GUIA FARMACOTERAPÊUTICO DO HOSPITAL JULIANO MOREIRA (HJM)

- HOSPITAL PSIQUIÁTRICO MODERNO –

3ª edição
2024

GUIA

FARMACOTERAPÊUTICO

Revisão e ampliação da Padronização de Medicamentos para a Rede Ambulatorial e Hospitalar do Hospital Juliano Moreira, Salvador - Bahia

2024

"Para fazer o melhor uso do medicamento, requer-se não somente o fármaco e a informação, mas também, instrução e habilidade no uso da informação."

A. Herxheimer

Jerônimo Rodrigues Souza
Governador

Roberta Silva de Carvalho Santana
Secretário da Saúde

Karlos Figueiredo
Superintendente de Atenção Integral a Saúde

Luiz Henrique Gonzales d'Utra
Superintendente da Assistência Farmacêutica, Ciência e Tecnologia em Saúde

Claudia Daniela Santos Souza
Diretora de Assistência Farmacêutica

Diretoria
Maria Emilia dos Santos – Diretora Geral
Maria Carolina Silva e Fonseca – Diretora Médica

Comissão de Farmácia e Terapêutica
Martha Oliveira Sacramento – Farmacêutica
Thaise da Silva Paranhos – Farmacêutica
Darjore Amorim Carvalho dos Santos – Farmacêutica
Daniela Magna Santos Casais Barbosa – Enfermeira
Elane Barros de Oliveira – Enfermeira
Roberto Henrique Cavalcante Evangelista – Médico

Farmacêuticas
Marta Oliveira Sacramento
Solange de Oliveira Santana Filha
Norma Angélica Lima Rollemberg Amorim
Thaise da Silva Paranhos
Darjore Amorim Carvalho

Organização do Guia
André Luiz Andrade Araújo – Médico
Antônio Carlos Cruz Freire – Médico
Maíra Sandes Moromizato – Médica
Solange de Oliveira Santana Filha – Farmacêutica

Colaboradores do Guia
Roberto Henrique Cavalcante Evangelista – Médico
Caio Vitor Cardoso Vasconcelos – Médico
Edilberto Emanuel Vieira de Sá - Médico

Prefácio

Em sua amplitude os medicamentos tem como função principal recuperar a saúde, aliviar sintomas, auxiliar em diagnóstico e prevenir doenças.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso racional de medicamentos ocorre quando pacientes recebem medicamentos apropriados para as suas necessidades clínicas, em doses adequadas as suas necessidades individuais, por um período de tempo, e a um menor custo para si e para a comunidade. Isso implica numa prescrição, dispensação e consumo de medicamentos, pelos usuários, de forma disciplinada e consciente.

Só os que vivem a dinâmica hospitalar sabem o quanto é oneroso uma farmácia quando inadequadamente gerenciada. Haja vista o impacto financeiro quando do uso irracional dos medicamentos. Pensando nisso, em 2012 foi lançado pelo Serviço de Farmácia o 1º Guia Terapêutico, desde então, ele se tornou um eficaz instrumento da Assistência, tornando possível o uso racional dos medicamentos, através das informações nele contidas.

Em 2024, foi feita uma nova revisão, baseada na última edição do guia (2019), também revisada pela Comissão de Farmácia Terapêutica e membros da Diretoria vigente do hospital. Nesta nova publicação, foram consideradas as mudanças de perfil no contexto de um hospital psiquiátrico de agudos, política que já vem sendo implementada, discutida e aperfeiçoada desde meados da última impressão. Considerando isso, mantivemos a padronização utilizada na última tiragem e agregamos valor ao caráter técnico com novas informações acerca dos medicamentos para além da sua forma farmacêutica.

Neste sentido, a terceira edição do Guia Farmacoterapêutico do HJM contempla aspectos técnicos além de trazer praticidade para o usuário deste recurso, a fim de garantir uma linguagem inequívoca dentro do ambiente hospitalar e assegurar ao profissional, total respaldo dentro das limitações e da conformidade ética de cada classe.

Assim, mantivemos a padronização em classes terapêuticas para facilitar, a área técnica no seu manuseio e possíveis escolhas e também mantivemos uma relação em ordem alfabética com descrição similar ao do sistema “SIMPAS”, para facilitar a aquisição dos medicamentos pelo setor de compras, bem como o almoxarifado no seu recebimento.

Também nessa seara, o sistema de dispensação de medicamentos é através de "Dose Unitária" há cerca de 23 anos. Esse sistema de dispensação tem inúmeras vantagens, a saber; permite a monitoração das prescrições pelo farmacêutico, aumenta a segurança para o paciente, promove a farmacovigilância e a farmacoeconomia, disponibiliza maior tempo da enfermagem para os cuidados ao paciente, já que os medicamentos são entregues pela farmácia por horário de administração e por paciente de forma individual, racionaliza a dispensação, reduzindo significativamente os custos e as perdas.

Sentimo-nos gratos pela oportunidade de contribuir com toda equipe multidisciplinar e com o Hospital Juliano Moreira e esperamos que este instrumento seja utilizado com muita sabedoria e a serviço do nosso bem mais precioso: o paciente.

Solange de Oliveira Santana Filha
Farmacêutica

LISTA DE SIGLAS

ACM – À Critério Médico
ACO(s) – Anticoncepcional(is)
AD – Água destilada
AD(s) – Antidepressivo(s)
ADT(s) – Antidepressivo(s) tricíclicos
AINE(s) – Antinflamatório(s) não estereoidal(is)
AIT(s) – Ataque(s) Isquêmico(s) Transitório(s)
ALT – Alanina aminotransferase
AP(s) – Antipsicótico(s)
APM – Agitação Psicomotora
APZ – Aripiprazol
ARDSN – Antagonista de Receptores de Dopamina, Serotonina e Norepinefrina
AST – Aspartato aminotransferase
AV – Atrioventricular
AVC(s) – Acidente(s) Vascular(es) Cerebral(is)
AVP – Ácido Valpróico
BCC – Bloqueadores dos canais de cálcio
BPRS – Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica
BZD(s) – Benzodiazepínico(s)
CAF – Central de Abastecimento Farmacêutico
CANMAT – Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBZ – Carbamazepina
CCIH – Centro de Controle de Infecção Hospitalar
CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica
CID-10 – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
ClCr – Clearence de Creatinina
CLZ – Clozapina
CNA – Contagem de Neutrófilos Absolutos
CNPURM - Comitê Nacional para Promoção do Uso Racional de Medicamentos
CPZ – Clorpromazina

DA – Dopamina
DAG – Diacilglicerol
DAT – Transportador da Dopamina
DDD – Dose diária definida
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRESS – Drug rash with eosinophilia andsystemic symptoms
DSM-V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECG – Eletrocardiograma
ECT – Eletroconvulsoterapia
EEG – Eletroencefalograma
EMA – European Medicines Agency
ERT – Esquizofrenia Resistente ao Tratamento
EV – Endovenoso
FA – Fosfatase Alcalina
FC – Interações Farmacocinéticas
FD – Interações Farmacodinâmicas
FDA – Food and Drug Administration
FLX – Fluoxetina
FZN – Flufenazina
GABA – Ácido gama-aminobutírico
GGT – Gama Glutamil Transferase
GM – Gabinete do Ministro
HAL – Haloperidol
HAS – Hipertensão Arterial
HCTZ – Hidroclorotiazida
HJM – Hospital Juliano Moreira
HPB – Hiperplasia Prostática Benigna
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IM – Intramuscular
IMAO(s) – Inibidor(es) da Enzima Monoaminoxidase
IMC – Índice de Massa Corporal
IRND – Inibidor Não Seletivo de Recaptura da Dopamina e Noradrenalina
ISRS(s) – Inibidor(es) Seletivo(s) da Recaptação da Serotonina
IV – Intravenoso
LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LME – Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado e Assistência Farmacêutica
LSN – Limite Superior da Normalidade
MA – Médico assistente
MAO – Enzima Monoaminoxidase
ME – Medicamentos Excepcionais
MEV – Mudança de Estilo de Vida
MS – Ministério da Saúde
NA – Noradrenalina
NaSSA – Antidepressivos Noradrenérgico e Serotoninérgico Específicos
NEB - Neutropenia Étnica benigna
NMDA – N-metil D-Aspartato
OLZ – Olanzapina
OMS – Organização Mundial da Saúde
PA – Pressão Arterial
PANS - Positive and Negative Syndrome Scale
PCR – Parada Cardiorespiratória
PEP – Primeiro Episódio Psicótico
PET – *Polyethylene terephthalate*
PIC – Pressão Intracraniana
QTP – Quetiapina
REM – Rapid Eyes Movement
RL – Ringer lactato
RPD – Risperidona
RT – Reserva Terapêutica
SC – Subcutâneo
SEP(s) – Sintoma(s) extrapiramidal(is)
SESAB – Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SETA – Serviço de Triagem e Acolhimento
SF – Soro fisiológico
SG – Soro glicosado
SGF – Soro glicofisiologico
SIADH – Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético
SILENT – Síndrome do Efeito Neurotóxico Irreversível por Lítio
SIMPAS – Sistema Integrado de Material, Patrimônio e Serviço
SNC – Sistema Nervoso Central

SNM – Síndrome Neuroléptica Maligna
SOFAS - Social and Occupational Functioning Assessment Scale
SOP – Síndrome dos Ovários Policísticos
SPA(s) – Substância(s) Psicoativa(s)
SUS – Sistema Único de Saúde
TAB – Transtorno Afetivo Bipolar
TAG – Transtorno de Ansiedade Generalizada
TBH – Transtorno Bipolar do Humor
TCE – Trauma Cranioencefálico
TDAH – Transtorno por Déficit de Atenção e Hiperatividade
TDM – Transtorno Depressivo Maior
TDZ – Tioridazina
TEA – Transtorno do Espectro Autista
TEP – Tromboembolismo Pulmonar
TEPT – Transtorno de Estresse Pós-traumático
TGI – Trato Gastrointestinal
TOC – Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TP – Tempo de Protrombina
TPB – Transtorno de Personalidade Borderline
TSH – Hormônio Tireoestimulante
TVP – Trombose Venosa Profunda
URM – Uso Racional de Medicamentos
VN – Variação Normal
VO – Via oral
ZPZ – Ziprasidona
β-BLQ – β-Bloqueadores

SUMÁRIO

1. Considerações gerais 15
1.1 Objetivos da seleção de medicamentos.....15
1.2 Importância da seleção de medicamentos.....15
1.3 Vantagens na padronização de medicamentos 16
2. Revisão e ampliação da padronização.....16
3. Alguns dispositivos legais 17
4. Critérios a serem considerados para a adequada seleção de medicamentos 18
5. Esclarecimentos importantes 18
5.1 Medicamentos Essenciais 18
5.2 Medicamentos não padronizados (MNP) 18
5.3 Medicamentos Excepcionais (ME).....19
Medicamentos de alto custo e uso em doenças raras, cuja dispensação é específica (portaria MS 3.916 – 30/10/98). ..19
5.4 Reserva Terapêutica (RT) 19
6. Lista de medicamentos de uso hospitalar 19
a) Clínicos.....19
b) Psicotrópicos 25
7. Orientações importantes.....28
7.1 Quanto ao uso de antibióticos de RT 28
7.2 Quanto ao uso de injetáveis padronizados 29
7.3 Interações medicamentosas 30
a) Principais interações da fluoxetina (FLX):.....30
b) Principais interações da clozapina:.....30
c) Principais interações da olanzapina:.....31
d) Principais interações da quetiapina: 31
e) Principais interações da risperidona: 31
f) Principais interações dos antipsicóticos típicos:.....31
g) Principais interações do carbonato de lítio:.....32
h) Principais interações do valproato de sódio:.....32
i) Principais interações da carbamazepina:.....32
j) Principais interações dos benzodiazepínicos:.....33
k) Principais interações dos antipsicóticos com medicamentos de uso geral:.....33
l) Principais interações da carbamazepina e medicamentos de uso geral:.....34

m) Principais interações do carbonato de lítio e medicamentos de uso geral:.....35
8. Janela terapêutica.....36
8.1 Antipsicóticos:.....36
8.1.1 Clorpromazina 36
8.1.2 Levomepromazina 37
8.1.3 Flufenazina 39
8.1.4 Periciazina 40
8.1.5 Tioridazina 41
8.1.6 Trifluoperazina 43
8.1.7 Haloperidol 44
8.1.8 Risperidona 47
8.1.9 Olanzapina 49
8.1.10 Quetiapina 52
8.1.11 Clozapina 54
8.2 Antidepressivos: 57
8.2.1 Fluoxetina 57
8.2.2 Amitriptilina 59
8.2.3 Clomipramina..... 62
8.2.4 Nortriptilina 65
8.2.5 Bupropiona 67
8.2.6 Mirtazapina 70
8.3 Estabilizadores de humor e anticonvulsivantes:.....73
8.3.1 Ácido Valpróico 73
8.3.2 Carbonato de Lítio 76
8.3.3 Carbamazepina 79
8.3.4 Fenobarbital 82
8.3.5 Fenitoína 83
8.4 Hipnóticos e sedativos:.....84
8.4.1 Clonazepam 84
8.4.2 Diazepam 86
8.4.3 Midazolam 88
8.5 Antiparkinsonianos, fármacos NMDA e outros:.....90
8.5.1 Prometazina 90
8.5.2 Biperideno 91
8.5.3 Bromocriptina 93
8.5.4 Amantadina 94
8.5.5 Metilfenidato 95
9. Equivalência comparada de doses.....102

10. Fluxogramas 102
11. Conclusão 104
REFERÊNCIAS 105
APÊNDICES.....107
APENDICE 1 107
APENDICE 2 119
ANEXO I – Ficha de justificativa para antimicrobianos de uso restrito 137
ANEXO II – Justificativa técnica para inclusão de medicamento atípico.....138
ANEXO III – Laudo, avaliação e autorização de medicamento (LME).....139
ANEXO IV – Termo de esclarecimento e responsabilidade ..140
ANEXO V – Formulário de medidas antropométricas 141

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A seleção de medicamentos é definida como um processo contínuo, interativo, multidisciplinar e participativo, que determina e assegura os níveis de acesso aos medicamentos necessários ao sistema de saúde. O processo baseia-se em critérios científicos e econômicos e fornece elementos necessários ao uso racional de medicamentos.

1.1 Objetivos da seleção de medicamentos

Os principais objetivos são:

1. Implantar políticas de utilização de medicamentos com base na avaliação, seleção e no emprego terapêutico adequado dentro do hospital;
2. Promover a atualização e a reciclagem sobre terapêuticas;
3. Otimizar as gestões administrativa e financeira ao promover rotinas operacionais de controle, de armazenamento e da gestão dos estoques de medicamentos essenciais necessários para o tratamento dos pacientes.

1.2 Importância da seleção de medicamentos

Com a existência de um número elevado de produtos similares e do surgimento de produtos que não apresentam vantagens em relação aos já existentes no mercado, como também a liberdade no controle do preço e da propaganda, considerando a automedicação e o consumo de medicamentos sem eficácia, a seleção proporciona ao sistema de saúde benefícios econômicos, administrativos e terapêuticos.

1.3 Vantagens na padronização de medicamentos

As principais vantagens são:

1. Benefício terapêutico;
2. Ter referência terapêutica ao uniformizar prescrição;
3. Aumentar a qualidade da farmacoterapia;
4. Facilitar a farmacovigilância;
5. Melhorar a qualidade da utilização, administração, informação e controle de medicamentos;
6. Reduzir o custo da terapêutica sem prejuízos para segurança e efetividade do medicamento;
7. Otimizar o ciclo logístico (planejamento, aquisição, armazenamento, distribuição e/ou dispensação);
8. Racionalizar o número de medicamentos e, como consequência, reduzir os custos com a aquisição;
9. Seguir protocolos e diretrizes clinicas internas e externas.

2. REVISÃO E AMPLIAÇÃO DA PADRONIZAÇÃO

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) recebeu as solicitações de inclusão e exclusão de medicamentos da Diretoria Médica e de médicos do corpo clínico do hospital.

O processo de revisão e ampliação da padronização de medicamentos necessitou de planejamento, organização, monitoramento e avaliação, bem como da reativação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) que definiu normas, procedimentos e responsabilidades dos membros da referida comissão através de Regimento Interno aprovado pela Diretoria Geral do Hospital Juliano Moreira.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica deu início aos trabalhos de ampliação, planejamento, organização, monitoramento e avaliação dos medicamentos essenciais de uso adequado a clientela atendida no Hospital Juliano Moreira, tendo como fruto disto a publicação da terceira edição do Guia Farmacoterapêutico de 2024.

3. ALGUNS DISPOSITIVOS LEGAIS

1. Lei Federal nº 8.666 – de 21 de junho de 1993, que regulamenta as licitações públicas e as principais alterações promovidas pela Lei nº 9.648/98.
2. Portaria do MS nº 3.765 – de 20 de outubro de 1998 que em seu artigo 1º inclui o critério de qualidade nas licitações públicas de medicamentos (modifica a de nº 2.814/98).
3. Portaria do MS nº 344 – de 12 de maio de 1998, que, considerando a convenção única sobre entorpecentes de 1961 e a convenção sobre psicotrópicos de 1971, bem como a convenção contra o tráfico ilícito de entorpecentes e substâncias psicotrópicas de 1988, o decreto de lei nº 157/67, a lei nº 6.368/76 e o decreto 7.8992/76 que aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos ao controle especial, definindo e regulamentando a produção, o comércio, o transporte, a guarda, a prescrição e o uso, revogando as antigas portarias nº 27/86 e nº 28/86.
4. Portaria do MS nº 3.916 – de 30 de outubro de 1998, que aprova a Política Nacional de Medicamentos.
5. O Comitê Nacional para Promoção do Uso Racional de Medicamentos (CNPURM), instituído via Portaria MS/GM nº 1.555, em 27 de junho de 2007, que dispõe sobre a identificação e elaboração de estratégias e mecanismos de articulação, monitoramento e avaliação direcionados à promoção do Uso Racional de Medicamentos (URM), de acordo com os princípios e as diretrizes do SUS, em consonância com as políticas nacionais de medicamentos e de assistência farmacêutica, visando ampliar e qualificar o acesso a medicamentos que atendam aos critérios de qualidade, segurança e eficácia.

4. CRITÉRIOS A SEREM CONSIDERADOS PARA A ADEQUADA SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS

1. Considerar a necessidade epidemiológica da população;
2. Incluir medicamentos de comprovada eficácia, baseando-se em ECR e com benefício garantido ao paciente;
3. Eleger, dentre os medicamentos de mesma indicação e eficácia, aquele de menor toxicidade relativa, menor custo de tratamento e maior comodidade posológica;
4. Escolher, sempre que possível, dentre medicamentos de mesma ação farmacológica, um representante de cada categoria química ou com característica farmacocinética diferente ou que possua característica farmacológica que represente vantagem no uso terapêutico;
5. Evitar incluir associações fixas, salvo se os ensaios clínicos justifiquem o uso pareado, e, a terapêutica da associação for maior que a soma dos efeitos dos produtos individuais;
6. Realizar a seleção de antimicrobianos com a CFT e CCIH, considerando a ecologia hospitalar dos microrganismos prevalentes e padrões de sensibilidade, selecionando os antimicrobianos que supram as necessidades terapêuticas.

5. ESCLARECIMENTOS IMPORTANTES

Visando a aplicação desta padronização, entende-se:

5.1 Medicamentos Essenciais

Medicamentos básicos e indispensáveis que atendem a maioria dos problemas de saúde da população (portaria MS 3916 – 30/10/98).

5.2 Medicamentos não padronizados (MNP)

Medicamentos fundamentais na assistência à saúde de qualidade em instituições de alta complexidade, além de servirem de parâmetro na avaliação do impacto econômico da aquisição destes que devem ser aprovados mediante a

autorização da Diretoria Clínica, na medida em que o MA faz um relatório formal demonstrando o benefício da substância ao paciente. Os MNP terão asteriscos (*) ao lado para que o consultor deste guia saiba da situação.

5.3 Medicamentos Excepcionais (ME)

Medicamentos de alto custo e uso em doenças raras, cuja dispensação é específica (portaria MS 3.916 – 30/10/98).

5.4 Reserva Terapêutica (RT)

São medicamentos utilizados em casos excepcionais e previstos pela CFT e pela Diretoria Clínica, que deverão ser mantidos: na unidade dos tratamentos (1), na Central de Abastecimento Farmacêutico (CAF) (2) e na farmácia (3).

6. LISTA DE MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALAR

a) Clínicos

Medicamento	Apresentação	Observações
Ácidos graxos essenciais	Rico em ácidos linoléico e oléico, contendo ainda ácido cáprico, caprílico, láurico, palmítico, mirístico, esteárico, palmitato de retinol (vitamina A), acetato detocoferol (vitamina E) e lecitina de soja. Embalado em frascos PET tipo almotolia 100ml, com tampa inviolável e autoperfurante	
Aciclovir	Comprimido de 200mg	
Aciclovir	Pomada de 50mg/g (5%), creme dermatológico, tubo ou bisnaga com 10g	
Ácido Acetilsalicílico	Comprimido de 100mg	**Carro de emergência** 1. Internação 2. Sala de observação 3. SETA
Ácido fólico	Comprimido de 5mg	
Ácido tranexâmico	Solução injetável de 50mg/ml com ampola de 5ml	**Carro de emergência** 1. Sala de observação 2. SETA

Água destilada para injeção	Apirogênica, com solução injetável de ampola com 10ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. Sala de Observação 3. SETA
Albendazol	Comprimido de 400mg	
Amantadina	Comprimido de 100mg	
Ambroxol	Solução oral (xarope) 3mg/ml frasco de 100ml	
Aminofilina*	Solução injetável com 24mg/ml e ampola de 10ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA
Amiodarona	Solução injetável 50mg/ml e ampola de 3ml	
Amoxicilina	Cápsula/comprimido de 500mg	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Amoxicilina + clavulonato de K_+	Comprimido ou cápsula de (500+125) Ffmg	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Anlodipino	Comprimido de 5mg	
Atropina, sulfato	Solução injetável de 0,5mg/ml e ampola de 1ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA 3. Sala de Observação
Atropina, sulfato	Solução oftálmica 10mg/ml (1%), frasco com 5ml	
Azitromicina	Comprimido de 500mg	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Benzetacil	Penicilina benzatina: frasco-ampola,1.200.000ui IM	
Benzilbenzoato	Benzoato de benzila: 250mg/ml e frasco de 100ml	
Bicarbonato de Na^+	Solução Injetável 8,4%, 1mEq/ml ampola com 10ml	**Carro de emergência** 1. SETA 2. Sala de Observação
Bisacodil	Comprimido de 5mg	
Bromoprida	Comprimido de 10mg	
Bromoprida	Solução injetável 5mg/ml, ampola com 2ml IM/EV	
Captopril, maleato	Comprimido de 25mg	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Cefalexina	Cápsula ou Comprimido de 500mg	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)

Ceftriaxone	Pó para solução injetável IV e frasco-ampola com 1g (RT)	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Cetilpiridinio	Solução antisséptica bucal, sem álcool com frascos de 250-300ml e com 0,5mg/ml (0,05%)	
Cetoconazol	Comprimido de 200mg	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Cetoconazol	Creme com tubo de 30g com 20mg/g	
Cetoconazol	Shampoo com frasco de 100ml à 2%	
Ciprofloxacino, cloridrato	Solução injetável de 2mg/ml, 200 ml, ampola ou bolsa em sistema fechado	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Ciprofloxacino, cloridrato	Comprimido de 500mg	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Clindamicina, fosfato	Solução injetável de 600mg com 150mg/ml ou ampola com 4ml	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Clonidina, cloridrato	Comprimido de 0,100mg	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Clopidogrel	Comprimido de 75mg	
Cloreto de K^+	Solução injetável à 10% e frasco com 10ml	
Cloreto de K^+	Solução injetável à 19,1% com ampola de 10ml	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Cloreto de Na^+	Ampola de 10ml com 3,4mEq/ml de Na^+ à 20%	
Cloreto de Na^+	Frasco-bolsa de 0,9% com 500ml em sistema fechado de transferência	
Cloreto de Na^+	Solução injetável à 0,9% em sistema fechado com frasco-bolsa de 100ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA 3. Sala de Observação
Tylex/PACO	Codeína + paracetamol comprimido de (30+500)mg	
Colagenase + cloranfenicol	Pomada tópica de 0,6ui + (0,01g)g e tubo de 15g	
Deltametrina	Loção de 20mg com frasco de 100ml	

Deslanosídeo	Solução injetável de 0,4mg e ampola de 2ml	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Dexametasona	Colírio 0,1% com frasco de 5ml	
Dexametasona	Creme 0,1% com tubo de 10g	
Dexametasona, fosfato dissódico	Solução injetável de 4mg/ml com frasco-ampola de 2,5ml	**Carro de emergência** 1. Sala de observação 2. SETA
Diclofenaco	Comprimido de 50mg	
Diclofenaco	Solução injetável de 75mg/3ml à ampola	
Dipirona sódica	Solução injetável de 500mg/ml com ampola de 2ml	
Dipirona sódica	Comprimido de 500mg	
Dobutamina, cloridrato	Ampola de 20ml com 12,5mg/ml e injetável	**Carro de emergência** 1. Internação 2. Sala de observação 3. SETA
Dopamina, cloridrato	Ampola de 10ml com 5mg/ml e injetável	
Enalapril	Comprimidos de 5mg e de 20mg	
Enoxaparina	Solução injetável de 40mg SC seringa com 0,4ml	
Enoxaparina	Solução injetável de 60mg SC seringa com 0,6ml	
Epinefrina, hemitartarato (Adrenalina)	Solução injetável de 1mg/ml com ampola de 1ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA 3. Sala de observação
Hematom	Escina amorfa + Escina Polissulfonada Sódica + Salicilato de Dietilamina (0,01g+0,01g+0,05g)g gel, tubo com 30g	
Escopolamina	Buscopan Simples: solução injetável de 20mg/ml com ampola de 1ml	
Escopolamina	Buscopan Simples: Comprimido de 10mg	
Etilefrina, cloridrato de (Efortil)	Solução injetável de 10mg/ml com ampola de 1ml	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Fitometadiona	Vitamina K1: solução IM, 10mg/ml e ampola à 1ml	
Fluconazol	Cápsula de 150mg	
Furosemida	Comprimido de 40mg	
Furosemida	Solução injetável com 10mg/ml e ampola de 2ml	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Glibenclamida	Comprimido de 5mg	

Glicerina	Clister solução de 120mg/ml, 500ml via sonda retal	
Glicose	Solução injetável à 25% com ampola de 10ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA 3. Sala de Observação
Glicose	Frasco-bolsa à 5% com 500ml em sistema fechado de transferência	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA 3. Sala de Observação
Glicose	Solução injetável à 50% com ampola de 10ml	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Gluconato de Ca^{+2}	Solução injetável de 100mg/ml com ampola de 10ml	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Hidroclorotiazida	Comprimido de 25mg	
Hidrocortisona, succinato sódico	Solução injetável de 100mg frasco-ampola (pó para solução)	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA 3. Sala de Observação
Hidrocortisona, succinato sódico	Solução injetável de 500mg em frasco-ampola (pó à solução)	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Hidróxido Al/Mg + Simeticona	Suspensão oral com 37mg/ml + 40mg/ml + 5mg/ml e frasco de 240ml	
Insulina NPH	Solução injetável 100ui/ml com frasco de 10ml	
Insulina Regular	Solução injetável 100ui/ml com frasco de 10ml	
Ipratrópio	Solução inalante com 0,25mg/ml e frasco de 20ml	
Isossorbida, dinitrato	Comprimido sublingual de 5mg	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação
Ivermectina	Comprimido de 6mg	
Lactulose	Solução oral de 667mg/ml e frasco com 120ml	
Levotiroxina	Comprimido de 25mcg e de 50mcg	
Lidocaína	Geleia à 2% e 20mg/g à bisnaga com 30g	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA 3. Sala de Observação
Lidocaína	Solução injetável 2% 20mg/ml S/V ampola de 5ml	
Lidocaína	Solução injetável 2%, tubete 1,8ml (odontologia)	
Lidocaína	Pomada 5% com 25g e 50mg/g (Odontologia)	

Loratadina	Comprimido de 10mg	
Losartana	Comprimido ou cápsula de 50mg	
Metformina	Comprimido de 850mg	
Metoprolol, tartarato	Solução injetável de 1mg/ml com ampola de 5ml	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Metronidazol	Comprimido de 250mg	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Metronidazol	Geleia ou creme vaginal de 100mg/g e tubo com 50g	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Metronidazol	Frasco-ampola com 5mg/ml em sistema fechado com 100ml	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Miconazol, nitrato	Creme vaginal à 2% e 20mg/g com bisnaga de 80g + aplicador ginecológico	
Neomicina, sulfato de + bacitracina	Pomada 5mg/g + 250UI/g com tubo de 15g	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Nicotina	Adesivo transdérmico de 14mg/24h, de 21mg/24h e de 7mg/24h	Programa Nacional de Controle do Tabagismo
Nimesulida	Comprimido de 100mg	
Nistatina	Suspensão oral à 100.000ui/ml e frasco de 50ml	
Nistatina	Creme vaginal 25.000ui/g, tubo de 60g + aplicador	
Nistatina + Óxido de Zinco	Pomada de 100.000ui/g + 200mg/g com bisnaga de 60g	
Norepnefrina, hemitartarato	Solução injetável de 2mg/ml com ampola de 4ml (igual à 1mg de noradrenalina)	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Óleo Mineral	Mineral, puro, líquido oral com frasco de 100ml	
Omeprazol	Solução injetável de 40mg e frasco-ampola à 10ml	
Omeprazol	Cápsula de 20mg	
Ondansetrona	Comprimido de 8mg	
Oseltamivir*	Tamiflu: Cápsula de 75mg, fornecido pela SESAB	
Paracetamol	Comprimido de 500mg	

Polivitamínico complexo B	Dragea/comprimido de tiamina 4-5mg (vitamina B1) + riboflavina 2mg (vitamina B2) + piridoxina 1-2mg (vitamina B6) + nicotinamida 10-20mg (vitaminas B3) + pantotenato de Ca^{+2} 2-4mg (vitamina B5)	
Prednisona	Comprimido de 20mg	
Propranolol	Comprimido de 40mg	
Sais de reidratação oral	Pó para solução oral com envelope contendo 27,9g/l (padrão OMS)	
Salbutamol	Solução para nebulização com 5mg/ml	
Salbutamol	Aerossol com 100mcg e 200 doses	
Salbutamol	Xarope com 0,4mg/ml e frasco de 120ml	
Simeticona	Comprimido de 40mg	
Sinvastatina	Comprimido de 20mg	
Solução ringer lactato	Frasco-bolsa injetável de 500ml de NaCl, K^{+}, Ca^{+2} e lactato de Na^{+} em sistema fechado	**Carro de emergência** 1. Internação 2. SETA 3. Sala de Observação
Sulfametoxazol + trimetropina	Comprimido de (400+80)mg	Preencher Ficha de Justificativa para Antimicrobianos (Anexo I)
Sulfato de Mg^{+2}	Solução injetável à 50% com ampola de 10ml	**Carro de emergência** 1. Sala de Observação 2. SETA
Sulfato de Fe^{+2}	Comprimido revestido de 40mg de Fe^{+2}	
Tiamina	Comprimido de 300mg com quantidade reservada	
Tiamina*	Solução injetável de 100mg/ml e ampola de 1ml	
Tobramicina	Solução oftalmológica com frasco de 5ml	
Tramadol	Solução injetável de 50mg/ml e ampola de 2ml	
Vitamina C	Comprimido de 500mg	

b) Psicotrópicos

Medicamento	Apresentação	Observações
Ácido valpróico	Comprimido de 500mg	
Ácido valpróico	Solução oral de 50mg/ml e frasco com 100ml	
Amitriptilina	Comprimido de 25mg	
Biperideno	Comprimido de 2mg	
Biperideno, lactato	Solução injetável de 5mg/ml com ampola de 1ml	

Carbamazepina	Comprimido de 200mg	
Carbonato de lítio	Comprimido de 300mg	
Clomipramina	Comprimido de 25mg	
Clonazepam	Comprimido de 2mg	
Clorpromazina	Comprimidos de 25mg e 100mg	
Clorpromazina	Solução oral com 40mg/ml e frasco com 20ml	
Clorpromazina	Solução injetável de 5mg/ml à ampola	
Clozapina	Comprimidos de 25mg e 100mg	**Internação** 1. Preencher Anexo II 2. Relatório 3. Seriar Hemograma **Alta Hospitalar** 1. Preencher Anexos III IV 2. TAB – Anexos III IV e V 3. Relatório Médico 4. Seriar Hemograma 5. Receita
Diazepam	Comprimido de 10mg	
Diazepam	Solução injetável de 5mg/ml à ampola com 2ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. Sala de Observação 3. SETA
Fenitoína	Comprimido de 100mg	
Fenitoína	Solução injetável de 50mg/ml e ampola com 5ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. Sala de Observação 3. SETA
Fenobarbital	Solução injetável de 100mg/ml sendo IM/IV com ampola de 2ml (200mg)	**Carro de emergência** 1. Internação 2. Sala de Observação 3. SETA
Fenobarbital	Solução oral gotas de 40mg/ml e frasco de 20ml	
Fenobarbital	Comprimido de 100mg	
Flufenan *depot*	Solução injetável com 25mg/ml e ampola de 1ml	
Flumazenil	Solução injetável de 0,1mg/ml e ampola de 5ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. Sala de Observação 3. SETA
Fluoxetina	Comprimido de 20mg	
Haloperidol	Comprimidos de 1mg e 5mg	

Haloperidol	Solução oral de 2mg/ml e frasco com 20ml	
Haloperidol	Solução injetável de 5mg/ml e ampola com 1ml	
Haldol decanoato	Solução injetável de 50mg/ml e ampola com 1ml	
Levomepromazina	Solução à 4% de 40mg/ml e frasco com 20ml	
Levomepromazina	Comprimidos de 25mg e de 100mg	
Metilfenidato	Comprimido de 10mg	
Midazolam	Solução injetável de 5mg/ml e ampola com 3ml	**Carro de emergência** 1. Internação 2. Sala de Observação 3. SETA
Olanzapina	Comprimidos de 5mg e 10mg	**Internação** 1. Preencher Anexo II 2. Relatório 3. Seriar Hemograma **Alta Hospitalar** 1. Preencher Anexos III IV 2. TAB – Anexos III IV e V 3. Relatório Médico 4. Seriar Hemograma 5. Receita
Prometazina	Comprimido de 25mg	
Prometazina	Solução injetável de 25mg/ml e ampola de 2ml	
Quetiapina	Comprimidos de 25mg, 100mg e 200mg	**Internação** 1. Preencher Anexo II 2. Relatório 3. Seriar Hemograma **Alta Hospitalar** 1. Preencher Anexos III IV 2. TAB – Anexos III IV e V 3. Relatório Médico 4. Seriar Hemograma 5. Receita
Risperidona	Comprimidos de 1mg e de 3mg	
Risperidona	Solução oral de 1mg/ml e frasco de 30ml + seringa dosadora	

7. ORIENTAÇÕES IMPORTANTES

A dispensação de itens do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), devem:

1. Em pacientes internados em uso de atípicos, o Médico Assistente (MA) deve preencher a justificativa técnica para inclusão de medicamento atípico (ANEXO II).
2. Na alta do paciente o MA deve preencher: receita, laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamento do componente especializado e assistência farmacêutica (LME) (ANEXO III), o termo de esclarecimento e responsabilidade (ANEXO IV) e o relatório médico.
3. Na prescrição à pacientes com TAB, além de preencher todos os formulários do item 2, o MA preencherá também o formulário de medidas antropométricas (ANEXO V) e realizará o relatório médico com o registro adequado do CID-10, com base nos critérios para TAB do DSM-5
4. Para prescrição da clozapina é necessário preencher um relatório médico informando normalidade ao hemograma.

