**ESQUIZOFRENIA E ANTIPSICÓTICOS**

**Iasmin Barbosa e Paulo Victor Zschaber**

**Anatomia Comportamental do Cérebro**

O córtex cerebral cobre a parte mais externa do cérebro. O córtex, que contém os centros para elaboração do pensamento, da função motora voluntária e função sensorial, fala e padrões de memória, tem conexões extensas com partes mais profundas do cérebro. O tálamo, em particular, forma conexões importantes com o córtex cerebral. A excitação talâmica é necessária para quase todas as atividades corticais.

Córtex Pré-Frontal – é responsável pelo planejamento, pela resolução de problemas, pelo discernimento intelectual, pelo julgamento e pela expressão de emoção. É função das áreas pré-frontais manter contato entre os muitos estímulos de informação simultaneamente e a seguir recuperar essa informação conforme necessário para tarefas subsequentes.

Lobo Temporal – integra e interpreta informações somáticas, visuais e auditivas críticas para o reconhecimento do que é familiar e também a interpretação apropriada de contextos sociais e a resposta a eles. O lobo temporal também contém a parte do cérebro (área de Wernicke) responsável pela compreensão da linguagem. O controle dos impulsos, a administração da agressão e da expressão sexual, incluindo a estereotipia culturalmente determinada do que é ser do gênero masculino ou feminino em uma determinada sociedade, também são funções do lobo temporal.

Lobo Parietal – é muito importante para a integração e o processamento de informações sensoriais (visuais, táteis e auditivas).

Lobo Occipital – é responsável pela recepção de informações visuais advindas dos olhos. O córtex da associação visual do lobo occipital é importante para a associação de experiências visuais, incluindo a percepção de profundidade e localização do espaço.

**Transtornos da Percepção e do Pensamento**

Dois transtornos do processamento de informações, as alucinações e os pensamentos delirantes, são sintomas comuns de muitos transtornos psiquiátricos, principalmente da esquizofrenia.

As alucinações são descritas como “percepções sensoriais com um intenso sentido de realidade”. As alucinações devem ser diferenciadas das ilusões, que são percepções sensoriais interpretadas erroneamente e desencadeadas por estímulos externos verdadeiros. O processo fisiopatológico das alucinações pode ocorrer em diversos níveis. O transtorno pode ter origem no órgão final, ocorrer durante a transmissão sensorial ou ter por base recepção, percepção ou interpretação cortical anormal.

Os delírios caracterizam-se pela falsa crença e pela aceitação imutável e persistente da falsa crença. Em comparação com as alucinações, que são anormalidades da percepção, os delírios são anormalidades do pensamento. Os delírios são formados a partir da vivência do indivíduo, e são coloridos por essa vivência, o que inclui experiências pessoais, familiares e sociais; vivência educacional, e influências culturais (inclusive religiosas).

**A Esquizofrenia**

A esquizofrenia é um transtorno psicótico debitante crônico que envolve a desconexão entre pensamento e linguagem. Afeta os pensamentos, sentimentos e as percepções do indivíduo, e o comportamento geral, ao mesmo tempo que interfere com a filtragem de estímulos advindos do ambiente. O pico etário de início para o sexo masculino dá-se entre 10 e 25 anos e para o sexo feminino, entre 25 e 35 anos. Homens e mulheres parecem ser acometidos igualmente.

É uma patologia que se manifesta por meio de disfunção cerebral com alterações nas estruturas anatômicas, variações bioquímicas e transtornos funcionais.

Os sintomas positivos ou psicóticos refletem a presença de comportamentos anormais e incluem fala incompreensível; delírios; alucinações e comportamento aberrantemente desorganizado ou catatônico. Com frequência, indivíduos com esquizofrenia perdem a habilidade de pôr em ordem e interpretar estímulos que chegam, o que compromete a habilidade de responder apropriadamente ao meio ambiente.

Os sintomas negativos da esquizofrenia refletem a ausência de comportamentos normais sociais e interpessoais e incluem alogia (tendência a falar muito pouco), avolição (falta de motivação), apatia, embotamento afetivo (falta de expressão emocional), afeto inapropriado e anedonia (incapacidade de sentir prazer nas coisas ordinariamente prazerosas).

Outro componente da esquizofrenia relaciona-se ao que é denominado alternativamente dimensão desorganizada, sintomas cognitivos ou agrupamento de sintomas de desorganização. Envolve transtornos do pensamento e sobrepõe as categorias de sintomas positivos e negativos. Esse componente envolve a fala desorganizada e o comportamento descrito anteriormente e o humor e o afeto incongruentes que interferem com a relação com o meio ambiente.

