

Ana Sofia Pinto da Costa

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Ana Sofia Pinto da Costa

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2024

Ana Sofia Pinto da Costa

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

Atesto a originalidade do trabalho,

(Ana Sofia Pinto da Costa)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Márcia Carvalho

Porto, 2024

RESUMO

Portugal é o país da Europa com a segunda maior prevalência de doenças do foro psiquiátrico na população, sendo estas responsáveis por elevada morbilidade e impacto socioeconómico. Neste contexto, é essencial identificar e analisar os padrões de utilização de antipsicóticos em Portugal. Estes são medicamentos de primeira linha no tratamento de diversos transtornos mentais como esquizofrenia, transtorno bipolar e certos distúrbios de humor. Atuam no SNC para aliviar os sintomas da psicose como alucinações, delírios e pensamentos desorganizados.

Este trabalho, que teve como objetivo geral aprofundar o conhecimento sobre a problemática do consumo de antipsicóticos na população portuguesa, encontra-se dividido em duas partes. A primeira parte consiste numa breve revisão da literatura sobre os aspetos farmacológicos e toxicológicos dos fármacos antipsicóticos de primeira geração (ou típicos), bem como os de segunda geração (ou atípicos). Na segunda parte do trabalho, pretendeu-se analisar a evolução do consumo destes fármacos em Portugal entre 2013 e 2023. Para isso, foi realizado um levantamento na base de dados da *Health Market Research* (HMR) do número de embalagens de antipsicóticos dispensadas em farmácias comunitárias de Portugal nos anos em estudo. Para uma análise mais detalhada da evolução do consumo, os dados foram tratados e são apresentados com base na classificação dos antipsicóticos e por substância ativa.

Os dados obtidos no presente estudo mostram que o número de embalagens de antipsicóticos dispensadas em Portugal aumentou ao longo dos anos considerados, com um crescimento de 76,6% entre 2013 e 2023. Contudo, houve uma redução de 34,1% no número de embalagens dispensadas de antipsicóticos típicos, enquanto os antipsicóticos atípicos registaram um aumento alarmante de 110,4%. Dentre os antipsicóticos atípicos, destaca-se a quetiapina como a substância ativa com maior número de embalagens dispensadas em Portugal (36,8%), seguida pela olanzapina (14,0%), risperidona (13,0%), amissulprida (7,1%), aripiprazol (3,5%), paliperidona (2,8%), tiaprida (2,7%), clozapina (2,6%), melperona (2,4%), zotepina (0,4%) e a ziprasidona (0,3%). Entre os antipsicóticos típicos, o haloperidol foi o mais dispensado (5,5%), seguido pela ciamemazina (3,8%), sulpirida (1,8%), levomepromazina (1,1%), cloropromazina (0,9%), zuclopentixol (0,7%), flupentixol (0,2%) e pimozida (0,1%).

Dado que a evolução do consumo de medicação antipsicótica está intimamente associada à prevalência de doenças mentais na população portuguesa, os estudos de monitorização de mercado são fundamentais, pois fornecem informações úteis para a formulação de políticas de saúde pública mais eficazes e auxiliam na implementação de programas de educação e sensibilização sobre a saúde mental e de sistemas de suporte. São também essenciais para a investigação, permitindo a condução de estudos e desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas e estratégias de gestão mais eficazes e direcionadas na gestão destas doenças e do regime terapêutico.

Palavras-chave: Saúde mental; Antipsicóticos; Farmacologia; Efeitos adversos; Dispensa; Portugal.

ABSTRACT

Portugal is the European country with the second highest prevalence of psychiatric disorders in the population, which are responsible for high morbidity and socioeconomic impact. In this context, it is essential to identify and analyze the patterns of antipsychotic use in Portugal. These are first-line medications for the treatment of various mental disorders such as schizophrenia, bipolar disorder, and certain mood disorders. They act in the central nervous system to alleviate the symptoms of psychosis such as hallucinations, delusions, or disorganized thoughts.

This work, which aimed to deepen the understanding of the issue of antipsychotic consumption in the portuguese population, is divided into two parts. The first part contains a brief review of the literature about the pharmacological and toxicological aspects of first-generation antipsychotic drugs (or typical), as well as second-generation antipsychotic drugs (or atypical). The second part aims to analyze the consumption evolution of these drugs in Portugal between 2013 and 2023. For this purpose, data analysis was carried out on the Health Market Research (HMR) database about the number of antipsychotic packages dispensed in community pharmacies in Portugal in the years under study. This data was processed and is presented based on the antipsychotics classification and active substance.

The data obtained in the present study shows that the number of antipsychotic packages dispensed in Portugal increased over the studied years, with a growth of 76.6% between 2013 and 2023. However, there was a 34.1% reduction in the number of dispensed packages of typical antipsychotics, while atypical antipsychotics recorded an alarming increase of 110.4%. Among atypical antipsychotics, quetiapine stands out as the active substance with the highest number of packages dispensed in Portugal (36.8%), followed by olanzapine (14.0%), risperidone (13.0%), amisulpride (7.1%), aripiprazole (3.5%), paliperidone (2.8%), tiapride (2.7%), clozapine (2.6%), melperone (2.4%), zotepin (0.4 %) and ziprasidone (0.3%). Among typical antipsychotics, haloperidol was the most dispensed (5.5%), followed by cyamemazine (3.8%), sulpiride (1.8%), levomepromazine (1.1%), chlorpromazine (0.9%), zuclopenthixol (0.7%), flupenthixol (0.2%) and pimozide (0.1%).

Given that the evolution of antipsychotic consumption is closely associated with the prevalence of mental illnesses, studies that monitor market behavior are essential, as they provide useful information to help develop and implement more effective public health policies like mental health education and awareness programs and support systems, improving the accessibility and quality of care provided. They are also essential for research, allowing the conduct of studies, the development of new therapeutic interventions, the development of more effective and targeted management strategies to handle these diseases, and the therapeutic regimen.

Keywords: Mental health; Antipsychotics; Pharmacology; Side-effects; Dispensing; Portugal.

“Tenho em mim todos os sonhos do mundo”

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Márcia Carvalho, gostaria de manifestar a minha gratidão, pela orientação, ajuda e disponibilidade na elaboração deste trabalho.

Agradeço também à Universidade Fernando Pessoa e a todos os docentes que me acompanharam durante a minha formação académica.

Aos meus pais, um agradecimento especial, pelo apoio, acompanhamento e encorajamento ao longo deste percurso.

Também quero agradecer à Farmácia Araújo Rodrigues pelo incentivo e apoio constante durante o meu percurso académico.

Todos desempenharam um papel importante no meu crescimento e desenvolvimento, tanto pessoal quanto profissional.

Muito obrigada!

ÍNDICE GERAL

RESUMO	v
ABSTRACT	vii
AGRADECIMENTOS	x
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xiv
ÍNDICE DE TABELAS.....	xvi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvii
I. INTRODUÇÃO	1
1.1. Motivação do autor	3
1.2. Objetivos da dissertação	4
1.3. Metodologia	4
II. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS	6
2.1. Antipsicóticos de 1ª geração, convencionais ou típicos.....	9
2.1.1. Classe e estrutura química.....	11
2.1.2. Uso clínico	14
2.1.3. Mecanismo de ação	15
2.1.4. Farmacocinética	16
2.1.5. Efeitos adversos	18
2.2. Antipsicóticos de 2ª geração ou atípicos.....	19
2.2.1. Classe e estrutura química.....	21
2.2.2. Uso clínico	25
2.2.3. Mecanismo de ação	27
2.2.4. Farmacocinética	31
2.2.5. Efeitos adversos	34
III. EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS EM PORTUGAL ENTRE 2013 E 2023.....	39
3.1. Evolução do consumo global de antipsicóticos	39
3.2. Evolução do consumo de antipsicóticos segundo a classe	42
3.2.1. Antipsicóticos 1ª geração ou típicos.....	42
3.2.2. Antipsicóticos 2ª geração ou atípicos	43
3.3. Evolução do consumo anual de antipsicóticos, por substância ativa.....	44
IV. DISCUSSÃO	60

V. CONCLUSÃO	63
VI. BIBLIOGRAFIA.....	65
VII. ANEXOS.....	70
Anexo 1. Evolução do consumo de antipsicóticos, por substância ativa, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023 e percentagem de variação	70
Anexo 2. Evolução do consumo de antipsicóticos de primeira geração, por substância ativa, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023 e percentagem de variação.....	71
Anexo 3. Evolução do consumo de antipsicóticos de segunda geração, por substância ativa, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023 e percentagem de variação.....	72
Anexo 4. Evolução do consumo de antipsicóticos, por substância ativa, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023	73

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de ação dos antipsicóticos típicos (Adaptado de Grinchii <i>et al.</i> , 2020).....	15
Figura 2. Mecanismo de ação dos antipsicóticos atípicos (Adaptado de Grinchii <i>et al.</i> , 2020).....	28

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Evolução do consumo global de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023	39
Gráfico 2. Evolução do consumo de fármacos antipsicóticos, por substância ativa, em Portugal entre 2013 e 2023.....	41
Gráfico 3. Evolução do consumo de antipsicóticos de primeira geração, por substância ativa, em Portugal entre 2013 e 2023	43
Gráfico 4. Evolução do consumo de antipsicóticos de segunda geração, por substância ativa, em Portugal entre 2013 e 2023	44
Gráfico 5. Evolução do consumo de quetiapina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	46
Gráfico 6. Evolução do consumo de olanzapina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	46
Gráfico 7. Evolução do consumo de risperidona, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	47
Gráfico 8. Evolução do consumo de amissulprida, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	48
Gráfico 9. Evolução do consumo de haloperidol, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	48
Gráfico 10. Evolução do consumo de ciamemazina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	49
Gráfico 11. Evolução do consumo de aripiprazol, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	50
Gráfico 12. Evolução do consumo de paliperidona, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	50

Gráfico 13. Evolução do consumo de tiaprida, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	51
Gráfico 14. Evolução do consumo de clozapina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	52
Gráfico 15. Evolução do consumo de melperona, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	52
Gráfico 16. Evolução do consumo de sulpirida, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	53
Gráfico 17. Evolução do consumo de levomepromazina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	54
Gráfico 18. Evolução do consumo de cloropromazina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	55
Gráfico 19. Evolução do consumo de zuclopentixol, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	55
Gráfico 20. Evolução do consumo de zotepina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	56
Gráfico 21. Evolução do consumo de flufenazina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	57
Gráfico 22. Evolução do consumo de ziprasidona, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	57
Gráfico 23. Evolução do consumo de flupentixol, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	58
Gráfico 24. Evolução do consumo de pimozida, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023	59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Exemplos de antipsicóticos de primeira geração, convencionais ou típicos (Adaptado de Stepnicki <i>et al.</i> , 2018; Queirós <i>et al.</i> , 2019).....	10
Tabela 2. Classificação e estruturas químicas dos antipsicóticos de primeira geração (Adaptado de Stepnicki <i>et al.</i> , 2018).....	12
Tabela 3. Principais características farmacocinéticas dos antipsicóticos típicos (Adaptado de INFOMED, 2014; Linardi <i>et al.</i> , 2016; INFOMED, 2017; Tyler <i>et al.</i> , 2017; INFOMED, 2020d; INFOMED, 2023c; INFOMED, 2023d; INFOMED, 2023e; Siragusa <i>et al.</i> , 2023).....	16
Tabela 4. Exemplos de antipsicóticos de segunda geração ou atípicos (Adaptado de Queirós <i>et al.</i> , 2019).....	21
Tabela 5. Classificação e estruturas químicas dos antipsicóticos de segunda geração (Adaptado de Mauri <i>et al.</i> , 2018; Stepnicki <i>et al.</i> , 2018; Chestnykh <i>et al.</i> , 2021).....	22
Tabela 6. Mecanismos farmacodinâmicos mais relevantes dos antipsicóticos atípicos (Adaptado de Alexandre <i>et al.</i> , 2020)	31
Tabela 7. Características farmacodinâmicas e principais efeitos adversos de alguns fármacos antipsicóticos (Adaptado de Ritter <i>et al.</i> , 2020)	38
Tabela 8. Evolução do consumo de antipsicóticos, em Portugal entre 2013 e 2023, em número de embalagens e percentagem de variação.....	40
Tabela 9. Classes de antipsicóticos e respetivas substâncias ativas comercializadas em Portugal, conforme o Prontuário Terapêutico.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

DHD – Doses Diárias Definidas por Mil Habitantes por Dia

HMR – *Health Market Research*

IHME – *Institute for Health Metrics and Evaluation*

OMS – Organização Mundial de Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

UE – União Europeia

I. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o conceito de saúde mental não apenas pela ausência de transtornos mentais ou deficiências, mas também por um estado de bem-estar físico, mental e social que permite que cada pessoa possa contribuir para a comunidade. A condição de doença mental, por sua vez, é descrita pelo surgimento de sofrimento, incapacidade ou morbilidade resultante de transtornos mentais, neurológicos ou do uso de substâncias. Essas condições podem surgir devido a uma variedade de fatores, tais como, biológicos, psicológicos, genéticos e condições sociais (CNS, 2019).

As perturbações do foro mental constituem atualmente um dos principais obstáculos de saúde pública. Segundo os dados do estudo de Carga Global de Doenças do *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), da Universidade de Washington nos Estados Unidos, as doenças mentais foram, em 2019, consideradas a segunda principal causa de incapacidade nos países da União Europeia (UE), ocupando a quinta posição em termos de impacto na saúde. Relativamente a Portugal, em 2019, as doenças mentais representam o quarto tipo de patologia mais prevalente (IHME, 2019; Santos *et al.*, 2021). Nesse ano, Portugal ocupou o segundo lugar entre os países da UE, em termos de percentagem de anos vividos com incapacidade devido às doenças mentais. Estima-se que cerca de 23% da população portuguesa sofra de algum tipo de perturbação mental ou do uso de substâncias (CNS, 2019; IHME, 2019; Santos *et al.*, 2021).

