulpirida, a remoxiprida, a tergurida, a roxindola, e a risperidona, entre outros. Outros ainda são objeto de pesquisa pré-clínica, como a amperozida. A diferença entre essas substâncias, no que diz respeito a seus efeitos secundários, está condensado na Tabela 5.

Os antipsicóticos atípicos, com suas propriedades clínicas e farmacológicas diferentes dos antipsicóticos convencionais, têm sido responsáveis por novas hipóteses sobre os mecanismos biológicos de origem da esquizofrenia. Os antipsicóticos atípicos mudaram o conceito tradicional de que as drogas antipsicóticas eficazes atuam bloqueando os receptores D_2 do sistema dopaminérgico mesolímbico. Estudos mais recentes propõem que a coexistência dos sintomas positivos e negativos na esquizofrenia parece estar relacionada: a) à ocorrência conjunta de altas e baixas atividades de dopamina em diferentes áreas do cérebro desses pacientes; b) à interação entre diferentes sistemas de neurotransmissores; e c) a outros receptores de dopamina que não D_2 . Esses estudos demonstram que o aumento da dopamina não pode mais ser considerado

Tabela 5. Algumas drogas antipsicóticas atípicas e seus principais efeitos colaterais*

Drogas antipsicóticas atípicas	Alguns efeitos colaterais		
	Sedativo	Efeitos extrapiramidais	Hipertensão
Sulpirida		++	+
Remoxiprida	++	++	+
Tergurida		0	+
Roxindola		0	
Clozapina	+++	0	+++
Risperidona	++	++	+++
Amperozida		+	

Efeitos colaterais: 0 não tem efeito; +, fraca; ++, moderada; +++, forte

* Esta tabela se baseia em Tallman, 2000.

o único fator relevante para o surgimento da esquizofrenia, e pedem uma revisão da hipótese dopaminérgica da esquizofrenia (Graeff, 1989; Graeff et al., 1999; Owens & Risch, 1995; Pacheco-Hernández, 1994; Tallman, 2000). Em particular vêm despertando interesse os antipsicóticos que, além de ação anti-dopaminérgica, também bloqueiam receptores de serotonina, como a clozapina, a risperidona e a amperozida. E há também drogas desprovidas de ação dopaminérgica, como agonistas 5-HT₁ (p.ex., buspirona); antagonistas seletivos de 5-HT₂ (p. ex., ritanserina); antagonistas 5-HT₃ (p. ex., ondansetron); drogas que atuam no receptor de glutamato (p.ex., glicina e milacemida); e drogas que atuam nos receptores GABA (p. ex., benzodiazepinas).

Embora este texto tenha se proposto a analisar a esquizofrenia e seu tratamento farmacológico, é importante lembrar que esse tratamento não dispensa o acompanhamento psicológico. Ao contrário fornece condições mínimas para a comunicação entre paciente e terapeuta. Assim como o tratamento farmacológico pode auxiliar a psicoterapia, esta também contribui no tratamento da esquizofrenia. Mesmo quando a droga alivia os sintomas psicóticos, o paciente esquizofrênico tem extrema dificuldade em estabelecer contatos sociais e sua formação profissional se encontra também prejudicada devido à idade de início da doença (final da adolescência e início da fase adulta). A psicoterapia de enfoque social pode melhorar o desempenho psicossocial, ajudando o paciente em seus relacionamentos pessoais, profissionais e principalmente familiares. Esse tratamento pode tomar várias formas: terapia de suporte individual, terapia de grupo, terapia educativa, terapia familiar, treinamento social e treinamento vocacional. Todas elas têm como objetivo o treinamento de habilidades para facilitar a vida em sociedade dos pacientes diagnosticados como esquizofrênicos (Buckley

& Meltzer, 1995; Caetano, Frota-Pessoa, & Bechelli, 1993; Holmes, 1997).