7.1 Quanto ao uso de antibióticos de RT

Medicamento	Via	Recomendação	Padrão
Ceftriaxone	IV	Diluir em 100ml de SG5%. Pode ficar até 6h em temperatura ambiente e 24h se refrigerado	1 seringa 20cc. + 1 AD 20ml + 1 agulha 40x12
Ciprofloxacino	IV	Por ser fotossensível, os frascos só devem ser retirados das embalagens no momento do uso	1 equipo *intrafix air*
Clindamicina	IM EV	Diluir em SF0,9% ou SG5% à 100ml e pode manter diluída por até 24h a temperatura ambiente. **Esquemas**: • 300mg em 20min • 600mg em 30min • 1,2g em 60min	1 seringa 5cc. + 1 agulha 40x12 + SG5% 100ml + equipo *intrafix air*

7.2 Quanto ao uso de injetáveis padronizados

Medicamento	Via	Recomendações e incompatibilidade
Aminofilina* (ampola)	EV	Dilui 4 ampolas à 210ml em SG5%. **Incompatível**: não usar simultâneo ou na mesma via de: insulina amicacina, ciprofloxacino, clindamicina, epinefrina, fenitoína, hidrocortizona, fenergan e vitamina C.
Clorpromazina (ampola)	IM	Antes de diluir, deixar em temperatura ambiente. Ao diluir em SF0,9% ou SG5%, proteger da luz. Se IM, injetar profundo, lento e massagear o local. **Incompatível**: não faz uso simultâneo com: ácido fólico, aminofilina, furosemida, bicarbonato de Na^{+}, sulfato de Mg^{+2}, cefalotina, haldol, epinefrina, fenobarbital, atropina, heparina e hidrocortizona.
Diazepam (ampola)	EV	Antes da diluição deixar em temperatura ambiente e proteger da luz. Evitar o uso IM, e no EV, fazê-lo lento em veias calibrosas (risco de tromboflebite). Se feito rápido, pode fazer depressão respiratória. **Incompatível**: não faz uso simultâneo com: SRL, haldol, fenobarbital, heparina, polivitamínicos, furosemida, hidrocortizona; e, com outra droga na mesma seringa, ou em soluções de SF0,9% e SG5%, pois podem inativar o diazepam após 01h
Dipirona	IM EV	Dilui em SF0,9% ou SG5%, ACM e não dilui à RL. **Incompatível**: não faz uso simultâneo ou na mesma via com: ciprofloxacino, diazepam, epinefrina, fluconazol e vitamina C.
Furosemida	EV	Se EV, dilui só à SF0,9%. **Incompatível**: não usa simultâneo ou na mesma via com: ciprofloxacino, diazepam, epinefrina, fluconazol e vitamina C.
Hidrocortisona	IM EV	Fotossensível, pode fazer rápido ou lento, diluída em SF0,9% ou SG5%, ACM e faz EV à 10ml de AD e IM à 2ml de AD. Após diluída, fica 24h em temperatura ambiente ou até 3 dias refrigerada. **Incompatível**: não faz simultâneo ou na mesma via de: cefalotina, ciprofloxacino, prometazina, fenobarbital, fenitoína, heparina e vitaminas B e C.
Prometazina	IM	Fotossensível e dilui em SF0,9% ou SG5%, ACM. Não dilui em SG10%, RL e SGF. **Incompatível**: não usar simultâneo ou na mesma via de: NaCl, aminofilina, fenitoína, fenobarbital, furosemida, gluconato de cálcio, heparina e hidrocortizona.

7.3 Interações medicamentosas

A seguir, as principais interações em psiquiatria e no HJM:

a) Principais interações da fluoxetina (FLX):

Fluoxetina			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
Bupropiona*	↑Bupropiona	Fluoxetina inibe 2B6	↓Limiar convulsivo
Carbamazepina (CBZ)	↑Níveis da CBZ	Fluoxetina inibe 3A4, 1A2, 2B6, 2C9 e glicoproteína P	Ataxia, náusea, sedação, disartria, diplopia, tremores
Clozapina	↑Níveis da clozapina	Fluoxetina inibe 3A4, 1A2, 2D6, 2C9/19 e glicoproteína P	↑Sedação, efeitos anticolinérgicos, ↓limiar convulsivo
Fenitoína	↑Níveis da fenitoína	Fluoxetina inibe 2C9/19 e glicoproteína P	Nistagmo, ataxia, náusea, sedação e sudorese
Risperidona	↑Níveis da risperidona	Fluoxetina inibe 3A4,2D6 e glicoproteína P	↑SEP e da prolactina
Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)	↑Níveis dos ADTs	Fluoxetina inibe 3A4, 1A2, 2D6, 2C9/19	↑Arritmias e sintomas anticolinérgicos
Antipsicóticos (APs)	↑Níveis dos APs típicos	Fluoxetina inibe 3A4, 1A2, 2D6,	↑SEP

b) Principais interações da clozapina:

Clozapina			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
Fenitoína	↓Níveis da clozapina	Fenitoína induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑Níveis da clozapina	Fluoxetina inibe 3A4, 1A2, 2D6, 2C9/19 e glicoproteína P	↑SEP, ↓limiar convulsivo e sedação

Obs.: há redução da eficácia terapêutica da clozapina pela redução dos seus níveis séricos pela indução das CYP450 1A2, 2C9, 3A4 e da UGT 1A4 promovida pela CBZ, cuja associação é desestimulada.

c) Principais interações da olanzapina:

Olanzapina			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
CBZ	↓Níveis da olanzapina	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica
Fenitoína	↓Níveis da olanzapina	Fenitoína induz UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica

d) Principais interações da quetiapina:

Quetiapina			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
CBZ	↓Níveis da quetiapina	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica + náuseas e ataxia
Fenitoína	↓Níveis da quetiapina	Fenitoína induz 3A4	↓Eficácia terapêutica

e) Principais interações da risperidona:

Risperidona			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
CBZ	↓Níveis da risperidona	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica + náuseas e ataxia
Fluoxetina	↑Níveis da risperidona	Fluoxetina inibe 3A4, 2D6 e glicoproteína P	↑SEP e da prolactina
Fenitoína	↓Níveis da risperidona	Fenitoína induz 3A4	↓Eficácia terapêutica

f) Principais interações dos antipsicóticos típicos:

Antipsicóticos Típicos			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
Bupropiona*	↑Níveis dos fenotiazínicos	Bupropiona inibe 2D6 e glicoproteína P	↑SEP
CBZ	↓Níveis dos APs típicos	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4, UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑Níveis dos APs típicos	Fluoxetina inibe 3A4, 2D6 e glicoproteína P	↑SEP
Fenitoína	↓Níveis dos APs típicos	Fenitoína induz 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica
ADTs	↑Níveis ADTs	Fenotiazínicos inibem 2D6	↑Arritmias

g) Principais interações do carbonato de lítio:

Carbonato de Lítio			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
Antipsicóticos (APs)	Variáveis efeitos nos níveis de lítio e dos APs	Neurotoxicidade, ↑SEP; ↑risco de agranulocitose e convulsão com a clozapina, ↑risco de QT prolongado e SNM com haloperidol	
ADTs	↑Níveis de ADTs	↑Efeitos serotonérgicos; ↑Tremores e náuseas	
CBZ	↑Neurotoxicidade de ambos medicamentos		
Clonazepam	Aumento de disfunção sexual		
Triptofano*	↑Níveis do lítio	↑Toxicidade por lítio	

h) Principais interações do valproato de sódio:

Valproato de Sódio/Ácido Valpróico			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
CBZ	↓Níveis dos APs típicos	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica
Fenitoína	↓Níveis dos APs típicos	Fenitoína induz 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica

i) Principais interações da carbamazepina:

Carbamazepina			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
ADTs (exceto clomipramina)	↓Níveis dos ADTs	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e inibe 2C19	↓Eficácia terapêutica
Bupropiona	↓Níveis da bupropiona	CBZ induz 2B6	↓Eficácia terapêutica
CBZ	↓Níveis da CBZ	Autoindução no uso crônico	↓Eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑Níveis da CBZ	Fluoxetina inibe 1A2, 2B6, 2C9 e 3A4	Ataxia, tremor náusea, disartria
Haloperidol	↓Níveis do haloperidol	CBZ induz 1A2 e 3A4	↓Eficácia terapêutica
Olanzapina	↓Níveis da olanzapina	CBZ induz 1A2 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica
Quetiapina	↓Níveis da quetiapina	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica + náuseas e ataxia

Risperidona	↓Níveis da risperidona	CBZ induz 3A4	↓Eficácia terapêutica
Valproato de sódio	↓Níveis dos APs típicos	CBZ induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4	↓Eficácia terapêutica

Obs.: há redução da eficácia terapêutica da clozapina pela redução dos seus níveis séricos pela indução das CYP450 1A2, 2C9, 3A4 e da UGT 1A4 promovida pela CBZ, cuja associação é desestimulada.

j) Principais interações dos benzodiazepínicos:

Benzodiazepínicos			
Medicamento	**Alteração**	**Mecanismo**	**Efeito**
CBZ	↓Níveis dos BDZ	CBZ induz 3A4	↓Eficácia terapêutica
Fluoxetina	↑Níveis dos BDZ	FLX inibe 3A4	Sedação

k) Principais interações dos antipsicóticos com medicamentos de uso geral:

Interações de antipsicóticos e medicamentos de uso geral	
Medicamento	**Interações Farmacocinéticas (FC) e/ou Farmacodinâmicas (FD)**
ACO	**FD**: Estrógeno potencializa hiperprolactinemia.
Antiácidos	**FD**: ↑Absorção oral com uso simultâneo.
Anticolinérgicos	**FD**: Potencializam efeitos anticolinérgicos. Podem inibir a transpiração. Altas doses podem induzir uma psicose tóxica.
Cafeína (Café, Chá preto e Coca-Cola)	**FC**: Induz 1A2 e ↓nível plasmático de CPZ, CLZ, FZN, HAL, OLZ, TDZ e APZ.
Cetoconazol (Antimicótico)	**FC**: Inibe 3A4 e ↑níveis de APZ, CPZ, CLZ, HAL, QTP, RPD e ZPZ. **FD**: Pode modificar condução cardíaca ao associar com Clozapina e/ou Pimozide.
Cimetidina	**FC**: Inibe 1A2, 2D6 e ↑níveis séricos de CPZ, CLZ, FZN, HAL, OLZ, TDZ, QTP, RPD e APZ.
Ciprofloxacina (Quinolona)	**FC**: Inibe 1A2 e ↑níveis plasmáticos de CPZ, CLZ, FZN, HAL, OLZ, TDZ e APZ.
Eritromicina e Claritromicina (Macrolídeos)	**FC**: Inibem 3A4 e ↑níveis de APZ, CPZ, CLZ, HAL, QTP, RPD e ZPZ.
Loratadina (Anti-histamínico)	**FD:** Potencializa prolongamento do QT.
Enalapril, Clonidina e Metildopa	**FD**: Efeito hipotensivo aditivo

Isoniazida (Tuberculoestático)	**FC**: Inibe a biotransformação do haloperidol.
Rifampicina (Tuberculoestático)	**FC**: Induz 1A2 e ↓nível da clozapina.
Diltiazem e Verapamil (BCC)	**FC**: Inibe 3A4 e ↑níveis de APZ, CPZ, CLZ, HAL, QTP, RPD e ZPZ. **FD**: TDZ e Pimozide potencializam os efeitos dos BCC, levando a alterações na condução.
Propranolol e Pindolol (β-Bloq)	**FC**: ↑Níveis de CPZ e TDZ.
Donepezila	É um inibidor da acetilcolinesterase. **FD**: ↑SEP.
Ritonavir (Inibidor de Protease)	**FC**: Inibe 3A4, 2D6 e ↑níveis de APZ, CPZ, CLZ, HAL, FFZ, QTP, RPD, TDZ e ZPZ.
Metoclopramida (antiemético)	**FD**: ↑SEP.
Metilfenidato (Psicoestimulantes)	**FD**: Neurotoxicidade e piora da Discinesia Tardia.
Noradrenalina (Simpatomimético)	**FD**: ↓Paradoxal na PA por bloqueio α-adrenérgico induzido por APs.
Tabaco	**FC**: Induz 1A2 e ↓nível plasmático de CPZ, CLZ, FZN, HAL, OLZ, TDZ e APZ.
Warfarin (anticoagulante oral)	**FD**: ↓TP com HAL e/ou QTP.

Obs.: **farmacocinética** é a depuração do fármaco no corpo enquanto a **farmacodinâmica** é o seu mecanismo de ação neste.
Obs.: vale ressaltar que o HJM **é um hospital psiquiátrico moderno que se encontra, atualmente, livre do tabagismo no ambiente de internação**, reduzindo as interações deste hábito junto ao uso de medicamentos de uso geral e psicotrópicos.

l) Principais interações da carbamazepina e medicamentos de uso geral:

Interações da carbamazepina e medicamentos de uso geral	
Medicamento	**Interações Farmacocinéticas (FC) e/ou Farmacodinâmicas (FD)**
Eritromicina e Claritromicina (Macrolídeos)	**FC**: Inibe 3A4 e ↑nível plasmático da CBZ.
Warfarin (anticoagulante oral)	**FC**: ↑Biotransformação do anticoagulante.
Cetoconazol (Antimicótico)	**FC**: Inibe 3A4 e ↑nível plasmático da CBZ.

Fluconazol e Itraconazol (Antimicóticos)	**FC**: ↓nível dos antimicóticos.
Propranolol (β-Bloq)	**FC**: Por indução, ↓nível de propranolol.
Diltiazem e Verapamil (BCC)	**FC**: ↑nível plasmático da CBZ.
Cimetidina	**FC**: ↑Transitório dos níveis de CBZ.
ACO	**FC**: Por indução, ↑biotransformação e ↓eficácia terapêutica dos ACOs.
Corticoide	**FC**: Por indução, ↓nível de corticoides.
Ciclosporina	**FC**: ↓Níveis de eficácia da ciclosporina.
Diclofenaco	**FC**: ↑Nível plasmático da CBZ.
Isoniazida (Tuberculoestático)	**FC**: ↑Nível plasmático da CBZ.
Rifampicina (Tuberculoestático)	**FC**: ↓Nível plasmático da CBZ.
Metadona	**FC**: Por indução, ↓nível da metadona.
Metilfenidato	**FC**: ↓Nível do metilfenidato.
Metronidazol	**FC**: ↑Nível plasmático da CBZ.

Obs.: **farmacocinética** é a depuração do fármaco no corpo enquanto a **farmacodinâmica** é o seu mecanismo de ação neste.

m) Principais interações do carbonato de lítio e medicamentos de uso geral:

Interações do carbonato de lítio e medicamentos de uso geral	
Medicamento	**Interações Farmacocinéticas (FC) e/ou Farmacodinâmicas (FD)**
AINEs	**FC**: ↑Nível do carbonato de lítio.
Diuréticos (HZTZ/Furosemida)	**FC**: ↑Nível do carbonato de lítio.
Bloqueadores Neuromusculares (Rocurônio)	**FC**: ↑Nível do bloqueador neuromuscular.
Bloqueadores de Canais de Cálcio (Anlodipino)	**FC**: ↑Nível do carbonato de lítio.
IECA (Losartana)	**FC**: ↑Nível do carbonato de lítio.

Obs.: **farmacocinética** é a depuração do fármaco no corpo enquanto a **farmacodinâmica** é o seu mecanismo de ação neste.

8. JANELA TERAPÊUTICA

8.1 Antipsicóticos:

8.1.1 Clorpromazina: é uma fenotiazina alifática que atua bloqueando os receptores dopaminérgicos D_2 nas regiões mesolímbica e mesocortical, reduzindo os sintomas positivos da psicose e melhorando os sintomas comportamentais. Também reduz náuseas e vômitos quando se propõe a realizar os bloqueios D_2, H_1 e M_1 na formação reticular bulbar (centro do vômito). Tem evidências consistentes no tratamento da esquizofrenia, da mania aguda grave com sintomas psicóticos, da pressão psicótico (adjuvante aos ADs), no transtorno esquizoafetivo, no transtorno delirante, nas psicoses breves, na APM em pacientes com deficiência intelectual, no alivio de soluços intratáveis e no controle de náuseas e vômitos. As evidências incompletas de eficácia são: no transtorno de personalidade (em doses baixas, tanto no *borderline* quanto no esquizotípico) e no TOC (como adjuvante). As principais características da clorpromazina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 25-100mg/dose, VO, de 3-4x/dia. A superioridade de outros medicamentos faz com que a clorpromazina não seja preconizada no tratamento da psicose, sendo seu uso reservado a promoção de sono e/ou reduzir o aumento da energia psíquica (contenção química), e, caso este seja o objetivo do uso, fazê-lo em doses baixas, sendo considerada dose incisiva >300mg. Não é encorajado proceder com as formas intramusculares no HJM. **Dose habitual**: 300-600mg/dia. **Dose máxima**: 800mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Tem absorção de pico plasmático de 30-60min, meia vida de 24h e equilíbrio plasmático em 2-5 dias de uso. É bem absorvida se feita VO e parenteral. As formas parenterais são absorvidas mais rapidamente, com picos plasmáticos de 30-60 minutos. Além disso, as soluções são mais rapidamente absorvidas que os comprimidos, havendo forte ligação a proteínas plasmáticas (95-98%). A sua suspensão deve ser feita de forma gradual. **Comprimido revestido**: 25mg (Amplictil® e Longactil®); 100mg (Amplictil®, Longactil® e Clorpromaz®). **Solução oral**: 40mg/ml (Amplictil® e Longactil®). **Solução injetável**: 25mg/5ml (Clorpromaz® e Longactil®).
Efeitos Adversos
• Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM);

- Tontura, sedação e ganho de peso;
- Hipotensão, taquicardia e síncope;
- Priapismo, disfunção sexual, galactorreia e amenorreia;
- SEP: parkinsonismo e discinesia tardia;
- Boca seca, constipação, visão turva e retenção urinária.

Monitorização e Intoxicação

- Sinais vitais (conforme indicação clínica);
- Perfil elétrico da função cardíaca (ECG: intervalo QT);
- Peso, altura, IMC e circunferência da cintura;
- Eletrólitos e função hepática;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico;
- Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia;
- Mudanças oculares e o risco de queda;
- Sinais parkinsonianos ou movimentação involuntária anormal.

Intoxicação: pode ocorrer depressão do SNC, com sonolência e até coma, hipotensão, SEP, agitação, inquietude, convulsões, febre, xerostomia, íleo paralítico e arritmias cardíacas. O tratamento consiste em descontinuar a clorpromazina, proceder com a lavagem gástrica, não induzir vômitos, manter vias aéreas permeáveis e seriar o ECG, além do manejo de suporte.

Contraindicações

- Hipersensibilidade;
- Estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- Epilepsia, doenças cardiovasculares graves e discrasias sanguíneas.

8.1.2 Levomepromazina: é uma fenotiazina alifática que bloqueia os receptores de dopamina D_1 e D_2 em regiões mesolímbica e mesocortical, reduzindo os sintomas positivos da psicose e melhorando os sintomas comportamentais. Liga-se também a receptores adrenérgicos α_1 e α_2, serotoninérgicos (5-HT_1 e 5-HT_2) e muscarínicos (M_1 e M_2). Tem evidências consistente para o tratamento da esquizofrenia, da mania aguda com sintomas psicóticos, da depressão psicótica (adjuvante a ADs), no transtorno esquizoafetivo, no transtorno delirante e nas psicoses breves. Evidências incompletas de eficácia ocorrem no uso em transtornos neurocognitivos, psicose induzida por substâncias e em sintomas ansiosos. Usa também na anestesia geral e como terapia adjuvante da dor em cuidados paliativos. As principais características da levomepromazina são:

Posologia e Aprazamento

Dose inicial: 25-50mg VO, 2-4x/dia nas primeiras 24h. Nos dias

subsequentes, aumentar a dose de maneira lenta e progressiva até se atingir a dose habitual, considerando a monoterapia para transtornos psicóticos. Deve-se permanecer deitado por 1h após a administração de cada dose. Devido a superioridade de outros medicamentos, seu uso não é mais preconizado, devendo o uso da levomepromazina ser reservado em doses mais baixas com intuito de promover conciliação de sono e/ou reduzir o aumento da energia psíquica. É considerada dose incisiva >150mg.
Dose habitual: 150-250mg/dia.
Dose máxima: No HJM, a dose máxima diária é de 500mg/dia.
Terapia adjuvante da dor em pacientes terminais com:
Dose inicial: 50mg VO, 2-5x/dia, aumentando progressivamente a dose, se necessário, até 300-500mg. Em seguida, reduzir progressivamente até uma dose de, em média, 50-75mg/dia.

Farmacocinética e Apresentação

Tem efeito sedativo e analgésico atingido em 20-40min e meia vida de 15-80h, com equilíbrio plasmático em 4-5 dias. É bem absorvida tanto em VO quanto parenteral. As soluções são mais rapidamente absorvidas do que os comprimidos. Concentrações plasmáticas máximas são atingidas, em média, de 1-3h após uma administração VO. A distribuição cerebral é mais lenta do que a plasmática, e, consequentemente, o efeito terapêutico pode demorar várias semanas ou até meses para ser obtido (6 semanas a 6 meses).
Comprimido simples: 25mg e 100mg (Levozine® e Neozine®).
Solução oral: 40mg/ml (Levozine® e Neozine®).

Efeitos Adversos

- Hipotensão postural e taquicardia e aumento do apetite;
- Tontura, sedação, constipação e boca seca;
- Fotossensibilidade cutânea.

Monitorização e Intoxicação

- Sinais vitais (conforme indicação clínica);
- Perfil elétrico da função cardíaca (ECG: intervalo QT);
- Peso, altura, IMC e circunferência da cintura;
- Eletrólitos e função hepática;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico;
- Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia;
- Mudanças oculares e o risco de queda.

Intoxicação: podem ocorrer depressão do SNC com sonolência e até coma, hipotensão, SEP, agitação, inquietude, convulsões, febre, boca seca, íleo paralítico e arritmias cardíacas. Trata retirando a droga e com lavagem gástrica, sem induzir êmese, mantendo as vias aéreas permeáveis e seriando o ECG.

Contraindicações
• Hipersensibilidade; • Idosos, gravidez e amamentação; • Estados comatosos ou depressão acentuada do SNC; • Epilepsia, doenças cardiovasculares graves, discrasias sanguíneas e doenças hepáticas.

8.1.3 Flufenazina: é um AP de alta potência da classe da fenotiazina, subtipo piperazina, que bloqueia os receptores dopaminérgicos D_2, reduzindo os sintomas positivos da psicose. Também faz bloqueio forte de D_3 em menor grau de D_1, D_4, receptores α_1, 5-HT_2 e H_1. Tem fraca ação antiemética, sedativa, anticolinérgica e hipotensiva e alta ação extrapiramidal. Há indicação consistente de eficácia na esquizofrenia e evidência incompleta na mania com psicose, na psicose induzida por SPAs e nos transtornos de tique. As principais características da flufenazina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 2,5-10mg/dia, VO, 3-4x/dia, aumentando mediante a resposta clínica e a tolerabilidade do paciente. O paciente que utiliza a forma de depósito da flufenazina, inicia o tratamento com ½ ou 1 ampola a cada 15 dias, podendo atingir uma dose máxima de 150mg/mês (6 ampolas ao mês). De modo geral, recomenda-se iniciar o tratamento com a VO antes de usar a de forma *depot*. Apesar de não ter padronização na conversão, entende-se que 10mg de flufenazina VO equivalem a 12,5mg da versão *depot* a cada 3 semanas. Na suspensão, fazê-la de forma lenta e gradual. **Dose habitual**:10-15mg/dia VO; 50mg/mês se *depot*. **Dose máxima**: 20mg/dia; 150mg/mês se *depot*.
Farmacocinética e Apresentação
Tem boa absorção VO e parenteral, com meia vida de 24h e atingindo equilíbrio de níveis plasmáticos em 2-5 dias de uso. O início da ação antipsicótica costuma ocorrer gradualmente ao longo de algumas semanas e varia entre os pacientes. O efeito antipsicótico da formulação VO é alcançado em cerca de em 4-7 dias. Já a formulação *depot* tem início de ação entre 24-72h, e os efeitos antipsicóticos tornam-se significativos entre 48-96h. Se suspensão, fazê-la de forma lenta e gradual. **Comprimido revestido**: 5mg (Flufenan®). **Solução injetável**: 25mg/ml (Flufenan *depot*®).
Efeitos Adversos
• SEP: acatisia, distonia, tremores finos; • Déficit induzido por neuroléptico;

- Priapismo, disfunção sexual, galactorreia e amenorreia;
- Tontura, sedação e ganho de peso;
- Hipotensão, taquicardia e síncope;
- Constipação, retenção urinária e visão turva;
- Redução do limiar convulsivogênico;
- A exposição prolongada pode levar a retinopatia pigmentar, depósitos lenticulares e depósitos corneais.

Monitorização e Intoxicação

- Avaliar estado mental;
- Sinais vitais, peso, altura, IMC e circunferência da cintura;
- Hemograma completo, eletrólitos, função renal e hepática;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico.

Intoxicação: ocorrem sintomas de depressão do SNC, como sedação, agitação, confusão e desorientação, convulsões, febre e coma, além de hipertonia e rigidez muscular. O tratamento é retirar a flufenazina, fazer o suporte básico mais sintomáticos, e, garantir a manutenção de sinais vitais com a avaliação de risco para SNM e para SEP grave.

Contraindicações

- Hipersensibilidade;
- Estado comatoso ou depressão do SNC;
- Uso de agonista dopaminérgico (Cabergolina);
- DPOC, Asma, Câncer Mama e Discrasias Sanguíneas;
- Gravidez e amamentação;
- Doença de Parkinson e transtornos convulsivos.

8.1.4 Periciazina: é um AP fenotiazínico heterocíclico que bloqueia os receptores dopaminérgicos D_2, atuando ainda como antagonista dos receptores α_1-adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos e serotonérgicos. Há evidências consistentes de eficácia no tratamento da esquizofrenia, e, evidências incompletas no tratamento do transtorno esquizoafetivo, do transtorno delirante e de quadros de ansiedade grave ou agitação psicomotora. As principais características da periciazina são:

Posologia e Aprazamento

Dose inicial: 15mg/dia, podendo dividir em 2x/dia, devendo ser a maior dose no período noturno, devido alto poder sedativo. A dose pode ser aumentada em 5mg a cada 3-5 dias.
Dose habitual:15-30mg/dia.
Dose máxima: 300mg/dia.

Farmacocinética e Apresentação

É bem absorvida por VO, atingindo o pico plasmático em 1-4h após sua administração. Sua disponibilidade sistêmica é baixa, em razão

de sofrer intenso metabolismo de primeira passagem pelas enzimas do citocromo P450. O efeito sedativo agudo pode acontecer entre 2-4h a partir do uso VO, mas o efeito AP pode levar de 2-4 semanas após o uso continuo da medicação. É mais restrito à psiquiatria da infância e adolescência, não sendo aconselhado o seu uso para o tratamento de adultos no contexto de monoterapia. Não há diretrizes específicas para a suspensão da periciazina.
Comprimido: 10mg (Neuleptil®).
Solução oral gotas: 10mg/ml (Neuleptil 1%®).
Solução oral gotas: 40mg/ml (Neuleptil 4%®).

Efeitos Adversos

- SEP, especialmente com tremores finos;
- Déficit induzido por neuroléptico;
- Tontura, sedação e aumento do apetite;
- Hipotensão, taquicardia e síncope;
- Constipação, retenção urinária e visão turva;
- Redução do limiar convulsivogênico.

Monitorização e Intoxicação

- Avaliar estado mental;
- Cuidado a exposição ao sol: risco de fotossensibilidade.
- Sinais vitais, peso, altura, IMC e circunferência da cintura;
- Hemograma completo, eletrólitos, função renal e hepática;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico.

Intoxicação: podem ocorrer sintomas de depressão do SNC como sonolência, hipotensão, perda do equilíbrio postural, SEP, íleo paralítico, hipotensão, confusão, desorientação, convulsões, febre e coma. O manejo envolve a retirada do medicamento e o suporte básico, além do uso de medicamentos sintomáticos e da manutenção de sinais vitais com a avaliação do risco para SNM e para SEP grave.

Contraindicações

- Hipersensibilidade;
- Estado comatoso ou depressão do SNC;
- Doença cardiovascular grave, câncer de mama e transtornos convulsivos.

8.1.5 Tioridazina: é um AP fenotiazínico, do subtipo piperidínico, que bloqueia os receptores de dopaminérgicos D_2 em regiões mesolímbicas pós-sinápticas e mesocorticais, tendo ação em receptores de serotonina, noradrenalina e histamina, reduzindo sintomas positivos da psicose. Há evidências consistentes que indicam uso na esquizofrenia refratária, e evidências incompletas no

uso em agitação psicomotora nas demências e em psicoses na infância. As principais características da tioridazina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 100-300mg feitas sob aumentos graduais, podendo fracionar de 2-4x/dia. Cerca de 100mg de tioridazina equivale à 100mg de clorpromazina. **Dose habitual**: 100-600mg/dia. **Dose máxima**: 800mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Tem pico de concentração plasmática máxima após 1h e meia vida de 24h. É metabolizada no fígado pelo citocromo P450 na isoenzima 2D6, dando origem a 2 metabólitos: a mesoridazina e a sulforidazina. O tempo para início de ação é de 1 semana, cujo os sintomas psicóticos podem diminuir. Porém, o efeito completo demora algumas semanas até ser atingido A suspensão envolve uma redução lenta ao longo de 6-8 semanas. **Comprimido revestido**: 10mg e 25mg (Melleril®); 50mg e 100mg (Melleril® e Unitidazin®). **Comprimido de liberação prolongada**: 200mg (Melleril®).
Efeitos Adversos
• SEP (acatisia), parkinsonismo e discinesia tardia; • Déficit induzido por neuroléptico; • Priapismo, disfunção sexual, galactorreia e amenorreia; • Tontura, sedação e aumento do apetite; • Hipotensão, taquicardia e síncope; • Redução do limiar convulsivogênico; • Exposições a doses altas por longos períodos podem levar a retinopatia pigmentar.
Monitorização e Intoxicação
• Sinais vitais (conforme indicação clínica); • Perfil elétrico da função cardíaca (ECG: intervalo QT ➔ o prolongamento de QT neste caso é dose-dependente); • Peso, altura, IMC e circunferência da cintura; • Eletrólitos e função hepática; • Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico; • Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia; • Avaliação oftalmológica bianual por mudanças oculares (retinopatia pigmentar) e monitorar risco de queda. **Intoxicação**: pode ocorrer depressão do SNC (sonolência até coma), hipotensão, efeitos colaterais extrapiramidais, agitação, inquietude, convulsões, febre, boca seca, íleo paralítico e arritmias cardíacas. É importante afastar a possibilidade de SNM. O manejo

inclui a retirada da medicação e a realização da lavagem gástrica, não induzindo vômitos, mantendo as vias aéreas permeáveis e seriando o ECG.
Contraindicações
• Hipersensibilidade; • Estado comatoso ou depressão do SNC; • Doença cardiovascular grave, câncer de mama, discrasias sanguíneas e transtornos convulsivos; • Gestação e amamentação.

8.1.6 Trifluoperazina: é um AP potente do grupo das fenotiazinas piperazínicas que bloqueia os receptores dopaminérgicos D_2, antagoniza os receptores muscarínicos (colinérgicos) e bloqueia os receptores α_1-adrenérgicos e histaminérgicos H_1. Além disso, provoca algum bloqueio dos canais de Ca^{+2}, que poderia explicar os efeitos cardíacos hipotensores e a impotência sexual que podem ocorrer. Há evidências consistentes de eficácia ao tratar esquizofrenia, transtornos de humor com sintomas psicóticos (adjuvante), transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, no *delirium* e nos episódios psicóticos em geral. Evidências incompletas indicam o tratamento nas psicoses em crianças, no transtorno de personalidade *borderline* e na APM em demências. As principais características da trifluoperazina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 1-2mg VO, 1-2x/dia e aumento gradual conforme o controle dos sintomas, com a sugestão de doses maiores a noite por conta do efeito sedativo. Cerca de 2-3 semanas para melhora do quadro clínico indicado, ainda que alguns efeitos esperados possam ocorrer no início do tratamento. Ao suspender, fazê-lo de forma lenta, exceto se SEP grave. **Dose habitual**: 5-20mg/dia. **Dose máxima**: 30mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
É bem absorvida VO, com alta taxa de ligação proteica (90%), sendo metabolizada no fígado via sulfoxidação e excretada pelo rim. Seu tempo de início de ação é cerca de 2-3 semanas para melhora do quadro clínico, ainda que alguns efeitos esperados possam ocorrer logo após início do tratamento, e, a suspensão desta medicação deve ser feita de forma lenta e gradual. **Comprimido**: 2mg e 5mg (Stelazine®).
Efeitos Adversos
• SEP: acatisia, parkinsonismo e discinesia tardia; • Sialorreia, tontura, sedação e aumento do apetite;

- Priapismo, disfunção sexual, galactorreia e amenorreia;
- Hipotensão, taquicardia e síncope;
- Redução do limiar convulsivogênico;
- Exposições a doses altas por longos períodos podem levar a retinopatia pigmentar.

Monitorização e Intoxicação

- Sinais vitais (conforme indicação clínica);
- Alterações na condução cardíaca como as do intervalo QT e do segmento ST, além da condução de AV;
- Peso, altura, IMC e circunferência da cintura;
- Eletrólitos e função hepática;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico;
- Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia;
- Avaliação oftalmológica bianual por mudanças oculares (retinopatia pigmentar) e monitorar risco de queda.

Intoxicação: podem ocorrer sintomas de depressão do SNC, como perda do equilíbrio, SEP, sonolência, disartria, hipotensão, íleo paralítico, acatisia, confusão, desorientação, convulsões, febre e coma. O manejo se dá com a retirada do medicamento e com a lavagem gástrica, não induzindo vômitos, mantendo vias aéreas permeáveis e seriando ECG.

Contraindicações

- Hipersensibilidade e uso de lentes de contato;
- Estado comatoso ou depressão do SNC;
- Uso de agonista dopaminérgico (Cabergolina);
- DPOC, Asma, Câncer Mama e Discrasias Sanguíneas;
- Gravidez e amamentação;
- Doença de Parkinson e transtornos convulsivos.