A psicose é caracterizada por um conjunto de sintomas indicativos de mudança na perceção, no comportamento afetivo e na habilidade de interagir com outras pessoas, estando relacionada com vários transtornos psiquiátricos. Sendo a doença mais associada à psicose a esquizofrenia (Linardi *et al.*, 2016; Elisabetsky *et al.*, 2021). Esta patologia é considerada um sério desafio de saúde pública, porque afeta cerca de 1% da população mundial, que muitas vezes acarreta implicações sociais e económicas significativas (Stepnicki *et al.*, 2018; Huhn *et al.*, 2019; Ritter *et al.*, 2020; Filippis *et al.*, 2021; Grace *et al.*, 2023).

O psiquiatra suíço Eugen Bleuler foi o primeiro a introduzir o termo esquizofrenia em 1908 (Chestnykh *et al.*, 2021). A esquizofrenia é uma doença mental grave e incapacitante que pode afetar todas as classes sociais e raças, sendo crucial o seu diagnóstico precoce para encaminhar adequadamente os pacientes para os cuidados de saúde especializados (Queirós *et al.*, 2019). Os primeiros sinais da doença costumam aparecer tipicamente no final da

adolescência ou início da idade adulta, com tendência a manifestar-se um pouco mais cedo nos homens do que nas mulheres, sendo a taxa de incidência da esquizofrenia consideravelmente maior no género masculino (Crespo-Facorro *et al.*, 2017; Queirós *et al.*, 2019; Chestnykh *et al.*, 2021).

Com base nas pesquisas das últimas décadas, sabe-se que as causas etiológicas da esquizofrenia ainda não estão completamente compreendidas. Esta doença apresenta uma etiologia multifatorial, como resultado de uma interação complexa entre a predisposição genética e fatores ambientais (Chestnykh *et al.*, 2021; Grace *et al.*, 2023). Os fatores genéticos desempenham um papel significativo no risco de desenvolvimento da esquizofrenia, indicando uma hereditariedade de cerca de 80% (Lahtenvuo *et al.*, 2021). Além disso, vários fatores ambientais têm sido associados à esquizofrenia, incluindo complicações durante a gravidez e o parto, experiências traumáticas na infância, migração, isolamento social, vida urbana e o uso de substâncias (Queirós *et al.*, 2019; Lahtenvuo *et al.*, 2021).

A esquizofrenia é um distúrbio psicótico debilitante que apresenta uma combinação de sintomas: positivos, negativos e cognitivos tendo implicações para a saúde pública (Nucifora *et al.*, 2017; Stepnicki *et al.*, 2018). É caracterizada por: sintomas positivos intensos, como delírios (65% dos casos) e alucinações (68% dos casos), que se destacam pela sua presença marcante nas fases de descompensação aguda da doença; sintomas negativos (58% dos casos) discretos que acompanham a evolução da doença, mas que têm um impacto significativo na vida quotidiana e nas relações interpessoais do doente, como embotamento afetivo (redução da amplitude e intensidade da expressão emocional), alogia (escassez de fala), anedonia (perda da habilidade em sentir prazer em atividades ou relacionamentos interpessoais), avolição (falta de motivação) e isolamento social; e apresenta ainda sintomas cognitivos, como diminuição da concentração, memória e raciocínio lógico (Crespo-Facorro *et al.*, 2017; Queirós *et al.*, 2019; Alexandre, 2021; Chestnykh *et al.*, 2021; Lahtenvuo *et al.*, 2021). Ao longo da vida, os doentes com esquizofrenia apresentam também sintomas afetivos como ansiedade e depressão (Queirós *et al.*, 2019; Toja-Camba *et al.*, 2021). Todos os sintomas têm um impacto significativo no declínio da qualidade de vida dos doentes (Nucifora *et al.*, 2017).

O fenótipo clínico da esquizofrenia pode variar consideravelmente, especialmente no que diz respeito ao equilíbrio entre os sintomas positivos e negativos, o que pode afetar a eficácia

dos medicamentos antipsicóticos. Em alguns casos, a esquizofrenia pode manifestar-se de forma mais intensa, geralmente em indivíduos jovens, com predominância de sintomas positivos, enquanto que em doentes mais idosos, os sintomas negativos podem ser mais proeminentes (Ritter *et al.*, 2020).

O tratamento da esquizofrenia envolve uma abordagem multidisciplinar a longo prazo, considerando as diferentes fases da doença, geralmente baseado no uso de medicamentos antipsicóticos (Divac *et al.*, 2014; Queirós *et al.*, 2019). No entanto, nos últimos anos, estes fármacos foram também utilizados no tratamento dos transtornos do humor, como transtorno bipolar, depressão psicótica, depressão resistente ao tratamento e em outras doenças psiquiátricas (Katzung *et al.*, 2017; Kaar *et al.*, 2020). Os antipsicóticos são comumente prescritos a longo prazo e, muitas vezes, administrados em conjunto com outros fármacos, podendo causar interações medicamentosas (Wijesinghe, 2016).

Os antipsicóticos demonstram eficácia no tratamento dos sintomas agudos da doença e na prevenção de recaídas. No entanto, os efeitos adversos podem ser significativos, a ponto de alguns doentes não tolerarem o tratamento e interromperem a medicação, sendo este um fator de risco para recaídas e possível hospitalização (Kaar *et al.*, 2020).

Os antipsicóticos são uma família de fármacos classificados em dois grupos distintos: os de primeira geração, também denominados típicos ou convencionais, e os de segunda geração, conhecidos também como atípicos (Lally *et al.*, 2015; Toja-Camba *et al.*, 2021).

O consumo e os padrões de prescrição de psicofármacos são realidades inerentes às doenças mentais. Desta forma, os fármacos antipsicóticos e antidepressivos representam as classes farmacológicas com maiores custos para o Serviço Nacional de Saúde. Portugal mostra uma tendência alarmante de crescimento do consumo destes fármacos, o que pode ser explicado por ser um dos países europeus com maior prevalência de perturbações psiquiátricas (CNS, 2019).

1.1. Motivação do autor

Portugal enfrenta atualmente uma elevada prevalência de doenças mentais, que são uma causa significativa de morbilidade e têm um grande impacto socioeconómico. Essas doenças crónicas e altamente incapacitantes afetam a vida pessoal, familiar e profissional dos doentes. Portanto, é importante sensibilizar a sociedade e os profissionais de saúde sobre a

importância deste problema de saúde pública. Os doentes com perturbações psíquicas muitas vezes têm dificuldades em aderir aos tratamentos, tornando essencial um acompanhamento regular por parte dos profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos. O farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental para garantir uma melhor adesão à terapêutica, promovendo a saúde e a integração na sociedade, garantindo a continuidade dos cuidados de saúde e melhorando constantemente a qualidade de vida dos doentes.

1.2. Objetivos da dissertação

A presente dissertação teve como principais objetivos:

- Realizar um trabalho baseado numa revisão atual da literatura científica sobre o grupo farmacoterapêutico dos antipsicóticos;
- Avaliar a evolução do consumo de fármacos antipsicóticos na população portuguesa, com base no número de embalagens de antipsicóticos dispensadas em farmácias comunitárias de Portugal, no período de 2013 a 2023;
- Analisar as substâncias ativas mais dispensadas deste grupo farmacoterapêutico.

1.3. Metodologia

A primeira parte deste trabalho baseou-se numa revisão da literatura existente sobre aspetos farmacológicos e toxicológicos do grupo farmacoterapêutico dos antipsicóticos. A pesquisa bibliográfica foi efetuada entre outubro de 2023 e dezembro de 2023 na base de dados da *PubMed*, usando as seguintes palavras-chave em inglês: “antipsychotics”, “pharmacology”, “side-effects”, “dispensing” e “mental health”, combinadas com o operador booleano “AND”. Os artigos foram selecionados de acordo com a sua relevância para o tema em estudo. Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais e de revisão publicados entre 01/01/2013 a 31/12/2023, escritos em português e inglês. Foram excluídos artigos sem acesso ao texto integral e cujo conteúdo não estivesse relacionado com a temática do estudo. Também foi recolhida informação em livros e foi efetuada pesquisa no motor de busca *Google* para recolha de informação de *websites* governamentais.

Na segunda parte do trabalho, realizou-se um estudo de carácter descritivo e retrospectivo de modo a avaliar a evolução temporal do consumo de antipsicóticos na população portuguesa, no período de 1 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023. Para tal, usaram-se os dados

fornechos pela *Health Market Research* (HMR), relativos ao número de embalagens de antipsicóticos, de marca e genérico, dispensadas em farmácias comunitárias de Portugal, no período em análise. Posteriormente os dados foram tratados e são apresentados de acordo com a classificação dos antipsicóticos e a substância ativa.

II. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

O número de doentes com esquizofrenia crónica internados nos hospitais psiquiátricos, diminuiu significativamente nas décadas de 1950 e 1960. Isso deveu-se à introdução no mercado de medicamentos antipsicóticos, anteriormente denominados por neurolépticos (Stepnicki *et al.*, 2018; Ritter *et al.*, 2020). O prognóstico da esquizofrenia pode variar amplamente e nem sempre resulta em deterioração, sendo geralmente mais favorável quando o tratamento é iniciado precocemente. O tratamento requer uma abordagem multidisciplinar sendo fundamentalmente baseado no uso de antipsicóticos (Queirós *et al.*, 2019).

A história dos medicamentos antipsicóticos começa em 1950, quando a clorpromazina, o primeiro antipsicótico de primeira geração, que pertence à família das fenotiazinas, foi sintetizada por acaso em França pelo químico Paul Charpentier durante pesquisas sobre novos medicamentos anti-histamínicos (Stepnicki *et al.*, 2018; Grinchii *et al.*, 2020; Kaar *et al.*, 2020). A clorpromazina foi comercializada dois anos mais tarde, em 1952, quando foram descobertos os seus efeitos terapêuticos para o tratamento da esquizofrenia, sendo considerada uma descoberta histórica para a psiquiatria (Chestnykh *et al.*, 2021; Remington *et al.*, 2021)

As fenotiazinas foram os medicamentos pioneiros a demonstrar eficácia no alívio dos sintomas positivos da esquizofrenia, no entanto, foram menos eficazes contra os sintomas negativos e cognitivos, porque apresentavam vários efeitos colaterais. Posteriormente, descobriram-se as butirofenonas, outro grupo de antipsicóticos típicos, no qual o haloperidol é o mais conhecido tendo sido comercializado em 1958 (Grinchii *et al.*, 2020; Alexandre, 2021).

Ao longo das décadas seguintes, vários outros antipsicóticos semelhantes à clorpromazina foram incorporados na prática clínica, como o haloperidol e a flufenazina, até que, em 1990, surgiu a clozapina, o primeiro antipsicótico de segunda geração (Alexandre, 2021; Elisabetsky *et al.*, 2021).

Os medicamentos antipsicóticos de segunda geração revolucionaram o tratamento da esquizofrenia, sendo reconhecidos pela sua eficácia em tratar sintomas positivos, negativos e cognitivos. Além disso, apresentam menos efeitos colaterais motores extrapiramidais que os antipsicóticos de primeira geração (Grinchii *et al.*, 2020; Alexandre, 2021). O estudo da

clozapina demonstrou maior eficácia, especialmente nos casos de resistência ao tratamento, e apresentou menos efeitos colaterais motores, impulsionando o desenvolvimento da segunda geração de medicamentos antipsicóticos, os quais procuraram replicar a sua farmacologia, como a risperidona que chegou ao mercado no início dos anos 1990, e a quetiapina que foi disponibilizada em 1997 (Stepnicki *et al.*, 2018; Kaar *et al.*, 2020; Chestnykh *et al.*, 2021).

Os antipsicóticos são um grupo de fármacos utilizados na prevenção e tratamentos de sintomas psicóticos, contudo podem ser associados a outros fármacos no tratamento do delírio, demência, défice de atenção, perturbação de hiperatividade e perturbação obsessiva-compulsiva (Alexandre *et al.*, 2020). O principal objetivo do tratamento com medicamentos antipsicóticos é nomeadamente ajudar aliviar os sintomas da doença melhorando assim a qualidade de vida dos doentes, uma vez que o tratamento com antipsicóticos é necessário por longos períodos (Stepnicki *et al.*, 2018).

O tratamento psicofarmacológico com antipsicóticos transformou os cuidados de saúde prestados a doentes com esquizofrenia. No entanto, estes medicamentos podem causar vários efeitos adversos indesejados que podem afetar a adesão ao tratamento, destacando-se a importância de conhecer os diferentes grupos de antipsicóticos disponíveis no mercado. De uma maneira geral, os antipsicóticos podem ser organizados em dois grupos principais: os antipsicóticos de primeira geração, convencionais ou típicos e os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos (Queirós *et al.*, 2019).

Como já referido, os antipsicóticos típicos apenas apresentam eficácia contra os sintomas positivos da esquizofrenia, enquanto que os antipsicóticos atípicos demonstram ter eficácia nos sintomas positivos, negativos e cognitivos (Grinchii *et al.*, 2020). O uso de fármacos antipsicóticos envolve um limite difícil, entre o benefício de aliviar os sintomas psicóticos e o risco de ocorrência de uma vasta diversidade de efeitos adversos (Whalen *et al.*, 2016).

A terapêutica com medicamentos antipsicóticos demonstra ter eficácia alguns dias após a sua administração a doentes com esquizofrenia (Grace *et al.*, 2023). Embora o mecanismo de ação exato dos antipsicóticos não seja totalmente compreendido, é reconhecido que todos eles de alguma forma se ligam aos recetores dopaminérgicos D₂ na via mesolímbica do córtex cerebral (Alexandre *et al.*, 2020). Do ponto de vista farmacológico, a maioria destes medicamentos são antagonistas do recetor da dopamina, embora muitos também tenham

afinidade para outros alvos, como os recetores da serotonina, o que pode influenciar a sua eficácia clínica (Stepnicki *et al.*, 2018; Ritter *et al.*, 2020). Os antipsicóticos permanecem como intervenções benéficas no tratamento da esquizofrenia, contudo, diferem consideravelmente em termos de perfil de ligação aos recetores, efeitos clínicos e reações adversas (Chestnykh *et al.*, 2021).