Em resumo, o texto acima apresentou uma breve revisão sobre esquizofrenia e seu tratamento farmacológico. Em seguida, analisou-se o envolvimento da dopamina e possivelmente de outros neurotransmissores na esquizofrenia, enfatizando a importância da descoberta de novos medicamentos cuja utilização produza menos efeito colaterais. Finalmente, abordou o uso da psicoterapia como tratamento coadjuvante da esquizofrenia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ANDREASEN, N. C. (2000). Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews*, 31, 106-112.
- ASHTON, H. (1992). *Brain function and psychotropic drugs*. New York: Oxford University Press.
- BUCKLEY, P. F., & MELTZER, H. Y. (1995). Treatment of schizophrenia. In A. F. Schatzberg & C. B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of psychopharmacology* (pp. 615-639). London: American Psychiatric Press.
- CAETANO, D. (1993). Classificações e critérios - Diagnósticos. In D. Caetano, O. Frota-Pessoa, & L. P. C. Bechelli (Eds.), *Esquizofrenia - Atualização em diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Atheneu.
- CAETANO, D., FROTA-PESSOA, O., & BECHELLI, L. P. C. (1993). *Esquizofrenia - Atualização em diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Atheneu.
- CROW, T. J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal Psychiatry*, 137, 383-386.
- DSM-IV. (1995). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - Associação Psiquiátrica Americana* (Batista, D., Trans.). (4 ed.). Porto Alegre: Artes Médicas.

- FRITH, C. D. (1979). Consciousness, information processing and schizophrenia. *British Journal Psychiatric*, 134, 225-235.
- FROTA-PESSOA, O. (1993). Genética. In D. Caetano, O. Frota-Pessoa, & L. P. C. Bechelli (Eds.), *Esquizofrenia - Atualização em diagnóstico e tratamento* (pp. 105-133). Rio de Janeiro: Atheneu.
- GRAEFF, F. G. (1989). *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*. (Segunda Edição ed.). São Paulo: E.P.U.
- GRAEFF, F. G., GUIMARÃES, F. S., & ZUARDI, A. W. (1999). Medicamentos antipsicóticos. In F. G. Graeff & F. S. Guimarães (Eds.), *Fundamentos de psicofarmacologia* (pp. 69-91). São Paulo: Atheneu.
- GRAY, J. A., FELDON, J., RAWLINS, J. N. P., HEMSLEY, D. R., & SMITH, A. D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 1-84.
- HOLMES, D. S. (1997). *Psicologia dos transtornos mentais* (Costa, S., Trans.). (2^o Ed. ed.). Porto Alegre: Artes Médicas.
- HÜBNER, C. V. K., & LOUZÃ NETO, M. R. (1993). Aspectos somáticos. In D. Caetano, O. Frota-Pessoa, & L. P. C. Bechelli (Eds.), *Esquizofrenia - Atualização em diagnóstico e tratamento* (pp. 135-140). Rio de Janeiro: Atheneu.
- KNABLE, M. B., KLEINMAN, J. E., & WEINBERGER, D. R. (1995). Neurobiology of schizophrenia. In A. F. Schatzberg & C. B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of psychopharmacology* (pp. 479-499). London: American Psychiatric Press.
- LOUZÃ NETO, M. R. (1996). *Convivendo com a esquizofrenia: um guia para pacientes e familiares*. São Paulo: Lemos Editorial.
- MARDER, S. R., & VAN PUTTEN, T. (1995). Antipsychotic medications. In A. F. Schatzberg & C. B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of psychopharmacology* (pp. 247-261). London: American Psychiatric Press.
- NASELLO, A. G., & RITCHTZENHAIN, M. H. V. (1997). Revisão sobre a farmacologia dos neurolépticos. *Âmbito Hospitalar*, 3, 29-34.
- OWENS, M. J., & RISCH, S. C. (1995). Atypical antipsychotics. In A. F. Schatzberg & C. B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of psychopharmacology* (pp. 263-280). London: American Psychiatric Press.
- PACHECO-HERNÁNDEZ, A. (1994). Mecanismo de acción de los nuevos antipsicóticos. *Psiquiatria Biológica*, 2 (1), 58-63.
- REYNOLDS, G. P. (1992). Developments in the drug treatment of schizophrenia. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 116-121.
- SHIRAKAWA, I. (1993). Histórico e conceito. In D. Caetano, O. Frota-Pessoa, & L. P. C. Bechelli (Eds.), *Esquizofrenia - Atualização em diagnóstico e tratamento* (pp. 3-6). Rio de Janeiro: Atheneu.
- TALLMAN, J. F. (2000). Development of novel antipsychotic drugs. *Brain Research Reviews*, 31, 385-390.
- WINN, P. (1994). Schizophrenia research moves to the prefrontal cortex. *TINS*, 17 (7), 265-268.