Existem três tipos de esquizofrenia: paranoide, desorganizada e catatônica. A esquizofrenia paranoide manifesta-se com delírios de perseguição ou de grandeza. As alucinações auditivas são comuns; o prognóstico desta forma de esquizofrenia parece ser melhor, com menos evidências de distúrbios na anatomia do cérebro. A esquizofrenia desorganizada caracteriza-se por desintegração da personalidade e predominância de sintomas negativos. Socialmente, a pessoa mostra-se retraída e inapta. Com frequência, a fala é desorganizada e incoerente. O asseio pessoal é negligenciado. O indivíduo também pode apresentar déficit cognitivo e psicomotor. A esquizofrenia catatônica é extremamente rara atualmente e se caracteriza por intenso distúrbio psicomotor, extremo negativismo e movimentos voluntários peculiares, como caretas, posturas e ecolalia ou ecopraxia.

A patogenia exata da esquizofrenia é desconhecida, porém muitos estudos têm relacionado alterações anatômicas no cérebro à doença. As alterações anatômicas são causadas no neurodesenvolvimento pré-natal ou no início da vida pós-natal. Há aumento dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, redução do lobo frontal, do lobo temporal e do volume total do cérebro, como também diminuição do teor neuronal tanto no tálamo quanto no hipocampo. Outro achado anatômico é o aumento da densidade de sítios receptores de dopamina (D2), particularmente nos gânglios basais. Com a descoberta de que drogas antipsicóticas eficazes são antagonistas da dopamina e que agentes liberadores de dopamina, como a anfetamina, podem causar psicose, foi desenvolvida a “hipótese da dopamina”, essa hipótese propõe que os sintomas da esquizofrenia se devem a hiperatividade dopaminérgica. Contudo, essa hipótese não consegue explicar os tipos de esquizofrenia em que os sintomas negativos predominam. Além disso, é possível que a maior densidade de receptores de dopamina encontrada em alguns estudos esteja relacionada aos efeitos de drogas antipsicóticas. Outras alterações de neurotransmissores implicadas no desenvolvimento da esquizofrenia incluem diminuição da atividade da serotonina e diminuição da atividade do glutamato através da disfunção do seu receptor N-metil-D-aspartato. A norepinefrina e o GABA também foram arrolados na fisiopatologia da esquizofrenia.

**Fármacos Antipsicóticos**

Eles podem ser divididos em dois grupos – os fármacos que foram inicialmente desenvolvidos (ex: clorpromazina e haloperidol) muitas vezes denominados antipsicóticos de primeira geração, típicos ou convencionais, e agentes desenvolvidos mais recentemente (ex: clozapina e risperidona) que são denominados antipsicóticos atípicos.

1. Propriedades Farmacológicas:

- Aqueles que agem nos receptores de dopamina:

Há cinco subtipos de receptores de dopamina, que caem em duas classes funcionais: o tipo D1, compreendendo D1 e D5, e o tipo D2, compreendendo D2, D3 e D4. Os antipsicóticos devem seu efeito principalmente ao bloqueio dos receptores D2. Os compostos de primeira geração mostram certa preferência por D2 em relação a D1, enquanto alguns dos agentes mais modernos são altamente seletivos para receptores D2 (ex: sulpirida, amissulpirida e remoxiprida). Mais recentemente, os antagonistas de D2 que se dissociavam rapidamente dos receptores e agonistas parciais de D2 foram introduzidos no mercado como tentativa de reduzir os efeitos motores extrapiramidais adversos.

Acredita-se que o antagonismo dos receptores D2 na via mesolímbica aliviem os sintomas positivos da esquizofrenia. Infelizmente, os fármacos antipsicóticos de administração sistêmica não discriminam os receptores D2 em determinadas regiões do cérebro e dos receptores D2 em outras vias, e com isso estes também são bloqueados. Portanto, os fármacos antipsicóticos produzem efeitos motores adversos, aumentam a secreção de prolactina, reduzem o prazer e talvez, até, piorem os sintomas negativos da esquizofrenia.