Os antipsicóticos típicos são aqueles que apresentam alta afinidade pelos recetores de dopamina D₂ e têm uma maior incidência de efeitos extrapiramidais graves. Por outro lado, os antipsicóticos atípicos possuem menor afinidade pelos recetores D₂ e, portanto, possuem uma menor probabilidade de causar efeitos extrapiramidais (INFARMED, 2016). A principal diferença entre os antipsicóticos típicos e os atípicos reside nos efeitos colaterais, sendo estes mais proeminentes nos típicos (saúde, 2021).

Os antipsicóticos são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento de doentes com esquizofrenia, no entanto, há controvérsias sobre qual o medicamento que deve ser selecionado (Huhn *et al.*, 2019). A escolha do fármaco dependerá de diversos fatores, incluindo o quadro clínico atual, o histórico do doente, a tolerabilidade individual e as respostas clínicas a outros antipsicóticos administrados anteriormente (Queirós *et al.*, 2019).

Uma das questões fundamentais no tratamento farmacológico da esquizofrenia é a adesão à terapêutica, que desempenha um papel essencial no alívio dos sintomas, na recuperação funcional do doente e na redução de recaídas. Contudo as dificuldades relacionadas com a não adesão, adesão parcial e a descontinuação do tratamento persistem ao longo do tempo (Filippis *et al.*, 2021).

Recentemente, a farmacogenética e a farmacocinética têm sido empregues na prática clínica psiquiátrica, devido à variabilidade na resposta e nos efeitos colaterais observados. A maioria dos antipsicóticos são metabolizados pela enzima CYP2D6, cuja variação genética interindividual origina diferenças na extensão do metabolismo e, por isso, diferentes concentrações plasmáticas dos fármacos. A combinação da farmacogenética e da monitorização da terapêutica permite aumentar a segurança e a eficácia da terapêutica antipsicótica, de modo a prever e a antecipar a resposta do doente, de forma a alcançar o bem-estar mental e minimizar os efeitos colaterais. É igualmente importante o estudo da farmacocinética para auxiliar a relação entre as características do doente e a exposição ao medicamento. A combinação destas abordagens permite uma prescrição personalizada de

medicamentos antipsicóticos que melhora a segurança e a eficácia do tratamento farmacológico (Toja-Camba *et al.*, 2021).

2.1. Antipsicóticos de 1ª geração, convencionais ou típicos

Os antipsicóticos de primeira geração foram os primeiros fármacos a serem utilizados. São primeiramente antagonistas do recetor de dopamina D_2 no cérebro, a nível da via mesolímbica, e a sua potência é dependente da sua afinidade pelo recetor. Em menor extensão, apresentam também outras propriedades farmacológicas, como o antagonismo dos recetores muscarínicos M_1 , histamínicos H_1 e adrenérgicos α_1 . A sua eficácia é apenas demonstrada no tratamento dos sintomas positivos (Stepnicki *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020).

Os antipsicóticos típicos podem ser classificados de acordo com a sua potência, que pode ser alta, intermédia ou baixa. Os de alta potência demonstram uma elevada afinidade pelos recetores de dopamina e uma menor afinidade pelos recetores adrenérgicos e muscarínicos. Já os antipsicóticos típicos de baixa potência são menos comuns, mostram uma afinidade reduzida pelos recetores de dopamina e uma afinidade relativamente maior pelos recetores adrenérgicos, muscarínicos e de histamina (Tamminga, 2022). O haloperidol é um exemplo de um fármaco antipsicótico classificado como de alta potência, enquanto a clorpromazina é considerada um antipsicótico de baixa potência (Divac *et al.*, 2014; Remington *et al.*, 2021).

Os antipsicóticos típicos, apesar de mais antigos, são mais acessíveis e ainda amplamente utilizados, especialmente em países com recursos financeiros limitados (Chestnykh *et al.*, 2021).

Tabela 1. Exemplos de antipsicóticos de primeira geração, convencionais ou típicos (Adaptado de Stepnicki *et al.*, 2018; Queirós *et al.*, 2019)

Antipsicóticos 1ª geração, convencionais ou típicos	Nome comercial
Cloropromazina	Largactil®
Flufenazina	Anatensol Decanoato®; Cenilene®; Phenazin®
Flupentixol	Fluanxol Retard®
Haloperidol	Haldol®; Haldol Decanoato®
Levomepromazina	Nozinan®
Pimozida	Orap Forte®
Sulpirida	Dogmatil®; Dogmatil Forte®
Zuclopentixol	Cisordinol Acutard®; Cisordinol Depot®

Os antipsicóticos típicos, como a cloropromazina, o haloperidol e a flufenazina, embora eficazes no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia apresentam algumas limitações. A sua ineficácia no tratamento dos sintomas negativos e os efeitos colaterais, especialmente os sintomas extrapiramidais, são desvantagens sérias destes medicamentos (Divac *et al.*, 2014).

Os antipsicóticos típicos podem induzir efeitos adversos, especialmente relacionados com a cognição e sintomas extrapiramidais. Aproximadamente 30% dos doentes com esquizofrenia não respondem a este grupo de antipsicóticos (Tamminga, 2022).

Alguns antipsicóticos típicos, como, por exemplo, o haloperidol, encontram-se disponíveis no mercado em formulações injetáveis de ação prolongada. Este tipo de formulações são úteis para garantir a adesão ao tratamento, sendo também benéfico para os doentes que apresentam falta de interesse ou negação da doença, uma vez que podem não tomar as formulações orais de forma correta (Tamminga, 2022).

São vários os antipsicóticos típicos comercializados em Portugal nas formas farmacêuticas orais, estando também disponíveis no mercado formas farmacêuticas injetáveis (INFOMED, 2024).

2.1.1. Classe e estrutura química

Os antipsicóticos típicos podem ser classificados em diversas classes químicas, incluindo fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, difenilbutilpiperidinas e benzamidas (Chestnykh *et al.*, 2021), como mostra a Tabela 2.

O maior grupo de antipsicóticos típicos em termos de estrutura química corresponde ao grupo das fenotiazinas. Todos possuem a estrutura básica da fenotiazina de três anéis, variando as cadeias laterais ligadas ao átomo de azoto (posição 10) e os substituintes (posição 2) (Tabela 2) (Chestnykh *et al.*, 2021). São a classe mais prescrita demonstram eficácia no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia, porém têm uma eficácia limitada nos sintomas negativos e cognitivos, além de estarem associadas a diversos efeitos colaterais (Alexandre, 2021).

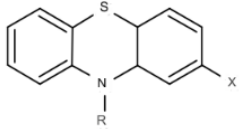
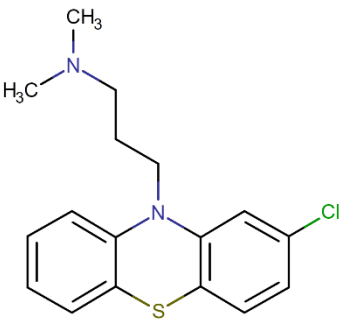
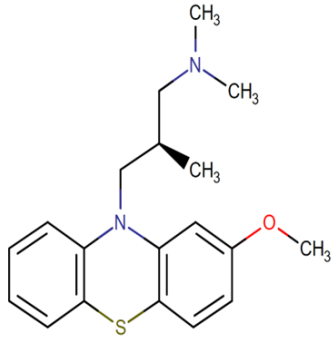
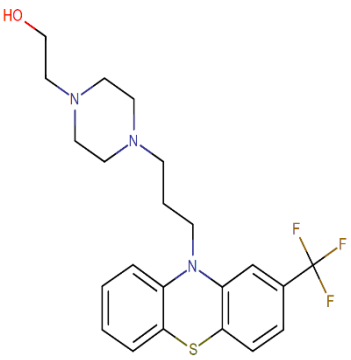
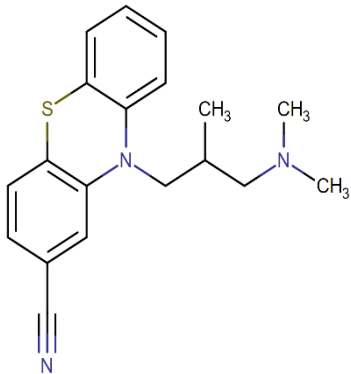
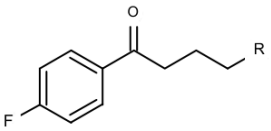
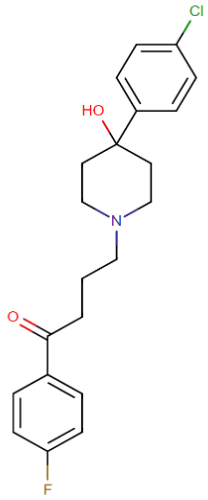
Outro grupo de antipsicóticos típicos são as butirofenonas, como o haloperidol, que é comumente prescrito em casos de urgência (Chestnykh *et al.*, 2021). Esta classe demonstra maior eficácia no controlo dos sintomas positivos da esquizofrenia apresentando menor incidência de efeitos colaterais. Contudo, a sua eficácia é limitada quando se trata dos sintomas negativos e cognitivos (Alexandre, 2021).

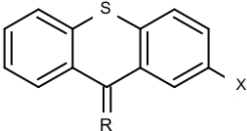
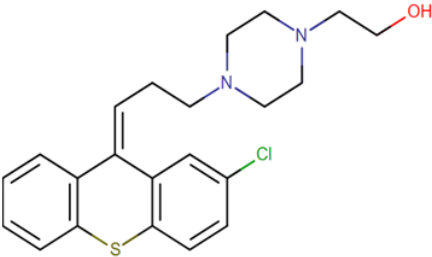
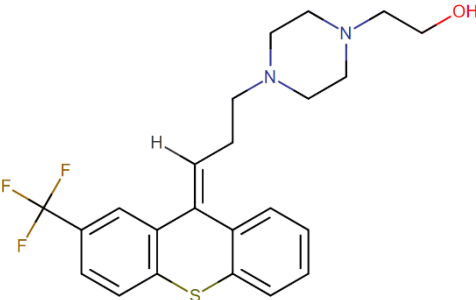
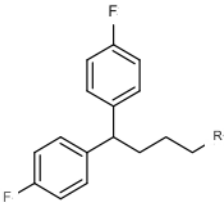
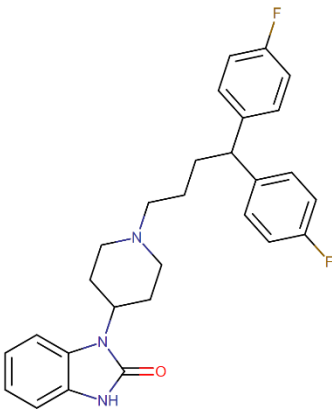
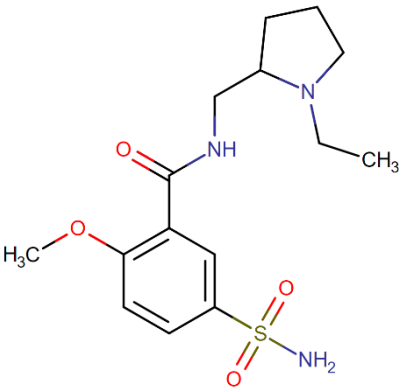
A classe dos tioxantenos apresenta farmacologia e estrutura química muito semelhante às fenotiazinas (Chestnykh *et al.*, 2021) (Tabela 2). Causam uma sedação moderada, juntamente com efeitos extrapiramidais e antimuscarínicos (Stepnicki *et al.*, 2018).

Relativamente à classe das difenilbutilpiperidinas são caracterizadas por efeitos sedativos, antimuscarínicos e extrapiramidais reduzidos (Stepnicki *et al.*, 2018). Ao contrário de outros antipsicóticos típicos, as difenilbutilpiperidinas podem bloquear os canais de cálcio, e assim resultar numa melhoria significativa dos sintomas negativos da esquizofrenia (Chestnykh *et al.*, 2021).

Por fim, dentro da classe das benzamidas, a sulpirida é um exemplo de um antipsicótico típico, com forte semelhança química e clínica com a amisulprida. Esta classe tem demonstrado eficácia na redução dos sintomas negativos da esquizofrenia (Fragoso *et al.*, 2016).

Tabela 2. Classificação e estruturas químicas dos antipsicóticos de primeira geração (Adaptado de Stepnicki *et al.*, 2018)

Classe química	Exemplos de antipsicóticos
Fenotiazinas 	Cloropromazina  Levomepromazina  Flufenazina  Ciamemazina 
Butirofenonas 	Haloperidol 

Tioxantenos 	Zuclopentixol  Flupentixol 
Difenilbutilpiperidinas 	Pimozida 
Benzamidas	Sulpirida 

2.1.2. Uso clínico

Os antipsicóticos são reconhecidos como a principal opção de tratamento farmacológico para a esquizofrenia, sendo que os antipsicóticos típicos demonstram maior eficácia no controlo dos sintomas positivos da doença.

Em relação aos antipsicóticos da classe das fenotiazinas, a clorpromazina é utilizada no tratamento da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos, como estados delirantes crónicos, agitação psicomotora, excitação maníaca e síndromes confusionais. Também é utilizada para controlar manifestações de agressividade em psicoses tanto em adultos quanto em crianças (INFOMED, 2023c). A levomepromazina é prescrita para o tratamento de psicoses, especialmente esquizofrenia, e também é utilizada na terapêutica da dor crónica, isoladamente ou em associação com analgésicos (INFOMED, 2023d). Relativamente à flufenazina, esta é usada no tratamento de longa duração das doenças psicóticas, como a esquizofrenia crónica (INFOMED, 2014). Por último, a ciamemazina é principalmente aplicada no tratamento da esquizofrenia e da ansiedade relacionada com a psicose. Sendo também utilizada em associação com antidepressivos em depressões graves (INFOMED, 2023b).

O haloperidol, pertencente à classe das butirofenonas, é prescrito para diversas situações, incluindo o tratamento da esquizofrenia, da psicose aguda, da síndrome de Tourette em crianças e adultos, e de outros estados comportamentais graves (INFOMED, 2020a).

Dentro da classe química dos tioxantenos, o zuclopentixol é utilizado para o tratamento de psicoses agudas, como a esquizofrenia ou a mania (INFOMED, 2020d). O flupentixol é utilizado como terapêutica de manutenção em doentes esquizofrénicos crónicos (INFOMED, 2016).