8.1.7 Haloperidol: é um AP típico de primeira geração do grupo das butirofenonas cuja ação terapêutica suprime delírios e alucinações como consequência direta do bloqueio da sinalização dopaminérgica na via mesolímbica, atuando também no bloqueio dopaminérgico D_2 em na via nigroestriatal o qual melhora tiques e outros sintomas em transtorno de Tourette. O bloqueio junto aos gânglios basais causa efeitos colaterais extrapiramidais (pelo desequilíbrio dopaminérgico-colinérgico). A ação antagonista no trato tuberoinfundibular do hipotálamo pode elevar as concentrações de prolactina. O haloperidol tem menor afinidade com receptores 5-HT_{2A}, D_1 e D_3. Atua mais raramente como antagonista dos receptores muscarínico-colinérgicos, o que pode ocasionar sintomas como constipação e boca seca. Bloqueia também receptores α_1-

adrenérgicos e histaminérgicos do tipo H_1, mas com menor afinidade. Por fim, exerce algum bloqueio dos canais de Ca^{+2}, que explicaria os efeitos cardíacos raros. A eficácia do haloperidol está bem estabelecida no tratamento agudo dos sintomas da esquizofrenia, assim como na terapia de manutenção desse transtorno. Há também evidências consistentes sobre a eficácia do haloperidol no transtorno esquizoafetivo e no TAB, em especial nas fases maníacas. Atualmente o haloperidol é considerado pelo CANMAT 3ª linha de tratamento na mania, associado a lítio ou divalproato de sódio/AVP. O haloperidol é usado também nos sintomas de APM dos transtornos neurocognitivos e transtornos mentais devido a outras condições médicas, geralmente em doses menores que 3mg/dia. Além disso, é utilizado no transtorno de Tourette e em crianças com transtornos psicóticos e/ou alterações graves de comportamento (geralmente não como primeira opção). Em razão do seu perfil de efeitos colaterais, em comparação aos APs atípicos, o haloperidol tem sido considerado medicamento de segunda ou terceira linha em alguns contextos clínicos. As principais características do haloperidol são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 0,5-2mg se VO, e, 2,5-5mg se IM, podendo dividir em tomadas de 2-4x/dia e repetir de 30-60min se necessário, no contexto de tranquilização rápida em emergências, sendo a dose recomendada para transtornos psicóticos variando entre 0,05-0,15mg/kg/dia. Se decanoato, <100mg/mês (2 ampolas). **Dose habitual**: varia conforme a situação, podendo ser em doses mais baixas, de 1-10mg/dia, no *delirium* e na Síndrome de Tourette; em doses mais altas (até 30mg/dia) em agitação psicomotora grave; e, em doses intermediarias (10-20mg/dia) na manutenção de transtornos mentais como a esquizofrenia. Se decanoato, 100-200mg/mês (2-4 ampolas). **Dose máxima**: varia conforme a situação, contudo adultos suportam doses mais altas, contudo, neste guia contraindica-se doses >20mg/dia para tratamentos de manutenção por VO, havendo justificativa plausível, podendo ultrapassar tal dose em casos de contexto de uso na manutenção com 20mg/dia e com episódio de agitação psicomotora em curso, devendo seguir o protocolo de APM do hospital. Se decanoato, 300mg/mês (6 ampolas). No HJM, é desencorajado o uso EV.
Farmacocinética e Apresentação
Na VO, a meia-vida é de 12-38h, e o platô de concentração plasmática é atingido em torno de 3-5 dias. Os picos de concentração plasmática ocorrem entre 1-4h após a ingestão VO e 30min após administração IM. O **haloperidol decanoato** tem pico

de concentração plasmática de 3-9 dias após a aplicação, e sua meia-vida é de aproximadamente 3 semanas. A estabilização de sua concentração plasmática leva em torno de **4 a 5 meias-vidas**, ou seja, cerca de **3 meses**. Mais de 90% do haloperidol liga-se às proteínas plasmáticas, e sua metabolização é feita por enzimas hepáticas do citocromo P450 (principalmente **CYP2D6** e **CYP3A4**). Cerca de 60% são excretados nas fezes, e 40% na urina. Aproximadamente 1% do haloperidol ingerido é eliminado de forma inalterada na urina. Aproximadamente 2mg de haloperidol equivalem a 100mg de clorpromazina. O haloperidol decanoato tem dose mensal equivalente a 10-20x a dose diária prévia de AP oral (comumente de 50-200mg/mês → 1-4ampolas). A retirada do haloperidol deve ser realizada mediante uma redução lenta da formulação oral durante 6-8semanas, pois a descontinuação rápida pode levar a sintomas psicóticos de rebote. Se o paciente estiver em uso de medicamento antiparkinsoniano, este deve ser descontinuado após algumas semanas da retirada do haloperidol. Em contextos de internação e de troca cruzada, essa retirada pode ser de 5mg a cada 2-3dias.

Solução injetável: 5mg/ml (Halo®, Haloper®, Uni Haloper®) (ampola 1ml); 50mg/ml (Decan haloper®, Halo Decanoato®, Haldol Decanoato®).

Comprimido: 1mg (Haldol®, Halo®); 5mg (Haldol®, Halo®, FURP-Haloperidol®).

Solução oral: 2mg/ml (Haldol®, Halo®: frasco de 20 ou 30ml).

Efeitos Adversos

- Mais comuns: acatisia, distonias, hipercinesia, hipertonia, parkinsonismo, sonolência e tremor.
- Menos comuns: agitação, alterações no ECG (prolongamento do intervalo QTc), ganho de peso, amenorreia, anorgasmia, boca seca, bradicinesia, cefaleia, constipação, convulsão, crises oculógiras, depressão, diminuição da libido, discinesia tardia, disfunção erétil, distúrbios visuais, fotossensibilidade cutânea, hepatotoxicidade, hiperprolactinemia, galactorreia, ginecomastia, insônia, hipertensão ou hipotensão ortostática, sialorreia, hipercinesia, hipoglicemia, hiponatremia, SNM, inquietação, leucopenia, náuseas e vômitos, priapismo, rash cutâneo, retenção urinária, sedação, SIADH, taquicardia, tontura e torcicolo.

Monitorização e Intoxicação

- Sinais vitais (conforme indicação clínica);
- Perfil elétrico da função cardíaca (ECG: intervalo QT e segmento ST, além da condução de AV);
- Peso, altura, IMC e circunferência da cintura;

- Eletrólitos e função hepática;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico;
- Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia;
- Monitorar risco de queda.

Intoxicação: pode ocorrer parkinsonismo, hipotensão e sedação. Raramente ocorrem arritmias cardíacas e bloqueio AV. Pode haver, ainda, diminuição dos níveis de consciência, com depressão respiratória e choque em casos extremos. O manejo é com a retirada do haloperidol, o suporte básico, medicamentos sintomáticos e a manutenção de sinais vitais com a avaliação de risco para SNM e SEP grave. A hidratação deve ser vigorosa.

Contraindicações

- Hipersensibilidade;
- Estado comatoso ou depressão grave do SNC;
- Doença de parkinson, demência de lewy, paralisia supranuclear progressiva e epilepsias não tratadas.

8.1.8 Risperidona: é um AP atípico que bloqueia os receptores de dopamina D_2, reduzindo os sintomas positivos de psicose e reduzindo os sintomas negativos da esquizofrenia, especialmente por antagonizar os receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$, como também noradrenérgicos, contribuindo para ações antidepressivas. O bloqueio dos receptores D_2 preferencialmente ocorre na via mesolímbica, mas também pode bloquear outros receptores: dopaminérgicos (D_1>D_4>D_3), α_1/α_2-adrenérgicos e os histaminérgicos H_1. Devido aos bloqueios histaminérgico e adrenérgico, produz sedação e hipotensão. Apresenta pouco ou nenhum efeito sobre receptores colinérgicos. Tem indicação no tratamento da esquizofrenia em crise e manutenção, bem como no TAB, na agressividade do TEA, na adjuvância do TDM e recorrência, como também na adjuvância no TOC. As principais características da risperidona são:

Posologia e Aprazamento

Dose inicial: 1-4mg VO em 1-2x/dia, preferencialmente a noite. Contudo, a dose inicial varia conforme a situação, sendo de modo geral conforme indicado. Deve-se aguardar pelo menos 4-6 semanas para determinar a eficácia do fármaco, mas em alguns casos é necessário aguardar de 16-20 semanas para observar resposta. Em caso de efeitos adversos significativos, pode ser descontinuada abruptamente. Em situações de troca por outro AP, a estratégia sugerida é reduzir a dose de risperidona lentamente enquanto se ajusta a dose do novo fármaco: por exemplo, retirando 20-25% da dose original a cada 2 semanas até que a troca esteja

completa. Em ambiente hospitalar, a troca cruzada pode ser mais ágil, por ser um ambiente controlado.
Dose habitual: também varia conforme situação clínica, porém doses de 2-6mg/dia VO e 25mg IM de 15/15dias, são usuais.
Dose máxima: doses acima de 10mg não melhoram a eficácia e estão mais associadas a SEP.
Vale ressaltar que: a risperidona tem apresentação em forma intramuscular de depósito, a qual o HJM ou o SUS não dispõem.

Farmacocinética e Apresentação

É rapidamente absorvida se administrada por VO, atingindo pico plasmático 1h após a ingestão. É extensamente metabolizada no CYP2D6 e excretada na maior parte por via renal. A biodisponibilidade é de 100%, e sua ligação a proteínas plasmáticas é de 90%. A apresentação oral atinge o equilíbrio plasmático entre 1-7 dias, tendo meia-vida de eliminação de 3-24h. A apresentação injetável deve ser aplicada no glúteo ou deltoide e tem liberação prolongada com meia-vida de 3-6 dias e meia-vida de eliminação de 7-8 semanas. Essa formulação evita o metabolismo de primeira passagem e mantém mais estável a concentração plasmática do medicamento. Em caso de efeitos adversos significativos, pode ser descontinuada abruptamente. Em situações de troca por outro AP, a estratégia sugerida é reduzir a dose de risperidona lentamente enquanto se ajusta a dose do novo fármaco: por exemplo, retirando 20-25% da dose original a cada 2 semanas até que a troca esteja completa (troca cruzada). Quando a suspensão é motivada pela retirada da medicação, uma redução ainda mais gradual, de 2-3 meses, deve ser realizada, a fim de monitorar o possível retorno de algum sintoma. A apresentação injetável de liberação prolongada não demanda retirada gradual.
Comprimido revestido: 0,25mg e 0,50mg (Risperdal®); 1mg, 2mg e 3mg (Perlid®, Rispalum®, Risperac®, Risperdal®, Risperidon®, Rispxan®, Riss®, Viverdal® e Zargus®).
Solução oral: 1mg/ml (Risperdal®, Perlid® e Risperidon®).
Pó para solução injetável: 25mg, 37,5mg e 50mg + frasco diluente com 2ml. (Risperdal Consta®).

Efeitos Adversos

- SEP, em especial a acatisia, o parkinsonismo, os tremores e a discinesia tardia;
- Constipação e retenção urinária;
- Galactorreia e amenorreia, sendo que dentre os APs, é o mais associado ao aumento da prolactina;
- Promove moderado ganho de peso que é maior em relação ao haloperidol e menor em relação à olanzapina;
- Hipotensão e taquicardia;

• Rash cutâneo.
Monitorização e Intoxicação
• Sinais vitais (conforme indicação clínica); • Perfil elétrico da função cardíaca (ECG: intervalo QT e segmento ST, além da condução de AV); • Peso, altura, IMC e a circunferência da cintura; • Eletrólitos e função hepática; • Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico; • Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia; • Monitorar risco de queda. **Intoxicação**: a toxicidade cardíaca é pouco provável, mesmo em altas doses. Em geral, a intoxicação se apresenta com sedação, letargia, miose, hipotensão ortostática, irregularidades do ritmo cardíaco e/ou SEPs. O manejo se dá com a retirada imediata da risperidona e o subsequente suporte básico, com uso de medicamentos sintomáticos e a manutenção de sinais vitais com avaliação de risco para SNM e SEP grave.
Contraindicações
• Hipersensibilidade; • Insuficiência renal e/ou hepática, e, idosos com demência; • Gravidez e lactação.

8.1.9 Olanzapina: é um antipsicótico atípico da classe dos tienobenzodiazepínicos, com ação bloqueadora dopaminérgica não seletiva (em termos de subtipos de receptores), bloqueando de D_1 à D_4, sendo menos potente que o haloperidol em bloquear D_2, tendo algum tipo de seletividade na região mesolímbica. O bloqueio serotoninérgico $5HT_{2A}$ é, inclusive, maior que o dopaminérgico, também promovendo bloqueios colinérgicos (potência moderada), α_1-adrenérgicos e histaminérgicos (ambos de menor potência que o bloqueio colinérgico). Para o tratamento da esquizofrenia, são consideradas efetivas doses entre 5-20mg/dia, VO, em administração única. Uma dose inicial entre 5-10mg é bem tolerada pela maioria dos adultos. A dose inicial recomendada é então ajustada, conforme necessário. A dose máxima recomendada pelo fabricante é de 20mg/dia. Entretanto, a impressão de muitos clínicos é a de que doses entre 20-30mg/dia, e por vezes mais, são mais eficazes no tratamento da esquizofrenia. Estudos longitudinais indicam que doses entre 10-20mg/dia são suficientes no tratamento da fase de manutenção da esquizofrenia. Pacientes maníacos ou em estados mistos podem iniciar com doses entre 10-15mg/dia, que podem ser aumentadas para 20-25mg/dia; doses semelhantes

podem ser usadas quando a olanzapina for associada ao lítio ou ao valproato. Pacientes com TAB, uma vez estáveis, podem ser mantidos com doses entre 2,5-10mg/dia. Pacientes debilitados ou vulneráveis à hipotensão devem iniciar com doses de 5mg/dia ou menos; e doses entre 5-10mg/dia podem ser efetivas para indivíduos nessas condições. Em casos de agitação psicomotora associada à esquizofrenia ou a TAB, doses de olanzapina IM poderiam ser utilizadas, mas neste serviço não dispomos desta apresentação. As principais indicações da olanzapina com evidencias consistentes são na esquizofrenia tanto em fase aguda quanto em manutenção, em mania aguda e com características mistas (monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato), manutenção do TAB, na APM e na depressão bipolar e unipolar resistente (em combinação com fluoxetina). Tem evidências incompletas de eficácia no TPB, no *delirium*, na anorexia nervosa, no TEPT (em monoterapia ou associado a ADs) e nas alterações comportamentais em transtornos neurocognitivos maiores. As principais características da olanzapina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 5-10mg/dia, variando conforme a motivação. **Dose habitual**: 10-20mg/dia. **Dose máxima**: 20mg/dia, podendo fazer doses de 30mg/dia com relatório médico justificando o benefício para o paciente. **Vale ressaltar que**: a olanzapina tem apresentações IM e de depósito, as quais o HJM, o SUS e o Brasil não dispõem.
Farmacocinética e Apresentação
É bem absorvida por VO, com pico de concentração plasmática entre 4-6h, com meia-vida média de 33h, podendo variar de 21-54h, dependendo de fatores como tabagismo, sexo e idade. Sua meia-vida permite que seja tomada apenas 1 vez ao dia. Atinge estado de equilíbrio plasmático em 7 dias. Tem metabolismo hepático (primariamente pelo sistema do citocromo P450, isoenzima 1A2), e seus metabólitos são pouco ativos. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas, distribuindo-se de forma ampla por todos os tecidos, sendo excretada por via renal. **Comprimido simples**: 2,5mg, 5mg e 10mg (Zap®, Axonium® e Olanexyn®). **Comprimido orodispersível**: 5mg e 10mg (Zyprexa®). **Comprimido revestido**: 2,5mg, 5mg e 10mg (Onaz®, Zyprexa®, Crisapina®, Lyzapil®, Olanzys®, Zesten® e Zopix®).
Efeitos Adversos
• Mais comuns: ganho ponderal (especialmente nas fases iniciais de tratamento e com doses maiores), aumento transitório assintomático das transaminases, tontura, sedação, sonolência,

efeitos anticolinérgicos moderados (constipação, boca seca, visão borrada, retenção urinária), dor articular e hipotensão ortostática.

- Menos comuns: acatisia, arritmias cardíacas, discinesia tardia, discrasias sanguíneas (leucopenia, neutropenia e agranulocitose), disfunção sexual, dislipidemia (aumento de triglicerídeos, colesterol total e LDL), dismotilidade esofágica e risco de aspiração, SEPs (infrequentemente), eventos cerebrovasculares (AVCs, AITs), exacerbação ou indução de sintomas obsessivo-compulsivos na esquizofrenia, hiperglicemia (em alguns casos extrema, podendo levar a cetoacidose, coma hiperosmolar ou morte), hiperprolactinemia, hipotermia, indução de síndrome maníaca, mioclonia, reação a substâncias com eosinofilia (DRESS), SNM, tontura e tremores (raros em doses mais altas).

Monitorização e Intoxicação

- Estado mental, sinais vitais, pressão arterial, peso, altura, IMC e a circunferência da cintura;
- Hemograma completo, eletrólitos, função hepática (anual), nível de glicose plasmática em jejum/HbA1 e perfil lipídico;
- História pessoal e familiar de obesidade, diabetes, dislipidemia, hipertensão ou doença cardiovascular;
- Mudanças na menstruação, libido, desenvolvimento de galactorreia, função erétil e ejaculatória;
- Movimentos involuntários anormais ou sinais parkinsonianos.

Intoxicação: nos poucos casos descritos de sobredose, os desfechos e sintomas observados foram diversos. Em um paciente que ingeriu 300mg, os sintomas descritos foram de sonolência e fala desordenada; em outro, que ingeriu 560mg, observou-se diabetes insipidus responsivo a desmopressina. Também há um registro de óbito associado ao uso de 450mg de olanzapina e de um caso de sobrevivência após a ingestão de 2g do fármaco. O tratamento consiste em medidas de suporte geral como a manutenção de vias áreas pérvias com adequada ventilação/oxigenação, monitorização multiparamétrica, evitando estimulação β-adrenérgica, pois pode piorar a hipotensão diante do bloqueio α-adrenérgico causado pela olanzapina.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade à olanzapina ou a qualquer componente da fórmula.
- Relativas
  - DM e/ou alto risco de desenvolver tal doença;

- Doenças isquêmicas cardiovasculares e cerebrovasculares;
- Em razão de seus efeitos anticolinérgicos moderados, deve-se ter cautela ao prescrever a olanzapina a pacientes com HPB ou íleo paralítico e no glaucoma de ângulo fechado;
- Obesidade (contraindicação relativa no tratamento de manutenção).

8.1.10 Quetiapina: derivada da dibenzotiazepina com propriedades antipsicóticas e classificada como AP atípico de segunda geração, sendo considerado do grupo farmacêutico "multimodal de serotonina e dopamina". É um AP de alta afinidade com os receptores 5-HT_{2A} e afinidade relativamente menor com os receptores D_2 e D_1 se comparado aos agentes antipsicóticos-padrão, e também apresenta alta afinidade com os receptores D_4. O bloqueio dos receptores D_2, além de ser menor do que o produzido por outros APs, tem meia-vida de ocupação de 10h. Já o bloqueio de receptores 5-HT_{2A}, verificado no córtex frontal, tem meia-vida de ocupação do receptor mais prolongada, de 27h. Além disso, apresenta afinidade baixa com receptores histaminérgicos e α1-adrenérgicos (o que pode explicar efeitos de sonolência e hipotensão, respectivamente) e afinidade mais baixa com receptores α_2-adrenérgicos e receptores de serotonina 5-HT_{1A}. Não apresenta afinidade significativa com receptores muscarínicos colinérgicos ou BZDs. A quetiapina apresenta seletividade pelo sistema mesolímbico, com baixa incidência de SEPs e distonia aguda, não elevando as concentrações de prolactina no plasma. O Stahl faz uma analogia interessante da quetiapina, atribuindo-a como Papai Urso (800mg) como dose antipsicótica, Mamãe Ursa (300mg) como dose antidepressiva e Bebê Urso (50mg) como dose hipnótica. Nesse sentido, entende-se que em doses mais baixas há predomínio de propriedades anti-histamínicas H_1 como número insuficiente de outros efeitos. Em doses moderadas, como a partir de 300mg, além de haver os efeitos H_1, haveriam efeitos antidepressivos. Em doses mais altas (800mg), haveria a saturação completa dos receptores de histamina e $5HT_{2A}$ e ocupação de >60% dos receptores D_2. A variação usual da dose é de:

I. **Esquizofrenia**: 400-800mg/dia → recomenda-se iniciar com 25mg/dia, em 2 tomadas e aumentar de 25-50mg em 2 tomadas ao dia, a cada dia, até que seja atingida dose efetiva ou dose máxima aprovada de 800mg/dia.
II. **TAB – mania**: 400-800mg/dia → recomenda-se iniciar com 100mg/dia, divididos em 2 tomadas no primeiro dia de tratamento, e seguir aumentando 100mg/dia até atingir 400mg/dia. Em seguida, pode-se aumentar a dose até

800mg/dia, não realizando aumentos superiores a 200mg/dia

III. **TAB – depressão**: 300mg/dia → recomenda-se uso em uma tomada por dia, titulando até atingir 300mg/noite até o quarto dia de início do tratamento.

A quetiapina tem evidencias consistentes de eficácia em esquizofrenia, na mania aguda (seja em monoterapia ou em associação com lítio ou valproato), no TAB de manutenção (seja em monoterapia no episodio depressivo ou em monoterapia como também em associação com lítio ou valproato na mania), e, no transtorno depressivo associado a antidepressivos. Tem evidencias incompletas de eficácia no TAG refratário, no TEPT e no TOC em associação a ADs, na psicose associada a doença de Parkinson e por corpos de Lewy, e, no TAB misto. As principais características da quetiapina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 25-100mg/dia, depende da situação. **Dose habitual**: 300-600mg/dia. **Dose máxima**: 800mg/dia. É dose incisiva se >300mg.
Farmacocinética e Apresentação
Após a administração VO, ocorre absorção rápida e completa, atingindo o pico de concentração sérica entre 1,2-1,8h, chegando à estabilidade em aproximadamente 48h após o início do tratamento. A biodisponibilidade não é afetada de forma significativa pela ingestão de alimentos, ligando-se a proteínas plasmáticas em 83%. É metabolizada no fígado pela CYP3A4. Aparentemente, seus metabólitos não são ativos, embora sejam fracos inibidores das isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 do complexo CYP. Sua meia-vida de eliminação é de cerca de 6 a 7 horas. Menos de 1% da dose administrada VO é excretada de forma inalterada na urina. A excreção ocorre pelas vias renal (73%) e fecal (21%). A quetiapina pode efetivamente diminuir sintomas de psicose e mania em 1 semana, mas recomenda-se aguardar 6 semanas para verificar a eficácia inicial. O surgimento de efeitos positivos sobre sintomas negativos e sintomas cognitivos pode ocorrer em até 16-20 semanas de uso. Na suspenção, recomenda-se a retirada gradual. **Comprimido**: 25mg, 100mg, 200mg e 300mg (Seroquel®, Atip®, Kitapen®, Neotiapim®, Quetros®, Tracox®, Quet®, Quetibux®, Quetifren®, Quetipin®, Queropax® e Mensyva®). **Comprimido de liberação lenta**: 50mg, 200mg e 300mg (Seroquel XRO®, Atip XR®, Quepsia LP®, Quet XR® e Quetipin LP®).
Efeitos Adversos
• Mais comuns: boca seca, constipação, dispepsia, dor abdominal,

fraqueza, taquicardia, hipotensão ortostática, lentidão, sonolência, tontura e triglicerídeos elevados; • Menos comuns: aumento do apetite com ganho de peso que geralmente é dose-dependente, aumento do risco de diabetes e dislipidemia, catarata, discinesia tardia, hiperglicemia, hipotireoidismo, leucopenia, neutropenia e agranulocitose, prolongamento do intervalo QT, retenção urinária e aumento de sintomas obsessivo-compulsivos.
Monitorização e Intoxicação
• Estado mental e história da síndrome metabólica anualmente; • Sinais vitais, peso, altura, IMC e circunferência da cintura; • Hemograma completo; • Eletrólitos, função hepática, função renal e TSH (anualmente); • Glicemia de jejum, HbA1c e perfil lipídico; • Mudanças na menstruação, libido, desenvolvimento de galactorreia e na função erétil e ejaculatória; • SEPs e discinesia tardia (a cada 12 meses, sendo que nos pacientes de alto risco a cada 6 meses); • Risco de queda. **Intoxicação**: a intoxicação por quetiapina apresenta-se com sedação, sonolência, hipotensão e taquicardia. Há relato de caso de intoxicação com 30g de quetiapina que não resultou em óbito. Contudo, há relato de morte após a ingesta de 13,6g. O tratamento exige manter via aérea pérvia e garantir uma boa relação de ventilação e oxigenação, recorrendo também a lavagem gástrica com carvão ativado, podendo considerar o uso de laxativos, monitorização do paciente e evitar adrenalina ou dopamina devido a estimulação β permitir a piora da hipotensão associada ao bloqueio α induzido pela quetiapina.
Contraindicações
• Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

8.1.11 Clozapina: composto heterocíclico dibenzodiazepinico, sendo considerada um antipsicótico atípico devido ao seu perfil clínico e neuroquímico. Embora tenha atividade antipsicótica, não produz SEPs significativos em humanos (o que é um efeito direto do bloqueio D_2 no sistema nigroestriatal). Tem baixa afinidade pelos receptores D_2 (ocupa-os somente entre 40-50%), o que resulta em aumento na razão do bloqueio D_1/D_2. Bloqueia também outros receptores (D_1, D_3, D_4, colinérgicos e serotonérgicos, em especial 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}), demonstrando um perfil de ação diferente dos demais APs (que bloqueiam principalmente receptores D_2). Níveis elevados de D_4 foram encontrados no córtex frontal, na região

mesencefálica, na amígdala e no bulbo, em contraposição a níveis muito baixos detectados nos gânglios da base (onde supostamente se originam SEPs), explicando, desse modo, a aparente não ocorrência de discinesia tardia, rigidez muscular e acinesia durante o tratamento com clozapina. A clozapina tem atividade anticolinérgica e antiadrenérgica. Doses ≥500mg/dia envolvem risco aumentado de reações adversas, particularmente de convulsões, cuja ocorrência é dose-dependente e aumenta 0,7%/100mg. Poucos pacientes necessitam de doses superiores a 600mg/dia. Na presença de convulsões, deve-se administrar concomitantemente um anticonvulsivante (de preferência AVP), que pode ser usado de modo profilático quando empregadas doses superiores a 500mg/dia. A clozapina tem indicações consistentes de eficácia na esquizofrenia refratária (após o uso de dois outros APs, preferencialmente um típico e um atípico, e, em doses apropriadas por pelo menos 6 semanas), no risco suicida persistente em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo, na discinesia tardia, no TAB em quadros maníacos agudos graves, como monoterapia, ou como adjuvante de estabilizadores do humor no tratamento de manutenção de casos refratários, e, na APM em demências ou na deficiência intelectual e no comportamento agressivo em pacientes com esquizofrenia, TAB, transtorno do pânico e no transtorno de conduta. As principais características da clozapina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 12,5-25mg/dia, respeitando a forma de início conforme o protocolo do hospital. Ver protocolo de introdução da clozapina em APÊNDICE 2. **Dose habitual**: 300-400mg/dia. **Dose máxima**: 800mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Apresenta meia-vida de eliminação de 10-17h, e sua absorção não é afetada pela ingestão de alimentos. O pico plasmático é atingido em 1-3h, podendo levar >10 dias para alcançar a estabilização da concentração sérica. Existe uma relação linear entre a dose oral de clozapina na faixa de 25-800mg/dia e sua concentração plasmática. Liga-se em 92-95% às proteínas plasmáticas. É metabolizada no fígado, provavelmente pela isoenzima CYP1A2, e, em menor grau, pelas isoenzimas 2D6 e 3A4, em norclozapina. Se for preciso cessar o tratamento, mas sem indicação de interrupção imediata da medicação (como no caso de miocardiopatia induzida por clozapina), a dose deve ser reduzida gradualmente, pois a retirada abrupta está associada a rebote colinérgico e reagudização precoce do quadro psicótico.

Comprimido: 25mg e 100mg (Leponex®, Pinazan®, Okótico® e Xynaz®).

Efeitos Adversos

- Mais comuns: constipação intestinal, ganho de peso, hipotensão, sialorreia, sonolência, taquicardia e tontura;
- Menos comuns: acatisia, acinesia, agitação, agranulocitose, alteração da função ejaculatória, anemia, angina, anorexia, ansiedade, arritmias, ataxia, bradicardia, cefaleia, colestase, confusão, crises convulsivas (dose-dependentes), depressão, diarreia, discinesia tardia, disfagia, dispneia, dor abdominal, eosinofilia, febre, fraqueza, glaucoma, hepatotoxicidade, hipercolesterolemia, hiperglicemia, sudorese, tremor, letargia, rigidez, hipertensão, hipertrigliceridemia, hipocinesia, hiponatremia, hipotensão, impotência sexual, incontinência e retenção urinárias, inquietação, leucocitose, leucopenia, miocardite, mioclonia, nefrite intersticial, pancreatite, parkinsonismo, perturbações na fala por mioclonia da laringe, pesadelos, polidipsia, polisserosites, rabdomiólise, rash cutâneo, síncope, SNM, sintomas obsessivo-compulsivos, trombocitopenia, visão borrada e xerostomia.

Monitorização e Intoxicação

- Estado mental do paciente, bem como sinais vitais e ECG;
- Hemograma regular, conforme o protocolo do próprio hospital;
- Sinais e sintomas de miocardite e cardiomiopatia;
- Peso, altura, IMC, circunferência da cintura e avaliação da função intestinal;
- Eletrólitos, função hepática e renal, perfil lipídico, troponinas se necessário e exame ocular periódico;
- História pessoal/familiar de obesidade, diabetes, dislipidemia e hipertensão ou doença cardiovascular;
- Mudanças na menstruação, libido e o desenvolvimento de galactorreia e função erétil e ejaculatória (anual);
- Movimentos involuntários anormais;
- Discinesia tardia.

Intoxicação: o quadro clínico é de alteração da consciência, *delirium*, taquicardia, hipotensão, depressão respiratória, hipersalivação e convulsões. Doses >2.500mg são letais; há, porém, casos de recuperação em pacientes que ingeriram >4g. O tratamento requer o manejo das vias áreas, deixando-as permeáveis, promovendo ventilação/oxigenação, e, proceder com lavagem gástrica com carvão ativado mais sorbitol além da monitorização do paciente. É importante evitar adrenalina se hipotensão, bem como agentes depressores do SNC.

Contraindicações
• Leucócitos ≤3.000/mm³ e/ou neutrófilos ≤1.500/mm³ e/ou plaquetas ≤100.000/mm³; • Doenças mieloproliferativas ou uso de mielossupressores; • História de agranulocitose (neutrófilos <500/mm³) e miocardite associada ao uso de clozapina; • Depressão do SNC ou coma de qualquer natureza; • Lactação (na gestação não há estudos); • Íleo paralítico e epilepsias não controladas; • Reavaliar uso em contextos sociais que desfavorecem o uso e em pacientes com HPB e glaucoma (especialmente de ângulo fechado); • Doenças hepáticas ou cardíacas graves, especialmente as de condução cardíaca com intervalo QTc >500ms.

8.2 Antidepressivos:

8.2.1 Fluoxetina: antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), que atua inibindo de forma seletiva a recaptura pré-sináptica da serotonina, facilitando a neurotransmissão serotonérgica. Diferentemente dos ADTs, apresenta efeitos mínimos na recaptação de noradrenalina e dopamina. Não tem ação sobre a MAO e não tem afinidade com receptores muscarínicos, histaminérgicos H_1 e α_1-adrenérgicos, que estão relacionados aos efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares desses medicamentos. Parece causar algum bloqueio dopaminérgico e de dessensibilização dos receptores 5-HT_1 e 5-HT_2. A fluoxetina, como a norfluoxetina (seu metabólito), exercem ações semelhantes, pois seus efeitos serotonérgicos, causam diminuição do apetite e do sono, além de disfunções sexuais. A fluoxetina altera o padrão de sono, levando ao aumento da fase 1 e da latência no período REM, como também à diminuição do tempo total deste. As indicações com evidencias consistentes de eficácia são: TDM, TOC, transtorno do pânico, depressão bipolar (associado com olanzapina ou outro agente eutimizante), transtorno disfórico pré-menstrual, TEPT, transtorno de ansiedade social e bulimia nervosa. Há evidencias incompletas de eficácia no TAG e no transtorno explosivo intermitente. As principais características da fluoxetina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 20-40mg/dia, sendo preferencialmente utilizada durante o dia, mais especialmente, pela manhã após o desjejum. **Dose habitual**: 20-60mg/dia (varia conforme condição a ser

tratada). Por exemplo, no TOC e na TDM a dose varia de 20-80mg/dia, sendo que TOC geralmente responde a doses mais altas. No TEPT e na bulimia nervosa, que também respondem a doses mais altas, porém o considerado habitual é de 20-60mg/dia para o TEPT e 60-80mg/dia para a bulimia nervosa.
Dose máxima: 80mg/dia.

Farmacocinética e Apresentação

É rapidamente absorvida no TGI, apresentando concentração plasmática máxima entre 6-8h após sua administração, sendo que os alimentos parecem não afetar a sua biodisponibilidade sistêmica, mas podem retardar sua absorção. É metabolizada no fígado, sendo a norfluoxetina seu metabólito mais ativo. A excreção é principalmente por via urinária. O início da ação antidepressiva ocorre entre a primeira e a terceira semana de tratamento, sendo que o efeito ótimo requer ≥4 semanas de uso. Apresenta alta taxa de ligação às proteínas e tem um grande volume de distribuição. A meia-vida de eliminação é de 2-3 dias, enquanto a de seu metabólito norfluoxetina varia entre 7-9 dias. A meia-vida prolongada assegura que, quando o tratamento é interrompido, o princípio ativo persista no organismo por semanas. Isso deve ser levado em consideração quando houver necessidade de interrupção do tratamento ou quando forem prescritos medicamentos que possam interagir com a fluoxetina e a norfluoxetina. Raramente é necessário reduzir a dose de forma gradual, já que a própria fluoxetina reduz lentamente sua concentração após a descontinuação, por conta de sua meia-vida longa e de seus metabólitos ativos. Não costumam ocorrer sintomas de retirada, mas caso ocorram, retomar a dose anterior e reiniciar o processo de descontinuação de forma mais gradual.
Cápsula gelatinosa dura: 10mg (Daforin®, Fluxene®); 20mg (Prozac®, Fluoxetin®, Fluxene®, Prozen®, Zyfloxin® e Luzati®).
Comprimido revestido: 20mg (Daforin®, Psiquial® e Verotina®).
Solução oral: 20mg/ml (Daforin® e Prozen®).

Efeitos Adversos

- Mais comuns: boca seca, cefaleia, fraqueza, insônia, náusea, nervosismo, problemas sexuais e sudorese.
- Menos comuns: agitação, anorgasmia, constipação, diarreia, dificuldade para ejacular, diminuição da libido, impotência sexual e tremores.

Monitorização e Intoxicação

- Estado mental para depressão, ideação suicida, ansiedade, funcionamento social, mania e ataques de pânico;
- Eletrólitos séricos, em especial o sódio, glicemia de jejum, função hepática e renal;

- Sinais e/ou sintomas de síndrome serotoninérgica, de acatisia e do estado de sonolência excessiva;
- ECG e monitoramento periódico em pacientes com fatores de risco para prolongamento QT e arritmia ventricular.

Intoxicação: sintomas relativos à sedação, vômitos, tremores, agitação, mioclonia, taquicardia, alteração na PA, diaforese, convulsões, hipertermia, entre outros sintomas de hiper-reatividade muscular, alteração do estado mental e instabilidade autonômica secundários à síndrome serotonérgica. O manejo se dá com a suspensão imediata da fluoxetina, monitorização dos sinais vitais, hidratação vigorosa e em casos mais graves o suporte ventilatório, bem como o uso de benzodiazepínicos para casos em que exista agitação e convulsão. O dantrolene pode ser utilizado para bloqueio neuromuscular em casos cuja evolução tendem para rabdomiólise e hipertermia grave. As manifestações costumam desaparecer após 24h de suspensão da medicação e após o manejo de suporte.

Contraindicações

- Absolutas
  - Alergia à fluoxetina;
  - Uso concomitante de IMAO ou até14 dias após a suspensão deste, de pimozida, de tamoxifeno e/ou ainda da tioridazina.
- Relativas
  - Uso com cautela em pacientes com história de convulsões;
  - Uso com cautela em pacientes com história de TAB, bem como na gestação e puerpério.