- Aqueles que agem nos receptores da 5-hidroxitriptamina:

Os receptores 5-HT2A são receptores acoplados à Gi/Go e sua ativação leva à inibição neuronal (através da redução da excitabilidade neuronal no soma e da liberação de transmissor nas terminações nervosas). Dessa maneira, na via nigrostriatal, os receptores 5-HT2A controlam a liberação de dopamina. Os fármacos que possuem propriedade antagonista de 5-HT2A aumentam a liberação de dopamina no estriado através da redução do seu efeito inibitório. Isso vai diminuir os efeitos adversos extrapiramidais. Em contraste, na via mesolímbica, estipula-se que o efeito combinado do antagonismo de D2 e 5-HT2A neutralize o aumento da função da dopamina que origina os sintomas positivos da esquizofrenia. (ex: olanzapina e risperidona)

- Aqueles que agem em receptores muscarínicos de acetilcolina:

Alguns fármacos antipsicóticos fenotiazínicos induzem menos efeitos adversos extrapiramidais que outros, e isso está relacionado com sua afinidade como antagonistas muscarínicos. Além disso, alguns fármacos atípicos apresentam propriedades de antagonistas muscarínicos (olanzapina). No estriado, acredita-se que as terminações nervosas dopaminérgicas inervam os interneurônios colinérgicos que expressam receptores D2 inibitórios. Sugere-se que normalmente exista equilíbrio entre a ativação de receptores D2 e a ativação do receptor muscarínico. O bloqueio de receptores D2 no estriado através da utilização de um agente antipsicótico resultará no aumento da liberação de acetilcolina nos receptores muscarínicos, produzindo, portanto, efeitos adversos extrapiramidais que são neutralizados caso o antagonista de D2 apresente também atividade antagonista muscarínico.

1. Efeitos Comportamentais:

Os antipsicóticos reduzem a atividade motora espontânea e, em doses maiores, causam catalepsia. A inibição da hiperatividade induzida pela anfetamina é paralela às ações antipsicóticas destes fármacos, enquanto sua tendência para induzir catalepsia é paralela aos sintomas extrapiramidais.

Os fármacos que mimetizam ou liberam dopamina, reduzem a inibição pré-estímulo e os antipsicóticos revertem este efeito.

Todos os antipsicóticos de primeira geração inibem as alterações comportamentais induzidas pela anfetamina, refletindo sua ação nos receptores D2. Alguns fármacos atípicos têm menor atividade sobre os receptores D2 e são menos ativos em tais modelos e também no modelo de catalepsia.

No homem, os antipsicóticos produzem estado de apatia e de redução da iniciativa. O receptor exibe poucas emoções, é lento para responder a estímulos externos e tende a cochilar. O indivíduo, contudo, é facilmente acordado e pode responder precisamente a perguntas feitas sem perda acentuada da função intelectual. As tendências agressivas são fortemente inibidas. Os efeitos diferem daqueles dos ansiolíticos sedativos, que também causam sonolência e confusão, mas com euforia e não apatia.

Muitos fármacos antipsicóticos são antieméticos, refletindo antagonismo nos receptores de dopamina, muscarínicos, da histamina e, possivelmente, da 5-HT

1. Efeitos Adversos:

- Alterações Motoras Extrapiramidais: distonias agudas e discinesias tardias, ambos resultam do bloqueio de receptores D2 na via nigroestriatal. Os efeitos adversos extrapiramidais constituem uma das principais desvantagens dos antipsicóticos de primeira geração. O termo atípico foi originalmente aplicado a alguns dos compostos mais modernos que mostram tendência muito menor na produção de efeitos adversos extrapiramidais.

As distonias agudas são movimentos involuntários (agitação, espasmos musculares, protrusão da língua, olhar fixo para cima, torcicolo) muitas vezes acompanhados por sintomas de Mal de Parkinson.

A discinesia tardia desenvolve-se depois de meses ou anos, em pacientes tratados com antipsicóticos de primeira geração. Sua gravidade reside no fato de que é incapacitante e costuma ser irreversível, e fica pior quando a terapia antipsicótica é suspensa, sendo resistente a tratamento. A síndrome consiste em movimentos involuntários, muitas vezes da face e da língua, mas também do tronco e das extremidades, podendo ser intensamente incapacitantes.

- Efeitos Endócrinos: a dopamina atua fisiologicamente por meio de receptores D2 inibindo a secreção de prolactina. Bloquear os receptores D2 com antipsicóticos pode, portanto, aumentar a concentração plasmática de prolactina, resultando em edema das mamas, dor e lactação, o que pode ocorrer em homens, bem como em mulheres. Também foram relatadas outras alterações endócrinas menos pronunciadas, incluindo diminuição da secreção de hormônio do crescimento, mas acredita-se que estas, diferentemente da resposta da prolactina, sejam clinicamente relativamente sem importância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. FARMACOLOGIA, RANG & DALE – 7ª EDIÇÃO
2. FISIOPATOLOGIA, PORTH – 8ª EDIÇÃO