Na classe das difenilbutilpiperidinas, a pimozida é indicada para doentes psicóticos crónicos como terapêutica de manutenção. Também é utilizado em doentes com psicoses *borderline* associadas a um comportamento social inadequado, quando é necessário melhorar ou estabilizar a integração social (INFOMED, 2017).

Por último, a sulpirida, que pertence à classe das benzamidas, é recomendada para o tratamento de estados depressivos e psicoses agudas e crónicas (INFOMED, 2023e).

2.1.3. Mecanismo de ação

Uma característica comum dos antipsicóticos típicos é que são antagonistas dos recetores dopaminérgicos D_2 (Figura 1) e apresentam uma dissociação lenta desses recetores (Linardi *et al.*, 2016). De modo a se obter benefícios clínicos durante o tratamento a longo prazo, ou seja, para demonstrar a eficácia destes fármacos no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia, é necessário haver uma ocupação de pelo menos 65% dos recetores de dopamina D_2 na via mesolímbica. Relativamente ao antagonismo noutros recetores, como os adrenérgicos (α_1) e os da histamina (H_1), estes não afetam a eficácia do tratamento dos transtornos psicóticos, mas podem desencadear efeitos adversos (Waller *et al.*, 2019).

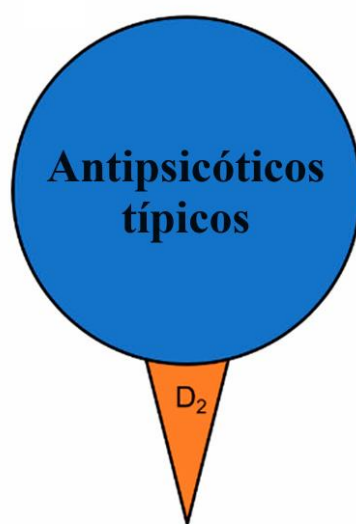


Figura 1. Mecanismo de ação dos antipsicóticos típicos (Adaptado de Grinchii *et al.*, 2020)

Os sintomas negativos da esquizofrenia resultam da hipoatividade na via mesocortical. Os antipsicóticos típicos também bloqueiam os recetores D_2 na via mesocortical, o que pode exacerbar os sintomas negativos. Contudo, como o número dos recetores D_2 no córtex pré-frontal é bastante menor do que noutras regiões do sistema nervoso central (SNC), o agravamento destes sintomas deve-se ao forte bloqueio da via mesolímbica (Linardi *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação principal da clorpromazina é realizado através do bloqueio pós-sináptico dos recetores de dopamina D_2 na via mesolímbica (Mann *et al.*, 2023). A ação principal da flufenazina ocorre predominantemente através do antagonismo dos recetores de

dopamina D₂ (Kaar *et al.*, 2020). Além disso, a flufenazina é conhecida pelas suas propriedades antagonistas nos recetores adrenérgicos α_1 , histamínicos H₁ e muscarínicos M₁ (Siragusa *et al.*, 2023). O haloperidol exerce os seus efeitos antipsicóticos através do bloqueio dos recetores de dopamina D₂ no cérebro, sendo a sua eficácia máxima demonstrada quando aproximadamente 72% dos recetores estão bloqueados. Para além deste antagonismo, também antagoniza os recetores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, podendo causar várias reações adversas (Rahman *et al.*, 2023).

2.1.4. Farmacocinética

De um modo geral, os antipsicóticos típicos são todos bem absorvidos, atingindo o pico de concentração máxima entre 1 a 4 horas após a administração oral. A maioria liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas, variando de 85 a 90% e são geralmente metabolizados a nível hepático pelo sistema citocromo P450. Vários fatores, como a idade e a coadministração de outros medicamentos igualmente metabolizados no fígado, influenciam a semi-vida do fármaco, resultando em variações nos níveis plasmáticos entre os diferentes indivíduos. As principais vias de excreção são a renal e a biliar (Wijesinghe, 2016).

As caraterísticas farmacocinéticas de cada antipsicótico típico estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3. Principais caraterísticas farmacocinéticas dos antipsicóticos típicos (Adaptado de INFOMED, 2014; Linardi *et al.*, 2016; INFOMED, 2017; Tyler *et al.*, 2017; INFOMED, 2020d; INFOMED, 2023c; INFOMED, 2023d; INFOMED, 2023e; Siragusa *et al.*, 2023)

ANTIPSICÓTICO	CARATERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS
Cloropromazina	- Baixa biodisponibilidade oral; - Forte ligação às proteínas plasmática (albumina); - Metabolização predominantemente hepática, resultando metabolitos ativos (derivados hidroxilados, desmetilados, anoxidos) e inativos (sulfoconjugados); - Excreção principal por via urinária e biliar, podendo também ocorrer através do leite materno.
Levomepromazina	- Biodisponibilidade oral aproximadamente 50%; - Metabolismo ocorre por sulfoxidação e dimetilação; - Semi-vida interindividual 15-18h;

	- Aproximadamente 99% da dose é eliminada 4-8 dias após administração.
Flufenazina	- Atinge concentrações plasmáticas 24h após administração intramuscular; - Administração oral possui semi-vida de 14-16h e intramuscular 6-10 dias; - Elevada ligação às proteínas plasmáticas (90%); - Metabolização extensiva, sofrendo metabolismo de 1ª passagem; - Excreção especialmente através da urina e fezes.
Ciamemazina	- Possui tempo semi-vida de 10h; - Eliminação por via urinária ao longo de 72h.
Haloperidol	- Biodisponibilidade oral aproximadamente 60%; - Alta ligação às proteínas plasmáticas (92%); - Administração oral com semi-vida plasmática de 24h e intramuscular de 21h; - Metabolização hepática; - Eliminação por via renal e biliar
Zuclopentixol	- Atinge a Cmax 24-48h após administração intramuscular; - Elevada ligação às proteínas plasmática (98-99%); - A Metabolização ocorre por três vias: sulfoxidação, N-desalquilação da cadeia lateral e conjugação com o ácido glucorónico, originando metabolitos sem atividade psicofarmacológica; - Principal via de eliminação ocorre através das fezes e apenas 10% é excretado na urina.
Flupentixol	- Alcança a Cmax 3-7 dias após administração intramuscular; - Alta ligação às proteínas plasmáticas (99%); - O metabolismo acontece por três vias: sulfoxidação, N-desalquilação e conjugação glucorónica da cadeia lateral, originando metabolitos desprovidos de atividade psicofarmacológica; - A excreção fecal mais significativa que a renal.
Pimozida	- Mais de 50% da dose administrada por via oral é absorvida; - Sofre metabolismo de primeira passagem hepático, por N-desalquilação, formando dois metabolitos: 1-(4-piperidil)-2-benzimidazo linona e ácido 4,4-bis (4-fluorofenil)butírico, sem atividade antipsicótica; - Eliminação principalmente por via renal.

Sulpirida	- Após administração oral atinge o pico plasmático em 3-6h; - Biodisponibilidade oral de aproximadamente 25-35%; - 40% liga-se às proteínas plasmáticas; - Metabolização limitado no homem; - Eliminação maioritariamente por via renal.
------------------	--

Abreviaturas: Cmax - concentração plasmática máxima

2.1.5. Efeitos adversos

Devido ao seu amplo espectro de ação e à falta de seletividade pelos recetores de dopamina localizados na via mesolímbica, todos os antipsicóticos típicos estão associados a uma variedade de efeitos adversos. Os mais frequentes e graves são os efeitos extrapiramidais, que resultam do bloqueio dos recetores de dopamina D₂ na via nigroestriatal, ocorrendo em cerca de metade dos doentes tratados com antipsicóticos típicos, muito embora sejam reversíveis quando o tratamento é interrompido. Com o uso prolongado, sobretudo em idosos, podem vir a desenvolver discinesias tardias ou distonias (Stepnicki *et al.*, 2018; Waller *et al.*, 2019). Os estudos demonstraram que nos antipsicóticos típicos, o antagonismo dos recetores D₂ é mais pronunciado em comparação com os antipsicóticos atípicos, resultando numa maior incidência de efeitos colaterais extrapiramidais (Stepnicki *et al.*, 2018).

Os efeitos colaterais extrapiramidais, podem incluir distonias agudas (que são movimentos involuntários, como inquietação, espasmos musculares e protrusão da língua), acatisia (inquietação incontrolável) e parkinsonismo (tremores e rigidez muscular), bem como acatisia tardia crónica e discinesia tardia (Ritter *et al.*, 2020; Chestnykh *et al.*, 2021; Tamminga, 2022). As distonias agudas surgem geralmente nas primeiras semanas de tratamento e tendem a diminuir com o tempo, sendo reversíveis quando o tratamento antipsicótico é interrompido (Ritter *et al.*, 2020). Relativamente às discinesias tardias, um distúrbio de movimentos involuntários caracterizado mais comumente por contrações dos lábios e da língua, movimentos dos dedos e torções dos braços e das pernas, estas ocorrem após meses ou anos em 20-40% dos doentes tratados com antipsicóticos típicos, sendo um dos principais problemas da terapêutica antipsicótica. A sua gravidade está relacionada com o facto de ser uma situação incapacitante e normalmente irreversível, que frequentemente piora quando o tratamento antipsicótico é interrompido. A incidência varia consideravelmente de acordo com o fármaco antipsicótico, dose e idade, sendo mais

frequente em doentes com idade superior a 50 anos (Divac *et al.*, 2014; Ritter *et al.*, 2020; Tamminga, 2022).

Os antipsicóticos típicos apresentam ainda uma grande variedade de outros efeitos adversos, tais como embotamento cognitivo, tremores, sedação, distonia e rigidez muscular, aumento de peso e redução do limiar convulsivo em doentes com predisposição ou histórico de convulsões. Além disso, ocorre acatisia, uma síndrome psicomotora, caracterizada por uma intensa sensação de inquietação, sendo particularmente desconfortável, podendo resultar na interrupção do tratamento antipsicótico (Tamminga, 2022).

Doses elevadas de antipsicóticos típicos podem exacerbar sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, devido ao antagonismo dos recetores de dopamina D₂ na via mesocortical (Ritter *et al.*, 2020).

Outros efeitos colaterais, que não estão diretamente relacionados com o bloqueio dos recetores D₂, são observados com o uso de antipsicóticos típicos, variando de acordo com o fármaco e com a interação com outros recetores. São comuns sintomas resultantes do bloqueio i) dos recetores muscarínicos como embotamento afetivo, sedação, xerostomia (sensação de boca seca), visão turva, obstipação e retenção urinária; ii) dos recetores histaminérgicos, como aumento de peso e sedação; e iii) dos recetores adrenérgicos α_1 , como hipotensão ortostática, tonturas e sedação (Linardi *et al.*, 2016).

Também são observados efeitos colaterais cardiovasculares, como taquicardia, palpitações, arritmias ou dor no peito. No fígado, pode ocorrer icterícia, hiperplasia reversível das células hepáticas e necrose (Stepnicki *et al.*, 2018; Ritter *et al.*, 2020).

2.2. Antipsicóticos de 2^a geração ou atípicos

Os antipsicóticos de 2^a geração são frequentemente denominados de antipsicóticos atípicos (Chen *et al.*, 2019). Embora o termo “atípico” seja comumente aplicado, a sua definição não é explícita. No entanto, também é utilizado para descrever compostos que possuem um perfil farmacológico diferente dos antipsicóticos típicos (Ritter *et al.*, 2020). Posteriormente o conceito de atipicidade evoluiu para abranger fármacos que demonstrassem eficácia no tratamento dos sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia, além de ajudar na esquizofrenia resistente ao tratamento (Gründer *et al.*, 2009; Stepnicki *et al.*, 2018).

Os antipsicóticos atípicos demonstram uma afinidade maior pelos recetores de serotonina 5-HT_{2A} do que pelos recetores de dopamina D₂, resultando num antagonismo mais suave nestes últimos. Esta característica confere-lhes vantagem, porque apresentam menor propensão para causar efeitos adversos extrapiramidais (Stepnicki *et al.*, 2018). Esta classe farmacológica engloba um subgrupo de antipsicóticos que agem como antagonistas tanto dos recetores de dopamina quanto dos recetores de serotonina, que abrange fármacos como a risperidona, olanzapina e a clozapina (INFARMED, 2016).

Conforme as diretrizes clínicas, os antipsicóticos atípicos, com exceção da clozapina, são indicados como tratamento de primeira linha em doentes com esquizofrenia, devido à sua eficácia, segurança e menor incidência de efeitos colaterais proeminentes, tais como sintomas extrapiramidais e discinesia tardia (Chen *et al.*, 2019; Chestnykh *et al.*, 2021).

Os antipsicóticos atípicos são reconhecidos por possuírem diversos efeitos neuroprotetores. Conferem uma abrangente neuroproteção, incluindo proteção contra a toxicidade e isquemia, o que aumenta assim, as hipóteses de sobrevivência neuronal e a preservação da integridade do tecido cerebral. Este efeito neuroprotetor pode ser atribuído à modulação do stress oxidativo, e pode variar com a dose de antipsicóticos atípicos administrado (Chen *et al.*, 2019).

Existem vários antipsicóticos atípicos comercializados em Portugal, principalmente nas formas farmacêuticas orais, embora também estejam disponíveis apresentações parentéricas de libertação imediata e de libertação prolongada (Alexandre *et al.*, 2020).