8.2.2 Amitriptilina: amina terciária do grupo dos ADTs, relacionada estruturalmente à fenotiazina, com propriedades sedativas, sendo desenvolvida após a modificação estrutural da imipramina. A amitriptilina promove a inibição da recaptação de noradrenalina e (mais fortemente) da serotonina, com ação importante também sobre receptores colinérgicos, α_1-adrenérgicos e histaminérgicos tipo H_1. Seu principal metabólito ativo é a nortriptilina. Tem ação anticolinérgica (boca seca, visão borrada, taquicardia sinusal, constipação, retenção urinária e alterações da memória) e anti-histamínica (sedação e ganho de peso) e bloqueio α-adrenérgico (hipotensão postural, tonturas e taquicardia reflexa). Como é o antidepressivo com maior efeito anticolinérgico, tem maior probabilidade de desencadear *delirium*. O efeito analgésico dá-se pelo bloqueio dos canais de sódio, de forma semelhante aos anestésicos locais, cujo mesmo mecanismo provoca os efeitos adversos cardíacos. Em altas doses, tem efeitos antiarrítmicos (quinidina-*like*), atuando como antagonista do sódio, impedindo sua entrada nas células do miocárdio e a despolarização, afetando a

condução cardíaca. Como consequência, pode ser detectado no ECG um prolongamento dos intervalos PR e QT e um alargamento do complexo QRS, podendo agravar mais bloqueios preexistentes. Por isso, é importante cautela ao prescrevê-la para pessoas com cardiopatias (particularmente bloqueios de ramo), como ocorre em alguns idosos. Tem evidência consistente de eficácia no TDM, na enurese noturna, na dor neuropática, na profilaxia para enxaqueca, no TEPT, na fibromialgia, na síndrome do intestino irritável, no zumbido, na dispepsia funcional e na cistite intersticial. As evidências de eficácia incompleta são para transtorno depressivo recorrente, profilaxia de cefaleias tensionais, dor do membro fantasma, síndrome da ardência bucal e síndrome dos vômitos cíclicos. As principais características da amitriptilina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 10-50mg/dia, especialmente à noite. **Dose habitual**: 50-150mg/dia. **Dose máxima**: 300mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Tem ação rápida e é bem absorvida oralmente, com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (94,8%), sendo metabolizada no fígado via enzimas do citocromo P450 isoenzima 2D6, onde é desmetilada em nortriptilina. Sua excreção ocorre basicamente por via renal e a sua meia-vida é de 21±5h, aumentando com a idade. No uso profilático e no tratamento de síndromes álgicas, sugere-se iniciar com doses menores, como 10mg, e aumentar conforme a resposta terapêutica à dor, que surge após 7-14 dias de uso. Pode ser administrada em dose única, à noite, o que é interessante por seu efeito sedativo, que aparece já nos primeiros dias de uso. Não há interferência da ingestão de alimentos na sua absorção. No tratamento de sintomas depressivos, os primeiros efeitos surgem após 2-4 semanas do início do tratamento. No tratamento da insônia, o efeito é quase imediato. Ao suspender, tentar reduzir cerca de 25% da dose a cada 1-4 semanas, monitorando possíveis sintomas de recaída. Considerar reduzir mais rapidamente se estiverem ocorrendo efeitos adversos moderados ou graves. Em caso de intolerância à redução de dose, com surgimento de sintomas de retirada, retornar à dose anterior e prosseguir mais lentamente com a redução (12,5% a cada 1-4 semanas). **Comprimido revestido**: 10mg (Amytril® e Mitrip®); 25mg (Amytril® e Protanol®); 75mg (Amytril®).
Efeitos Adversos
• Mais comuns: boca seca, constipação intestinal, ganho de peso, hipotensão postural, sedação, tontura, retenção urinária e visão borrada.

- Menos comuns: acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, alucinações, amenorreia, aumento do apetite, calorões, cefaleia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, déficit cognitivo, de atenção e de memória, *delirium*, dermatite esfoliativa, desrealização, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, diminuição do limiar convulsivo, distonia, edema, eosinofilia, episódio dissociativo, eritema multiforme, estomatite, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, galactorreia, ginecomastia, glaucoma, hipercinesia, hiperglicemia, hipertrofia prostática benigna, hipoglicemia, icterícia, íleo paralítico, impotência sexual, leucocitose, leucopenia, náuseas, parestesias, pesadelos, prurido, queda de cabelo, rash cutâneo, síndrome noradrenérgica precoce, sonambulismo, sonhos bizarros, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, urticária, vertigens, virada maníaca, vômitos e xeroftalmia.

Monitorização e Intoxicação

- Avaliar o estado mental, ansiedade, funcionamento social, mania, ataques de pânico ou outras mudanças incomuns no comportamento, bem como o comportamento suicida;
- Eletrólitos séricos, em especial o sódio, glicemia de jejum, sinais vitais, peso, IMC e ECG;
- Monitorar sinais/sintomas de síndrome serotoninérgica, bem como alterações do estado mental e instabilidade autonômica;

Intoxicação: doses ≥1g de amitriptilina costumam ser tóxicas e fatais. A morte ocorre por arritmia cardíaca, hipotensão grave ou convulsões incontroláveis. Em overdose aguda, todos os sintomas surgem em 24h. Os sintomas podem ser divididos em:

a) **Anticolinérgicos**: diminuição das secreções (salivares, lacrimais e brônquicas), pele quente e seca, midríase, visão borrada, redução da motilidade intestinal e retenção urinária.

b) **Neurológicos**: depressão do SNC, variando de sonolência a coma, convulsões e *delirium* (agitação, desorientação, delírios, confusão mental e, por vezes, alucinações visuais).

c) **Cardíacos**: hipotensão, prolongamento de intervalo QTc, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular ou fibrilação e vários graus de bloqueio cardíaco.

O manejo inicia-se com a interrupção imediata do uso do AD, a realização de ECG nas primeiras 6h e o controle de hipotensão e/ou convulsões, evitando o uso de APs (exceto se APM grave), muito por conta da maior redução do limiar convulsivo. Realizar a lavagem gástrica com carvão ativado em caso de ingesta com menos de 2h, e, não indicar êmese provocada. Em casos graves, é necessário proteger via área, monitorizar o paciente de forma multiparamétrica

e se intervalo QRS >100ms, proceder com bicarbonato, que reduz o bloqueio dos canais de sódio. Se convulsões, proceder com BZDs e se hipotensão, fazer bolus de cristaloides, ou vasopressor se refratária.

Contraindicações

• Absolutas
  • Hipersensibilidade ao fármaco;
  • IAM recente entre 3-4 semanas, distúrbios da condução cardíaca e no uso concomitante com IMAOs (aguardar 14 dias de *wash-out* de IMAO para iniciar a amitriptilina).
• Relativas
  • Retenção urinária, HPB, íleo paralítico e glaucoma de ângulo fechado;
  • Gestação (evitar - maior risco) e na lactação (avaliar risco-benefício);
  • História de convulsões/epilepsia e no episódio depressivo do TAB, sem uso de estabilizador do humor.

8.2.3 Clomipramina: é uma amina terciária do grupo dos ADTs, porém o que lhe confere peculiaridade é a sua alta ação serotonérgica. Tem também afinidade por receptores colinérgicos (ACh), adrenérgicos (α_1), histaminérgicos (H_1), serotonérgicos (5-HT_2) e dopaminérgicos (DA). O efeito noradrenérgico ocorre, em parte, à desmetilclomipramina, que inibe de forma significativa a recaptação da noradrenalina e tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 96h. A clomipramina promove, ainda, redução na sensibilidade dos receptores α-adrenérgicos. Em razão desse perfil farmacológico, produz efeitos anticolinérgicos intensos (xerostomia, visão borrada, taquicardia sinusal, constipação intestinal, retenção urinária e alterações da memória), anti-histamínicos (sedação e ganho de peso) e de bloqueio α-adrenérgico (hipotensão postural, tonturas, retardo na ejaculação e taquicardia reflexa). Aparentemente, apresenta maior efeito nas funções sexuais (inibição da ejaculação), talvez devido à sua importante ação serotonérgica e α-adrenérgica. Tem evidências consistentes de eficácia no TDM, no transtorno do pânico, na ejaculação precoce e no TOC, tendo evidências incompletas no transtorno dismórfico corporal, no transtorno de ansiedade social, na cataplexia, na dor crônica, na tricotilomania, na onicofagia e na tartamudez. As principais características da clomipramina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 10-50mg/dia, variando conforme a entidade nosológica a ser tratada. **Dose habitual**: 50-150mg/dia.

Dose máxima: 300mg/dia.

Farmacocinética e Apresentação

É bem absorvida por VO e sofre extensa desmetilação durante o metabolismo hepático de primeira passagem para seu principal metabólito, a desmetilclomipramina. Esse processo reduz sua biodisponibilidade em <62%, com farmacocinética de eliminação de primeira ordem, e seu pico de concentração geralmente ocorre entre 2-6h. Apresenta meia-vida de eliminação de 24h, permitindo o uso em dose única diária. Tem alta ligação proteica (98%) e grande volume de distribuição. Sua excreção ocorre basicamente por via renal (60%) e nas fezes (30%). Como antidepressivo, sugere-se iniciar com 25mg/dia, aumentando 25mg a cada 2-3 dias até atingir uma dose entre 100-225mg/dia, de acordo com os efeitos colaterais, o peso e a idade do paciente. A dose diária pode ser administrada em uma única vez, ao fim do dia ou pela manhã (se produzir insônia), ou dividida em 2-3x/dia junto às refeições, para maior conforto do paciente no que diz respeito aos efeitos colaterais. Inclusive, deve ser mantida por 3-5 anos, mesmo depois de aliviados os sintomas. Embora os efeitos colaterais possam já ocorrer a partir da primeira ingesta da medicação, a melhora nos sintomas de humor, ansiedade e obsessivo-compulsivos costuma demorar de 1-4 semanas para ser evidenciada. Se, por algum motivo, houver necessidade de interrupção abrupta, lembrar que é possível ocorrer a síndrome de retirada (irritabilidade, desconforto gástrico, insônia, ansiedade, inquietação), razão pela qual é prudente a retirada gradual, na ordem de 25mg a cada dia ou 75mg/dia se for comprimido de liberação lenta.

Comprimido revestido: 10mg (Clo®); 25mg (Clo® e Anafranil®).

Comprimido revestido de liberação lenta: 75mg (Clo® e Anafranil SR®).

Efeitos Adversos

- Mais comuns: aumento do apetite com/sem ganho ponderal, constipação, fadiga, hipotensão postural, retardo ejaculatório, sedação, tontura, visão borrada e xerostomia.
- Menos comuns: acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, amenorreia, anemia, bocejos, calafrios, calorões, cefaleia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, déficit cognitivo, déficit de atenção e de memória, *delirium*, dermatite esfoliativa, desrealização, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, diminuição do limiar convulsivo, distonia, dor testicular, SEPs, edema, ejaculação dolorosa, eosinofilia, eritema multiforme, febre, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, fraqueza, galactorreia, glaucoma (precipitação), ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipoglicemia, icterícia, inquietude,

insônia, leucocitose, leucopenia, náusea, obstrução nasal, pesadelos, prostatismo, prurido, rash cutâneo, retenção urinária, síndrome noradrenérgica precoce, sonambulismo, sonhos bizarros, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigem, virada maníaca, vômito e xeroftalmia.

Monitorização e Intoxicação

- Eletrólitos séricos, especialmente o sódio, enzimas hepáticas em hepatopatas e sinais vitais;
- Estado cardíaco, em idosos e cardiopatas e ECG a fim de avaliar anormalidades da condução cardíaca;
- Ideação suicida (especialmente no início da terapia);
- Sinais/sintomas da síndrome serotoninérgica.

Intoxicação: ocorre uma breve fase de excitação e inquietude, seguida de uma outra fase de sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, alucinações, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas — podendo evoluir rapidamente para o coma, muitas vezes com depressão respiratória —, hipóxia, hiporreflexia, rabdomiólise, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueios e extrassístoles). As doses ≥1g são, em geral, tóxicas, enquanto as ≥2g são potencialmente letais. A toxicidade deriva de efeitos do tipo quinidina. É particularmente importante a possibilidade de ocorrer a síndrome serotonérgica (no uso associado a outros ISRSs ou IMAOs, ou em pacientes debilitados e com problemas hepáticos), a qual se caracteriza por mioclonia, hiperreflexia, sudorese, incoordenação motora, agitação, confusão e hipomania. O manejo inicial é interromper o uso da clomipramina, e, ao depender da gravidade, indicar internação clínica (as primeiras 6h são as mais críticas), pois podem ocorrer alterações de consciência, no ECG, hipotensão, convulsões e APM, e, nesse sentido, evitar APs, evitar Neostigmina ou Fisostigmina (amentar risco de crises convulsivas), fazendo diazepam EV se convulsão, podendo induzir vômito e/ou fazer lavagem gástrica com carvão ativado se ingesta em até 2h e, por fim, garantir via área adequada e a monitorização multiparamétrica do paciente.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade ao fármaco;
  - IAM recente de até 3-4 semanas, qualquer bloqueio de condução cardíaca, feocromocitoma (pode induzir crises hipertensivas) e glaucoma de ângulo fechado;
  - Sintomas de retenção urinária e de Íleo paralítico;
  - Uso concomitante de IMAOs.

- Relativas
  - ICC e história pessoal de convulsões;
  - Quadros demenciais e de déficit cognitivo.

8.2.4 Nortriptilina: é uma amina secundária do grupo dos ADTs, que é o metabólito ativo da amitriptilina que, após sofrer desmetilação, se transforma num composto com características distintas, com predomínio da inibição noradrenérgica. A nortriptilina bloqueia predominantemente a recaptura da noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, aumentando na fenda as concentrações deste mesmo neurotransmissor. Sua administração crônica produz alterações complexas na sensibilidade e no número de sítios receptores, tanto pré como pós-sinápticos (*downregulation*). A nortriptilina tem ação predominantemente noradrenérgica, atuando de maneira menos intensa nos receptores α_1, H_1, $5\text{-}HT_2$ e colinérgicos muscarínicos. Como os demais ADTs, também bloqueia os canais de sódio voltagem-dependentes. Como a dopamina é inativada pela recaptação de noradrenalina no córtex frontal, que carece de transportadores de dopamina, a nortriptilina pode aumentar a neurotransmissão dopaminérgica nessa parte do cérebro. Apresenta um perfil mais tolerável de efeitos colaterais, com menos ganho de peso e menos efeitos sobre o sistema cardiocirculatório do que os demais ADTs. Está indicada com evidencias consistentes em TDM, na depressão pós-AVC e na cessação do tabagismo, e, tem evidência incompletas de eficácia na depressão resistente, combinada a ECT no tratamento para depressão, na depressão em pacientes com doença de parkinson, na dor neuropática, na dor crônica, no TDAH, na enurese noturna e na profilaxia de cefaleias. As principais características da nortriptilina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 25m-50mg/dia, podendo dividir em 2 tomadas. **Dose habitual**: 50-100mg/dia, podendo dividir em 2-3 tomadas, sendo a maior dose pela noite. **Dose máxima**: 150mg/dia, podendo dividir em 2-3 tomadas, sendo a maior dose pela noite.
Farmacocinética e Apresentação
Tem boa absorção VO e alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas, sendo metabolizada no fígado principalmente pela isoenzima 2D6, mas também pela 3A4 e 2C19. A meia-vida é de 12-56h, podendo chegar a 90h em idosos. Sua excreção ocorre basicamente por via renal (a 10-hidroxinortriptilina é seu principal metabólito). Como a depuração renal dos hidroximetabólitos tende a diminuir com a idade, as concentrações de do metabólito podem

estar substancialmente elevadas em idosos. As doses variam entre 50-150mg em razão do peso, da idade e das condições clínicas do paciente, podendo ser administrada em dose única diária, pois sua meia-vida é longa, e sua absorção, a partir do estômago é lenta, de 4-9h. É usada normalmente à noite devido às suas propriedades sedativas. Alimentos não interferem em sua absorção. O tratamento com a nortriptilina deve ser iniciado com 10-25mg e aumentado gradualmente (25 mg a cada 2 dias ou com intervalo maior em idosos) até ser atingida a dose terapêutica. O ajuste posológico deve ser determinado pela resposta clínica, que pode ocorrer em até 6 semanas, e pelo aparecimento de qualquer evidência de intolerância aos efeitos adversos. Doses baixas (de 30-50mg/dia) são recomendáveis para idosos e adolescentes. No tratamento da cessação do hábito de fumar, 2-4 semanas antes de parar, a nortriptilina deve ser iniciada com 25mg à noite até ser atingida a dose de 75-100mg/dia ou a máxima quantidade tolerada. O tempo para início da ação depende do transtorno e do objetivo. A suspensão deve ser gradual para evitar efeitos de retirada. Um esquema que costuma ser bastante tolerado é a redução de 50% da dose por 3 dias, seguida de outra redução de 50% e, após mais 3 dias, a descontinuação.

Cápsulas: 10mg, 25mg, 50mg e 75mg (Pamelor®).

Efeitos Adversos

- Mais comuns: boca seca, constipação intestinal, ganho de peso, sonolência, sudorese, hipotensão ortostática, tremores, redução do limiar convulsivo e visão borrada.
- Menos comuns: acatisia, agitação, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, alucinações, amenorreia, anorexia, ansiedade, arritmias, ataxia, aumento das transaminases, calorões, cefaleia, ciclagem rápida, cólicas abdominais, confusão, coriza, déficit cognitivo de atenção e de memória, *delirium*, dermatite esfoliativa, desorientação, desrealização, desregulação da temperatura, diaforese, diarreia, dificuldades de micção, diminuição da libido, disfunção sexual, distonia, edema, eosinofilia, epigastralgia, eritema multiforme, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, íleo paralítico, fraqueza, galactorreia, ginecomastia, hipercinesia, glaucoma (precipitação), hiperglicemia, hipertensão, hipoglicemia, icterícia, inquietude, insônia, leucocitose, leucopenia, midríase, náusea, neuropatia periférica, parestesias, perda de peso, petéquias, púrpura, rash cutâneo, prurido, psicose (exacerbação), poliúria, retenção urinária, SIADH, síndrome noradrenérgica precoce, sonambulismo ou sonhos bizarros, taquicardia, tiques, trombocitopenia, urticária, vertigem, virada maníaca, vômito,

xeroftalmia e zumbidos.

Monitorização e Intoxicação

- Eletrólitos séricos, especialmente o sódio e glicemia de jejum;
- Sinais vitais, peso, IMC e ECG;
- Estado mental, especialmente na modificação de doses quanto ao comportamento suicida.

Intoxicação: a dose tóxica é cerca de 10x maior que a dose terapêutica e a ingestão de 300mg é tóxica, sendo letal se >2g. Na ocorrência de overdose, são afetados o SNC, o SNP e o cardiovascular. Os efeitos anticolinérgicos geralmente surgem de 1,5-4h após a ingestão e incluem midríase, tontura, visão turva, hiperpirexia, boca seca, diminuição da motilidade intestinal, retenção urinária, palpitação e taquicardia. A toxicidade ao SNC é caracterizada por alucinações visuais, letargia, confusão mental, agitação, inquietude, hiperreflexia, rigidez muscular e, em quadros graves, delírios, coma, movimentos atetoides ou coreiformes e convulsões generalizadas seguidas por depressão respiratória. Edema pulmonar e pneumonia aspirativa podem surgir em decorrência da depressão do SNC. A toxicidade cardiovascular manifesta-se por arritmias ventriculares, podendo levar à PCR. Os achados do ECG incluem aumento do intervalo QT, aumento da amplitude do intervalo QRS, depressão do segmento ST e ondas T anormais. Um intervalo QRS >100m/s pode predizer convulsões, arritmias ventriculares e morte. O tratamento consiste em interromper o AD, evitar APs e proceder com estimulo a vômito se paciente alerta ou lavagem gástrica com carvão ativado se paciente letárgico. Monitorizar o paciente de forma multiparamétrica, garantir vias áreas com ventilação adequada e observar os sinais vitais.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade ao fármaco;
  - Alterações da condução elétrica cardíaca como no bloqueio de ramo, na síndrome de brugada, e, no IAM recente.
- Relativas
  - Convulsões (dose-dependente), gestação, glaucoma de ângulo fechado, ICC, HPB e Íleo paralítico;
  - Uso concomitante de fármacos capazes de prolongar o intervalo QT ou ainda de fármacos IMAOs, bem como de metabolizadores lentos da CYP2D6.

8.2.5 Bupropiona: é uma fenilaminocetona monocíclica, com estrutura semelhante à da anfetamina, que se enquadra como um AD pertencente ao grupo das aminocetonas e age como um inibidor

não seletivo dos transportadores da dopamina e noradrenalina, inibindo a recaptação desses neurotransmissores (IRND). Conta com metabólitos ativos, sendo a hidroxibupropiona o principal. Alguns estudos sugerem uma ação antagonista nos receptores nACh, o que pode colaborar para sua ação no tratamento do tabagismo. Praticamente não tem ação sobre a recaptação da serotonina, apresentando efeitos sobre os sistemas de busca de novidade, gratificação ou prazer, em contrapartida aos ISRSs, que apresentam atuações mais notáveis sobre os comportamentos de inibição mediados pela rafe. Estudos pré-clínicos e observações empíricas sugerem que sintomas como retardo psicomotor, anedonia, hipersonia, pensamento lento, desatenção, pseudodemência e "fissura" sejam secundários à deficiência de dopamina. Tais sintomas parecem responder bem ao uso de bupropiona. Ressalta-se que a bupropiona não tem efeitos sobre os receptores serotonérgicos, muscarínicos, histaminérgicos e α-adrenérgicos. Tem indicações consistentes de eficácia no tratamento em TDM, prevenção de novos episódios de transtorno depressivo com padrão sazonal, tabagismo, TDAH e na obesidade. Evidências incompletas sugerem o tratamento para transtorno do interesse/excitação sexual feminino, para efeitos sexuais secundários ao uso dos ISRSs, episódios depressivos no TAB, fadiga relacionada ao câncer e a esclerose múltipla, apatia devido a síndromes cerebrais orgânicas, abstinência a cocaína, retirada da metanfetamina em dependentes, síndrome das pernas inquietas e na fadiga induzida por ISRSs. As principais características da bupropiona são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 150mg/dia, preferencialmente de dia. **Dose habitual**: 150-300mg/dia, preferencialmente de dia. **Dose máxima**: 450mg/dia, preferencialmente de dia, mas podendo ser dividida, desde que a maior dose seja durante o dia.
Farmacocinética e Apresentação
É rapidamente absorvida no TGI (1,5h), e o pico plasmático da forma IR é atingido em cerca de 3h, tendo meia-vida de 20-27h. As formulações SR devem ser utilizadas em 2 doses diárias e a XL em uma dose diária, pois têm tempos de absorção superiores (3 e 5h, respectivamente). Embora os tempos de absorção sejam diferentes, as três formas são consideradas bioequivalentes. A absorção não sofre influência da ingestão de alimentos. Liga-se a proteínas plasmáticas em cerca de 85%. Sua metabolização é predominantemente hepática, pela isoenzima CYP2B6, e potenciais interações com outros fármacos metabolizados por ela, como a nortriptilina, devem ser consideradas. Além disso, a bupropiona

inibe de forma moderada a isoenzima CYP2D6, reduzindo a depuração dos agentes metabolizados por esta. A bupropiona tem metabólitos que parecem ser ativos (com efeitos do tipo anfetamina) e responsáveis por ação clínica, no entanto, a contribuição de cada um na resposta terapêutica ainda não é clara. Como os metabólitos têm meia-vida maior do que a própria bupropiona, após várias doses, a concentração plasmática é maior. A bupropiona atinge o estado de equilíbrio em 5 dias, e seus metabólitos, em 10 dias (em média 8 dias). Apresenta ampla distribuição nos tecidos. A eliminação do fármaco e de seus metabólitos ocorre em 87% pela urina e 10% pelas fezes. É normalmente bem tolerada, devido ao seu perfil de efeitos colaterais. Raramente produz sedação e costuma causar pouca ou nenhuma disfunção sexual. Concentra-se na saliva e produz um pouco de secura na boca. Raramente desencadeia "fissura" por doces, como os ADTs, ou ganho de peso. Parece ser mais comum que gere uma leve diminuição do apetite do que o aumento. O início das ações terapêuticas costuma ocorrer após 2-4 semanas, e, é prudente suspender gradualmente para evitar efeitos de retirada, contudo, a tolerância, a dependência e as próprias reações de retirada não estão bem documentadas.

Comprimido revestido de liberação gradual/prolongada: 150mg (Wellbutrin XL®, Zyban®, Alpes XL®, Buene®, Bup XL®, Bup®, Bupium XL®, Bupium®, Bupogran®, Deradop®, Eutymia XL®, Inip®, Noradop®, Seth® e Zetron XL®) e 300mg (Wellbutrin XL®, Alpes XL®, BupXL®, Bupium XL®, Deradop®, Eutymia XL®, Wellbutrin XL® e Zetron XL®).

Efeitos Adversos

- Mais comuns: boca seca, cefaleia, dor de garganta, fadiga, inquietude, insônia, náusea, perda ponderal, taquicardia, tremores, vertigem e visão borrada.
- Menos comuns: acatisia, agitação, alopecia, alteração do paladar, alucinações visuais e auditivas, anemia, anorexia, ansiedade, arritmia cardíaca, artralgia, aumento do apetite, aumento dos níveis de prolactina, constipação intestinal, convulsões, delírios, *delirium*, diarreia, discinesia, dispepsia, dor abdominal, dor torácica, edema, enxaqueca, estomatite, euforia, faringite, febre, flatulência, fraqueza, gagueira, ganho de peso, hipertensão, hipomania, hiponatremia, hipotensão, ideação suicida, impotência, infecções da via aérea superior, insônia, irritabilidade, linfadenopatia, mialgia, mioclonia, noctúria, pancitopenia, parestesia, perda de memória, pseudoparkinsonismo, polaciúria, prurido, psicose, rash cutâneo, reação alérgica, retenção urinária, rubor, sedação, sialorreia, síncope, síndrome de stevens-johnson, sonolência, sudorese,

virada maníaca, visão borrada, vômito e zumbido.
Monitorização e Intoxicação
• Estado mental para depressão, comportamento suicida (em especial no início da terapia ou quando as doses são aumentadas/diminuídas), ansiedade, funcionamento social, mania e ataques de pânico; • Sinais vitais, em especial a pressão arterial (basal e periodicamente, especialmente quando usada em conjunto com reposição transdérmica de nicotina); • Função renal e hepática. **Intoxicação**: foram descritas overdoses de bupropiona de até 30g, com relatos de crises convulsivas em cerca de 1/3 dos casos. Como as convulsões podem surgir várias horas após a overdose, sugere-se um tempo de observação mínimo de 24h. A maioria dos pacientes, entretanto, não teve efeitos clinicamente significativos nem alterações de ECG ou EEG. Embora raros, já existem relatos de óbitos decorrentes de PCR e overdose de bupropiona. Outros sintomas incluem ansiedade, pânico, agitação, confusão, sonolência, taquicardia sinusal, insuficiência respiratória, náusea e vômito, letargia, *delirium* e psicose. O manejo depende de como o paciente se encontra, sendo que se este estiver inconsciente ou letárgico, deve-se realizar lavagem gástrica com carvão ativado até 12h depois da ingestão e o ECG nas primeiras 48h, além da monitorização multiparamétrica do paciente e da garantia da ventilação e da hidratação. A dialise não tem benefício.
Contraindicações
• Hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer componente de sua formulação; • Bulimia e anorexia, epilepsia, TCE, tumores cerebrais e outras síndromes cerebrais orgânicas; • Pacientes em fase de descontinuação abrupta de álcool ou sedativos (incluindo BZDs); • Administração concomitante de IMAOs (fazer um *wash-out* de 2 semanas do IMAO); • Uso concomitante de tioridazina.

8.2.6 Mirtazapina: é um tetracíclico do grupo das piperazinoazepinas com uma estrutura química semelhante à da mianserina. É um medicamento da classe dos antidepressivos noradrenérgico e serotoninérgico específicos (NaSSA), cuja ação dupla noradrenérgica e serotonérgica é mediada via antagonismo dos autorreceptores α_2-noradrenérgicos pré-sinápticos e dos α_2-heterorreceptores serotonérgicos responsáveis pela regulação da liberação de noradrenalina e 5-HT na fenda sináptica. O bloqueio

desses receptores diminui a inibição da liberação de tais neurotransmissores e como consequência, aumenta a liberação de noradrenalina e 5-HT na fenda sináptica, levando ao aumento simultâneo da transmissão serotonérgica e noradrenérgica. A mirtazapina também bloqueia os receptores 5-HT_2 pós-sinápticos, produzindo menos efeitos colaterais sexuais e menos insônia, e os 5-HT_3, causando menos efeitos no TGI, como náuseas e vômitos. O bloqueio desses receptores associa-se também ao aumento do sono profundo e à atividade ansiolítica. Em razão de tal bloqueio seletivo, é estimulada apenas a transmissão serotonérgica via 5-HT_{1A} (agonista 5-HT_{1A}), razão a qual a mirtazapina é considerada um fármaco serotoninérgico específico (além de noradrenérgico). Fora isso, a mirtazapina é um potente antagonista de receptores H_1, o que explica seu efeito de sonolência. A ação sedativa e, consequentemente, a sedação diurna parece ser maior em doses baixas. Acredita-se que tais efeitos sejam, em parte, neutralizados por sua ação noradrenérgica nas doses terapêuticas habituais. Apresenta pequena afinidade por receptores D_1 e D_2, moderada afinidade por receptores muscarínicos e colinérgicos, mas não desencadeia os efeitos cardiocirculatórios típicos dos ADTs. A mirtazapina não interfere na PA e não altera o ritmo cardíaco, sendo uma opção para a depressão pós-IAM. A mirtazapina apresenta, ainda, ação antagonista de receptores α_1-adrenérgicos periféricos, muito menor do que no SNC, podendo interferir nos músculos do trígono e no esfíncter vesical e raramente ocasionar incontinência urinária noturna. Parece, ainda, inibir a secreção de cortisol, sem interferir na secreção de prolactina e de hormônio do crescimento. Em razão de aumentar as concentrações de noradrenalina e serotonina por vias distintas, a combinação de mirtazapina com ADs duais, como a venlafaxina, é muito usada na prática clínica. Sua principal indicação, com evidência consistente é no TDM, contudo, evidencias incompletas de eficácia são sinalizadas na distimia, no transtorno depressivo com sintomas ansiosos, no TEPT, no transtorno depressivo e de ansiedade em pacientes com transtorno alimentar e/ou inapetência, na TAG e no transtorno de ansiedade social, no transtorno do pânico, como adjuvante em pacientes com esquizofrenia, na fibromialgia, na insônia e náusea em pacientes em cuidados paliativos, no prurido refratário, na hiperêmese gravídica, na cefaleia tensional e na acatisia e demais SEPs induzidos pelo uso de APs. As principais características da mirtazapina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 15mg/dia em uma tomada a noite. **Dose habitual**: 15-30mg/dia, preferindo em uma tomada a noite.

Dose máxima: 45mg/dia, podendo dividir a dose em 2 tomadas, sendo a maior fração no período noturno.

Farmacocinética e Apresentação

É logo absorvida no TGI após a administração VO, atingindo as concentrações séricas máximas em até 2h, sendo que alimentos no estômago não interferem em sua absorção. A meia-vida é de 20-40h (média de 21,5h), e o estado de equilíbrio é alcançado em 4-6 dias. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 50% e circula no sangue ligada às proteínas plasmáticas, em 85%, de forma não específica e reversível. Idosos e mulheres tendem a apresentar concentrações séricas mais elevadas do que homens adultos e adultos jovens. O metabolismo da mirtazapina é hepático e linear em diferentes doses, cujas as isoenzimas relacionadas ao seu metabolismo são P450 1A2, 2C19, 2D6 e 3A4, com inibição mínima destas, razão pela qual tem um perfil favorável de interações com outros fármacos. Seu principal metabólito, a desmetilmirtazapina, é até 3-4 vezes menos ativo do que o composto principal. A excreção da mirtazapina ocorre por meio da urina e das fezes e praticamente 100% dela é eliminada em 4 dias, sendo 85% pela urina e 15% pelas fezes. A insuficiência renal moderada e a insuficiência hepática podem reduzir em até 30% a depuração da mirtazapina, enquanto que a insuficiência renal grave pode reduzi-la em até 50%. A mirtazapina tem início de ação, em geral, em 1-2 semanas do início do tratamento. Espera-se uma resposta positiva dentro de 2-4 semanas. Além disso, é uma medicação utilizada por VO, tanto em comprimidos revestidos quanto orodispersíveis, em geral utilizada a noite em uma tomada, podendo dividir ao longo do dia desde que as doses mais elevadas sejam no turno da noite, em razão de seus efeitos sedativos. Pode ser consumida junto às refeições ou não, já que não há relatos de interação com os alimentos. A dose inicial é de 15mg e o aumento deve ser gradual, conforme a tolerância do paciente, até a dose de manutenção, que, geralmente, varia entre 30-45mg/dia. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. A descontinuação deve ser lenta devido ao risco de síndrome de retirada: tontura, sonhos anormais, confusão, distúrbios sensoriais, ansiedade, fadiga, náusea, cefaleia e mal-estar.

Comprimido orodispersível: 15mg, 30mg e 45mg (Remeron soltab®, Razapina ODT® e Menelat ODT®).

Comprimido revestido: 30mg e 45mg (Menelat®, Razapina® e Zapsy®).

Efeitos Adversos

- Mais comuns: aumento de apetite, boca seca, constipação, ganho de peso, sedação excessiva, sonolência e tontura.

• Menos comuns: agitação, agranulocitose (rara), alteração na PA, alucinações, anemia aplásica, artralgias, astenia, aumento da libido, aumento das concentrações de colesterol e triglicerídeos, aumento das transaminases, confusão mental, convulsões (raras), dificuldades de acomodação visual, diminuição de peso, diminuição do apetite, disfunção ejaculatória, dispepsia, distonia, edema, exantema, fadiga, hiponatremia, hipotensão ortostática, impotência, inquietação, incontinência urinária, mialgia, náuseas, neutropenia, palpitação, pesadelos ou sonambulismo, retardo ejaculatório, sialorreia, síndrome das pernas inquietas, síndrome de stevens-johnson (rara), sudorese, taquicardia, tremores, trombocitopenia, vertigem e virada maníaca.
Monitorização e Intoxicação
• Estado mental quanto à depressão; • Sinais ou sintomas da síndrome serotoninérgica, instabilidade autonômica (taquicardia, pressão arterial instável e diaforese) e de agranulocitose ou de neutropenia grave; • Funções renal e hepática, perfil lipídico, ganho de peso e a presença de sintomas do TGI; • Alterações neuromusculares (tremores, rigidez e mioclonia); • Sinais de síndrome cerebral orgânica e convulsões. **Intoxicação**: em doses ≥450mg, pode ocorrer redução do nível de consciência e taquicardia, sem complicações adicionais. Outros relatos de caso também indicam um perfil relativamente seguro do medicamento, indicando um quadro benigno ante a uma possível intoxicação. Se ocorrer sintomas, monitorizar sinais vitais e observar resposta espontânea.
Contraindicações
• Hipersensibilidade ao medicamento; • Uso concomitante ou em menos de 14 dias de intervalo do uso de IMAO.

8.3 Estabilizadores de humor e anticonvulsivantes:

8.3.1 Ácido Valpróico: o AVP é um ácido graxo ramificado de cadeia curta derivado do ácido valérico, um ácido carboxílico de baixo peso molecular. As ações anticonvulsivantes e estabilizadoras do humor do AVP ainda não foram especificamente identificadas e talvez não sejam as mesmas. Os efeitos anticonvulsivantes tem início rápido de ação, enquanto os antimaníacos são mais lentos e parecem requerer a administração prolongada. Existem várias hipóteses sobre seu mecanismo de ação, como aumento da síntese e da redução da degradação do GABA, promovendo o aumento da

resposta gabaérgica (1), o fármaco atuaria, ainda, na membrana celular, modulando a condutância de canais de sódio voltagem-dependentes em neuropeptídeos extra hipotalâmicos e em sistemas de segundo mensageiro e de neuroproteção (2). Tem sido descrito também um efeito neuroprotetor do AVP sobre as células em determinados tipos de câncer. Tem indicações consistentes para episódio de mania aguda e indicações com evidências incompletas para profilaxia de episódios depressivos e maníacos, episódio misto, cicladores rápidos, episódios de TBH associado ao uso de SPAs em comorbidades com o TPB ou com o transtorno do pânico, e, na irritabilidade do TEA e na agressividade do TDAH refratário a psicoestimulante. As principais características do ácido valpróico são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 500-1.000mg/dia, dividido em 2-3 tomadas. **Dose habitual**: 1.000-2.500mg/dia, dividido em 2-3 tomadas. **Dose máxima**: 3.000mg/dia, dividido em 2-3 tomadas.
Farmacocinética e Apresentação
O AVP e seus derivados — divalproato de sódio, divalproato de sódio de liberação prolongada e valproato de sódio — representam uma das primeiras gerações de anticonvulsivantes estabilizadores do humor. Após a ingestão, o AVP é rapidamente absorvido e atinge o pico de concentração sérica entre 1-4h, ao depender do modo como foi ingerido (com alimentos, a absorção pode ser retardada). Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas (90%), em especial à albumina, mas é sua fração livre que atravessa a barreira hematoencefálica. Mulheres e idosos tendem a apresentar concentrações de valproato livre um pouco aumentadas, até 15% maiores. Por conseguinte, para esses grupos de pacientes, frequentemente são indicadas doses um pouco menores. A biodisponibilidade da formulação de liberação imediata direta aproxima-se de 100%; já a da formulação de liberação prolongada é de cerca de 80%. A maior parte do valproato é metabolizada no fígado, gerando alguns metabólitos ativos. Ele é excretado inalterado nas fezes e na urina em uma concentração <3%. Sua meia vida é de 8-17h, sofrendo redução se o paciente ingerir outras substâncias que aumentem a atividade das enzimas hepáticas, como a CBZ. **Cápsulas**: 250mg (Depakene®, Vodsso® e Epilenil®). **Comprimido revestido**: 250mg (Depakote®, Distabex® e Zyvalprex®), 300mg (Depakene® e Lavie®) e 500mg (Depakote®, Epilenil®, Distabex®, Lavie®, Vodsso® e Zypalprex®). **Comprimido revestido de liberação prolongada**: 250mg (Depakote ER®, Devaly LP® e Divalcon ER®); 300mg (Torval

CR®); 500mg (Depakote ER®, Divalcon ER® e Torval CR®).
Solução oral: 50mg/ml (Depakene®, Lavie® e Vodsso®).