Tabela 4. Exemplos de antipsicóticos de segunda geração ou atípicos (Adaptado de Queirós *et al.*, 2019)

Antipsicóticos 2ª geração ou atípicos	Nome comercial
Amissulprida	Socian [®]
Aripiprazol	Abilify [®] ; Arpixon [®] ; Zalonil [®] ; Zykalor [®]
Clozapina	Leponex [®] ; Ozapim [®]
Melperona	Bunil [®]
Olanzapina	Zalasta [®] ; Zypadhera [®] ; Zyprexa [®]
Paliperidona	Byannli [®] ; Invega [®] ; Trevicta [®] ; Xeplion [®]
Quetiapina	Quetamed [®] ; Seroquel [®]
Risperidona	Okedi [®] ; Risperdal [®]
Tiaprida	Tiapridal [®]
Ziprasidona	Zeldox [®]
Zotepina	Zoleptil [®]

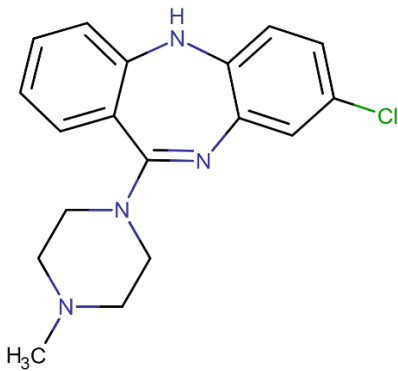
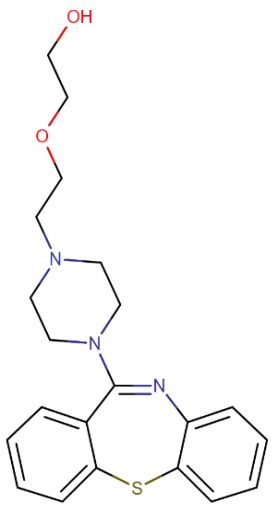
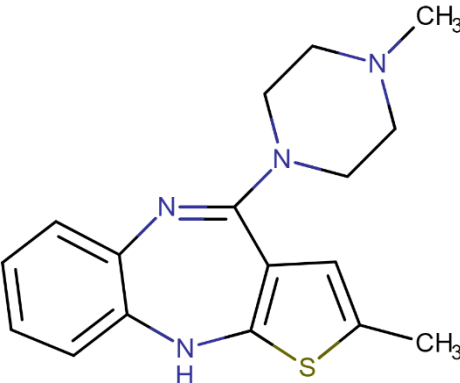
Os antipsicóticos atípicos são amplamente adotados devido à sua vasta eficácia clínica (Oughli *et al.*, 2019). Existe uma diversidade significativa entre os antipsicóticos atípicos com base na interação com os recetores, o que explica as diferenças nas suas ações terapêuticas e efeitos colaterais. O seu mecanismo de ação multifacetado é fundamental para a sua ampla utilidade clínica. São frequentemente prescritos para tratar outras condições psicopatológicas que coexistem com os transtornos psicóticos, como: depressão major, mania, transtorno afetivo bipolar e transtornos de ansiedade (Linardi *et al.*, 2016).

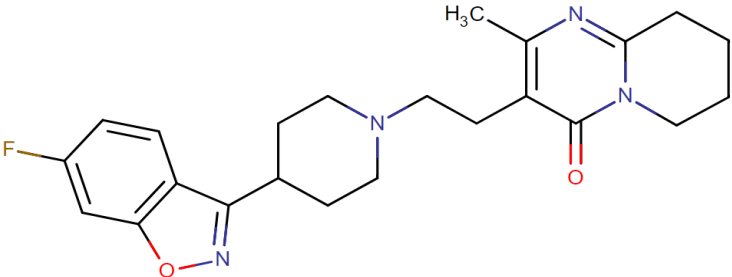
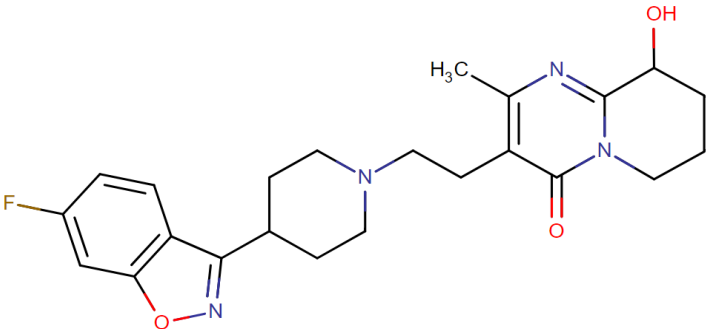
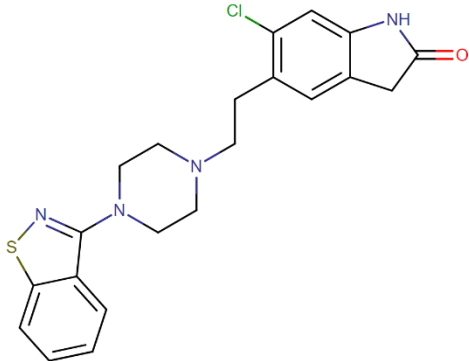
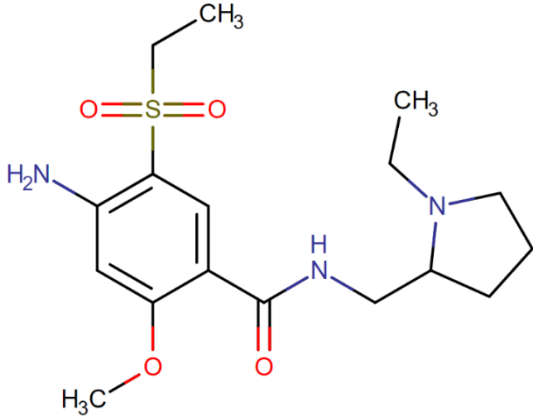
2.2.1. Classe e estrutura química

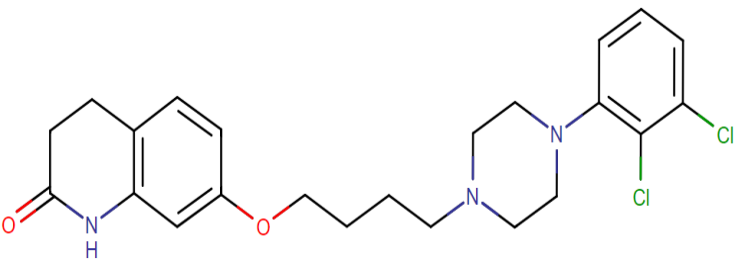
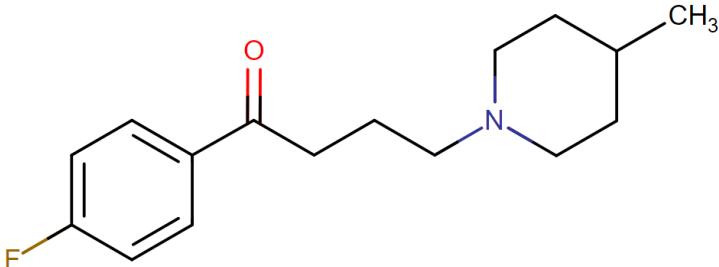
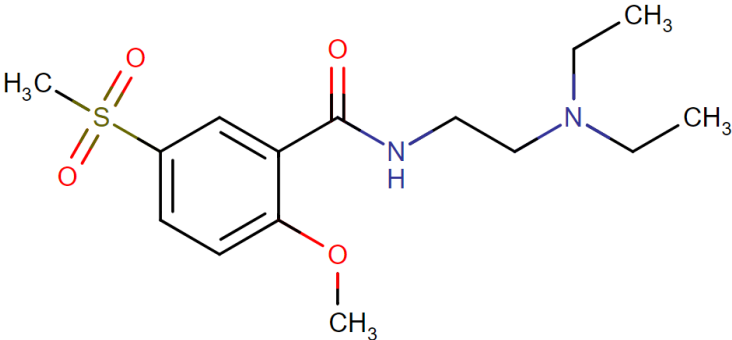
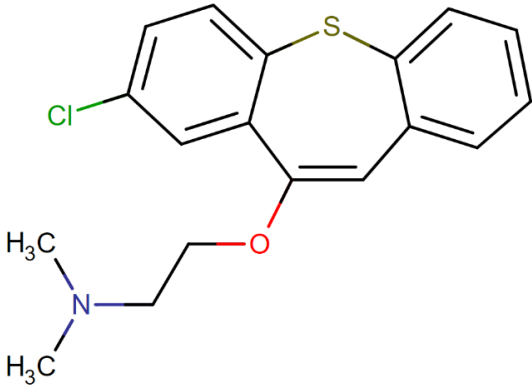
A descoberta da clozapina foi um marco na introdução de novos medicamentos com perfis farmacológicos mais favoráveis do que os antipsicóticos típicos (Stepnicki *et al.*, 2018). Os antipsicóticos atípicos foram desenvolvidos com base no protótipo da clozapina (Divac *et al.*, 2014).

Os antipsicóticos atípicos formam um grupo heterogéneo, sendo classificados em diversas classes químicas, incluindo dibenzazepinas, tienobenzodiazepínicos, benzisoxazóis, benzotiazolilpiperazina, benzamidas, quinolinonas e butirofenonas (Mauri *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021).

Tabela 5. Classificação e estruturas químicas dos antipsicóticos de segunda geração (Adaptado de Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021)

Classe química	Exemplos de antipsicóticos
Dibenzodiazepinas	Clozapina  Quetiapina 
Tienobenzadiazepina	Olanzapina 

Benzisoxazol	Risperidona  Paliperidona 
Benzotiazolilpiperazinas	Ziprasidona 
Benzamidas	Amissulprida 

Quinolinona	Aripiprazol 
Butirofenonas	Melperona 
Outras	Tiaprida  Zotepina 

2.2.2. Uso clínico

Para além de serem utilizados no tratamento da esquizofrenia, os antipsicóticos atípicos são usados numa variedade de distúrbios neuropsiquiátricos, tais como transtorno bipolar, transtorno de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, agitação associada à demência, transtorno do espectro do autismo, mania, depressão bipolar e também como terapêutica adjuvante no tratamento do transtorno depressivo maior resistente ao tratamento (Stepnicki *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2019).

A aplicação dos antipsicóticos atípicos, tanto em monoterapia quanto em terapia coadjuvante com antidepressivos e estabilizadores do humor, tornou-se prática comum na clínica, inclusive nos transtornos do humor e de ansiedade, independentemente da presença de psicose. Além disso, são prescritos para tratar a depressão resistente ao tratamento (Oughli *et al.*, 2019; Grinchii *et al.*, 2020).

A clozapina é o único antipsicótico recomendado para o tratamento de doentes com esquizofrenia resistente a outros tratamentos (quando pelo menos dois outros medicamentos antipsicóticos foram usados sem alcançar uma resposta satisfatória) (Stepnicki *et al.*, 2018; Keepers *et al.*, 2020; Remington *et al.*, 2021). Além disso, é indicada para diminuir o risco de comportamento suicida em doentes com esquizofrenia (Alexandre *et al.*, 2020). Outros estudos mostram a eficácia da clozapina no tratamento da depressão resistente e bipolar, sendo utilizada como estabilizador de humor, no transtorno bipolar em monoterapia longo prazo (Delgado *et al.*, 2020).

A quetiapina foi aprovada para o tratamento não apenas da esquizofrenia, mas também de transtornos bipolares e depressão *major*. Além das indicações aprovadas, é frequentemente prescrita de forma *off-label* para tratar a insónia, síndrome de Tourette e transtornos de ansiedade (Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021).

A olanzapina exibe eficácia no tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar, abrangendo episódios maníacos ou mistos, e na depressão resistente ao tratamento. A sua formulação intramuscular apresenta ação rápida, sendo indicada para doentes que apresentem agitação associada à esquizofrenia ou à mania bipolar (Mauri *et al.*, 2018; INFOMED, 2020b).

A risperidona possui aprovação para o tratamento de crianças e adolescentes que sofrem de esquizofrenia, mania bipolar e transtorno do espectro autista. Além disso, é prescrita em idosos que apresentem psicose, agitação e distúrbios comportamentais relacionados com a demência (Chestnykh *et al.*, 2021; INFOMED, 2022c). É eficaz no tratamento de curto e longo prazo da esquizofrenia, pois apresenta um início de ação rápido e demonstra eficácia no tratamento dos sintomas positivos e negativos (Mauri *et al.*, 2018).

A paliperidona é recomendada para o tratamento da esquizofrenia de adultos e adolescentes, bem como para o tratamento de adultos com transtorno esquizoafetivo, seja como terapêutica única ou em combinação com estabilizadores de humor e/ou antidepressivos (Mauri *et al.*, 2018; INFOMED, 2021a).

A ziprasidona é usada no tratamento da esquizofrenia, episódios de mania e transtornos bipolares em adultos e crianças (Stepnicki *et al.*, 2018; INFOMED, 2021b).

A amissulprida é indicada no tratamento da esquizofrenia aguda e crónica, quando os sintomas positivos e/ou negativos são predominantes (INFOMED, 2023a).

O aripiprazol é recomendado para o tratamento de diversos transtornos de humor e psicóticos, incluindo esquizofrenia, mania, transtorno bipolar I, irritabilidade relacionada ao autismo e síndrome de Tourette. Também é utilizado como terapêutica adjuvante no tratamento da depressão *major* (Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018; INFOMED, 2022a).

A melperona é indicada para o tratamento da esquizofrenia aguda e crónica, síndrome de abstinência alcoólica, e neuroses ansiosas com sintomas de agitação, inquietação e tensão. Além disso, é recomendada para doentes idosos em casos de estados confusionais, ansiedade, agitação e inquietação noturna (INFOMED, 2022b).

A tiaprida é prescrita para o tratamento de vários distúrbios neurológicos e psiquiátricos, como perturbações do comportamento em doentes com demência, síndrome de abstinência alcoólica e discinesias espontânea e tardia (INFOMED, 2020e).

Em contexto clínico, a zotepina, além de efeitos antipsicóticos, possui propriedades antidepressivas e ansiolíticas em indivíduos com esquizofrenia. É ainda reconhecida por

proporcionar um efeito anti-maníaco rápido, sem incitar depressão em doentes com mania grave (Mauri *et al.*, 2018; INFOMED, 2020c).

Em suma, os antipsicóticos atípicos são usados para o tratamento de diversos tipos de psicoses, sendo considerados na atualidade os medicamentos de primeira linha para o tratamento da esquizofrenia (Linardi *et al.*, 2016).