Efeitos Adversos

- Efeitos dose-dependente: diarreia, tremor, sedação, ganho de peso, dispepsia, leucopenia, trombocitopenia, perda de cabelo e elevação benigna de AST/ALT (aumentos de 3x do valor de referência, considerar suspensão temporária);
- Agranulocitose, alopecia, alteração da função hepática, alteração do tempo de coagulação, SOP, alucinações, anemia aplásica, ataxia, cefaleia, colecistite, depressão da medula óssea, diplopia, disartria, dislipidemia, dor epigástrica, edema, gastrite, hepatotoxicidade (em geral em crianças menores de 2 anos, em indivíduos sob uso de vários medicamentos e em pessoas com deficiência intelectual), hiperamonemia (mais comumente associada à combinação com CBZ), icterícia, insuficiência hepática, pancreatite hemorrágica, petéquias, prurido, rash cutâneo, tontura, trombocitopenia e vômito.

Monitorização e Intoxicação

- Proceder com a valproatemia após 12h da última dose e com uso de pelo menos de 5 dias. Concentrações ≥45-50µg/ml estão associadas à eficácia no tratamento de mania grave. Concentrações séricas ≥125µg/ml estão relacionadas a uma quantidade maior de efeitos colaterais, como náuseas;
- Sinais vitais (conforme indicação clínica);
- β-HCG em mulheres de idade fértil e bilirrubinas totais e frações;
- Peso, altura, IMC e circunferência da cintura;
- Eletrólitos e função hepática e renal;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico;
- Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia;
- Monitorar risco de queda.

Intoxicação: a intoxicação pelo AVP caracteriza-se por sedação aumentada, hiperreflexia, convulsões, depressão respiratória, confusão, coma e morte. A disfunção do SNC é a manifestação mais comum de toxicidade, variando em gravidade, de sonolência a coma ou a edema cerebral fatal. A maioria dos pacientes apresenta letargia de leve a moderada e recupera-se bem. Outros achados clínicos após superdosagens incluem náuseas, vômitos, diarreia, hipotermia, hipotensão, taquicardia, miose, agitação, tremor, mioclonia, hepatotoxicidade leve, hiperamonemia, acidose metabólica com ânion gap aumentado, hiperosmolaridade, hipernatremia e hipocalcemia. A letalidade por valproato é baixa (1/49 mil) e é mais comum em crianças <2 anos. O risco mais grave

é a hepatotoxicidade, que, embora rara, pode propiciar coma e óbito. No tratamento, procedemos com a descontinuação do AVP seguido pela lavagem gástrica (se intoxicação recente) com carvão ativado, além de medidas de suporte, sendo indicada a diálise ou ainda naloxona nas doses de 0,8-2mg com parcimônia para não fazer convulsão.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade, insuficiência hepática grave e doenças do ciclo da ureia;
  - Gravidez (é teratogênico).
- Relativas
  - Hepatopatia leve.

8.3.2 Carbonato de lítio: é um estabilizador de humor, cuja hipótese da promoção de tal efeito ainda não foi efetivamente explicada. Provavelmente, o lítio apresenta diversas ações neuronais em muitos níveis da chamada cascata de eventos que ocorrem na transmissão de sinais. Sabe-se que o lítio atua no metabolismo do segundo mensageiro IP_3 (inositol 1,2,4 trifosfato), responsável pela liberação do cálcio de seus depósitos intracelulares. É possível que ele iniba enzimas que permitem sua reciclagem, levando ao aumento na formação da rota complementar do DAG, que atua em um dos sítios da PKC. Esta, então, vai fosforilar várias proteínas responsáveis por diversas funções. Parece que, com o uso crônico do lítio, ocorreria uma *downregulation* da PKC, ocasionando alterações na transcrição gênica. Isso explicaria a ação profilática do uso continuado do lítio no TB. Há outras hipóteses, ainda, para as ações como estabilizador do humor e uma delas seria a atuação do lítio como íon de substituição, por sua similaridade com outros elementos, como Na, K, Ca e Mg, alterando as concentrações de neurotransmissores, aumentando a concentração de serotonina e diminuindo a de noradrenalina. Além disso, alteraria, ainda, as concentrações de dopamina, GABA e Ach, como também, inibiria as enzimas adenilatociclase e inositol-1-fosfatase, promovendo, por consequência, redução da neurotransmissão noradrenérgica. O lítio tem evidencias consistentes no tratamento de episódios agudos de mania e depressão bipolar, tratamento de manutenção para mania e depressão bipolar, redução do risco de demência em pacientes com TAB, redução do risco suicida em pacientes com transtornos do humor e potencializador de ADs nos transtornos depressivos. Com evidencias incompletas, trata o transtorno ciclotímico e o esquizoafetivo. As principais características do lítio são:

Posologia e Aprazamento
Para a maioria dos adultos sadios, é possível iniciar com 300mg no primeiro dia, passando para 600mg no segundo, 900mg no terceiro e aumentar conforme as concentrações séricas. A variação das doses é controlada de acordo com a litemia. Em ambiente hospitalar pode-se iniciar com 600mg, haja vista que é um ambiente mais controlado, dando preferência a doses espaçadas para não sobrecarregar os rins, porém admite-se dose única a noite após o jantar quando se objetiva melhorar a adesão terapêutica. Entretanto, se a dose for concentrada a noite e o paciente apresentar efeitos colaterais, dividir a dose imediatamente. Após iniciado, é essencial o controle da concentração sérica do lítio, devido aos riscos associados à sua estreita janela terapêutica. Inicialmente, as litemias devem ser mais frequentes, até o ajuste da dose. As concentrações séricas devem ser verificadas no mínimo 5 dias após a obtenção de uma dose mínima pretendida. **Dose inicial**: 300-600mg/dia. **Dose habitual**: 600-900mg/dia. **Dose máxima**: 1200mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
O lítio é absorvido por VO de forma rápida e completa com biodisponibilidade entre 80-100%, atingindo pico sérico entre 1-2h nas preparações habituais e entre 4-5h naquelas de liberação lenta e controlada. É excretado quase totalmente pelos rins, embora pequenas quantidades sejam expelidas pelas fezes e pelo suor. A meia-vida de eliminação é de 18-24h. Em idosos, sua meia-vida pode ser prolongada pela diminuição da filtração glomerular. O tempo de uso pode aumentar a meia-vida de 1,3 dia, naqueles iniciando tratamento, até 2,4 dias, nos que estão em tratamento há >1 ano. A obesidade pode diminuir a meia-vida, aumentando a depuração em até 50%. A entrada e a saída do lítio no SNC são lentas, e, talvez esse seja o motivo pelo qual algumas sobredoses agudas sejam relativamente bem toleradas, e as intoxicações crônicas persistam mesmo após a diminuição substancial das concentrações séricas. Leva de 1-3 semanas para o início de ação e a dose é variável conforme a litemia. **Comprimido**: 300mg (Bilyt®, Bipolit®, Carbolitium®, Carlit® e Literata®). **Comprimido de liberação prolongada**: 450mg (Carbolitium CR® e Carlit XR®).
Efeitos Adversos
• Mais comuns: acne, boca seca, náusea, redução da memória, edema, fezes amolecidas, gosto metálico, polidipsia, poliúria e tremores.

- Menos comuns: alopecia, anorexia, arritmias, ataxia, aumento da PIC, bócio, cáries, cefaleia, comprometimento cognitivo leve, convulsão, diarreia, disfunção sexual, distonia, fadiga, fraqueza muscular, ganho de peso, erupções maculopapulares, glomerulopatia, hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia, hiperparatireoidismo, hipercalcemia, hipotensão, hipotireoidismo, inversão da onda T, leucocitose, nefrite intersticial, poliartrite, psoríase (exacerbação), queda de cabelo, rash cutâneo, tontura, visão borrada e vômitos.

Monitorização e Intoxicação

- Hemograma, TSH e eletrólitos (cálcio, sódio e potássio);
- Função hepática e renal periódicas;
- ECG em pessoas ≥40 anos ou com chance de cardiopatia;
- β-hCG em todas as mulheres em idade fértil;
- Litemia: a coleta deve ser 12±2h após a última tomada, e não é necessário jejum se a litemia for o único exame solicitado. Concentrações séricas entre 0,8-1mEq/L são mais eficazes na profilaxia de novos episódios de humor na fase de manutenção, embora com maior incidência de efeitos adversos. Deve-se ter em mente que a dose mínima efetiva para evitar recaída é variável entre os indivíduos, e, em muitos casos, na profilaxia, a dose sérica do lítio pode ser mantida entre 0,6-0,8mEq/L, em vez de 0,8-1mEq/L. Assim:
  - Mania aguda: 0,8-1,2mEq/L.
  - Depressão aguda: 0,6-1,0mEq/L.
  - Manutenção no TAB e adjuvância de ADs: 0,6-1,0mEq/L.

Intoxicação: os sintomas iniciais são de ataxia, disartria, tremor grosseiro, diarreia, letargia, náuseas/vômitos, dor abdominal, boca seca, vertigem, alteração do nível de consciência, arritmias cardíacas, fasciculações musculares, hiporreflexia, *delirium*, nistagmo, convulsões, oligúria e anúria, podendo evoluir em coma e óbito. Os fatores de risco incluem dose superior à recomendada, comprometimento renal, dieta pobre em sódio, interações medicamentosas com diuréticos tiazídicos e desidratação. Idosos são mais vulneráveis ao aumento das concentrações séricas de lítio. O manejo envolve a suspensão do lítio, hidratação vigorosa, triagem laboratorial em busca de distúrbios hidroeletrolíticos, medidas de suporte e avaliação frequente de sinais vitais. Se lítio persistir >5mEq/L em 6h após ingestão, encaminhar para hemodiálise. Nesse sentido, evitar o uso concomitante de dieta hipossódica, anti-inflamatórios, diuréticos, IECAs e antagonistas da angiotensina II, pois podem aumentar as concentrações sanguíneas de lítio e o risco de intoxicação. Os pacientes devem ser informados quanto a essas possíveis interações.

Atenção: a Síndrome do Efeito Neurotóxico Irreversível por Lítio ou SILENT, é a persistência de alterações neurológicas mesmo após normalização dos seus níveis séricos de lítio, quando após uma intoxicação aguda. As sequelas mais frequentes são as disfunções cerebelares e do tronco cerebral, SEP ou demência, podendo durar semanas, meses ou, em alguns casos, anos.
Contraindicações

• Absolutas
  • Alergia ao lítio e insuficiência renal grave;
  • ICC, arritmias ventriculares graves e bradicardia sinusal.
• Relativas
  • Desidratação grave;
  • Gravidez e lactação (evitar ao máximo);
  • Hipotireoidismo (se sob controle, pode-se usar o lítio).

8.3.3 Carbamazepina: é um bloqueador dos canais de sódio e cálcio dependentes de voltagem do glutamato, com ação originalmente anticonvulsivante e antineurálgica para dor crônica, mas também com evidência antimaníaca. Quando há o bloqueio dos canais de sódio pré-sinápticos voltagem-dependentes, acredita-se que isso iniba a liberação de glutamato na fenda sináptica e estabilize as membranas neuronais. Essas ações seriam as responsáveis pelos efeitos anticonvulsivante e analgésico (central e periférico), via diminuição dos impulsos neuronais excitatórios espontâneos. A CBZ também reduz a metabolização/turnover da dopamina e, em concentrações maiores, inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina, o que poderia explicar suas propriedades antimaníacas. As ações anticonvulsivantes parecem ocorrer na amígdala por meio de receptores BZDs do tipo periférico. Esse sistema está relacionado à entrada do cálcio e ao transporte de colesterol na membrana, produzindo aumento na formação de pregnenolona, que posteriormente é transformada em um esteroide neuroativo com ação anticonvulsivante nos receptores BZDs do tipo central. A carbamazepina atua, ainda, diminuindo o turnover do GABA e bloqueando receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (N-metil D-aspartato, que é excitatório e agonista do glutamato), além de apresentar uma atividade anticolinérgica moderada. Por fim, com o uso crônico, ela apresentaria algumas ações antidepressivas, com uma série de ações de longo prazo sobre o TRH, a substância P, a somatostatina, os receptores α-adrenérgicos, a adenosina e o turnover do IP_3. Está formalmente indicada para convulsões parciais, convulsões tônico-clônicas generalizadas, padrões convulsivos mistos, mania aguda, mania com características mistas, nevralgia do trigêmeo e dor secundária a neuropatia diabética.

Evidências incompletas sugerem indicação na manutenção profilática no TAB, no transtorno esquizoafetivo e na nevralgia do glossofaríngeo. As principais características da carbamazepina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 200-600mg/dia, até 3x/dia, com descalonamento gradual. **Dose habitual**: 600-1.200mg/dia. **Dose máxima**: 1.600mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Após ingestão oral, sua absorção é lenta e errática. O pico sérico plasmático ocorre entre 4-8h após o uso VO via comprimido e em 2h na forma de suspensão oral. Sua ligação com proteínas plasmáticas situa-se em torno de 75-80%, mas seu efeito terapêutico está relacionado à porção livre, que varia de 7-31%. A biodisponibilidade da formulação de liberação lenta é 15% mais baixa do que a das demais preparações orais. Seu metabolismo é principalmente hepático, por meio do sistema mitocondrial oxidativo CYP3A4, com inúmeros metabólitos. Menos de 3% é excretado de forma inalterada pela urina. A meia-vida está entre 18-54h (média de 24h, antes do processo de autoindução do metabolismo). A carbamazepina é uma potente indutora de enzimas hepáticas, particularmente CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9, induzindo seu próprio metabolismo, podendo sua meia-vida ser reduzida para 8h com o uso crônico – razão pela qual é fundamental controlar suas concentrações séricas nos primeiros meses de uso. Além disso, interfere no metabolismo de muitos medicamentos. É excretada pelo rim (72%) e pelas fezes (28%). **Comprimido**: 200mg (Tegretard®, Tegretol®, Tegrezin®, Teucarba® e Uni-Carbamaz®) e 400mg (Tegretard®, Tegretol®, Teucarba® e Uni-Carbamaz®). **Comprimido de liberação prolongada**: 400mg (Tegretol CR®). **Solução oral**: 20mg/ml (Tegretol e Uni-Carbamaz®).
Efeitos Adversos
• Mais comuns: ataxia, náuseas, sonolência, tontura e vômitos. • Menos comuns: adenopatia, agranulocitose, albuminúria, alopecia, alteração da função hepática, alteração do ECG, alucinações visuais, anemia aplásica, aumento do apetite, bradicardia, cefaleia, colangite, confusão, diarreia, constipação, depressão da medula óssea, coronariopatia (agravamento), dermatite esfoliativa, dificuldade de memória, diminuição da densidade óssea, diminuição da libido, diminuição da testosterona, diminuição do sono REM, diplopia, disartria, dor abdominal, dor articular, edema, eosinofilia, eritema multiforme, fadiga, fotossensibilidade cutânea, ganho de peso, gastrite,

hepatotoxicidade, hipercolesterolemia, agravamento da hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia, hiponatremia, hipotireoidismo (diminuição de T3/T4, mas não do TSH), hirsutismo, icterícia, impotência, insônia, ICC, leucopenia, mialgia, neurite periférica, nistagmo, pancreatite, parestesia, pneumonite, polaciúria, prostatismo, prurido, psicose, púrpura, rash cutâneo, retenção urinária, SIADH, SJS, sudorese, tremores finos, trombocitopenia, TEP, tromboflebite, urticária, xerostomia e zumbido.

Monitorização e Intoxicação

- Hemograma, TSH e eletrólitos (cálcio, sódio e potássio);
- Função hepática e renal periódicas;
- ECG em pessoas ≥40 anos ou com chance de cardiopatia;
- β-hCG em todas as mulheres em idade fértil;
- Peso, altura, IMC e circunferência da cintura;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico.

Intoxicação: os sintomas manifestam-se entre 1-3h após a ingestão do medicamento, sendo os neuromusculares os mais proeminentes. Em geral, surgem tonturas, estupor, arritmias ventriculares, dificuldade respiratória, alterações na PA, convulsões, mioclonia, retenção urinária, nistagmo, hiperreflexia inicial seguida de hiporreflexia, hipotermia, depressão respiratória e coma. Óbitos raros ocorreram mesmo em pessoas que ingeriram 10-20g. O risco maior é em crianças. O tratamento se dá com indução do vômito se não houver alteração do sensório, mas se houver deve-se proceder com lavagem gástrica e carvão ativado, monitorizar sinais vitais, manter vias aéreas pérvias e hemodiálise se instabilidade.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade a carbamazepina ou ADTs;
  - História de depressão da medula óssea e de agranulocitose por clozapina;
  - Uso concomitante ou há 14 dias de IMAOs, nefazodona, delavirdina e/ou outros inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa que são substrato de CYP3A4;
  - Primeiro trimestre de gravidez.
- Relativas
  - Doenças cardiovasculares (em especial o BAV), doença hepática, doenças hematopoiéticas;
  - História de porfiria com acometimento hepático;
  - Uso concomitante de itraconazol e voriconazol;
  - Glaucoma de ângulo fechado.

8.3.4 Fenobarbital: fármaco anticonvulsivante da classe dos barbitúricos que age como depressor não seletivo do SNC. É utilizado como agente efetivo para o controle de crises tônico-clônicas generalizadas e crises parciais, só não sendo utilizado para crises de ausência. Sua eficácia, baixa toxicidade e baixo custo fazem do fenobarbital o melhor custo benefício entre os anticonvulsivantes do mercado. Contudo, seu efeito sedativo e com tendência a distúrbios do comportamento em crianças tem reduzido seu uso como agente de intervenção de primeira linha. Seu mecanismo de ação parte da potencialização da inibição sináptica mediante ação no receptor GABA-A. Ao ligar-se ao receptor GABA-A na membrana pós-sináptica o fenobarbital acaba prolongando o tempo de abertura do canal, permitindo a passagem de cloreto para dentro do terminal pós-sináptico, aumentando a inibição do neurônio pós-sináptico, elevando o limiar para desencadear uma crise convulsiva, bem como do espraiamento da atividade epileptiforme no EEG a partir do foco epiléptico. Também age no neurônio pré-sináptico inibindo os canais de cálcio e uma subsequente inibição do bloqueio da entrada de cálcio no terminal pré-sináptico, resultando na diminuição da liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, culminando na redução da transmissão sináptica excitatória. Está convenientemente indicado para crise convulsivas e manutenção na epilepsia. As principais características do fenobarbital são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 30-100mg/dia podendo ser fracionada ou única. **Dose habitual**: 200-400mg/dia. **Dose máxima**: 400mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Sua absorção é cerca de 80% por via oral, com ligação de 60% a proteínas plasmáticas e metabolismo hepático por oxidação via o completo CYP isoenzimas 2C9 e em menor extensão 2C19 e 2E1. É indutor forte de 3A4 e fraco de 1A2, de 2C19 e de 2B6. È eliminado pelos rins (principalmente se urina alcalina), com meia-vida de 40-70h em crianças e 50-140h em adultos. **Comprimido simples**: 50mg (Gardenal®) e 100mg (Gardenal®, Carbital®, Fenocris® e FURP-Fenobarbital®). **Solução oral 4%**: 40mg/ml (Gardenal® e Fenocris®). **Solução injetável**: 100mg/ml (Fenocris®) e 200mg/ml (Carbital®).
Efeitos Adversos
• Comportamento anormal, como agitação e agressividade; • Sonolência, distúrbio cognitivo e prejuízo da memória; • Náuseas, vômitos, contratura de Dupuytren e dermatites; • Aumento das enzimas hepáticas e GGT/FA;

- Raquitismo em crianças com tratamento de longo prazo – prover vitamina D2.

Monitorização e Intoxicação

- Concentrações séricas de fenobarbital;
- Estado mental e sinais e sintomas de suicidalidade (ansiedade, depressão, alterações de comportamento);
- Enzimas hepáticas, hemograma e função renal.

Intoxicação: a intoxicação por fenobarbital é um problema clínico significativo, podendo levar à morte em alguns casos. A dose letal do barbitúrico varia de acordo com muitos fatores, mas é provável que o envenenamento grave ocorra com a ingesta de uma só vez de doses dez vezes maiores que a dose hipnótica total. Se o álcool ou outros agentes depressores forem utilizados junto com o barbitúrico, as concentrações que causam morte são mais baixas. Em casos de envenenamento grave o paciente apresenta-se comatoso, com a respiração lenta ou rápida e curta, a pressão sanguínea baixa, pulso fraco e rápido, pupilas mióticas reativas à luz e volume urinário diminuído. As complicações que podem ocorrer são: insuficiência renal e complicações pulmonares como atelectasia, broncopneumonia e edema. O tratamento nestes casos é de suporte, procedendo com retirada do fenobarbital, lavagem gástrica com carvão ativado em até 12h e monitorização.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade conhecida aos barbitúricos;
  - Insuficiência respiratória severa, insuficiência hepática e renal graves e porfiria;
  - Uso de saquinavir, daclatasvir, dasabuvir, paritaprevir, ombitasvir, ledipasvir e sofosbuvir.
- Relativas
  - Uso de álcool e ACO;
  - Uso durante a lactação e gravidez.

8.3.5 Fenitoína: é um fármaco anticonvulsivante utilizado em todos os tipos de tratamento de epilepsia, sendo mais eficaz nas crises parciais e generalizadas, bem como no estado de mal epiléptico ou SE. Não é eficaz para o tratamento de crises de ausência. O seu mecanismo de ação é o bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem, que são mantidos em um estado inativado, prolongando assim o período refratário. Diferente de outros fármacos de primeira geração, a fenitoína não promove um efeito sedativo. Suas principais indicações terapêuticas são para crise

convulsiva e estado de mal epiléptico. As principais características da fenitoína são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 100-300mg/dia, podendo ser divididos em 3 doses. **Dose habitual**: 300-400mg/dia. **Dose máxima**: 600mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Liga-se facilmente a proteínas plasmáticas em 80-90%, com meia vida de 12-24h em doses terapêuticas. Quando administrada por via oral sua absorção é lenta por apresentar baixa solubilidade aquosa. Pode apresentar interação com vários medicamentos, por ter sua metabolização mediada via complexo CYP450. Tem uma cinética não linear, pois à medida que a dose e a concentração do medicamento aumentam, o mecanismo de eliminação fica saturado, prolongando a meia vida de eliminação. **Comprimido simples**: 100mg (Hidantal®, Dantalin®, FUNED fenitoína® e FURP fenitoína®). **Solução injetável**: 50mg/ml (Fenital®).
Efeitos Adversos
• Hipertrofia gengival, hirsutismo, acne e osteoporose; • Náuseas, vômitos, constipação, hepatite tóxica, erupções cutâneas, prurido, nistagmo, ataxia, anemia e hipotensão.
Monitorização e Intoxicação
• Hemograma, perfil metabólico, função hepática, níveis de vitamina D e concentrações plasmáticas da fenitoína; • Suicidabilidade (pensamentos suicidas, depressão e mudança comportamental); • Sinais vitais, especialmente pressão arterial e frequência cardíaca, bem como o ECG. **Intoxicação**: os principais sintomas são o nistagmo, ataxia, vertigem, sonolência e incoordenação motora. O tratamento inclui a retirada da fenitoína, lavagem gástrica com carvão ativado em até 12h e monitorização.
Contraindicações
• Hipersensibilidade aos componentes; • Teratogênica (síndrome da hidantoina fetal); • Pacientes com arritmias, especialmente as bradiarritmias.

8.4 Hipnóticos e sedativos:

8.4.1 Clonazepam: é um BZD potente de longa duração e com início de ação intermediário, utilizado para tratar transtorno do

pânico, ansiedade grave e convulsões, devido sua ação ansiolítica. Atua como um modulador alostérico positivo do neurotransmissor inibitório GABA, modificando a atividade dos receptores GABA-A via ligação com seu sítio específico (receptores BZDs). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA por seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo a hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. Supõe-se, ainda, que o fármaco atue por intermédio da serotonina, reduzindo sua utilização, regulando para mais os receptores 5-HT_1 e 5-HT_2 do córtex frontal, ação que o diferenciaria dos demais BZDs e que é relevante para o efeito antipânico. Nesse sentido, diz-se que o clonazepam inibe a atividade neuronal dos circuitos do medo (antipanicoso) na amígdala e no córtex cerebral (antiepiléptico). O clonazepam tem evidências consistentes para tratamento de Transtorno do Pânico com ou sem agorafobia, Transtorno de Ansiedade Social e Mania aguda como adjunto, bem como na neurologia em crises de ausência típicas e atípicas e mioclônicas. Evidências incompletas de eficácia sugerem tratamento para Transtorno de Ansiedade Generalizada, Insônia, Agitação em psicoses agudas como adjuvante da sedação com APs, Catatonia e adjuvante de ADs no tratamento inicial da depressão com sintomas ansiosos. As principais características do clonazepam são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: na epilepsia, de 1,5-4,5mg/dia divididos 3x/dia com a maior dose antes de dormir. Já para transtornos mentais de 0,25-2mg/dia divididos 3x/dia, variando conforme as indicações de maior evidencia, sendo doses menores no transtorno do pânico e intermediárias no TAB. Nas versões sublinguais, recomenda-se que o tempo de permanência sob a língua seja de 3 minutos. Ver protocolo de insônia aguda em APÊNDICE 1. **Dose habitual**: na epilepsia de 2-8mg/dia, para transtornos mentais de 0,25-6mg/dia. **Dose máxima**: na epilepsia, 20mg/dia. Para transtornos mentais, recomenda-se até 8mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Tem tempo de início de ação de 1h e meia vida de 20-40h, com pico de concentração plasmática de 1-3h, se VO. É metabolizado no fígado por nitrorredução e, subsequentemente, por acetilação, sendo seu metabólito considerado um metabólito de meia-vida intermediária, sendo substrato para CYP450 3A4. **Comprimido**: 0,5mg e 2mg (Rivotril®, Zilepam® e Clonetril®).

Comprimido SL: 0,25mg (Rivotril®). **Solução gotas**: 2,5mg/ml ou 0,1mg/gota (Rivotril®, Clopam®, Epileptil®, UniClonazepax®, Zilepam® e Clonetril®).
Efeitos Adversos
• Sedação, tontura, confusão e rara hipotensão; • Fadiga, ataxia e fraqueza; • Dificuldade de concentração e memória e constipação; • Nervosismo, hiperexcitabilidade e raras alucinações; • Fala mal articulada e hipersalivação.
Monitorização e Intoxicação
• Hemograma, função renal e hepática; • Causas que levem ao suicídio como ingesta combinada a substancias que inibem o SNC como o álcool, barbitúricos e narcóticos, além da intoxicação pela ingesta em excesso. **Intoxicação**: é relativamente seguro em altas doses (a ingestão de 60mg em crianças ou 100mg em adultos não costuma deixar sequelas permanentes). A letalidade da overdose aumenta com o uso combinado de outras substâncias inibidoras do SNC, como álcool, barbitúricos e narcóticos. Os sinais de toxicidade incluem sedação, confusão, diminuição da frequência respiratória e perda de coordenação motora. O manejo inclui descontinuar o uso de BZDs e proceder com a lavagem gástrica associado a medidas de suporte das funções respiratória e cardiocirculatória. Fazer o antagonista específico **flumazenil** 0,3mg IV em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3mg a cada 60 segundos, até o máximo de 2mg.
Contraindicações
• Hipersensibilidade; • Doença hepática grave e glaucoma de ângulo fechado; • Miastenia gravis, esclerose múltipla, apneia obstrutiva do sono, doença de Alzheimer e *delirium;* • Adição: o clonazepam teria menor probabilidade de adição que outros BZDs - carece de maiores níveis de evidência. • O uso de BZDs no primeiro trimestre de gestação está associado ao aumento do risco de malformações em recém-nascidos, como fenda palatina e lábio leporino; • Amamentação.

8.4.2 Diazepam: é um BZD com efeito ansiolítico, sedativo, relaxante muscular e anticonvulsivante que potencializa o efeito inibitório do neurotransmissor GABA, modulando a atividade dos receptores GABA-A via ligação junto ao sítio específico dos receptores de BZDs. Essa ligação altera a conformação de tais

receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, promovendo hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. Nesse sentido, o diazepam inibe a atividade neuronal dos circuitos do medo na amígdala (antipanicoso) e na medula espinal (espasticidade de doenças neuromusculares). Existem evidencias consistentes de eficácia ao tratar ansiedade aguda situacional, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generaliza, abstinência alcoólica e na insônia, bem como em tratamentos neurológicos de "mal epiléptico", procedimentos clínicos pré-anestésicos, em tratamentos de doenças neuromusculares e no tétano. Evidências incompletas de eficácia no tratamento para catatonia, na adjuvância para discinesia tardia e na síndrome do intestino irritável. As principais características do diazepam são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: varia conforme indicação, sendo utilizado de 2,5-5mg, em até 2x/dia para ansiedade, e, até 10mg a cada 2h nas primeiras 24h de uma Síndrome de Abstinência Aguda, suspendendo sempre que o paciente estiver sedado, retirando a dose do primeiro dia em 10% do utilizado nos dias subsequentes ao depender da frequência e intensidade dos sintomas. **Dose habitual**: 5-20mg/dia. **Dose máxima**: 40mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Apresenta pico de concentração plasmática com 30-90 minutos após administração por VO e é altamente lipossolúvel. Seus metabólitos ligam-se de forma intensa às proteínas plasmáticas (99%). A curva do tempo da concentração plasmática do diazepam é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com meia-vida que pode chegar a 3h, e uma fase terminal prolongada (meia-vida de 20-80h). O diazepam e seus metabólitos são eliminados pela urina, predominantemente sob a forma conjugada. Sua meia-vida de eliminação é de 20-90h. **Comprimidos**: 5mg e 10mg (UniDiazepax®, Relapax®, Valium®, FURPDiazepam®, Farmanguinhos-Diazepam®, Diazepam NQ®, Santiazepam® e Compaz®). **Solução injetável**: 5mg/ml, ampola com 2ml (Uni Diazepax® e Compaz®). O uso via IM é errático e desencorajado, enquanto a administração por via EV deve ser realizada somente com monitorização multiparamétrica, em ambiente controlado e com critérios muito bem estabelecidos para tal. Não é recomendado diluir. Se precisar diluir, é compatível com SG5%, SF0,9% e RL,

mantendo estabilidade por até 4h. Fazer no máximo 4ml + 246ml de SG5% ou SF0,9% e velocidade de infusão de 0,5-1ml/minuto.
Efeitos Adversos
• Sedação, tontura, confusão e rara hipotensão; • Fadiga, ataxia e fraqueza; • Dificuldade de concentração e memória e constipação; • Nervosismo, hiperexcitabilidade e raras alucinações; • Fala mal articulada e hipersalivação.
Monitorização e Intoxicação
• Hemograma, função renal e hepática; • Causas que levem ao suicídio como ingesta combinada a substancias que inibem o SNC como o álcool, barbitúricos e narcóticos, além da intoxicação pela ingesta em excesso. **Intoxicação**: intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs isolados são raros, e, na maioria dos casos letais, houve uso associado de outras substâncias, como álcool, ADTs e barbitúricos. Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir para coma. O manejo se dá com a descontinuação do uso de BZDs e a realização da lavagem gástrica associada a medidas de suporte das funções respiratória e cardiocirculatória. Fazer o antagonista específico **flumazenil** 0,3mg IV em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3mg a cada 60 segundos, até o máximo de 2mg.
Contraindicações
• Hipersensibilidade; • Doença hepática ou renal grave, glaucoma de ângulo fechado e na adição; • Miastenia gravis, esclerose múltipla, apneia obstrutiva do sono, doença de Alzheimer e *delirium*; • O uso de BZDs no primeiro trimestre de gestação está associado ao aumento do risco de malformações em recém-nascidos, como fenda palatina e lábio leporino; • Amamentação.

8.4.3 Midazolam: é um BZD hipnótico, que atua como modulador alostérico positivo de GABA (MAP-GABA), potencializando o efeito inibitório deste e modulando a atividade dos receptores GABA-A por meio da ligação com seu sítio específico, que altera a conformação do GABA e aumenta a afinidade deste com seus autorreceptores, além de promover a abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada via GABA. Isto, leva a hiperpolarização da

célula e consequentemente um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC. O midazolam é um derivado BZD com potente ação hipnótica e de curta duração. Tem, ainda, ação ansiolítica e miorrelaxante. Está indicado para sedação consciente, pré-anestésico, indutor anestésico, insônia primária e secundária, controle de estado de mal epiléptico, ansiolítico pré-operatório e agitação psicomotora em emergências psiquiátricas. As principais características do midazolam são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 5-10mg/dia. **Dose habitual**: varia entre 7,5-10mg/dia. **Dose máxima**: 15mg/dia.
Farmacocinética e Apresentação
Por ser um derivado 1,4-benzodiazepínico, com o pH menor que 4, o fármaco pode produzir um sal altamente hidrossolúvel que por intermédio do nitrogênio básico na posição dois do anel, proporciona a formação de sais hidrossolúveis com os ácidos, o que possibilita seu uso como solução injetável. Pode, ainda, existir sob a forma de um anel BZD fechado lipofílico quando o pH é >4, nas apresentações em comprimido. No uso VO, induz o sono em 15-20 minutos, sendo que no IM esse tempo é de 15-30 minutos. No uso IM, sua biodisponibilidade é superior a 90%, e, após a administração VO, devido à eliminação pré-sistêmica, a biodisponibilidade é de 30-50%. A meia-vida está entre 90-150 minutos. A biotransformação do midazolam é mediada predominantemente pela CYP3A4. Cerca de 60-70% da dose são eliminados por via renal, e 2-10% são excretados nas fezes (caso administrado por VO). No uso IM ou VO do fármaco, a absorção e a excreção são muitos rápidas. Aproximadamente 94-97% do midazolam circula ligado a proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina. **Solução injetável**: 1mg/ml, frasco-ampola de 5ml (Dormonid®, Dormire®, Dormium® e Prontomid®); ou de 5mg/ml com frasco-ampola de 3 ou de 10ml (Dormonid®, Dormire® e Dormium®). **Comprimido revestido**: 7,5mg (Dormonid®); 15mg (Dormonid® e Dormire®). **Solução oral**: 2mg/ml (Dormire®).
Efeitos Adversos
• Sedação, tontura, confusão e rara hipotensão; • Fadiga, ataxia, cefaleia e fraqueza; • Dificuldade de concentração e memória e constipação; • Nervosismo e hiperexcitabilidade; • Fala mal articulada e hipersalivação.
Monitorização e Intoxicação

- Hemograma, função renal e hepática;
- Causas que levem ao suicídio como ingesta combinada a substancias que inibem o SNC como o álcool, barbitúricos e narcóticos, além da intoxicação pela ingesta em excesso.

Intoxicação: pode ocorrer sintomas de rebaixamento do nível de consciência, depressão respiratória, tontura, confusão, sonolência, agitação, fala arrastada, hipotonia, fraqueza e coma. O manejo se dá com a descontinuação do uso de BZDs e a lavagem gástrica associado a medidas de suporte das funções respiratória e cardiocirculatória em seguida. Fazer o antagonista específico **flumazenil** 0,3mg IV em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3mg a cada 60 segundos, até o máximo de 2mg.

Contraindicações

- Hipersensibilidade;
- Doença hepática ou renal grave, glaucoma de ângulo fechado e na adição;
- Miastenia gravis, esclerose múltipla, apneia obstrutiva do sono, doença de Alzheimer e *delirium*;
- O uso de BZDs no primeiro trimestre de gestação está associado ao aumento do risco de malformações em recém-nascidos, como fenda palatina e lábio leporino;
- Amamentação.

8.5 Antiparkinsonianos, fármacos NMDA e outros:

8.5.1 Prometazina: é um derivado fenotiazínico classificado como um anti-histamínico de primeira geração e antiemético, sem ação antipsicótica. É forte antagonista de receptores histaminérgicos (H_1), antagonista moderado de receptores anticolinérgicos (mACh) e fraco antagonista para receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, D_2 e α-adrenérgicos. Como anti-histamínico, atua como antagonista, mas não bloqueia a liberação de histamina. É indicada na agitação psicomotora potencializando os efeitos sedativos dos APs, em reações alérgicas, em náuseas ou vômitos, na cinetose e na sedação pré/pós-cirúrgica. As principais características da prometazina são:

Posologia e Aprazamento

Dose inicial: 25-50mg/dia.
Dose habitual: 50-75mg/dia.
Dose máxima: 100mg/dia.

Farmacocinética e Apresentação

É rapidamente absorvida por VO, com pico de concentração

plasmática entre 1,5-3h. É metabolizada predominantemente pela CYP2D6 e sua meia-vida é de 10-19h, com excreção renal e biliar, chegando a atravessar as barreiras hematencefálica e placentária. Após a primeira passagem, a biodisponibilidade da molécula é reduzida a 25%, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (93%), sobretudo à albumina.

Comprimido: 25mg (Fenergan®, Pamergan®, Profegan® e Prometazol®).

Solução injetável: 25mg/ml com ampolas de 2ml (Fenergan®, Pamergan® e Prometazol®).

Efeitos Adversos

- Boca seca, desorientação, sedação, tontura e visão borrada;
- Agranulocitose, ganho de peso, hipotensão, hipotermia ou hipertermia e SNM.

Monitorização e Intoxicação

- Hemograma, função renal e hepática;
- Peso, altura, IMC e circunferência da cintura;
- Eletrólitos e função hepática;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico;
- Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia.

Intoxicação: pode levar a depressão do SNC, taquicardia, depressão respiratória e *delirium*. Pode ocorrer agitação, principalmente em pacientes geriátricos. Sinais de ativação atropínica, como boca seca e midríase, vermelhidão e sintomas do TGI também podem estar presentes. O tratamento é mediado pelo manejo de sintomas e de suporte, devendo realizar a lavagem gástrica e descontinuar a medicação. A naloxona pode reverter alguns efeitos depressores.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade, asma e em crianças <2 anos de idade;
  - História de agranulocitose devida a outras fenotiazinas;
  - Insuficiência renal/hepática grave e discrasias sanguíneas.
- Relativas
  - Indivíduos com transtorno que envolve convulsões.

8.5.2 Biperideno: é um anticolinérgico e antiparkinsoniano potente, cuja ação anticolinérgica preferencial ocorre em receptores muscarínicos tipo 1 (M_1), conferindo menos efeitos adversos se comparado a outros anticolinérgicos comuns. Devido ao bloqueio colinérgico nos gânglios basais, ele corrige o excesso relativo de acetilcolina (em relação às concentrações de dopamina) no sistema

nigroestriatal, causado pelo bloqueio dos receptores desse neurotransmissor por antipsicóticos. Está indicado com evidencias bastante consistentes em: reações distônicas agudas, síndromes parkinsonianas e em SEP por APs. Evidências menos consistentes também indicam em sialorreia induzida por clozapina e no tratamento adjuvante da dependência por crack/cocaína. As principais características do biperideno são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 2-6mg/dia, preferencialmente em período diurno. **Dose habitual**: 6-8mg/dia. **Dose máxima**: 10mg/dia. Na distonia aguda, pode-se fazer 1 ampola de 5mg/ml IM a cada 30 minutos, com máximo permitido ao dia de 10mg.
Farmacocinética e Apresentação
Tem metabolização hepática e meia-vida na administração VO de 4mg de 11-21h em jovens saudáveis e de 24-37h em idosos. No uso IM o início de ação é de 30 minutos, enquanto o uso oral é de 1,5h O uso de anticolinérgicos na introdução de APs é controverso, visto que há registros de que 30-50% dos pacientes que tomam antipsicóticos por período prolongado não necessitam deles. A maior preocupação atualmente diz respeito aos efeitos cognitivos adversos do emprego do biperideno, os quais podem ser vistos inclusive no seu uso agudo. Contudo, devido ao fato de que as reações distônicas agudas são extremamente desagradáveis para os pacientes e podem, inclusive, levar à não adesão ao tratamento com APs, é aceito o uso profilático em indivíduos com maior risco de desenvolver extrapiramidalismo, como, por exemplo, pacientes jovens do sexo masculino em uso de APs de alta potência. Não há evidência de melhora da acatisia aguda. **Comprimido**: 2mg (Akineton®, Cinetol® e Propark®). **Comprimido de liberação retardada**: 4mg (Akineton®). **Solução injetável**: 5mg/ml (Cinetol®).
Efeitos Adversos
• Boca seca, constipação e visão borrada; • Agitação, alucinações, cefaleia, confusão, déficit cognitivo e de memória, *delirium*, disfunção sexual, dor epigástrica, hipotensão postural, náuseas, precipitação de glaucoma, retenção urinária, sedação, taquicardia e tonturas.
Monitorização e Intoxicação
• Hemograma, função renal e hepática; • Peso, altura, IMC e circunferência da cintura; • Eletrólitos e função hepática; • Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico;

- Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia.

Intoxicação: ocorre quadro clínico semelhante ao da overdose atropínica que apresenta midríase, taquicardia sinusal, retenção urinária, boca seca e febre, podendo evoluir para coma, colapso cardiorrespiratório e óbito. Nesse sentido, descontinuar a medicação e proceder com lavagem gástrica se paciente não comatoso, podendo usar BZDs ou barbitúricos se hiperexcitação do SNC, fazer reposição hídrica e sondagem urinária de alívio, bem como utilizar fisostigmina 1-2mg EV lento para reverter problemas cardiovasculares e efeitos sobre o SNC.

Contraindicações

- Absolutas
  - História de estenose ou obstrução intestinal;
  - Hipersensibilidade e glaucoma de ângulo fechado.
- Relativas
  - Prostatismo, epilepsia, *delirium*, megacólon, discinesia tardia e insuficiência/arritmias cardíacas;
  - Gravidez (no primeiro trimestre) e lactação (suprimem esta).

8.5.3 Bromocriptina: é um agonista dopaminérgico específico do receptor D_2, que aumenta a transmissão dopaminérgica no estriado, razão pela qual alivia os sintomas da doença de parkinson. Interage também promovendo agonismo de receptores serotonérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Além disso, a bromocriptina causa inibição na produção da prolactina, no trato tuberoinfundibular, podendo ser útil ao tratar prolactinomas e ao descontinuar a amamentação. Na SNM, parece agir sobre o SNC, diminuindo a intensidade de alguns sintomas como a rigidez muscular, que pode ceder em algumas horas (a remissão completa do quadro pode levar alguns dias). Está indicada com forte nível de evidência na diabetes mellitus tipo 2, no bloqueio da produção de leite e em prolactinomas, e, com nível de evidencia incompleto na SNM e na doença de parkinson. As principais características da bromocriptina são:

Posologia e Aprazamento

Iniciar com baixas doses e aumenta-las gradualmente, sendo divididas em várias tomadas e administradas de preferência junto as refeições, de modo a evitar náuseas e vômitos.
Dose inicial: 2,5-5mg/dia.
Dose habitual: 10mg/dia.
Dose máxima: 15mg/dia.

Farmacocinética e Apresentação

A bromocriptina é bem absorvida por VO, sua meia-vida de

absorção é de 0,2-0,5h, com pico plasmático atingido entre 1-3h. A ligação às proteínas plasmáticas é de 96% e a eliminação da bromocriptina é bifásica, com meia-vida de cerca de 20h. A excreção é principalmente hepática, sendo apenas 6% excretados pelo rim.

Comprimidos: 2,5mg (Parlodel®).

Efeitos Adversos

- Cefaleia, fadiga, hipotensão postural, náuseas e vômitos;
- Anorexia, ansiedade, boca seca, constipação intestinal, convulsões, depressão, diarreia, dor epigástrica, fibrose das valvas cardíacas, pesadelos, psicose, SNM (na retirada abrupta deste), sonolência diurna incontrolável e tontura.

Monitorização e Intoxicação

- Hemograma, função renal e hepática;
- Peso, altura, IMC, circunferência da cintura;
- Eletrólitos e função hepática;
- Nível de glicose plasmática em jejum/HbA1c e perfil lipídico;
- Mudanças na menstruação, libido, função erétil e ejaculatória e o desenvolvimento de galactorreia.

Intoxicação: pode ocorrer fraqueza, náusea, vômito, diarreia, hipotensão, confusão mental, agitação, alucinação, tontura e perda da consciência. Se intoxicação, descontinuar a medicação e proceder com lavagem gástrica e uso de carvão ativado, além do tratamento de suporte com monitorização e correção de distúrbios hidroeletrolíticos se ocorrer.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade;
  - Hipertensão não controlada, coronariopatia grave e doença vascular periférica grave.
- Relativas
  - Psicose.

8.5.4 Amantadina: da classe dos adamantanos, a amantadina é uma amina tricíclica sintética hidrossolúvel utilizada originalmente como antiviral na profilaxia e no tratamento de infecções pelo vírus *influenza A*. Posteriormente, descobriu-se também que tem ação antiparkinsoniana, por meio de mecanismos menos conhecidos. A ação da amantadina contra *influenza* A se dá por meio da inibição do vírus ao se ligar à proteína M2 de sua membrana. Já a ação no SNC se dá por diferentes mecanismos como no agonismo dopaminérgico, promovendo aumento do tônus monoaminérgico, e no antagonismo parcial dos receptores NMDA, modulando a

transmissão do glutamato, contribuindo para o aumento de neurotrofinas cerebrais. Assim, estabiliza a membrana neuronal e promove diminuição do estresse oxidativo, envolvendo mecanismos de alteração do funcionamento glial no SNC. Tem evidências consistentes no uso para a doença de Parkinson e no uso para SEP induzida por substâncias, tendo evidências incompletas para tratar SNM moderada a grave, discinesia tardia, adjuvância aos APs na esquizofrenia e ISRS no TOC grave, e, por fim, no TEA. As principais características da amantadina são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 50-100mg/dia em doses fracionadas. **Dose habitual**: 100-200mg/dia em doses fracionadas. **Dose máxima**: 300mg/dia, em doses fracionadas, e, evitar descontinuação abruta pelo rebote colinérgico e psicótico.
Farmacocinética e Apresentação
É bem absorvida por VO e amplamente distribuída, tendendo a se concentrar nos tecidos, e, por isso, fica em pouca quantidade na circulação. O pico de concentração plasmática é atingido em aproximadamente 3,3h, e o estado de equilíbrio plasmático, em 4-7 dias. Sua biodisponibilidade fica inalterada se administrada em ≥50-300mg, e sua concentração plasmática parece ter correlação com a melhora de SEPs e efeitos tóxicos. A excreção urinária é de 90% por meio da filtração glomerular e da secreção tubular. A amantadina tem meia-vida de eliminação de cerca de 16h em pacientes com função renal preservada. Somente de 5-15% da amantadina é metabolizada no fígado via acetilação. **Comprimido**: 100mg (Mantidan®).
Efeitos Adversos
• Insônia, náusea e tontura; • APM, alterações em pensamento, concentração e memória, ansiedade, anorexia, ataxia, cefaleia, constipação, SNM, ICC, convulsões, *delirium*, depressão, dermatite, diarreia, rash cutâneo, diminuição da libido, disartria, distúrbios visuais, edema periférico, fadiga, tremor, hipercinesia, hipertensão, hipotensão ortostática, irritabilidade, leucopenia, neutropenia, psicose, retenção urinária, sonolência, vertigem e xerostomia; • Uso prolongado pode levar à neuropatia periférica reversível; • A liberação aumentada de catecolaminas pode causar *livedo reticularis*, o que impõe a necessidade de monitorar pacientes com insuficiência cardíaca ou edema periférico; • Relatos de viradas maníacas em pacientes com tuberculose.
Monitorização e Intoxicação
• A amantadina não eltera outras dosagens laboratoriais. **Intoxicação**: doses excessivas de amantadina podem produzir

agitação, ansiedade, arritmia, ataxia, coma, comportamento agressivo, confusão, convulsões, desorientação, hipercinesia, hipertonia, despersonalização, edema pulmonar, hipertensão, insônia, letargia, retenção urinária, que pode evoluir para IR, sintomas psicóticos, sonolência, taquicardia, tremores e vômitos. Agentes anticolinérgicos, trimetoprima e hidroclorotiazida podem diminuir a depuração renal da amantadina, permitindo o acúmulo do medicamento em concentrações tóxicas. As concentrações plasmáticas devem ser mantidas em <1-1,5mg/L; concentrações >3mg/L podem causar sintomas no SNC, como alucinações e *delirium*. O tratamento envolve a descontinuação da medicação seguida por lavagem gástrica e uso da fisostigmina de 1-2mg EV lento que também parece ser efetiva para reverter problemas cardiovasculares e efeitos sobre o SNC.
Contraindicações

• Absolutas
  • DRC estágio 4 (ClCr <15ml/min/1,73m^2).
• Relativas
  • Hipersensibilidade e úlceras gástricas ou duodenais;
  • Gestação e lactação.

8.5.5 Metilfenidato: O metilfenidato é um estimulante do SNC, derivado da piperidina e estruturalmente similar à anfetamina. A atividade farmacológica do metilfenidato resulta principalmente do bloqueio dos transportadores de dopamina e noradrenalina (DAT e NET), inibindo, assim, a recaptação desses neurotransmissores nos neurônios pré-sinápticos. Tal processo promove o aumento da concentração de D_2 e noradrenalina na fenda sináptica, amplificando a neurotransmissão. Além disso, o metilfenidato parece induzir uma redistribuição de VMAT-2, uma proteína essencial para o transporte de dopamina do citoplasma ao interior de vesículas sinápticas responsáveis por armazenar e liberar neurotransmissores. Dessa forma, o metilfenidato também altera a transmissão dopaminérgica por um mecanismo independente de DAT. Também há evidências demonstrando que o metilfenidato interage com os receptores adrenérgicos. Apresenta evidências consistentes no tratamento para TDAH e na sonolência excessiva diurna na narcolepsia, e, tem evidências incompletas de eficácia na depressão em idosos (em monoterapia ou como adjuvante), na depressão refratária (como adjuvante), na depressão em pacientes com TAB (como adjuvante), na fadiga relacionada ao câncer e na sintomatologia da demência de alzheimer. As principais características do metilfenidato são:

Posologia e Aprazamento
Dose inicial: 0,4-1,3mg/kg/dia (média de 0,7mg/kg/dia), sendo em

geral de 5-10mg, divididas em até 2 vezes ao dia, preferindo a maior parte da dose administrada ao dia, até no máximo as 16h.
Dose habitual: 10-20mg/dia.
Dose máxima: 20-30mg/dia, variando conforme diagnóstico.

Farmacocinética e Apresentação

As formulações de metilfenidato atualmente disponíveis incluem uma mistura racêmica (1:1) de d-treo-MPH (d-MPH) e l-treo-MPH (l-MPH). Destes, o d-MPH é o enantiômero farmacologicamente mais ativo. A absorção de metilfenidato por VO é rápida e praticamente total, sendo alterada na velocidade conforme ingesta alimentar, mas não em relação à quantidade absorvida, e, portanto, não altera a eficácia na presença de alimentos. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima (Tmáx) é de 1-3h, embora haja variabilidade interindividual. Devido ao seu baixo percentual de ligação a proteínas plasmáticas (15%) e à sua alta lipossolubilidade, é rapidamente distribuído, com os 2 enantiômeros exibindo diferentes distribuições teciduais. O volume de distribuição do d-MPH é de 2,65L/kg, e do l-MPH de 1,80L/kg. O d-MPH cruza rápido a barreira hematencefálica, enquanto o l-MPH não atinge o SNC. O metilfenidato sofre o processo de hidrólise estereosseletiva pela carboxil-esterase (CES1A1) sobretudo no fígado e no TGI. A maior extensão do metabolismo ocorre em nível extracelular, sendo a principal via metabólica a desesterificação (70%), que forma o seu principal metabólito, o ácido ritalínico, farmacologicamente inativo. O metilfenidato tem meia-vida de cerca de 2,5h em crianças com biodisponibilidade variando de 11-53%, e, de 3,5h em adultos. Em 48-96h, cerca de 97% do fármaco é excretado na urina, enquanto quantidades menores são excretadas nas fezes. Para o tratamento dos sintomas de TDAH e narcolepsia, a dose inicial recomendada é de 5mg, 2-3x/dia, com aumento gradual de 5-10mg por semana por 4-6 semanas, até que seja atingido o máximo de benefícios do tratamento com o menor risco de eventos adversos. A dose diária definida (DDD) recomendada para o tratamento dos sintomas do TDAH pela OMS é de 30mg/dia para adultos. A dose diária máxima recomendada é de 60mg para narcolepsia ou TDAH em crianças e de 100mg para o TDAH em adultos. O metilfenidato tem efeito dose-dependente, mas quantidades mais altas estão associadas, em geral, a pior perfil de efeitos colaterais e maior risco de interrupção do tratamento. Para as preparações de liberação imediata, os comprimidos podem ser administrados 2-3x/dia, com ou sem alimentos. Recomenda-se administrar a última dose até as 16h, para evitar insônia; entretanto, na ausência desse sintoma colateral, o uso do medicamento deve ser feito conforme a necessidade do paciente. As preparações de ação prolongada são geralmente

administradas 1x/dia, pela manhã, com ou sem alimentos. Os comprimidos de Concerta® devem ser ingeridos inteiros, com a ajuda de líquidos, e não devem ser mastigados, divididos ou amassados, permitindo uma única dose diária, pois sua liberação se dá em 2 fases: uma inicial, de liberação imediata a partir do revestimento externo do comprimido (22% do medicamento), seguida pela liberação osmoticamente controlada a partir do núcleo do comprimido, com liberação lenta durante 12h. As cápsulas de Ritalina® LA podem ser engolidas inteiras. Se o paciente não engolir, as cápsulas podem ser administradas, desde que imediatamente, após espalhar o seu conteúdo sobre uma pequena quantidade de alimentos leves (como suco de maçã ou iogurte). Os alimentos não devem estar quentes, pois isso pode afetar as propriedades de liberação controlada do medicamento. A cápsula de Ritalina® LA permite uma liberação inicial de 50% da substância ativa (formulada como grânulos de liberação imediata com início rápido de ação) e uma segunda fase de liberação do restante da substância ativa em cerca de 4h após a administração. Essa formulação permite que a Ritalina® LA possa ser administrada em uma única dose diária, sendo comparável aos comprimidos de Ritalina® de liberação imediata com administração 2x/dia. Em crianças, recomenda-se administrar as doses antes dos períodos mais críticos em relação às dificuldades de atenção ou hiperatividade, como, por exemplo, antes de ir à escola. O efeito clínico é notado de 15-30 minutos após a ingestão, com pico de efeito máximo em torno de 2h após a administração da dose. A duração total do efeito é de cerca de 4h. O medicamento deve ser interrompido se não houver resposta com 1 mês de uso. Na suspensão, a dose deverá ser diminuída gradualmente com monitorização atenta.

Comprimido: 10mg (Attenze®, Medato®, Ritalina®, Tedeaga®).

Comprimido de liberação prolongada: 18mg, 36mg e 54mg (Concerta®, Foq XR® e Ragione®).

Comprimido de liberação modificada: 20mg, 30mg e 40mg (Ritalina LA®).

Efeitos Adversos

- Mais comuns: boca seca, cefaleia, hiporexia, insônia, irritabilidade, náusea, perda de peso, taquicardia e tontura.
- Menos comuns: abstinência, AVC, alopecia, alucinações, anemia, angina, anorexia, ansiedade, arritmia, arterite cerebral, artralgia, aumento das transaminases, bruxismo, cãibras, comportamento obsessivo-compulsivo, constipação, convulsões, coreoatetose, dependência, depressão, diarreia, redução da libido, discinesia, distúrbios ejaculatórios, dismenorreia,

dispepsia, dispneia, distúrbio de acomodação visual, dor abdominal, dor torácica, eritema multiforme, *delirium*, euforia, fadiga (na retirada), faringite, febre, fenômeno de raynaud, hipertensão arterial, hipertermia, hipervigilância, letargia, leucopenia, mania, pancitopenia, parestesias, pesadelos, priapismo (raro), prurido, rash cutâneo, retardo do crescimento, rinite, SNM (muito rara), sonolência (na retirada), psicose, tiques, tremores, trombocitopenia, urticária, visão borrada, vômito e xeroftalmia.

Monitorização e Intoxicação

- Exames prévios não são necessários, mas de seguimento as dosagens de enzimas hepáticas, o hemograma completo, o exame oftalmológico e o ECG;
- Sinais vitais, peso, IMC, altura, e, em especial a PA.

Intoxicação: na intoxicação ocorre hiperatividade simpática (hipertensão, hipertermia, midríase, tremores e taquicardia), podendo ser acompanhada de psicose, irritabilidade e/ou *delirium* com paranoia e comportamento violento. Pode ocorrer convulsões tipo grande mal. Parte dos casos de sobredose é de gravidade moderada, mas casos de morte já foram registrados. O manejo é de suporte e foca na interrupção da síndrome simpatomimética, com BZDs como tratamento de primeira linha, podendo utilizar diazepam VO ou IV ao depender do caso. Se APM não responsiva aos BZDs e de *delirium*, fazer APs sedativos, ou a dexmedetomidina (Precedex®) e/ou o propofol.

Contraindicações

- Absolutas
  - Hipersensibilidade ao fármaco;
  - APM, angina de peito, arritmia cardíaca grave, HAS grave, IAM recente e glaucoma;
  - Uso concomitante ou antes de 14 dias da retirada de IMAO.
- Relativas
  - Discinesias, tiques, transtorno de Tourette, estados de ansiedade e tensão, mania e psicose;
  - Epilepsia, feocromocitoma e hipertireoidismo.

9. Equivalência comparada de doses:

Ressalto que essa equivalência diz respeito a uma comparação teórica de mobilização de receptores, ao depender da classe, e, pode não corresponder a prática, ou ainda, pode não corresponder ao efeito desejado. Por exemplo, os BZDs podem promover sedação e ansiólise e a dose padrão de equivalência de

dois perfis diferentes como o clonazepam e o diazepam diferem bastante no que é observado para essas duas características. Ou seja, 10mg de diazepam não promoverá a mesma sedação que 2mg de clonazepam, e, 2mg de clonazepam não promoverá a mesma ansiólise que 10mg de diazepam.

Assim, a seguir, teremos tabelas de equivalência com referencial de **aproximação teórica**, contudo nem sempre com aplicabilidade prática. Veja:

A. **Antipsicóticos**: comparados a **clorpromazina 100mg**.

Comparação de caraterísticas dos APs à Clorpromazina 100mg					
Antipsicótico	**Equivalência de dose (mg)**	**Sedação**	**SEP**	**Sintomas anti-colinérgicos**	**Hipotensão ortostática**
Clorpromazina	100	++++	++	++	+++
Clozapina	100	++++	+ -	++++	++++
Flufenazina	2	+	++++	+	+
Haloperidol	2	+	++++	+	+
Neozine	25	++++	++	++	+++
Olanzapina	4	+++	+	++	++
Quetiapina	125	+++	+ -	++	++
Risperidona	1	+	+	+ -	++
Tioridazina	100	++++	+	++++	+++
Trifluoperazina	5	+	++++	+	+

B. **Antidepressivos**: comparados a **40mg** de **fluoxetina**.

Comparação de caraterísticas dos ADs à Fluoxetina 40mg	
Antidepressivo	**Dose equivalente (mg)**
Amitriptilina	122,3
Bupropiona	300
Clomipramina	116,1
Fluoxetina	40
Mirtazapina	45
Nortriptilina	137,2

C. **Benzodiazepínicos**: comparados ao **diazepam 10mg**.

Comparação de caraterísticas dos BZDs ao Diazepam 10mg		
Benzodiazepínico	**Dose equivalente (mg)**	**Meia-vida (h)**
Clonazepam	2	19-42
Diazepam	10	14-61
Midazolam	15	1,5-2,5

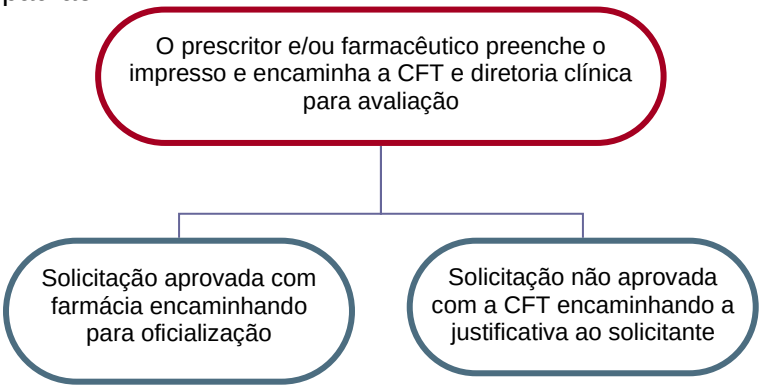
Obs.: os limites das faixas terapêuticas são eventualmente ultrapassados com cautela e apenas quando outras medidas terapêuticas apropriadas tenham falhado. Com exceção das apresentações de enantato e decanoato de flufenazina e do haloperidol, a dose pode ser administrada por via IM a intervalos de até 6h para os pacientes agitados, podendo haver inclusive flexibilização deste intervalo em pacientes hiperagudos.

Obs.: Tabela de conversão em gotas de medicamentos controlados:

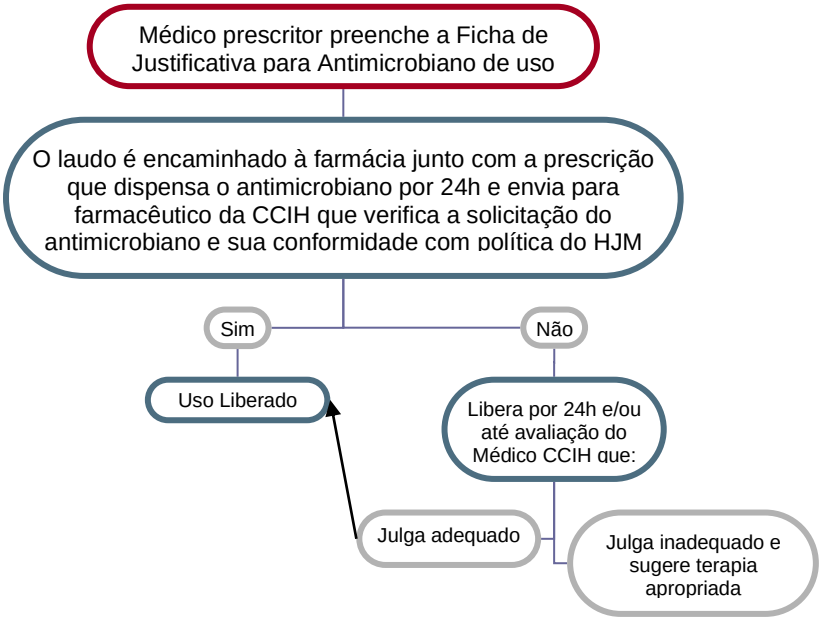
Conversão em gotas de medicamentos controlados				
Medicação	**Concentração**	**mg/gota**	**gota/1ml**	**Quantidade**
Haloperidol	2mg/ml	1gt = 0,1mg	20gts	600gts
Neozine	40mg/ml (4%)	1gt = 1mg	40gts	800gts
Periciazina 1%	10mg/ml (1%)	1gt = 0,25mg	40gts	800gts
Periciazina 4%	40mg/ml (4%)	1gt = 1mg	40gts	800gts
Clorpromazina	40mg/ml	1gt = 1mg	40gts	800gts
Clonazepam	2,5mg/ml	1gt = 0,1mg	25gts	500gts
Fluoxetina	20mg/ml	1gt = 1mg	20gts	400gts

10. FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1: Inclusão e exclusão de medicamentos padrão



Fluxograma 2: Avaliação da Justificativa de Antimicrobianos de Reserva Terapêutica (RT)



Fluxograma 3: Inclusão de medicamentos padronizados acima da janela terapêutica

11. CONCLUSÃO

Contar com uma política de Assistência Farmacêutica é uma prioridade na Saúde Pública. A compreensão do processo de construção, implementação, suas interações e relações, necessidade de avaliação, são de fundamental importância para o entendimento da Assistência Farmacêutica no contexto das políticas nas quais ela está inserida: Política Nacional de Saúde, Política Nacional de Medicamentos, Política Nacional de Assistência Farmacêutica, entre outras pertinentes.

A perspectiva é a de integralidade, cuja efetivação envolve o estabelecimento de estratégias, parcerias e interfaces com outras políticas setoriais, bem como participação de diferentes autores e segmentos envolvidos".

(Assistência Farmacêutica na Atenção Básica, 3ª edição, 2024)

REFERÊNCIAS

BAHIA. Secretaria da Saúde. Coordenação de Assistência Farmacêutica. Padronização estadual de medicamentos. Salvador, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Memento terapêutico CEME 89/90: relação nacional de medicamentos essenciais - RENAME, e relação de medicamentos básicos – RMB. Brasília, DF, 1989.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política nacional de medicamentos. Portaria M.S. n.º 3916/98. Brasília, DF, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. RENAME: lista de medicamentos revisão. Brasília, DF, 2000.

FORTALEZA. Prefeitura Municipal. Relação municipal de medicamentos essenciais - REMUNE. Fortaleza, 1985.

FUCHS, Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Farmacologia clínica: fundamentos de terapêutica racional. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GILMAN, Alfred Goodman (Ed.). As bases farmacológicas da terapêutica. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

GILMAN, Goodman R. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGrall-Hill 2003.

OGA, Seizi; BASILE, Aulus Conrado. Medicamentos e suas informações. São Paulo: Atheneu, 1994.

PROTOCOLOS clínicos e diretrizes terapêuticas. [S.l.: s.n.], 2002.

SILVA, Penildo. Farmacologia. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara

STAHL, Stephen. Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 5. ed. Porto Alegre: Guanabara Koogan, 2022.

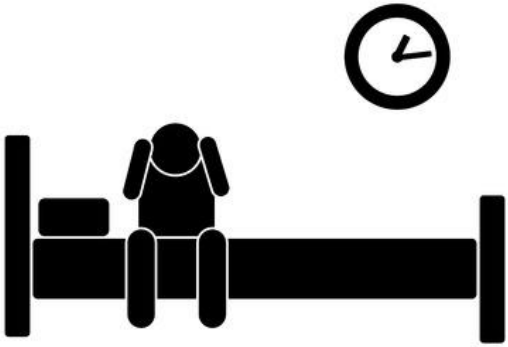
TREVISANI, Fakih Flávio. Manual de diluição e administração de medicamentos injetáveis. [S.l.]: Reichmann & Affonso, 2000.

ZANINI, Antônio Carlos; OGA, Seizi. Guia de medicamentos.

APÊNDICES

APENDICE 1

Protocolo de intervenção medicamentosa de desfecho para conciliação do sono em pacientes com transtorno mental grave internados no Hospital Juliano Moreira



Hospital Juliano Moreira

25 de abril de 2024

OBJETIVOS DO PROTOCOLO

A aplicabilidade deste protocolo é uma tentativa de unificar as condutas médicas mediante a divulgação de conhecimentos referentes ao tema proposto baseado nas literaturas de maior credibilidade no meio acadêmico, levando em consideração artigos com os maiores níveis de evidência possíveis e livros texto, sendo a primeira edição deste no Hospital Juliano Moreira. Vale ressaltar que o protocolo atual não tem o objetivo de destituir a autonomia do médico assistente e serve como um norteador, mas também configura instrumento de jurisprudência e proteção do funcionário médico que se habilita a segui-lo. Este protocolo aproveita para revisitar o manejo do paciente com insônia aguda nas enfermarias psiquiátricas.

REFERENCIAL TEÓRICO

O paciente internado costuma apresentar quadros de desregulação do padrão do sono, seja no que diz respeito a insônia inicial, despertares precoces, insônia terminal, ou ainda, todos os supracitados. A estes fenômenos podemos imputar a alteração do sono às reações de adaptação ao ambiente hospitalar como também às manifestações da sua própria doença, ou a ambos. Diz-se isso, partindo do pressuposto de que essa dificuldade para conciliar o sono não seja de origem orgânica, obviamente, e, por isso o paciente está aos cuidados de um hospital psiquiátrico. Ressalta-se também que as alterações na qualidade e na arquitetura do sono podem ser induzidas por variadas classes medicamentosas, incluindo por exemplo drogas cardiovasculares e respiratórias, além de diversas outras substâncias como a cafeína, o álcool, o tabaco e a *cannabis*. Inclusive, no Hospital Juliano Moreira, já existem adaptações a respeito da dispensa de café a partir das 14 horas, além de ser um serviço que está livre do tabaco.

Alguns casos, beneficiam-se apenas da psicoeducação voltada a higiene do sono a fim de, inclusive, seguir as regras de funcionamento das enfermarias do próprio hospital, que levam em consideração a fisiologia do sono e o ciclo circadiano. Quando houver falha nessa medida, é interessante que se escalone a terapêutica para uma medida farmacológica, ou mesmo mecânica, quando o paciente tem risco de queda, por exemplo. Nesse sentido, o emprego de psicofármacos de ação rápida é ideal para tratar o problema da dificuldade de conciliar o sono, até que, em segunda medida, esse fenômeno desapareça em decorrência do manejo

adequado da patologia que o promove. Nesse sentido, o plano terapêutico deve levar em consideração medidas agudas de promoção do sono, paralelas às medidas terapêuticas do transtorno mental, a fim de que tenhamos o menor tempo de internamento possível, considerando a máxima de que "o sono de qualidade também é terapêutico".

Assim, a escolha do medicamento deve ser baseada nas comorbidades do paciente, do tempo para início de ação, das interações medicamentosas, da tolerabilidade e vias de metabolização, dentre outros. Os fármacos mais utilizados são os benzodiazepínicos em baixas doses. Porém, sempre que utilizar tal classe, deve-se levar em consideração os efeitos colaterais como sedação excessiva, sonolência diurna, risco de queda e descoordenação psicomotora. Outras classes frequentemente utilizadas são os antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, betabloqueadores e barbitúricos (estes quatro últimos de uso desencorajado neste protocolo).

Nesse sentido, para pacientes na internação com insônia transitória relacionada a mudança de ambiente, podemos indicar psicofármacos de meia vida curta, exceto em casos de demência associada, ou mesmo idade mais avançada, pelo risco de quedas, confusão mental, agitação e sonolência diurna. Nesses casos, a trazodona pode ser indicada, porém esta não é padronizada pelo hospital. Nesse sentido, tentar doses ainda mais baixas desses benzodiazepínicos é o ideal para tais casos. Se o paciente estiver psicótico, o uso *off label* de fenotiazinas alifáticas como a clorpromazina e a levomepromazina tem seu espaço, entretanto o uso deve ser na menor dose possível a fim de evitar efeitos adversos como tontura, sedação, hipotensão, taquicardia, síncope, boca seca, constipação, retenção urinária, piora de *delirium* e visão turva. Assim, os mecanismos farmacológicos que podem modificar a qualidade e a arquitetura do sono são:

Promoção do sono	**Promoção da vigília**
Antagonismo H_1	Antagonismo α_2
Antagonismo M	Antagonismo β_2
Antagonismo $5HT_2$	Inibição da recaptação de NA
Antagonismo D_1/D_2	Inibição da recaptação de 5HT
Antagonismo α_1	Inibição da recaptação de DA
Antagonismo OXR	Inibição da MAO
Agonismo α_2	Agonismo $5HT_{1A}$
OBS: GABA é o principal neurotransmissor rápido inibitório	OBS: Glutamato é o principal neurotransmissor rápido excitatório

Levando em consideração a padronização de medicamentos do HJM e como podemos utiliza-los na enfermaria, especialmente no contexto de uso agudo, temos a disposição:

Hipnóticos

Medicamentos que favorecem o início e a manutenção do sono pela potencialização dos efeitos inibitórios do ácido gama-aminobutírico (GABA) no SNC. Fazem parte desse grupo, considerando a lista padronizada do HJM, os benzodiazepínicos e os antipsicóticos com propriedades sedativas. Existem mais medicamentos que se enquadram nesta classe e só não estão no protocolo por não terem padronização no referido serviço.