2.2.3. Mecanismo de ação

Os antipsicóticos atípicos, além de bloquearem os recetores de dopamina D₂, também bloqueiam os recetores de serotonina 5-HT_{2A}. A estimulação dos recetores 5-HT_{2A} inibe a libertação de dopamina, então o bloqueio desses recetores desencadeia um aumento da libertação de dopamina, especialmente funcional na via mesocortical, resultando numa melhoria dos sintomas negativos da esquizofrenia, uma vantagem dos antipsicóticos atípicos em relação aos antipsicóticos típicos (Queirós *et al.*, 2019). Normalmente, os antipsicóticos atípicos são caracterizados por possuírem maior capacidade de bloqueio dos recetores de serotonina 5-HT_{2A} em relação aos recetores de dopamina D₂, quando comparados aos antipsicóticos típicos (Stepnicki *et al.*, 2018; Grinchii *et al.*, 2020)

Alguns antipsicóticos atípicos também são potentes bloqueadores dos recetores de serotonina 5-HT_{1A} (aripiprazol), 5-HT_{1C} (clozapina, olanzapina e risperidona), nos recetores de histamina H₁ (olanzapina e quetiapina) e recetores adrenérgicos α_1 (aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona e quetiapina), além de bloquearem os recetores adrenérgicos α_2 (clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina e risperidona) (Grinchii *et al.*, 2020).

Os antipsicóticos atípicos atuam como antagonistas multirrecetores (Figura 2), como a clozapina, olanzapina e quetiapina, atuando ainda como antagonistas seletivos de 5-HT_{2A} e D₂, tais como a risperidona, ziprasidona e a zotepina (Chestnykh *et al.*, 2021).

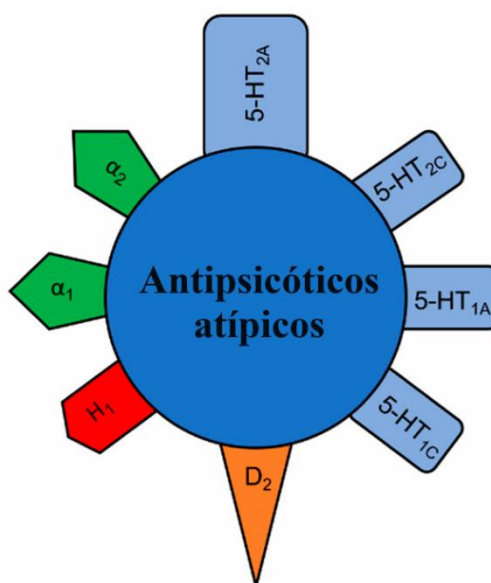


Figura 2. Mecanismo de ação dos antipsicóticos atípicos (Adaptado de Grinchii *et al.*, 2020)

A clozapina atua como antagonista nos recetores de dopamina e serotonina (Stepnicki *et al.*, 2018). Possui grande afinidade pelos recetores de dopamina D₂ e D₄, e uma menor afinidade pelos recetores de D₁, D₃ e D₅. Além disso, antagoniza os recetores de serotonina (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, e 5-HT₇) e age como agonista nos recetores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}) (Chestnykh *et al.*, 2021). A clozapina destaca-se pela sua atividade antagonista superior nos recetores de dopamina D₄ do que nos D₂, sugerindo que, em doses clinicamente eficazes, é o fármaco antipsicótico que ocupa uma maior proporção de recetores de dopamina D₄ (Mauri *et al.*, 2018; Kaar *et al.*, 2020). Além disso, apresenta afinidade pelos recetores muscarínicos, atuando como antagonista dos recetores M₁ e agonista dos recetores M₃. Também exibe antagonismo nos recetores adrenérgicos (α_1 , α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}) e nos recetores histaminérgicos (H₁ e H₂) (Mauri *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021).

A quetiapina é um agonista parcial dos recetores de serotonina 5-HT_{1A}, podendo reduzir a libertação de serotonina, resultando num aumento da libertação de dopamina no córtex pré-frontal e no estriado. Para além disso, atua como antagonista nos recetores de dopamina D₁ e D₂ e serotonina 5-HT₂. O antagonismo nos recetores adrenérgicos α_1 e histaminérgicos H₁ contribui para a ocorrência de efeitos colaterais, como sedação e hipotensão ortostática (Stepnicki *et al.*, 2018).

A olanzapina é antagonista dos recetores de dopamina D₂ e de serotonina 5-HT₂ (Chestnykh *et al.*, 2021). O antagonismo do recetor 5-HT_{2A}, aumenta a libertação de dopamina no

estriado, reduzindo assim o efeito inibitório da serotonina, resultando na redução dos efeitos colaterais extrapiramidais. Além disso, a olanzapina possui propriedades antagonistas muscarínicas, histamínicas e adrenérgicas, embora com menor intensidade em comparação com a clozapina (Stepnicki *et al.*, 2018). Apresenta uma ocupação mais elevada nos recetores 5-HT_{2A} do que nos recetores D₂ (Mauri *et al.*, 2018).

O efeito terapêutico da risperidona é caracterizado pelo seu potente antagonismo nos recetores D₂ e 5-HT_{2A}. Além disso, exibe alta afinidade pelos recetores adrenérgicos α_1 e α_2 , e uma baixa afinidade pelos recetores de histamina H₁ (Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021). Anteriormente admitia-se que o bloqueio do recetor de serotonina 5-HT_{2A} protegia contra os efeitos secundários extrapiramidais, no entanto, a risperidona apresenta um risco semelhante ao da amissulprida de causar esses efeitos colaterais (Kaar *et al.*, 2020). Os seus efeitos anticolinérgicos são insignificantes, com um antagonismo mais pronunciado no recetor 5-HT_{2A} do que no recetor D₂ (Stepnicki *et al.*, 2018). Além disso, apresenta afinidade moderada pelos recetores de serotonina 5-HT_{1C} e 5-HT_{1D}, e uma afinidade mais fraca pelo recetor D₁ (Chestnykh *et al.*, 2021).

A paliperidona é o principal metabolito ativo da risperidona. Atua como antagonista nos recetores de dopamina D₂ e possui uma atividade antagonista predominante nos recetores de serotonina 5-HT_{2A}. Além disso, possui certo antagonismo nos recetores adrenérgicos (α_1 e α_2) e nos de histamina (H₁). Não demonstra afinidade pelos recetores muscarínicos (M₁) (Mauri *et al.*, 2018).

A ziprasidona age como antagonista nos recetores de dopamina D₂ e serotonina 5-HT_{2A}, enquanto atua como agonista do recetor 5-HT_{1A} e antagonista dos recetores 5-HT_{2C} e 5-HT_{1D} (Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018).

A amissulprida exibe um antagonismo seletivo nos recetores de dopamina D₂ e D₃ na via mesocortical (Stepnicki *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021), embora com maior seletividade para os recetores D₃. Não mostra afinidade pelos recetores D₁, D₄ e D₅, e possui fraca afinidade pelos recetores adrenérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos ou colinérgicos. Em doses baixas, a amissulprida demonstra uma afinidade preferencial pelos recetores D₂ e D₃ pré-sinápticos, aumentando a transmissão de dopamina. Em doses altas, antagoniza os recetores D₂ e D₃ pós-sinápticos, reduzindo a transmissão de dopamina (Mauri *et al.*, 2018).

Além disso, o antagonismo nos recetores de serotonina 5-HT₇ pode contribuir parcialmente para a sua atividade antidepressiva (Stepnicki *et al.*, 2018).

Um antipsicótico recentemente desenvolvido que atua como agonista parcial dos recetores de dopamina D₂ é o aripiprazol (Chestnykh *et al.*, 2021; Grace *et al.*, 2023). Em vez de promover um bloqueio completo dos recetores de dopamina D₂, promove o bloqueio parcial, por isso, o aripiprazol é administrado em doses que ocupam cerca de 95% dos recetores D₂, evitando assim excessivos efeitos colaterais negativos (Grace *et al.*, 2023). Ao contrário dos antipsicóticos atípicos, o aripiprazol demonstra uma atividade superior como agonista parcial dos recetores D₂ e 5-HT_{1A}, além de antagonizar os recetores 5-HT_{2A}. Por isso, é frequentemente denominado de estabilizador da dopamina (Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018).

A melperona atua como antagonista nos recetores de dopamina D₂ e serotonina 5-HT_{2A}, com baixa afinidade pelos recetores D₂ (INFOMED, 2022b).

A tiaprida é considerada um antagonista seletivo dos recetores de dopamina D₂ e D₃, sem afinidade pelos subtipos dos recetores dos principais neurotransmissores, como serotonina, noradrenalina e histamina (INFOMED, 2020e).

A zotepina apresenta uma forte afinidade pelos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} e dopaminérgicos D₁, D₂, D₃ e D₄. Segundo dados farmacodinâmicos, em doses baixas, a zotepina aumenta a atividade de dopamina, enquanto em doses mais altas, promove o antagonismo dos recetores de dopamina (Mauri *et al.*, 2018).

Em suma, os antipsicóticos atípicos apresentam uma farmacologia complexa, mas em geral têm maior capacidade de influenciar a atividade dos recetores de serotonina 5-HT_{2A} do que de afetar os recetores de dopamina D₂ (Katzung *et al.*, 2017).

Tabela 6. Mecanismos farmacodinâmicos mais relevantes dos antipsicóticos atípicos (Adaptado de Alexandre *et al.*, 2020)

	Bloqueio dos recetores 5-HT_{2A}	Multirrecetores	Agonismo parcial dos recetores D₂ e 5-HT_{1A}	Antagonismo dos recetores D₂/D₃	Antagonismo de baixa potência nos recetores D₂
Para além do antagonismo do recetor de dopamina D₂	Aripiprazol Clozapina Olanzapina Paliperidona Risperidona Quetiapina Ziprasidona Zotepina	Clozapina Olanzapina Quetiapina Risperidona	Aripiprazol	Amissulprida	Amissulprida Clozapina Olanzapina Quetiapina Ziprasidona
	O bloqueio dos recetores 5-HT _{2A} desencadeia uma série de ações na via dopaminérgica. Inicialmente, inibe a libertação de dopamina, mas indiretamente, estimula a libertação de dopamina em diversas regiões do cérebro	Possuem também afinidade para diversos recetores, incluindo colinérgicos, histaminérgicos, α -adrenérgicos, 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , etc.	Agonismo parcial, principalmente nos recetores D ₂ e 5-HT _{1A}	Com seletividade superior para o recetor D ₃	Apresentam altas constantes de dissociação D ₂ , ou seja, fraca ligação, resultando em níveis baixos de ocupação do recetor D ₂

2.2.4. Farmacocinética

A clozapina é prontamente absorvida após administração oral, sofrendo um extenso metabolismo de primeira passagem, sendo que apenas 27-50% da dose alcança a circulação sistémica inalterada. Além disso, demonstra uma elevada afinidade às proteínas plasmáticas (95%), principalmente à α_1 -glicoproteína. Contudo, não existe influência dos alimentos na absorção do fármaco (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020; Keepers *et al.*, 2020).

Aproximadamente 70% da dose oral de quetiapina é rapidamente absorvida. Apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas elevada, cerca de 83%. A eliminação acontece maioritariamente a nível hepático, originando metabolitos ativos. Existe disponível no

mercado em formulações orais de libertação imediata e prolongada (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020).

A olanzapina apresenta uma absorção oral eficaz, mas, sensivelmente 40% da dose é inativada durante o metabolismo hepático de primeira passagem, originando uma biodisponibilidade oral de 60%. Apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, cerca de 93%, principalmente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida. A maior parte da olanzapina é metabolizada, sendo apenas 7% do fármaco excretado na forma inalterada (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020). Em indivíduos saudáveis, a semi-vida de eliminação terminal da olanzapina varia com a idade e o sexo (INFOMED, 2020b).

Após administração oral, a risperidona é rapidamente absorvida, alcançando concentrações plasmáticas máximas aproximadamente uma hora após ingestão, demonstrando a sua boa biodisponibilidade. O metabolismo da risperidona ocorre principalmente a nível hepático, onde as isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4 do citocromo P450 desempenham um papel crucial, originando a formação do principal metabolito ativo, a 9-hidroxi-risperidona, também designada como paliperidona, que possui uma potência equiparada ao composto original. Os fatores genéticos exercem influência sobre a variabilidade interindividual dos parâmetros farmacocinéticos, especialmente em relação à isoenzima CYP2D6, o que tem implicações clínicas significativas. A excreção da risperidona acontece predominantemente a nível renal (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020; Toja-Camba *et al.*, 2021).

A paliperidona, principal metabolito ativo da risperidona, tem uma biodisponibilidade oral reduzida, sofre pouca metabolização hepática, resultando num menor potencial de interações farmacocinéticas, conferindo segurança em casos de insuficiência hepática. Quase metade da dose inalterada, cerca de 59%, sofre eliminação principalmente por via renal. Sendo por isso, recomendado a redução da dose em doentes com comprometimento renal (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020; Toja-Camba *et al.*, 2021).

A biodisponibilidade oral da ziprasidona é de 60%, no entanto, quando administrada juntamente com alimentos, aumenta significativamente, resultando numa semi-vida mais curta do que em jejum. Possui uma forte ligação às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida, e é largamente metabolizada no fígado. Apenas 5% do medicamento é eliminado na forma inalterada nas fezes ou na urina (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020).

Após administração oral, a amissulprida é rapidamente absorvida, demonstrando uma biodisponibilidade de aproximadamente 50%. Apresenta uma baixa capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, em torno dos 17%. Sofre uma metabolização hepática pouco extensa, resultando em apenas dois metabolitos principais, ambos farmacologicamente inativos. A excreção ocorre principalmente por via renal. Em indivíduos com comprometimento renal, a semi-vida do medicamento permanece inalterada, mas a depuração sistémica é reduzida, exigindo ajustes na dose. Tanto o sexo quanto a idade influenciam significativamente a concentração plasmática da amissulprida, sendo superior em mulheres e em idosos. Portanto, é recomendada a monitorização do tratamento, para minimizar os efeitos colaterais (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020).