Agonistas Gabaérgicos benzodiazepínicos (BZD)

São medicamentos que substituem classes farmacológicas mais antigas como o hidrato de cloral e os barbitúricos. Os BZD utilizados com o propósito de garantir o sono no contexto agudo:

Benzodiazepínico	Efeitos clínicos	Dose no adulto (mg)	Meia-vida (horas)
Clonazepam	Ansiolítico/Miorrelaxante	0,5-6	18-28
Diazepam	Ansiolítico/Miorrelaxante	5-30	20-40*
Midazolam	Hipnótico	7,5-15	1-2

*por ter três metabolitos ativos, o diazepam pode ter sua meia-vida ampliada ao depender do metabolito ativo em voga, algo que varia conforme a idiossincrasia fisiológica.

Antipsicóticos com poder sedativo

Os antipsicóticos típicos de primeira geração atuam especificamente nos receptores D_2 pelo antagonismo pós-sináptico do receptor dopaminérgico, enquanto os atípicos antagonizam potentemente os receptores $5HT_{2A}$, tendo menos afinidade para receptores D_2.

Antipsicóticos típicos de baixa potência, como a clorpromazina e a levomepromazina, e, grande parte dos atípicos como a quetiapina, a clozapina e a olanzapina, apresentam propriedades sedativas proeminentes que decorrem da redução da atividade de neurotransmissores promotores da vigília: como a histamina, a acetilcolina e a noradrenalina, devido ao forte antagonismo central de receptores H_1, M_1 e α_1 – adrenérgicos.

Em termos gerais, os antipsicóticos tendem a melhorar as dissonias (transtornos primários relacionados à iniciação ou manutenção do sono ou à sonolência excessiva, com distúrbios na qualidade, quantidade ou regulação de ritmo do sono, vinculada a perturbação do SNC) associadas a esquizofrenia, com efeitos positivos na manutenção da arquitetura do sono.

Na literatura, observaremos que a quetiapina é um medicamento com grande respaldo para o uso na insônia aguda. Contudo, pensando a longo prazo, pacientes que recebam alta hospitalar

quando o problema que motivou seu internamento foi melhorado, a inclusão da quetiapina para tratamento da insônia aguda, poderia ser dificultada no seguimento ambulatorial, haja vista que não há indicação para este perfil quando se pensa em medicamentos de alto custo. Considerando isto, os APs que utilizaremos no contexto da enfermaria do HJM e que são sugeridos neste protocolo são:

Antipsicótico	Efeito clínico	Dose no adulto (mg)	Meia-vida (horas)
Clorpromazina	Antipsicótico com efeito sedativo	25-1600	24
Levomepromazina		25-500	15-80

A clorpromazina deve ser evitada em pacientes com risco de retenção urinária e glaucoma de ângulo fechado, bem como arritmias e no *delirium*, em qualquer dose proposta. Em idosos, administrar com cautela.

Mas como utilizar tais recursos no tratamento da insônia aguda?

Em primeiro lugar, considerar o diagnóstico ou a suspeita diagnóstica que motivou a internação. Pacientes descompensados de quadros psíquicos de longa data, desregulam o sono, e, quando compensados, tendem a recuperar esta função apenas com os medicamentos que tratam tal problema. O tratamento agudo deve ser considerado sempre que o paciente não conseguir conciliar o sono após as 23h ou se despertar precocemente antes das 3h da manhã. Tratar antes ou depois desse intervalo pode não ser terapêutico e ainda por cima pode evoluir com desfechos desfavoráveis, como a dificuldade do médico assistente de avaliar o paciente pela manhã, ou ainda, a medicação precoce que faz o paciente despertar fora do intervalo e acabe despertando outros pacientes por conta disso.

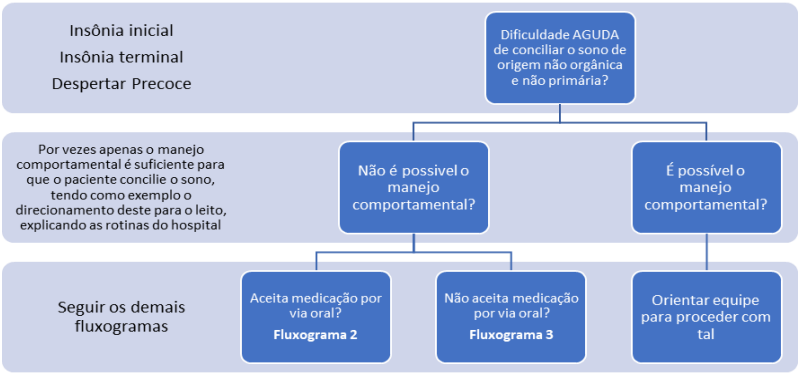
Neste sentido, utilizar tais medicamentos supracitados, em conformidade com esse protocolo, viabilizará um maior controle do ambiente e uma maior segurança ao paciente, algo que um hospital psiquiátrico moderno deve sempre preconizar. Assim, é importante compreender a necessidade do paciente, particularizar a conduta mediante as individualidades deste, levando em consideração comorbidades, uso prévio e história em prontuário. Começar o manejo com doses mais baixas também pode ser prudente, levando em consideração que boa parte desses medicamentos já iniciam o efeito de sonolência em alguns minutos.

Outro ponto que se coloca em discussão é que muitos pacientes seguem com dificuldade de conciliar o sono devido os sintomas psicóticos, como a agitação psicomotora mediada por

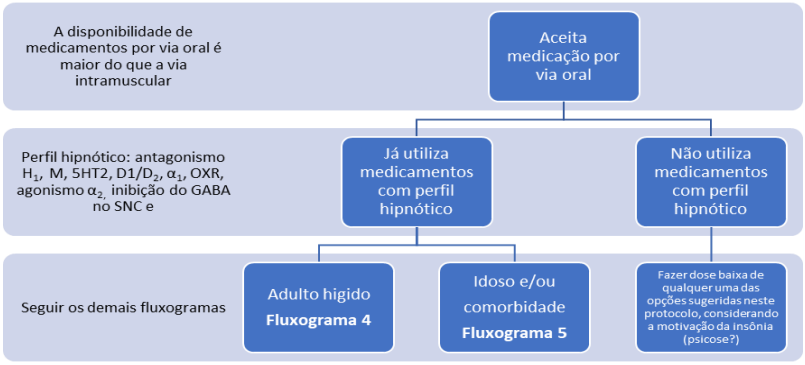
alteração do juízo da realidade ou da sensopercepção e a sedação com agentes hipnóticos se torna até contraproducente neste aspecto, devendo de fato medicar tais casos com agentes antipsicóticos, preferencialmente de forma intramuscular e associando com a prometazina ou não. Veja a seguir os fluxogramas que servem como base para proceder com o tratamento da insônia aguda, ressaltando que o médico tem liberdade terapêutica, mas ao proceder com qualquer conduta fora do padrão sistematizado neste protocolo, fica desprotegido por um documento oficial em caso de qualquer eventual desfecho negativo.
Obs.: o paciente com comportamento suicida deve ser medicado para o que este protocolo chama de “insônia aguda” sempre, a fim de minimizar riscos de tentativas de suicídio no intra-hospitalar.

ALGORÍTIMOS PARA MANEJO DA INSÔNIA AGUDA

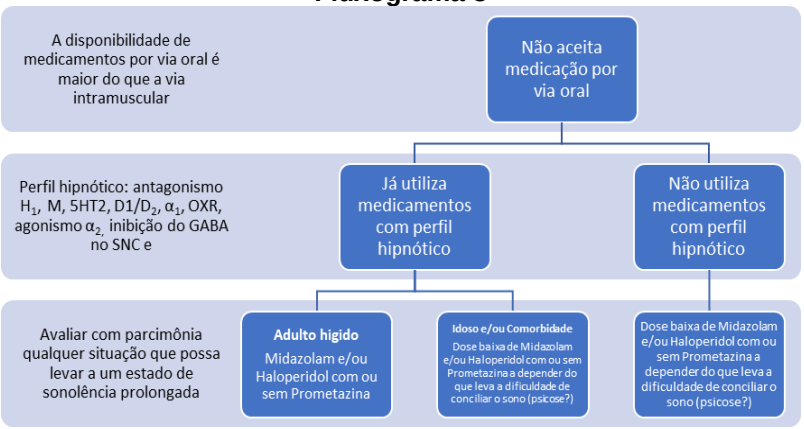
Fluxograma 1



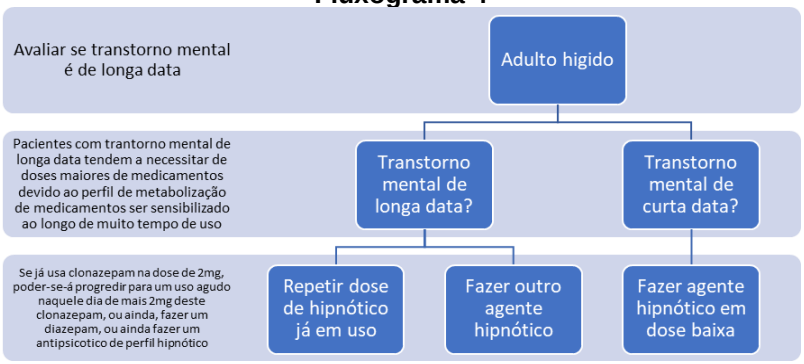
Fluxograma 2



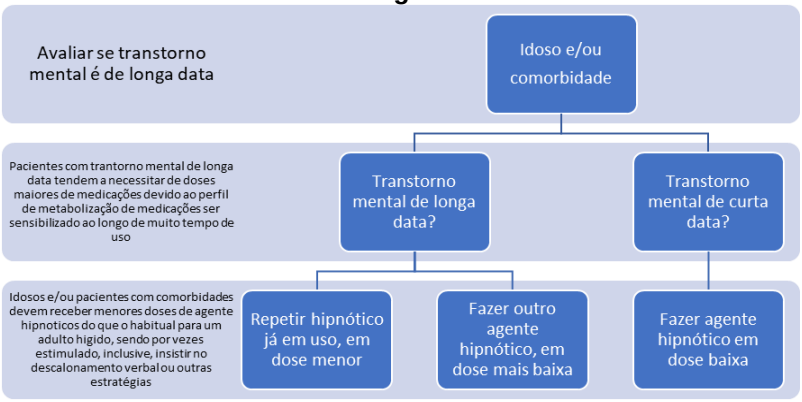
Fluxograma 3



Fluxograma 4



Fluxograma 5



CASOS

Para efeitos de uso de medicamentos, traremos a seguir **exemplos** de situações vivenciadas nas enfermarias no HJM, veja:

Caso 1: médico plantonista é chamado para avaliar paciente do sexo feminino, 46 anos, portadora de esquizofrenia há 20 anos, admitida por quadro de agitação psicomotora, discurso incoerente e insônia, que deambula pelo pátio por volta das 23:45. A paciente está em regime de internamento há 5 dias, está em doses otimizadas de haloperidol (15mg/dia) e também utiliza prometazina 25mg/dia. Equipe já tentou medidas não farmacológicas por duas vezes, sem sucesso. A paciente chega a causar incômodo nas demais por despertá-las para iniciar diálogo de caráter psicótico, como também se coloca em risco ao fazê-lo com pacientes mais agressivas. Mais cedo, equipe técnica informou que paciente recusou medicação por via oral.

Evolução no sistema informatizado: encontro paciente no pátio, apragmática, deambulando espontaneamente, mantendo discurso incoerente, sem inclusive responder se conseguirá conciliar o sono caso seja encaminhada ao leito. Mais cedo, recusou medicação do horário padronizado e se coloca em risco de conflito.

Conduta: Midazolam 15mg/3ml uma ampola por via intramuscular associado a contenção mecânica no leito em quatro pontos sob vigilância, retirando-a após paciente conciliar o sono e/ou no máximo por 3h, e, em caso de manutenção do quadro supracitado, contactar medico plantonista novamente.

Caso 2: médico plantonista é chamado para avaliar paciente do sexo feminino, 46 anos, portadora de esquizofrenia há 20 anos, admitida por quadro de agitação psicomotora, discurso incoerente e insônia, que deambula pelo pátio por volta das 23:45. A paciente está em regime de internamento há 5 dias, está em doses otimizadas de haloperidol (15mg/dia) e também utiliza prometazina 25mg/dia. Equipe já tentou medidas não farmacológicas por duas vezes, sem sucesso. A paciente chega a causar incômodo nas demais por despertá-las para iniciar diálogo de caráter psicótico, como também se coloca em risco ao fazê-lo com pacientes mais agressivas.

Evolução no sistema informatizado: encontro paciente no pátio, apragmática, deambulando espontaneamente, mantendo discurso incoerente, sem inclusive responder se conseguirá conciliar o sono caso seja encaminhada ao leito. Se coloca em risco de conflito.

Conduta: diazepam 10mg um comprimido por via oral associado a contenção mecânica no leito em quatro pontos sob vigilância, retirando-a após paciente conciliar o sono e/ou no máximo por 3h, e, em caso de manutenção do quadro supracitado, contactar medico plantonista novamente.

Caso 3: médico plantonista é chamado para avaliar paciente do sexo feminino, 46 anos, portadora de esquizofrenia há 20 anos, admitida por quadro de agitação psicomotora, discurso incoerente e insônia, que deambula pelo pátio por volta das 23:45. A paciente está em regime de internamento há 5 dias, está em doses otimizadas de haloperidol (15mg/dia) e também utiliza prometazina 25mg/dia. Equipe já tentou medidas não farmacológicas por duas vezes, sem sucesso.

Evolução no sistema informatizado: encontro paciente no pátio, apragmática, deambulando espontaneamente, mantendo discurso incoerente, sem inclusive responder se conseguirá conciliar o sono caso seja encaminhada ao leito.

Conduta: diazepam 10mg um comprimido por via oral associado a contenção mecânica no leito em quatro pontos sob vigilância, retirando-a após paciente conciliar o sono e/ou no máximo por 3h, e, em caso de manutenção do quadro supracitado, contactar medico plantonista novamente.
Observe que neste caso a contenção mecânica se manteve devido ao risco de a paciente evoluir com sonolência após medicação e manter-se sem querer ir para o leito, configurando risco de queda. Há de se tentar insistentemente o escalonamento iniciando com a orientação verbal para ida ao leito, porém na impossibilidade disto, a contenção mecânica se faz necessária.

Caso 4: médico plantonista é chamado para avaliar paciente do sexo masculino, 19 anos, usuário de SPAs que há 4 meses abriu um quadro de agitação psicomotora, discurso incoerente e insônia, aumento da energia psíquica, humor elevado e sustentando esse quadro mesmo a despeito da ausência prolongada de qualquer SPA, sendo admitido há 6 dias. Este paciente nunca utilizou medicamentos psicotrópicas na vida e deambula pelo pátio por volta

das 23:45 bastante logorreico, incomodando os demais pacientes que se queixam do barulho. Está em uso atual de valproato de sódio 1500mg/dia, haloperidol intramuscular 15mg/dia e prometazina intramuscular 50mg/dia, além de diazepam 30mg/dia fracionado de 8/8 horas. Equipe tentou conduzir paciente ao leito, mas este se recusa e se posiciona de forma hostil e reivindicativa de que não pertence ao local em que se encontra, dando explicação psicótica.

Evolução no sistema informatizado: encontro paciente no pátio, com dificuldade de conciliar o sono, logorreico, inquieto, mantendo discurso incoerente, ameaçador com equipe e expondo a si e a terceiros ao risco de conflito.

Conduta: Midazolam 15mg/3ml, fazer 2ml por via intramuscular associado a contenção mecânica no leito em quatro pontos sob vigilância, retirando-a após paciente conciliar o sono e/ou no máximo por 3h, e, em caso de manutenção do quadro supracitado, contactar medico plantonista novamente.

Observe que neste caso apesar do paciente estar num primeiro episódio de descompensação de um quadro psíquico, ele já evolui há 6 dias com um quadro grave, e, talvez, uma dose de 5-7,5mg de Midazolam não seja efetiva, como também, devido ao risco de agressividade, sustentar um tratamento por via oral aumenta potencialmente o desfecho desfavorável.

Caso 5: médico plantonista é chamado para avaliar paciente do sexo masculino, 67 anos, com transtorno mental de longa data, de provável etiologia bipolar do humor com neuroprogressão importante, admitido há 18 dias devido quadro de agitação psicomotora e comportamento suicida de alto risco, tendo múltiplos internamentos neste serviço, além de que, em toda descompensação, evolui com sintomas psicóticos que ordenam o suicídio. Paciente tem comorbidade com hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, além de ter prejuízo de funções renais e cardiovasculares, compatíveis com evolução natural considerando idade e comorbidades. Está em uso de valproato de sódio 2000mg/dia, carbonato de lítio 900mg/dia, olanzapina 20mg/dia, Clonazepam 6mg ao dia, fracionados 2mg pela manhã e 4mg pela noite, e, levomepromazina 300mg/dia, fracionadas 100mg pela manhã e 200mg pela noite. Este paciente deambula pelo pátio, com mussitações, algum grau de sonolência, sialorreia e deambular robotizado e trôpego, com risco de queda. Tentada condução para o leito e o paciente resiste, mas sem agitação. Observa-se que no

sistema há registro de rebaixamentos após uso de medicamentos de resgate para insônia, tendo tentado progredir tanto o benzodiazepínico quanto o antipsicótico sedativo de uso agudo. Observo também que paciente já tentou vários esquemas terapêuticos para favorecer o sono durante o seu internamento.

Evolução no sistema informatizado: encontro paciente deambulando no pátio, com dificuldade de conciliar o sono mesmo aparentando estar sonolento, mussitando, expondo a si ao risco de queda.

Conduta: Contenção mecânica no leito em quatro pontos sob vigilância, retirando-a após paciente conciliar o sono e/ou no máximo por 3h, e, em caso de manutenção do quadro supracitado, contactar medico plantonista novamente.
Observe que neste caso o paciente utiliza muitos medicamentos e já foram tentadas algumas combinações terapêuticas. A contenção mecânica favorecerá evitar que o paciente se exponha a risco de queda e a ausência de qualquer medicamento para o sono se justifica pelo paciente já utilizar doses otimizadas do acervo que o hospital tem a disposição. Em geral, esse perfil de paciente consegue conciliar o sono apenas com a restrição ao leito.

REFERÊNCIAS

CORDIOLI, A.V. *et al*. **Psicofármacos: consulta rápida**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2023.

GOLDBERG, J.F.; STAHL, S.M. **Psicofarmacologia prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.

RICHARD M.; BERLIN, M.D.; **Management of Insomnia in Hospitalized Patients**. From the Department of Psychiatry, The Fairfax Hospital; Falls Church, Virginia. Annals of Internal Medicine, 1984.

SCHATZBERG, A.F.; DEBATISTA, C. **Manual de psicofarmacologia clínica**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOEHNER, A.M.; KAPLAN, A.K.; HARVEY, A.G. **Insomnia Comorbid to Severe Psychiatric Illness**. Sleep Med Clin 8: Department of Psychology, Berkley University of California, 3210 Tolman Hall, Berkeley, USA, 2013.

SPANEMBERG, L. *et al*. **Manual de internação psiquiátrica**. Porto Alegre: Manole, 2021.

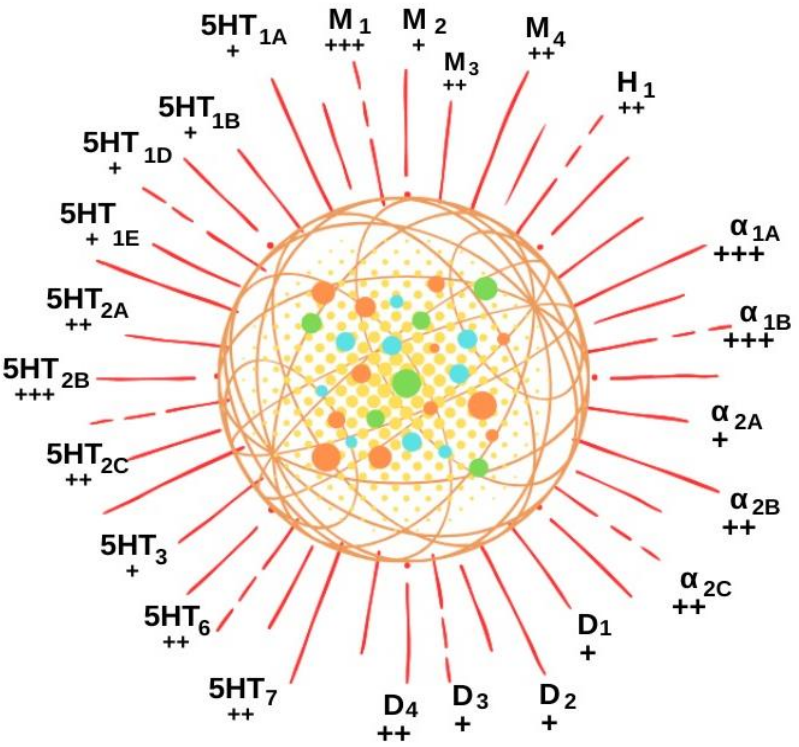
STAHL, S.M. **Fundamentos de psicofarmacologia de Stahl: Guia de prescrição**. Porto Alegre: Artmed, 2018.

STAHL, S.M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 5. ed. Porto Alegre: Guanabara Koogan, 2023.

TAVARES, A.; ZANCANELLA, E.; GENTA, P.R.; POYARES, D. **Medicina do Sono: Diagnóstico e Manejo**. 1. Ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2023.

APÊNDICE 2

Protocolo de introdução da clozapina no Hospital Juliano Moreira, um hospital psiquiátrico moderno



25 de abril de 2024

OBJETIVOS DO PROTOCOLO

A aplicabilidade deste protocolo é uma tentativa de unificar as condutas médicas mediante a divulgação de conhecimentos referentes ao tema proposto baseado nas literaturas de maior credibilidade no meio acadêmico, levando em consideração artigos com os maiores níveis de evidência possíveis, livros texto e a primeira edição deste mesmo protocolo dentro do Hospital Juliano Moreira. Vale ressaltar que o protocolo atual não tem o objetivo de destituir a autonomia do médico assistente e serve como um norteador, mas também configura instrumento de jurisprudência e proteção do funcionário médico que se habilita a segui-lo. Este protocolo aproveita para fazer uma grande revisão sobre a clozapina e conclui com o algoritmo simplificado para introdução deste medicamento nos contextos de internação e ambulatório. Este medicamento é terminantemente contraindicado a ser iniciada no serviço de emergência deste hospital. Façam bom proveito.

REFERENCIAL TEÓRICO

Clozapina (Leponex®, Okótico®, Pinazan®, Clozaril®, Fazaclo ODT®, Xynaz®)

O que é: é um composto heterocíclico do grupo das dibenzodiazepinas, sendo considerado um medicamento antipsicótico atípico e padrão-ouro para tratamento da esquizofrenia refratária, bem como outras situações de difícil manejo. Apesar da sua eficácia, a preocupação com os efeitos secundários, os requisitos de monitorização e a inexperiência com a prescrição, podem levar a longos atrasos e expor os pacientes a riscos desnecessários, comprometendo a expectativa de alcançar resultados favoráveis a longo prazo.
Classe: antagonista de receptores de dopamina, serotonina e norepinefrina (**ARDSN**).

Indicações: há controvérsias nestas indicações, porém o item um é unânime.

1. **Esquizofrenia Resistente ao Tratamento (ERT)**: é o único medicamento aprovado pelos reguladores na América do Norte, Europa e muitas outras jurisdições, como no Canadá, Japão e Austrália, em que este é o único critério para o uso. A ERT corresponde a 30% dos casos, sendo definida pela ausência de resposta a pelo menos duas tentativas com antipsicóticos de diferentes classes farmacológicas, assegurando-se que a **dose**

(≥600mg/dia equivalente de clorpromazina), a **duração** (4-6 semanas do uso da clozapina, ou 12 semanas ao todo, considerando os demais APs) e a **adesão medicamentosa** sejam adequadas e bem documentadas. Outros critérios: redução nas escalas PANS e BPRS após tratamento com inferioridade <20% e registro de sintoma de gravidade ao menos moderado; e, prejuízo funcional ≥moderado, obtido com uma escala validada (SOFAS). Há hipóteses de que a ERT tenha relação com a função inalterada da dopamina e a desregulação do glutamato, o que explicaria a baixa resposta ao bloqueio D2.

2. **Redução no risco de comportamento suicida recorrente em pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo** sem necessariamente o critério da recorrência (aprovada FDA).
3. **Transtorno bipolar em mania aguda grave**, como monoterapia, ou como adjuvante aos estabilizadores do humor no tratamento de **manutenção de casos refratários**.
4. Pacientes **agressivos** e **violentos** com **psicose** e outros transtornos cerebrais não responsivos a outros tratamentos. Pacientes resistentes ao tratamento, especialmente aqueles com impulsividade, agressão, violência e autolesão, a polifarmácia de longo prazo com 2 antipsicóticos atípicos ou com 1 antipsicótico atípico e 1 convencional pode ser útil ou mesmo necessária, podendo a clozapina ser um desses, podendo o benefício ser de um formato *depot* associado a clozapina.
5. Transtornos psicóticos que ocorrem **durante o curso da doença de Parkinson**, em casos onde o tratamento padrão falhou (aprovada pela EMA). Contudo, existem estudos que associam risco aumentado de óbito comparado a placebo, como também risco de eventos cerebrovasculares. Porém, na teoria, a clozapina não pioraria os distúrbios do movimento e por isso seu uso vem sendo estimulado nesses casos de transtornos neurocognitivos.
6. Pacientes com **discinesia tardia**.

Obs.: a clozapina não é utilizada como primeira linha de tratamento para psicoses não refratarias devido à sobrecarga do monitoramento do paciente e do uso do equipamento social, associado ao potencial de efeitos colaterais, entretanto, alguns estudos demonstram que a clozapina tem o menor risco de mortalidade dentre os antipsicóticos e a taxa de resposta é maior quando utilizada precocemente na linha temporal do processo saúde-doença, fazendo-se questionar se deveria ser utilizada somente nessas condições. No entanto, os estudos atuais não demonstram, qualquer superioridade hierárquica

da clozapina, num Primeiro Episódio Psicótico (PEP), comparada a outros antipsicóticos, como a clorpromazina, por exemplo.

Contraindicações: eventuais impeditivos ao iniciar clozapina:

1. Não tiver hemograma prévio ao uso.
2. Leucócitos ≤3.000/mm³ e/ou neutrófilos ≤1.500/mm³ e/ou plaquetas ≤100.000/mm³.
3. Contexto psicossocial do paciente que não favoreça ao uso regular e/ou monitoramento laboratorial e psiquiátrico.
4. **Hipersensibilidade** a algum componente da fórmula.
5. Presença de **efeito adverso grave quando em tratamento prévio** com clozapina, como miocardite e agranulocitose, cujo risco supera o benefício após avaliação da equipe do caso.
6. **Transtornos mieloproliferativos**, uso de **mielossupressor**, **epilepsia** não controlada, **íleo paralitico** em curso e pacientes com **depressão do SNC** em curso (estado comatoso).
7. **Intervalo QTc >500ms**. Não calcular o intervalo QTc via formula de Bazett se o paciente estiver com taquicardia sustentada. A recomendação da AHA é calcular pela formula de Fridericia.
8. Reavaliar uso em pacientes com glaucoma e próstata aumentada (contraindicação relativa).

Psicofarmacologia: a clozapina promove o antagonismo/bloqueio dos **receptores de dopamina D_2**, reduzindo os sintomas positivos da psicose e atuando sobre os sintomas negativos. No entanto, é pouco provável que seja esse antagonismo D_2 o responsável pela eficácia da clozapina, visto que em doses terapêuticas, é um dos medicamentos que menos ocupa tais receptores quando comparado a outros fármacos, também em doses terapêuticas. Também bloqueia **os receptores de serotonina 2A**, causando um aumento da liberação de dopamina em determinadas regiões do cérebro, reduzindo os efeitos colaterais motores e possivelmente melhorando sintomas cognitivos e afetivos. Esse bloqueio é mais potente que o bloqueio D_2, que é de no máximo 40-50% nas doses terapêuticas. Além disso, interage com outros receptores de neurotransmissores cuja compreensão desta dimensão ainda não é clara, mas há hipóteses de que isso contribua com seu diferencial terapêutico, como o bloqueio dos **receptores α_1-adrenérgicos**, o bloqueio dos receptores **histaminérgicos tipo H_1**, o bloqueio dos receptores **M_3** pancreáticos (possível hipótese do surgimento da sialorreia), além do bloqueio D_2 em regiões atípicas como no núcleo estriado. No entanto, há agonismo dos receptores muscarinérgicos tipo M_1, M_2, M4 e M5. Algumas interações nos receptores **$5HT_{2C}$** e **$5HT_{1A}$** podem

contribuir com a eficácia para sintomas cognitivos e afetivos em alguns pacientes. Também promove o bloqueio dos receptores dopaminérgicos **D_1** (mais efeito D_1 que D_2), **D_3** e **D_4**, sendo este último, encontrado em níveis muito baixos nos gânglios da base onde supostamente se originam os SEPs, mas encontrado em níveis elevados no córtex frontal, mesencéfalo, amigdala e bulbo.
A princípio, **agonistas D_1 parciais** (os agonistas parciais são algumas vezes denominados antagonistas parciais ou até mesmo agonistas-antagonistas mistos, como a clozapina) podem melhorar a cognição de pacientes esquizofrênicos.
A clozapina não tem altas incidências de elevação da prolactina, efeitos colaterais motores ou discinesia tardia.

Atuação e resposta: na dose de **300-400mg/dia**, há grande probabilidade de resposta terapêutica, sendo a expectativa de tempo médio de 3 semanas, podendo haver controle máximo dos sintomas somente após 3 meses. Após este tempo, prosseguir com a titulação e manter a observação. Para avaliar a resposta a clozapina deve-se considerar o uso por no mínimo 6-9 meses, devido ao seu mecanismo de ação ser mais lento, o que não justifica a manutenção de uma internação, por exemplo, com este objetivo, a depender da situação. Vale ressaltar que alguns pacientes podem necessitar de pelo menos 2 anos de uso para compreender a resposta a clozapina. Num contexto de sua indicação mais sólida, a **ERT**, após esse período, os indivíduos que não responderem ou o fizerem de forma insuficiente serão considerados portadores de **esquizofrenia ultrarrefratária ou superrefratária**. Há indícios de que cerca de **50%** dos pacientes com esquizofrenia refratária responderão à clozapina, com melhora de pelo menos **1/3** dos sintomas, não havendo remissão total dos sintomas na grande maioria dos pacientes.
Há indícios de que **5-10%** dos pacientes esquizofrênicos respondedores a clozapina possam experimentar uma melhora global de **>2/3** dos sintomas e estes pacientes são chamados de "**awakeners ou super-respondedores**", indivíduos que conseguem, inclusive, retomar uma vida independente. No caso de pacientes com transtorno afetivo bipolar, a clozapina não somente trata a fase aguda como também é utilizada em fase de manutenção, embora seu uso seja resguardado para casos refratários, tendo menor superioridade hierárquica a outros tratamentos em evidências.
Níveis superiores a **800mg** geralmente não são bem tolerados e nenhuma evidencia apoia o uso para tal, sendo o limite suportado pela instituição. Em caso do tratamento com a clozapina ser insuficiente, alguns pacientes necessitam de potencializadores como

antipsicóticos convencionais ou atípicos (como a **risperidona**), apesar desta potencialização poder ser também com o **valproato**, o **lítio** e a **lamotrigina**. Há também de se considerar a baixa adesão medicamentosa, podendo haver benefício da associação com medicamentos antipsicóticos na forma *depot*.
Na expectativa de melhora dos sintomas cognitivos e isto não ocorrer ou ser insuficiente, a psicoterapia pode ter benefício. Em caso de não melhora com a clozapina, também levar em consideração a **interação** com outros medicamentos que possam modificar seus níveis plasmáticos, como também o uso de substancias psicoativas. As principais interações da clozapina são:

Substância	Alteração	Mecanismo	Efeito
Fluoxetina	↑Níveis da clozapina	Inibe 3A4, 1A2, **2D6**, 2C9/19 e glicoproteína P	↑efeitos colaterais
Bupropriona	↑Níveis da clozapina	Inibe muito fortemente CYP **2D6**	↑efeitos colaterais
Fluvoxamina e Ciprofloxacino	↑Níveis da clozapina	Ambos atuam como inibidores fortes de CYP1A2	↑efeitos colaterais
Fenitoína	↓Níveis da clozapina	Fenitoína induz 1A2, 2C9, 3A4 e UGT 1A4	↓eficácia terapêutica
Cigarro	↓Níveis da clozapina	Indução forte de CYP1A2	↓eficácia terapêutica
Cafeína em excesso	↑Níveis da clozapina	Há inibição da CYP1A2 via inibição metabólica da CLZ	↑efeitos colaterais
Anti-hipertensivos	Aumentam seus níveis em associação com a clozapina, reconsiderar doses		

Obs.: há redução da eficácia terapêutica da clozapina pela redução dos seus níveis séricos pela indução das CYP450 1A2, 2C9, 3A4 e da UGT 1A4 promovida pela CBZ, cuja associação é desestimulada.

Interações da clozapina segundo o The Clozapine Handbook:

CYP450	Forte	Moderado/Fraco
Inibidores CYP 1A2	Fluvoxamina e ciprofloxacina	ACO e cafeína
Inibidores CYP 2D6	Paroxetina, bupropiona e fluoxetina	Duloxetina
Inibidores CYP 3A4	Cetoconazol, itraconazol, claritromicina e ritonavir	Atazanavir, suco de groselha, fluconazol e eritromicina
Indutores CYP 1A2	Cigarro e omeprazol	---
Indutores CYP 3A4	Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e rifampicina	Oxcarbamazepina e erva de são joão

Obs.: Valorizar a cessação do tabagismo e nesse aspecto o HJM orgulha-se em ser um hospital psiquiátrico moderno, livre do tabaco. Fumar é um potente indutor da atividade da enzima CYP1A2, resultando em concentrações séricas da clozapina bastante reduzidas em fumantes em comparação com não-fumantes. Nesse sentido, o aumento das doses para superar essa condição pode aumentar efeitos adversos, portanto a melhor estratégia para isso é a cessação do tabagismo.
Obs.: o sexo feminino (devido a relação com o estrogênio), processos inflamatórios concomitantes (devido a redução da atividade da enzima CYP1A2 e aumento dos níveis sanguíneos da clozapina), alguns asiáticos/ameríndios, obesos e idosos costumam apresentar níveis séricos mais elevados da clozapina. Inibidores fortes da clozapina exigem que a dose desta seja reduzida para 1/3, enquanto moderados, reduzir apenas se necessário.

Os principais **sintomas-alvo** da clozapina são os positivos e negativos da psicose por esquizofrenia (1), sintomas cognitivos (2), sintomas afetivos/humor (3), comportamento suicida (4) e os sintomas agressivos (5).

Dosagem e Uso: o limiar sérico para resposta antipsicótica é de 350ng/dl, que é diferente da dose terapêutica ideal ao dia que é entre 300-400mg/dia. A introdução deve ser com 12,5-25mg a noite, ao depender do perfil de paciente, priorizando **25mg** (inicia-se 12,5mg em raras exceções) **progredindo esta dose a cada 48-72h conforme tolerado**. A maioria dos livros texto considera o aumento de 25mg a cada 2-3 dias até atingir a dose terapêutica. No entanto, num contexto de internamento, podemos iniciar com 25mg e após 2-3 dias atingir 50mg/dia, e, em seguida, aumentar 50mg a cada 2-3 dias até atingir a terapêutica alvo de 300-400mg/dia. É possível realizar doses inferiores a 400mg/dia apenas pela noite.

Descontinuação: existe a descontinuação assistida e a não assistida. Na assistida, caso seja necessária a descontinuação abrupta da clozapina, o paciente deve receber cobertura para o **rebote colinérgico**, utilizando anticolinérgicos (difenidramina 25-50mg) a fim de prevenir o *delirium* e outros sintomas de rebote. Este rebote pode vir associado a **psicose de rebote**. Em caso de possibilidade de descontinuação assistida não abrupta, proceder de forma lenta e gradual em até 4 semanas. Existe o processo de descontinuação eletiva e de emergência, veja como funciona:

Descontinuação de emergência	Descontinuação eletiva
Passo 1: interromper imediatamente, tratar as reações adversas e monitorar os sintomas de rebote	**Passo 1**: reduzir gradualmente e procurar interromper o tratamento em pelo menos 6 meses para evitar sintomas de rebote

↓

Passo 2: reiniciar o antipsicótico, considerando voltar com a clozapina sempre que possível, mas se não for viável, considerar reiniciar um tratamento com antipsicótico prévio eficaz

No entanto, existe também a descontinuação não assistida, que geralmente decorre da baixa adesão terapêutica, como também a ineficácia de dispensação. Nesse aspecto, segue abaixo as orientações a despeito do tema:

Descontinuação não assistida da clozapina		
Até 48h	**Entre 48h e <30 dias**	**≥30 dias**
Retomar dose habitual	Reintrodução rápida	Reintrodução lenta do zero

Obs.: os casos de descontinuação não assistida com mais de 48h necessitarão de relatório médico entregue a farmácia do HJM e em caso da ausência deste, a farmácia considerará como caso novo e dispensará apenas a dose de 25mg/dia.

Segundo o The Clozapine Handbook, a progressão das doses ao longo do tempo é de:

Progressão rápida		Progressão lenta	
Dia	**Dose**	**Dia**	**Dose**
1	50mg	**1**	25mg
2	50mg	**3**	50mg
3	100mg	**6**	100mg
5	150mg	**9**	150mg
7	200mg	**12**	200mg
9	250mg	**15**	250mg
11	300mg	**18**	300mg
13	350mg	**21**	350mg
15	400mg	**24**	400mg

Nesse contexto, a dosagem do antipsicótico que falhou deve ser reduzida gradualmente durante o início do tratamento com clozapina. Nossa experiência indica que a melhor maneira de redução gradual é manter constante a dose do antipsicótico que falhou **durante a primeira semana**, quando a titulação da clozapina

é iniciada, e depois reduzir gradualmente a dose em **cerca de 25% por semana**, dependendo do grau de estabilidade sintomática, a carga de efeitos adversos durante a sobreposição e a capacidade de aumentar a clozapina para uma dose terapêutica. Na discinesia tardia, a dose para o tratamento não é clara, porém recomenda-se iniciar normalmente e quando obter o efeito da melhora dos sintomas, tanto psíquicos quanto de movimento, permanecer como dose de manutenção.

Dose máxima considerada: até 800mg/dia. Em doses >500mg/dia é importante adicionar valproato profilático, para evitar convulsões.

Overdose: num caso de intoxicação ou *overdose*, o quadro clínico é de alteração da consciência, *delirium*, taquicardia, hipotensão, depressão respiratória, hipersalivação e convulsões. Nesse sentido, proceder com medidas emergenciais de monitorização, oxigenioterapia e venóclise, mantendo vias aéreas permeáveis, evitar agentes depressores do SNC e evitar o uso da adrenalina, especialmente em casos de hipotensão associada. Encaminhar imediatamente para lavagem gástrica com carvão ativado associado a sorbitol.

Forma farmacêutica padronizada no HJM: comprimidos de 25mg e de 100mg.

Meia-vida: cerca de 5-16h. Outras referências, inclusive a Clozapine Handbook, colocam 10-17h, com pico plasmático em 1-3h, podendo levar >10 dias para estabilização sérica.

Metabolização: via oxidação e desmetilação na fase I, que envolve as enzimas do complexo CYP e depois, em fase II, a glucoronidação em que vira **norclozapina**. Veja:

Primária	CYP450 1A2	**Secundária**: menor escala	CYP450 2D6/3A4

Efeitos adversos:

1. **Mecanismo**: mecanismos dos efeitos adversos da clozapina:

Bloqueio muscarínico M_1	**Bloqueio α_1-adrenérgico**	**Bloqueio $5HT_{2C}$**
Sialorreia?	Hipotensão ortostática	Ganho de peso
Constipação (íleo paralítico)	Taquicardia e tontura	**Bloqueio $5HT_{2A}$**
Sedação	Sedação	Sintomas obsessivos?

Bloqueio muscarínico M_3	Bloqueio histamínico H_1	Bloqueio D_2
Sialorreia? Modifica a regulação da insulina levando ao ↑risco para diabetes e dislipidemia	Sedação e ganho de peso ↑Risco para diabetes e dislipidemia	Efeitos motores raros com o bloqueio no núcleo estriado

Obs.: Evitar o uso concomitante de outros antagonistas α1-adrenérgicos ou medicamentos que tenham tal efeito pelo risco de hipotensão grave. Exemplos: prazosina, doxazosina, labetalol e tansulosina.
Obs.: Evitar anticolinérgicos sistêmicos sob risco de aumento de íleo paralítico (atropina e ipratrópio tem efeito local) e evitar biperideno (efeito sistêmico), como também evitar o fenergan e a clorpromazina, que tem efeito colateral anticolinérgico por antagonismo do receptor muscarínico ligado a acetilcolina.
Obs.: Considerar metformina profilática de 500mg/dia associado a MEV (*https://doi.org/10.1186/s12888-016-1049-5*).

2. **Efeitos notáveis**: os seguintes abaixo:

Sialorreia	Constipação	Hipotensão ortostática	Sedação	Taquicardia

3. **Efeitos menos notáveis**: acatisia, acinesia, agitação, agranulocitose, alteração da função ejaculatória, anemia, angina, anorexia, ansiedade, arritmias, ataxia, bradicardia, cefaleia, colestase, confusão, crises convulsivas (dose dependentes), depressão, diarreia, discinesia tardia, disfagia, dispneia, dor abdominal, eosinofilia, fraqueza, glaucoma, hepatotoxicidade, febre, SNM, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipertensão, hipertrigliceridemia, hipocinesia, hiponatremia, impotência sexual, incontinência/retenção urinária, inquietação, letargia, leucocitose, leucopenia, miocardite, mioclonia, nefrite intersticial, pancreatite, parkinsonismo, perturbações na fala (por mioclonia da laringe), pesadelos, polidipsia, polisserosites, rabdomiólise, rash cutâneo, rigidez, síncope, piora de sintomas obsessivo-compulsivos, sudorese, tremor, trombocitopenia, visão borrada e xerostomia.

4. **Efeitos potencialmente fatais ou perigosos da clozapina**: os principais são:
   a. **Neutropenia severa**: com risco de 3%, consiste na redução da contagem de leucócitos do tipo neutrófilos no sangue. Se

grave, há o aumento no risco e na letalidade das infecções causadas por bactérias e fungos. Os sintomas focais da infecção podem ser silenciosos, mas a febre sempre ocorre durante as infecções mais sérias. O mecanismo pelo qual isso ocorre é desconhecido. Vale dizer que a incidência cumulativa após 12 meses de tratamento diminui à níveis insignificantes de 0,3 casos para cada 100 pessoas expostas. A reexposição a clozapina deve ser desencorajada nestes casos.

b. **Agranulocitose**: sob risco de cerca de 1% dos pacientes, sendo maior nos primeiros 6 meses de uso e com letalidade de cerca de 10%, a agranulocitose consiste na diminuição ou desaparecimento dos leucócitos polimorfonucleares (≤500/mm³) e se manifesta por ulcerações em mucosas (intestinos, garganta) e na pele, assim como o favorecimento de infecções como faringite, estomatite e pneumonia. O mecanismo pelo qual isso ocorre é desconhecido.
c. **Miocardite e Serosites**: maior chance nas 6 primeiras semanas de uso.
d. **Convulsões**: o risco aumenta com aumento da dose da clozapina (0,7% a cada 100 mg de clozapina), geralmente ocorrendo em doses >450mg/dia.
e. **Hiperglicemia com cetoacidose ou coma hiperosmolar**: potencialmente fatal.
f. **Embolia pulmonar**: pode incluir TVP ou sintomas respiratórios.
g. **Risco aumentado de morte e eventos cerebrovasculares**: especialmente em idosos com psicose associada a demência.
h. **Síndrome Neuroléptica Maligna**: geralmente ocorre associada a outro AP, devendo ter suspensão imediata deste.
i. **Sialorreia importante:** pode levar a broncoaspiração.
j. **DRESS (reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos)**: com alto potencial de letalidade, o paciente apresenta erupção cutânea grave, febre, linfadenopatia, hepatite e distúrbios hematológicos graves.

5. **Outros efeitos conhecidos**: o item “a” é um fator confunditório e bastante comum, especialmente no contexto de outros eventos potencialmente fatais, veja:
   a. **Febre benigna**: cerca de 20% dos pacientes.
   b. **Discinesia tardia**: muito raro.

6. **O que fazer diante desses efeitos**:
   a. Se **leucócitos ≤3.000/mm³ e/ou neutrófilos ≤1.000/mm³**, suspender clozapina e solicitar avaliação hematológica, aumentando a vigilância clínica e laboratorial. Reavaliar reexposição a clozapina junto ao hematologista.
   b. Se neutrófilos **entre 1.000-1.500/mm³**, aumentar a vigilância clínica e laboratorial.
   c. Se **hipotensão ortostática e/ou sedação diurna**, realizar titulação lenta para minimizar isto, como também utilizar o maior aporte de dose à noite.
   d. Se **sialorreia**, proceder com atropina 1% gotas, 1-3 gotas de forma sublingual na hora de dormir, podendo também ser utilizada até 3x/dia. O brometo de ipratrópio 0,06% spray, 1-3 pulverizações intraorais na hora de dormir também pode ser utilizado, podendo também ser de até 3x/dia, se necessário. A aplicação de toxina botulínica também é uma intervenção válida nesses casos. Com evidência em pacientes com sialorreia de patologia neurológica, mas com experiência prática positiva no HJM, o uso de **escopolamina** se mostra benéfico nestes casos, em doses de 10-20mg divididas 3x/dia.
   e. Se **constipação**, evitar *psyllium* (fonte de fibras metamucil), pois pode piorar os sintomas, devendo ser utilizado docusato 250mg ao iniciar clozapina, e, se necessário acrescentar com miralax 17g, e, se ambos forem ineficazes, acrescentar bisacodil (há docusato na fórmula) ou senosídeos (tamarine). No Brasil, o bisacodil e o tamarine são de fácil acesso, porém é mais prudente tentar a **dieta laxativa** antes de iniciar qualquer uma dessas opções. Também é interessante evitar outras drogas que possam promover constipação a fim de evitar o pior desfecho do uso da clozapina que é o íleo paralítico. Se houver dificuldade de controlar a constipação, valer-se-á redução da dose da clozapina.
   f. Se **íleo paralítico**, descontinuar imediatamente a clozapina e regular paciente para unidade clínica e/ou cirúrgica ao depender do caso, pois pode haver distúrbios hidroeletrolíticos associados, bem como um abdome agudo obstrutivo com instabilidade hemodinâmica e choque distributivo.
   g. Se **taquicardia**, proceder com atenolol 12,5mg, aumentando até que se mantenha a frequência cardíaca em <100bpm.

h. Se **dor torácica** nas primeiras 6 semanas, descontinuar a clozapina durante a investigação e realizar exames para miocardite. Na ausência de troponinas elevadas, a presença de febre pode ser benigna e neste caso, retomar o uso conforme o protocolo. Contudo, se a **miocardite** for confirmada, descontinuar imediatamente a clozapina e prover o tratamento de suporte, com monitoramento continuo em uma unidade de terapia intensiva. Quando prontamente reconhecido, o prognóstico é favorável. Reavaliar junto a equipe da cardiologia o retorno a clozapina após tal evento, haja vista que, quando este ocorre, é imunomediado, havendo o risco de ocorrer novamente, bem como em outros eventos potencialmente fatais que são mediados via interleucinas IL-5.
i. Se **convulsões**, fazer valproato para convulsões mioclônicas ou generalizadas, e, evitar fenitoína e carbamazepina devido interações com a clozapina. Reduzir também a dose da clozapina até a última dose em que o paciente tolerou sem apresentar episódio convulsivo.
j. Se **eosinofilia leve** (até 700/mm³), especialmente nas primeiras 6-8 semanas de tratamento, sem sintomas sistêmicos, não há necessidade de descontinuar clozapina, sendo geralmente resolvido de forma espontânea em 3-4 semanas. Contudo, aumentar as avaliações de hemogramas, fazendo-os diariamente.
k. Se **eosinofilia grave** (entre 700-3.000/mm³), **sem DRESS**, descontinuar a clozapina, também aguardando 3-4 semanas para retomá-la, desde que não tenha DRESS. Obviamente, a monitorização clínica e laboratorial deve ocorrer de forma mais rígida, podendo variar caso a caso.
l. Se **náuseas, vômitos e anorexia**, testar marcadores de função/lesão hepática e interromper clozapina até resultados. Se normais, retomar clozapina conforme protocolo.

7. **Monitorização**: exames de triagem básicos de forma mensal, e, se adequados, passar para trimestral e depois anual. Veja:
   a. **Hemograma**: semanal nas primeiras 18 semanas e após este período, mensal, podendo estender-se esse valor em caso de muitos anos de uso sem alterações laboratoriais.
   b. **Contagem de neutrófilos absolutos (CNA)**: a 6ª edição do Stahl do Fundamentos de Psicofarmacologia, sugere:

Monitoramento recomendado da CNA para população geral		
CNA	**Recomendação**	**Monitoramento da CNA**
Variação normal (VN) (no mínimo 1.500µL)	• Ao **iniciar** tratamento • Interrompeu em <30dias: monitorar **como antes** • Interrompeu em ≥30dias: monitorar **como novo**	• Primeiras 18 semanas: **semanal** • ≥18 semanas: **mensal**
Neutropenia leve (1.000-1.499µL)	• Seguir o tratamento	• Repetir todo dia para confirmar persistência da CNA <1.500/µL • Monitorar **3x/semana** até que a CNA ≥1.500/µL • Após CNA ≥1.500/µL, voltar ao intervalo da variação normal (VN)
Neutropenia moderada (500-999µL)	• **Interromper o tratamento** por suspeita de neutropenia induzida por clozapina e solicitar com urgência a avaliação de hematologista	• Repetir todo dia para confirmar persistência da CNA <1.500/µL • Monitorar todo dia até CNA ≥1.000/µL, **e depois**, monitorar **3x/semana** até CNA ≥1.500/µL • Com a CNA ≥1.500/µL, avaliar 1x/semana por 4 semanas, e, voltar ao intervalo da VN
Neutropenia grave (<500µL)	• **Interromper o tratamento** se suspeita de neutropenia induzida por clozapina e não fazer novo ciclo, exceto se benefícios superarem riscos	• Idealmente não fazer novo ciclo e monitorar paciente igual a monitorização da neutropenia moderada, inclusive se houver desejo de novo ciclo mediante
Monitoramento recomendado da CNA em pacientes com Neutropenia Étnica benigna (NEB) ou qualquer neutropenia prévia		
CNA	**Recomendação**	**Monitoramento da CNA**
Se NEB, a VN é de ≥1000µL	• Solicitar seguimento junto a hematologista devido peculiaridade	• Avaliar com a hematologia a fim de considerar a relação risco- benefício

c. **ECG**: fazer **anual** em casos de miocardiopatia e semanal nas **6 primeiras semanas** de introdução da clozapina.
d. **Troponinas e PCR**: no primeiro mês, mas considerar semanal se necessário. Suspender clozapina se troponina for ≥2LSN (Limite Superior da Normalidade) ou se PCR ≥100mg/ml.
e. **Monitorização do IMC e da Circunferência Abdominal (CA)**: regularmente.
f. **Monitorização de dislipidemia, hipertensão e diabetes**: se maior risco (história pessoal ou familiar para síndrome plurimetabólica e HAS), monitorizar com mais regularidade, não há consenso sobre o intervalo de tempo.

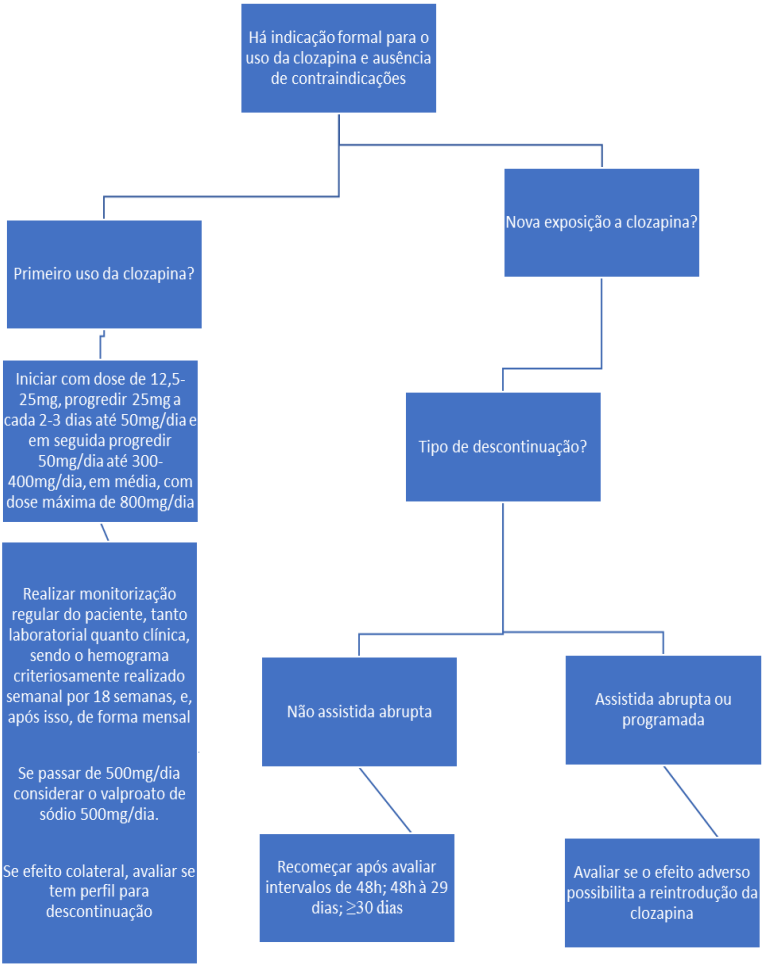
Populações especiais: casos cuja clozapina pode ser utilizada de forma diferenciada:

1. **Crianças e adolescentes**: não há segurança e eficácia estabelecida, porém, pesquisas preliminares sugerem boa resposta em esquizofrenia de início muito precoce. Crianças e adolescentes que utilizem a clozapina devem ser monitoradas com maior regularidade do que os adultos.
2. **Idosos**: doses baixas podem ser suficientes para estabilização. Levar em conta comorbidades, medicamentos de uso regular e *status* clinico do paciente.
3. **Gestantes**: há muito risco de afetar o feto a despeito de movimentos musculares anormais e sintomas de abstinência em recém nascidos, que evoluem com agitação, tremor, sonolência e dificuldade para respirar e se alimentar.
4. **Puérperas e amamentação**: por ser secretada no leite humano, é recomendado que a clozapina seja descontinuada ou que a amamentação seja interrompida, seguindo outras estratégias para qual situação escolhida, baseando-se no risco-benefício.
5. **Insuficiência hepática**: deve ser utilizada com cautela, avaliando a função hepática de forma regular. Se Child–Pugh Classe C, reduzir a dose.
6. **Insuficiência renal**: deve ser utilizada com cautela, avaliando a função renal de forma regular. Se CrCl<30ml/min, reduzir a dose.
7. **Insuficiência cardíaca**: utilizada com cautela, particularmente se o indivíduo estiver utilizando anti-hipertensivos e/ou antagonistas α-1 adrenérgicos concomitantes, pois há relato de

cardiotoxicidade subclínica em pelo menos 1/3 dos pacientes em uso crônico destas associações.

Adjuvância: o único antipsicótico associado a clozapina que foi superior à monoterapia com a clozapina a fim de reduzir o risco de hospitalização foi o AP agonista parcial D2 aripiprazol. No entanto, a terapêutica de maior evidência para adjuvância eficaz da clozapina na ERT é a ECT.

ALGORITMO PARA O USO DA CLOZAPINA



REFERÊNCIAS

CORDIOLI, A.V. *et al*. **Psicofármacos: consulta rápida**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2023.

CORRELL, C.U.; AGID, O.; CRESPO-FACORRO, B. *et al*. **A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia**. CNS Drugs 36, 659–679 (2022). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>.

GOLDBERG, J.F.; STAHL, S.M. **Psicofarmacologia prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.

PARDIS, P.; REMINGTON, G.; Panda, R.; LEMEZ, M.; AGID, O. **Clozapine and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia: A systematic review**. J Psychopharmacol. 2019 Oct;33(10):1187-1198. doi: 10.1177/0269881119862535. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31347436.

SALLET, P.C. **Manual do residente de psiquiatria**. São Paulo: Editora Manole, 2023.

SANTOS, P.C.J.L. **Livro-texto farmacologia: *brazilian institute of practical pharmacology***. São Paulo: Atheneu, 2021.

SCHATZBERG, A.F.; DEBATISTA, C. **Manual de psicofarmacologia clínica**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SPANEMBERG, L. *et al*. **Manual de internação psiquiátrica**. Porto Alegre: Manole, 2021.

STAHL, S.M. **Fundamentos de psicofarmacologia de Stahl: Guia de prescrição**. Porto Alegre: Artmed, 2018.

STAHL, S.M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 5. ed. Porto Alegre: Guanabara Koogan, 2023.

STAHL, S.M. **The clozapine handbook: Stahl's handbooks**. Cambridge: Cambridge University Press, 2019.

ANEXO I – FICHA DE JUSTIFICATIVA PARA ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRITO

FICHA DE JUSTIFICATIVA PARA ANTIMICROBIANOS DE USO RESTRITO

1 - Dados do Paciente

Nome: _____

Módulo Leito Registro Idade

2 - Informações Clínicas e Laboratorias

a) Cultura solicitada

1. Urina ( )
2. Fezes ( )
3. Escarro ( )
4. Sangue ( )
5. L.C.R. ( )
6. Liq. Pleural ( )
7. Liq. Ascítico ( )
8. Abcesso ( )
9. Outro ( )
10. Não solicitado ( )

b) Germe identificado

1. Escherichia coli ( )
2. Proteus sp ( )
3. Klebsiella sp ( )
4. Staphylococcus aureus ( )
5. Streptococcus alfa hemolítico ( )
6. Aguarda isolamento ( )
7. Germe não identificado ( )
8. Outros ( )

c) Antibióticos já prescritos: _____

d) Diagnóstico da infecção e justificativa para uso:

e) Infecção: ( ) Comunitária ( ) Hospitalar

f) Sítio da Infecção:

( ) urinário ( ) sanguíneo ( ) abdominal
( ) cutâneo ( ) ginecológico ( ) prótese / catéter
( ) neurológico ( ) respiratório ( ) ferida operatória
( ) outros

g) Antibiótico prescrito

Nome	Dose (mg)	Periodicidade (h)	Tempo de uso (dias)

3 - Assinatura do Médico: _____

CRM: _____ Data: _____

4 - Farmacêutico / CCIH:

ANEXO II – JUSTIFICATIVA TÉCNICA PARA INCLUSÃO DE MEDICAMENTO ATÍPICO

COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA
JUSTIFICATIVA TÉCNICA
PARA INCLUSÃO DE MEDICAMENTO ATÍPICO

NOME DO PACIENTE		
REGISTRO Nº	MÓDULO	LEITO
NOME DO MEDICAMENTO	DOSAGEM DIÁRIA SOLICITADA	

JUSTIFICATIVA PARA O USO

RELATÓRIO HEMATOLÓGICO PARA USO DA CLOZAPINA

Dosagens máximas estabelecidas em Protocolo Clínico:
Clozapina 800mg/dia, Olanzapina 20mg/dia, Quetiapina 800mg/dia, Risperidona 10mg/dia, Ziprazidona 160mg/dia

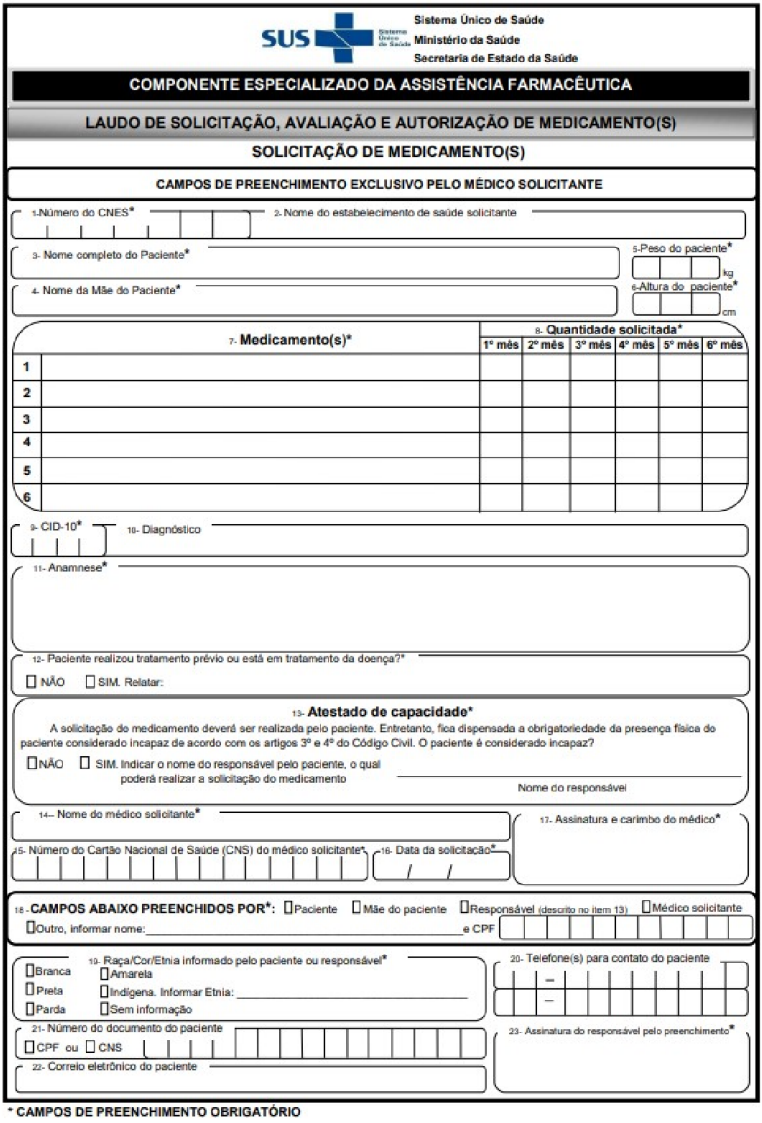
JUSTIFICATIVA PARA USO DA DOSAGEM ACIMA DA DEFINIDA

AUTORIZAÇÃO DA DIRETORIA MÉDICA PARA USO ACIMA DA DOSAGEM DEFINIDA EM PROTOCOLO

Atenção: de acordo com Protocolo Clínico, o Médico Assistente deverá encaminhar mensalmente a Farmácia, relatório hamatológico de pacientes em uso de **CLOZAPINA**, bem como resultado laboratoriais dos níveis de triglicerides e colesterol de pacientes em uso de **OLANZAPINA.**

DATA	ASSINATURA E CARIMBO DO MÉDICO ASSISTENTE	CREMEB

ANEXO III – LAUDO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO (LME)



Sistema Único de Saúde
Ministério da Saúde
Secretaria de Estado da Saúde

COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

LAUDO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)

SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)

CAMPOS DE PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PELO MÉDICO SOLICITANTE

1-Número do CNES* | 2- Nome do estabelecimento de saúde solicitante

3- Nome completo do Paciente* | 5-Peso do paciente* (kg)

4- Nome da Mãe do Paciente* | 6-Altura do paciente* (cm)

7- Medicamento(s)*	8- Quantidade solicitada* 1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês
1						
2						
3						
4						
5						
6						

9- CID-10* | 10- Diagnóstico

11- Anamnese*

12- Paciente realizou tratamento prévio ou está em tratamento da doença?*
☐ NÃO ☐ SIM. Relatar:

13- **Atestado de capacidade***
A solicitação do medicamento deverá ser realizada pelo paciente. Entretanto, fica dispensada a obrigatoriedade da presença física do paciente considerado incapaz de acordo com os artigos 3º e 4º do Código Civil. O paciente é considerado incapaz?
☐ NÃO ☐ SIM. Indicar o nome do responsável pelo paciente, o qual poderá realizar a solicitação do medicamento _____ Nome do responsável

14- Nome do médico solicitante* | 17- Assinatura e carimbo do médico*

15- Número do Cartão Nacional de Saúde (CNS) do médico solicitante* | 16- Data da solicitação*

18- **CAMPOS ABAIXO PREENCHIDOS POR***: ☐ Paciente ☐ Mãe do paciente ☐ Responsável (descrito no item 13) ☐ Médico solicitante
☐ Outro, informar nome: _____ e CPF

19- Raça/Cor/Etnia informado pelo paciente ou responsável*
☐ Branca ☐ Amarela
☐ Preta ☐ Indígena. Informar Etnia: _____
☐ Parda ☐ Sem informação

20- Telefone(s) para contato do paciente

21- Número do documento do paciente
☐ CPF ou ☐ CNS

22- Correio eletrônico do paciente

23- Assinatura do responsável pelo preenchimento*

* CAMPOS DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO

ANEXO IV – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
Diretoria de Assistência Farmacêutica
Coordenação de Assistência Farmacêutica na Atenção Especializada

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Risperidona, Quetiapina, Ziprasidona, Olanzapina, Clozapina

Eu,_____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre principais efeitos adversos relacionados ao uso de risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina, indicadas para o tratamento da esquizofrenia. Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve). Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos: • clozapina: contraindicada nos casos de leucopenia (contagem de células brancas do sangue abaixo de 3.500 células/mm3). São necessários controles periódicos com hemograma (semanal nas primeiras 18 semanas e mensal após); • efeitos adversos mais comuns da risperidona: agitação, nervosismo, alterações de visão, disfunção sexual, tonturas, alterações na menstruação, tremores, movimentos involuntários, insônia, distúrbios urinários, agressividade, diminuição da concentração e da memória, vermelhidão e coceira na pele, fraqueza, cansaço, prisão de ventre, tosse, boca seca, diarreia, sonolência, dor de cabeça, má digestão, náuseas, ganho de peso; • efeitos adversos mais comuns da quetiapina: prisão de ventre, vertigens, sonolência, boca seca, indigestão, aumento de peso, tontura ao levantar; • efeitos adversos mais comuns da ziprasidona: sonolência, insônia, tonturas, pressão baixa, tremores, alterações cardíacas, fraqueza, dor de cabeça, prisão de ventre, boca seca, aumento da salivação, náuseas, vômitos, nervosismo, agitação; • efeitos adversos mais comuns da olanzapina: dor de cabeça, sonolência, insônia, agitação, nervosismo, ansiedade, boca seca, tonturas ao levantar, taquicardia, inchaço, amnésia, febre, vermelhidão na pele, inquietação, prisão de ventre, dor abdominal, ganho de peso, aumento do apetite, rigidez na nuca, dores no corpo; • efeitos adversos mais comuns da clozapina: aumento da frequência cardíaca, palpitações, tonturas, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náuseas, vômitos, enjoo, visão turva, aumento de peso, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia); Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento. Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. ( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento: ( ) risperidona ( ) quetiapina ( ) ziprasidona ( ) olanzapina ( ) clozapina

Local: _____ Data: __/__/__		
Nome do paciente: _____ Cartão SUS: _____		
Nome do responsável legal: _____ Identidade: _____		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável: _____	CRM: _____	UF: _____
_____ Assinatura e carimbo do médico		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

ANEXO V – FORMULÁRIO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

GOVERNO DO ESTADO DA BAHIA
Secretaria da Saúde do Estado da Bahia
Diretoria de Assistência Farmacêutica
Coordenação de Assistência Farmacêutica na Atenção Especializada

FORMULÁRIO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR TIPO I

DATA: _____ / _____ / _____
NOME DO PACIENTE:_____
Nº CARTÃO SUS_____DATA DE NASCIMENTO: _____ /_____ / _____
IDADE:_____
ENDEREÇO:_____CIDADE:_____
MÉDICO RESPONSÁVEL: _____
TELEFONE:_____**SERVIÇO:**_____

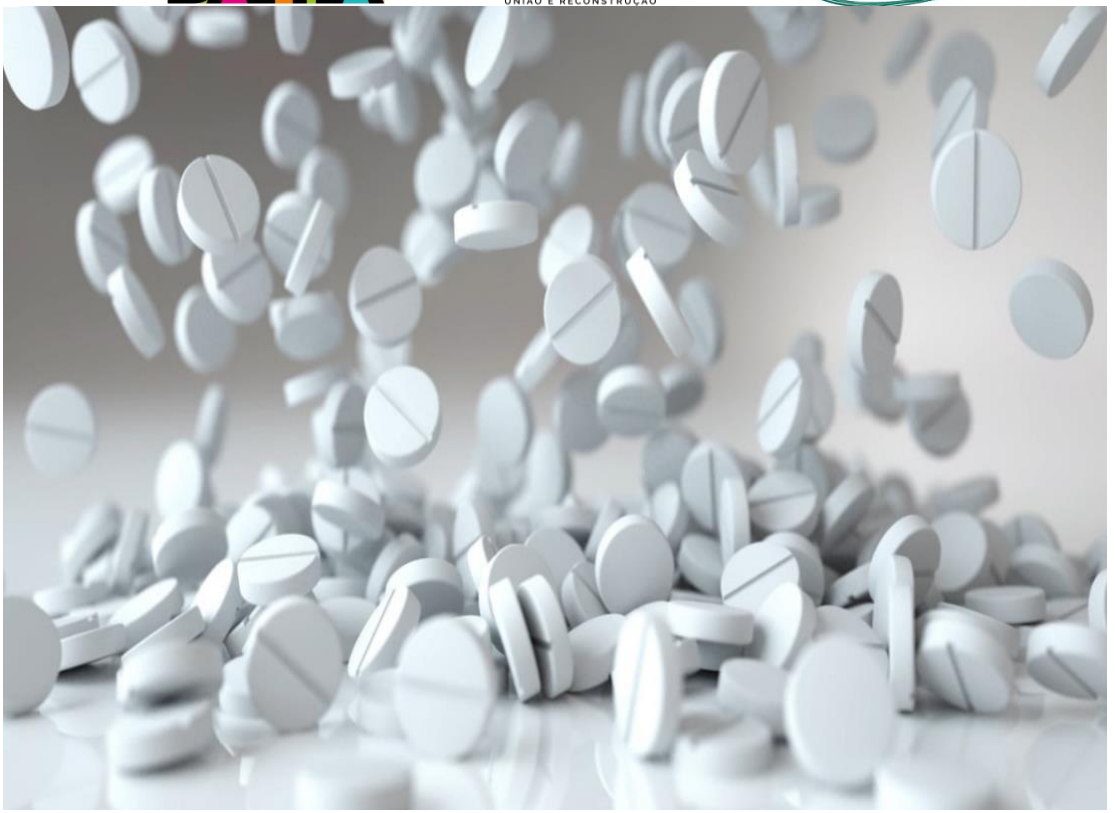
MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

DATA	__/__/__	__/__/__	__/__/__
PESO			
ALTURA			
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL			
CIRCUNFERÊNCIA DO QUADRIL			

PRESSÃO ARTERIAL

DATA	__/__/__	__/__/__	__/__/__
PRESSÃO ARTERIAL			

_____
ASSINATURA E CARIMBO DO PROFISSIONAL DE SAÚDE RESPONSÁVEL

CAF

Coordenação de Assistência Farmacêutica
Medicamento ao Alcance do Usuário