O aripiprazol é altamente absorvido após administração oral, com uma biodisponibilidade favorável de aproximadamente 87%. No entanto, quando administrado com uma refeição rica em gorduras pode retardar a absorção. Apresenta extensa ligação às proteínas plasmática (99%), principalmente à albumina, e é predominantemente metabolizado no fígado, via sistema enzimático citocromo P450, mediado pelas isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6. Este processo origina a formação de um metabolito ativo, o desidroaripiprazol, que compartilha propriedades farmacológicas semelhantes ao composto original. A excreção do aripiprazol ocorre por via renal, com cerca de 25% da dose a ser eliminada pela urina, e por via biliar, com cerca de 55% a ser eliminada pelas fezes. Não são necessários ajustes de dose em casos de insuficiência renal ou hepática. O aripiprazol possui uma forma farmacêutica injetável de ação curta adequada para o tratamento da agitação, e a forma de ação longa permite uma administração intramuscular mensal, devido à sua lenta dissociação e solubilização (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020; Toja-Camba *et al.*, 2021).

A melperona apresenta uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 60%, não sendo afetada pela ingestão de alimentos. Cerca de 32% do medicamento apresenta ligação às proteínas plasmáticas. A metabolização ocorre principalmente a nível hepático, originando principalmente metabolitos inativos. A eliminação do medicamento predominantemente feita através dos rins (INFOMED, 2022b).

Relativamente à tiaprida, apresenta uma biodisponibilidade de aproximadamente 75 a 78% e uma baixa ligação às proteínas plasmáticas. A maior parte da tiaprida é eliminada na urina sob a forma inalterada (INFOMED, 2020e).

A absorção da zotepina ocorre principalmente no trato gastrointestinal, sendo rápida e praticamente completa. Apresenta uma elevada afinidade pelas proteínas plasmáticas e sofre o efeito de primeira passagem, principalmente mediado pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP3A4. A zotepina é metabolizada no fígado, sendo apenas uma quantidade muito reduzida do fármaco eliminada na urina sem sofrer alterações (Mauri *et al.*, 2018; Alexandre *et al.*, 2020).

2.2.5. Efeitos adversos

Geralmente, a adesão ao tratamento com antipsicóticos atípicos é mais alta do que com os típicos, possivelmente devido aos efeitos colaterais menos graves, o que pode explicar a sua eficácia aparentemente superior. Podemos diferenciar os antipsicóticos atípicos dos típicos em termos dos seus efeitos adversos (Waller *et al.*, 2019).

Os antipsicóticos são frequentemente utilizados a longo prazo e, consequentemente, os efeitos adversos desempenham um papel crucial na morbilidade e na adesão ao tratamento (Huhn *et al.*, 2019). O menor risco de discinesia tardia e sintomas extrapiramidais associados aos antipsicóticos atípicos é atribuído ao seu antagonismo mais eficaz nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A} em comparação com o antagonismo nos recetores de dopamina D₂, além da dissociação rápida desses recetores (Chen *et al.*, 2019; Chestnykh *et al.*, 2021). A inclusão de antipsicóticos atípicos resolveu, em parte, os problemas de tolerabilidade, especialmente em relação aos efeitos adversos extrapiramidais (Filippis *et al.*, 2021). No entanto, todos os antipsicóticos atípicos estão associados a algum grau de aumento de peso e risco cardiometabólico, podendo resultar numa maior incidência de doenças cardiovasculares e mortalidade (Oughli *et al.*, 2019). O aumento de peso e as disfunções metabólicas são efeitos colaterais comuns em doentes com esquizofrenia, tratados com antipsicóticos, sendo atribuídos ao bloqueio dos recetores pós-sinápticos adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Em particular, o antagonismo dos recetores da histamina H₁ é descrito como uma das principais causas de obesidade induzida por antipsicóticos atípicos (Stepnicki *et al.*, 2018).

Uma das complicações mais severas associada à clozapina é o risco de agranulocitose, que afeta cerca de 1% dos doentes e que, em casos extremos, pode ser fatal (Stepnicki *et al.*, 2018; Andrade *et al.*, 2020; Chestnykh *et al.*, 2021). Os efeitos adversos da clozapina são semelhantes aos efeitos colaterais de outros antipsicóticos atípicos, incluindo síndrome

metabólica, como o desenvolvimento de diabetes *mellitus*, aumento do risco de tromboembolismo venoso, miocardite e convulsões (Nucifora *et al.*, 2017; Siafis *et al.*, 2018; Delgado *et al.*, 2020). A clozapina é reconhecida por apresentar menor risco de efeitos colaterais extrapiramidais entre os antipsicóticos, atribuído principalmente à sua baixa ocupação e rápida dissociação dos recetores de dopamina D₂, em doses clinicamente eficazes (Mauri *et al.*, 2018; Kaar *et al.*, 2020). Sendo a clozapina usualmente bem tolerada e segura, apresenta alguns efeitos adversos, como sedação, obstipação e taquicardia (Delgado *et al.*, 2020). A elevada afinidade da clozapina pelos recetores de histamina H₁ e pelos recetores de serotonina 5-HT_{2A} está relacionada com o aumento de peso. Além disso, demonstra alta afinidade pelos adrenorrecetores α_1 em comparação com os recetores de dopamina D₂, resultando num risco aumentado de hipotensão postural (Kaar *et al.*, 2020). Não induz elevação dos níveis de prolactina (Mauri *et al.*, 2018).

Os efeitos colaterais da quetiapina englobam sonolência, hipotensão ortostática, aumento da frequência cardíaca, xerostomia, obstipação, aumento de peso, hiperlipidemia e hiperglicemia (Chestnykh *et al.*, 2021). A quetiapina é bem tolerada, apresenta baixa propensão para causar sintomas extrapiramidais e não está associada ao aumento dos valores plasmáticos de prolactina (Mauri *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021). A sonolência e a sedação são efeitos adversos comuns, que estão principalmente associados ao antagonismo dos recetores de histamina H₁, para os quais a quetiapina tem maior afinidade em comparação com os recetores de dopamina D₂, (Yunusa *et al.*, 2019; Kaar *et al.*, 2020). A hipotensão ortostática pode ocorrer em cerca de 25% dos doentes tratados com quetiapina, sendo devida à sua alta afinidade pelos adrenorrecetores α_1 , em relação à sua afinidade pelos recetores de dopamina D₂ (Kaar *et al.*, 2020). Além disso, a quetiapina apresenta um risco moderado de aumento de peso, diabetes e dislipidemia (Oughli *et al.*, 2019).

Os efeitos colaterais mais comuns da olanzapina são a sedação, o aumento de peso e as alterações metabólicas (Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018). A sua atividade histaminérgica é mais acentuada que a dopaminérgica estando associada a um maior risco de aumento de peso e sedação (Kaar *et al.*, 2020). A olanzapina apresenta baixa probabilidade de causar efeitos extrapiramidais e hiperprolactinemia, porém possui um risco aumentado de efeitos colaterais metabólicos (Mauri *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021).

A risperidona demonstra elevada prevalência em causar aumento de prolactina em comparação com outros antipsicóticos atípicos, sendo maior a incidência de

hiperprolactinemia em mulheres do que em homens (Stepnicki *et al.*, 2018; Toja-Camba *et al.*, 2021). Além disso, a risperidona foi associada a um risco menor de mortalidade e sedação quando comparada com a olanzapina e a quetiapina. No entanto, é recomendado evitar ou usar com cautela a olanzapina e a risperidona, em casos de hipovolemia, histórico de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, devido ao elevado risco de acidente vascular cerebral ou ataque isquémico transitório (Yunusa *et al.*, 2019). Durante o tratamento com risperidona podem ocorrer, outros efeitos colaterais, como insónia, inquietação, ansiedade, efeitos extrapiramidais, sedação, taquicardia, sonolência e diminuição do desejo sexual (Stepnicki *et al.*, 2018). Contudo o ganho de peso induzido pela risperidona também pode contribuir para a redução da adesão à terapêutica (Toja-Camba *et al.*, 2021).

A paliperidona possui baixa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, exigindo a administração de doses elevadas para alcançar a ocupação necessária dos recetores de dopamina D₂ e, assim, obter um efeito clínico comparável ao dos medicamentos com elevada capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Isso resulta numa alta ocupação dos recetores D₂ na glândula pituitária, explicando a sua maior propensão para causar hiperprolactinemia em comparação com outros antipsicóticos, pois a prolactina é uma hormona secretada pela glândula pituitária sob o controlo dos neurónios dopaminérgicos na via tuberoinfundibular (Kaar *et al.*, 2020). No entanto, a paliperidona apresenta menor risco em causar sedação (Alexandre *et al.*, 2020).

A ziprasidona apresenta baixa incidência de sedação, sintomas extrapiramidais, hipotensão ortostática e efeitos anticolinérgicos, causando apenas uma hiperprolactinemia transitória e ligeira. Diferentemente da maioria dos antipsicóticos atípicos, a ziprasidona apresenta menor risco de sintomas metabólicos como aumento de peso, hiperlipidemia ou hiperglicemia (Mauri *et al.*, 2018; Chestnykh *et al.*, 2021). Pode apresentar efeitos cardiovasculares como o prolongamento do intervalo QT (Alexandre *et al.*, 2020).

A amissulprida tem baixa propensão para causar efeitos adversos motores, hiperprolactinemia ou aumento de peso. No entanto, pode ocorrer um aumento dos níveis de prolactina nas primeiras semanas de tratamento. Além disso, a amissulprida apresenta pouca afinidade pelos recetores histaminérgicos H₁, não estando associada à sedação (Andrade, 2016; Mauri *et al.*, 2018; Kaar *et al.*, 2020). Os sintomas extrapiramidais são os efeitos adversos mais comuns da amissulprida (Stepnicki *et al.*, 2018).

Os efeitos colaterais do tratamento com aripiprazol incluem principalmente acatisia, dor de cabeça, agitação, insónia, ansiedade, obstipação e náuseas (Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018). Além disso, o aripiprazol provoca menos sintomas extrapiramidais, devido à sua atividade intrínseca nos recetores de dopamina, estimada em aproximadamente 20%, o que garante uma transmissão adequada de dopamina, evitando a catalepsia e reduzindo o risco de sintomas extrapiramidais. Como agonista parcial dos recetores de dopamina D₂ e D₃, o aripiprazol inibe a secreção de prolactina. Também apresenta um risco relativamente baixo em afetar o intervalo QT (Kaar *et al.*, 2020). Além disso, o aripiprazol possui menor risco de provocar sintomas metabólicos (Chestnykh *et al.*, 2021). Observou-se que tem baixa propensão para induzir aumento de peso e, de facto, está associado à redução do peso (Oughli *et al.*, 2019).

A melperona exerce o efeito antipsicótico com a mínima ocorrência de sintomas extrapiramidais, sendo que os efeitos adversos geralmente dependem da dose administrada (INFOMED, 2022b).

A tiaprida frequentemente causa sintomas de parkinsonismo, como tremor, hipertonia, hipocinesia e hipersalivação, os quais geralmente são reversíveis com a administração de fármacos antiparkinsonianos. Em alguns casos, pode ocorrer acatisia, distonia, discinesia aguda. Além disso, a tiaprida pode aumentar os níveis plasmáticos de prolactina, mas isso geralmente é revertido após interrupção do medicamento. O aumento de peso é pouco frequente com a tiaprida (INFOMED, 2020e).

A zotepina causa aumento da frequência cardíaca e menor probabilidade de aumento dos níveis de prolactina. Apresenta risco elevado de aumento de peso, hiperglicemia, efeitos extrapiramidais do tipo pseudoparkinsonismo e sedação (Alexandre *et al.*, 2020).

Em suma, a hipótese dopaminérgica engloba os sintomas extrapiramidais do tipo pseudoparkinsonismo, geralmente associados à administração de antipsicóticos típicos. Os efeitos colaterais metabólicos, como aumento de peso, hiperprolactinemia, hiperglicemia, aumento do risco de diabetes *mellitus* e dislipidemia, estão associados aos antipsicóticos atípicos (Stepnicki *et al.*, 2018).

Tabela 7. Caraterísticas farmacodinâmicas e principais efeitos adversos de alguns fármacos antipsicóticos (Adaptado de Ritter *et al.*, 2020)

Fármaco antipsicótico	Afinidade pelos recetores						Efeitos adversos				Notas
	D ₁	D ₂	α_1	H ₁	mACh	5-HT _{2A}	SEP	SED	HIPO	Outros	
Cloropromazina	++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	++	Hiperprolactinemia; Hipotermia; Efeitos anticolinérgicos; Reações de hipersensibilidade; Icterícia obstrutiva	
Haloperidol	++	+++	++	+	NC	++	+++	NC	+	Como a cloropromazina, mas não causa icterícia; Pouco efeitos anticolinérgicos	Muito usado; Forte tendência para SEP;
Flupentixol	+++	+++	NC	+++	NC	+	++	+	+	Hiperprolactinemia; Inquietação;	Zuclopentixol é similar;
Amissulprida	NC	++	NC	NC	NC	NC	+	+	NC	Hiperprolactinemia	Aumenta o estado de alerta em doentes apáticos; Pouco absorvida;
Clozapina	+	+	+++	++++	++	+++	NC	++	++	Risco de agranulocitose: necessita de contagens sanguíneas frequentes; Convulsões	Não causa SEP; Primeiro AA;
Risperidona	+	+++	+++	++	NC	++++	+	++	++	Aumento de peso; SEP em doses altas; Hipotensão;	Risco significativo de SEP; Paliperidona é o metabolito ativo;
Quetiapina	+	+	+++	+++	+	+	NC	++	++	Taquicardia; Sonolência; Xerostomia; Obstipação; Aumento de peso	Baixa incidência de SEP; Sem aumento da secreção de prolactina; Ação curta (semi-vida plasmática 6h);
Aripiprazol	+	++++	++	++	NC	+++	NC	+	NC		Ação longa (semi-vida 3 dias); Sem aumento da secreção de prolactina e peso;
Ziprasidona	++	+++	+++	++	NC	++++	+	NC	+	Cansaço; Náuseas	Baixa incidência de SEP; Sem aumento de peso; Ação curta (semi-vida 8h);

Abreviaturas: α_1 – adrenorrecetor α_1 ; D₁, D₂ – recetores de dopamina tipo 1 e 2, respetivamente; H₁ – recetores de histamina tipo 1; HIPO – hipotensão; 5-HT_{2A} – recetores de 5-hidroxitriptamina tipo 2A; mACh – recetores muscarínicos de acetilcolina; NC – não consta; SED – sedação; SEP – sintomas extrapiramidais;

III. EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS EM PORTUGAL ENTRE 2013 E 2023

3.1. Evolução do consumo global de antipsicóticos

O Gráfico 1 mostra a evolução anual do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023. A Tabela 8 contempla os valores absolutos para o número de embalagens dispensadas anualmente de cada classe de antipsicóticos, assim como o total de embalagens comercializadas durante o período analisado e a percentagem de variação.

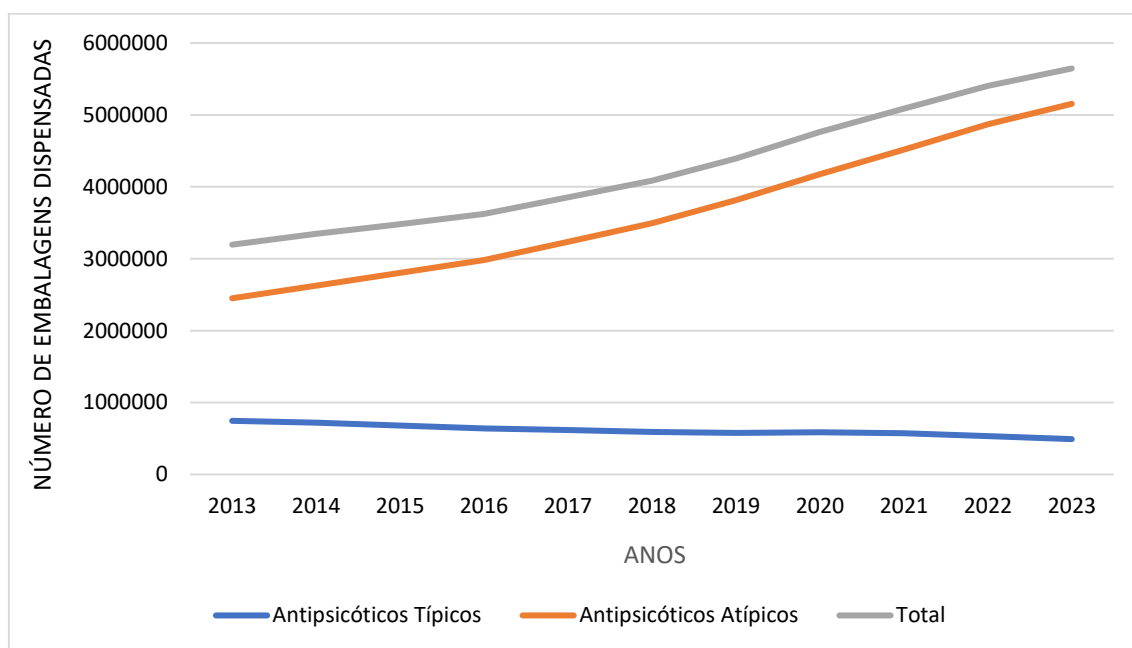


Gráfico 1. Evolução do consumo global de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

Analisando o Gráfico 1, observa-se um aumento acentuado do total de embalagens de antipsicóticos dispensadas em Portugal ao longo do período em análise. O número total de embalagens dispensadas foi de 3.196.235 em 2013, tendo aumentado para 5.646.231 em 2023, o que se traduz num aumento percentual de 76,6% (Tabela 8).

Os antipsicóticos atípicos foram a classe mais consumida, representando uma média de 85,6% do total de embalagens dispensadas neste período, enquanto os antipsicóticos típicos tiveram uma percentagem média representativa de 14,4%. Além disso, estes dados mostram um crescimento contínuo do consumo de antipsicóticos atípicos (+110,4% entre

2013 e 2023), mas uma tendência de decréscimo do consumo de antipsicóticos típicos (-34,1% entre 2013 e 2023) (Gráfico 1 e Tabela 8).

Tabela 8. Evolução do consumo de antipsicóticos, em Portugal entre 2013 e 2023, em número de embalagens e percentagem de variação.

Ano	Antipsicóticos de primeira geração ou típicos	Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos	Nº Embalagens (Total)
	Nº de embalagens	Nº de embalagens	
2013	745.850	2.450.385	3.196.235
2014	719.737	2.626.842	3.346.579
2015	678.581	2.804.065	3.482.646
2016	640.756	2.982.271	3.623.027
2017	619.713	3.233.844	3.853.557
2018	593.348	3.493.746	4.087.094
2019	578.800	3.815.637	4.394.437
2020	587.283	4.173.966	4.761.249
2021	573.002	4.516.480	5.089.482
2022	531.462	4.871.143	5.402.605
2023	491.843	5.154.388	5.646.231
% Variação (2013-2023)	-34,1%	+110,4%	+76,6%

O Gráfico 2 apresenta a evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal, por substância ativa, entre 2013 e 2023. O Anexo 1 inclui uma tabela com os valores absolutos para o número de embalagens de antipsicóticos dispensadas em Portugal, por substância ativa, no período em estudo, e a percentagem de variação.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

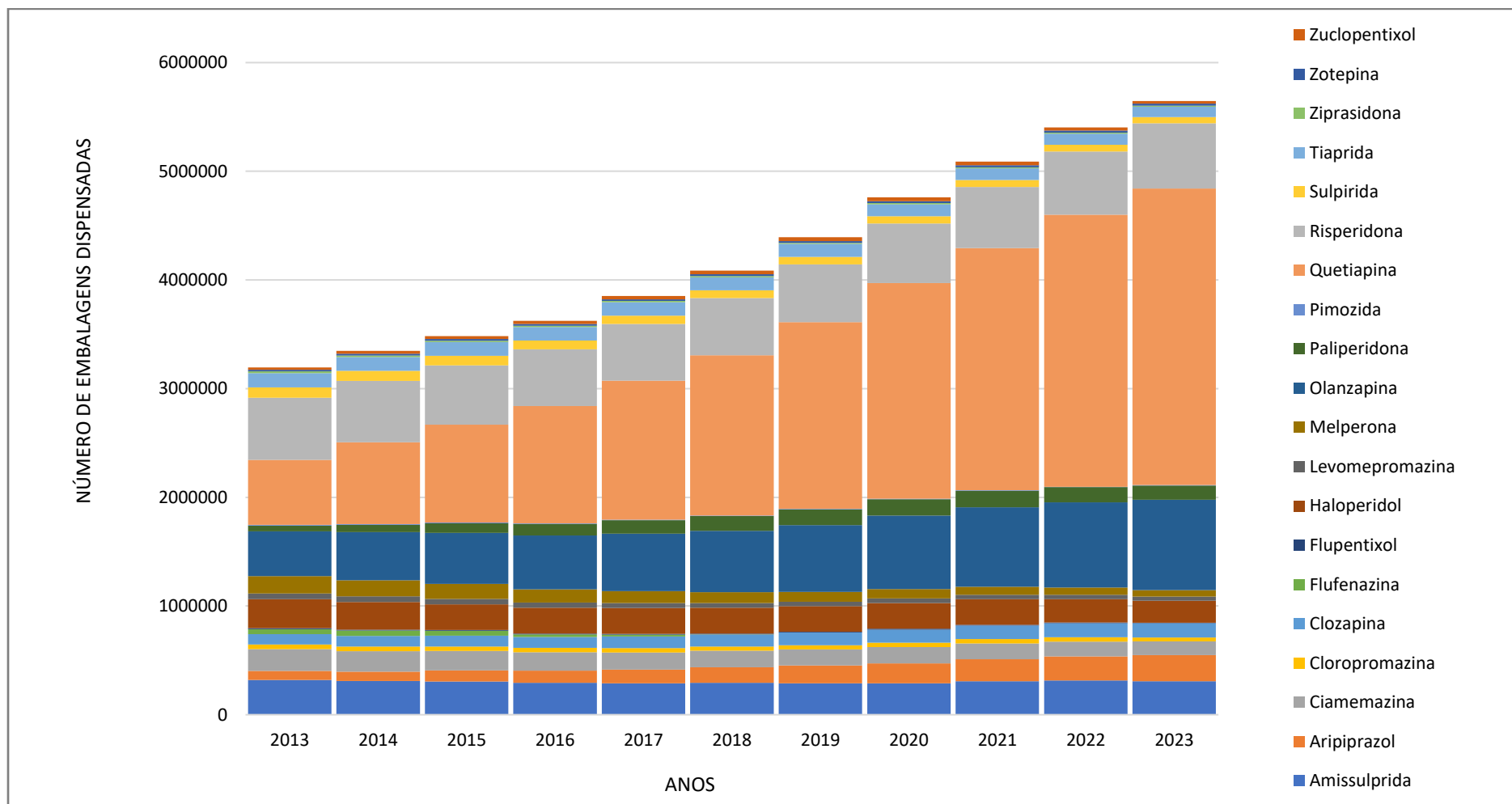


Gráfico 2. Evolução do consumo de fármacos antipsicóticos, por substância ativa, em Portugal entre 2013 e 2023.

Analisando o Gráfico 2, pode-se constatar que as cinco substâncias ativas mais consumidas foram, por ordem decrescente, a quetiapina, a olanzapina, a risperidona, a amissulprida e o haloperidol. O número de embalagens dispensadas da substância ativa mais consumida, a quetiapina, foi de 598.909 em 2013 e de 2.728.082 em 2023, resultando numa variação percentual de +355,5% (Anexo 1). De um modo geral, quase todos os antipsicóticos típicos apresentaram uma redução percentual entre 2013 e 2023, com exceção do zuclopentixol, que registou um crescimento de +2,7%. O cenário foi diferente para os antipsicóticos atípicos, que apresentaram um aumento percentual no período considerado, com exceção das substâncias ativas amissulprida, melperona, tiaprida e ziprasidona, que mostraram uma redução percentual no consumo de 3,8%, 63,5%, 27,2% e 38,8%, respetivamente (Anexo 1).

3.2. Evolução do consumo de antipsicóticos segundo a classe

Como referido anteriormente, os medicamentos antipsicóticos consumidos atualmente em Portugal são divididos em duas classes: antipsicóticos de primeira geração ou típicos e antipsicóticos de segunda geração ou atípicos (INFARMED, 2016). Para uma melhor visualização dos resultados, os antipsicóticos foram organizados de acordo com a sua classificação.

3.2.1. Antipsicóticos 1ª geração ou típicos

O Gráfico 3 mostra a evolução do consumo de fármacos antipsicóticos típicos, por substância ativa, em Portugal, entre 2013 e 2023. O Anexo 2 inclui uma tabela com os valores absolutos do número de embalagens dispensadas de antipsicóticos típicos para cada ano em análise, bem como o total de embalagens e a percentagem de variação entre os anos de 2013 e 2023.

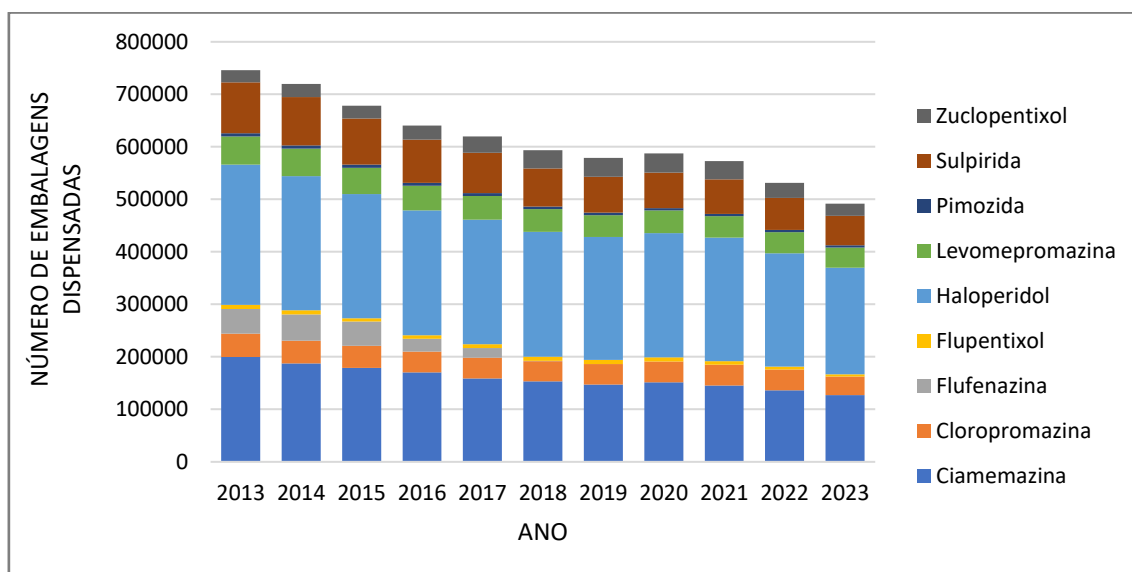


Gráfico 3. Evolução do consumo de antipsicóticos de primeira geração, por substância ativa, em Portugal entre 2013 e 2023

Pela análise do Gráfico 3, verifica-se que os antipsicóticos típicos diminuíram o seu consumo ao longo do tempo. Dentro desta classe, o haloperidol destaca-se como a substância ativa com maior número médio de embalagens dispensadas nos anos considerados, totalizando 2.599.130 embalagens, o que representa 38,4% do total de embalagens de antipsicóticos típicos dispensadas em Portugal. Em seguida, aparece a ciamemazina com 26,0%, seguida pela sulpirida com 12,2%, a levomepromazina com 7,3%, a cloropromazina com 6,5%, o zuclopentixol com 4,8% e a flufenazina com 2,8%. Por fim, o flupentixol e a pimozida apresentaram percentagens menores, com 1,1% e 0,8%, respetivamente (Gráfico 3 e Anexo 2).

É importante destacar que apenas o zuclopentixol apresentou um crescimento percentual de 2,7% no número de embalagens dispensadas em Portugal. Todas as demais substâncias ativas registaram um decréscimo percentual, sendo que o fármaco flufenazina deixou de ser comercializado a partir de 2019 (INFOMED, 2019).

3.2.2. Antipsicóticos 2ª geração ou atípicos

O Gráfico 4 apresenta a evolução do consumo de antipsicóticos atípicos, por substância ativa, em Portugal, entre 2013 e 2023. O Anexo 3 apresenta uma tabela com os valores

absolutos do número de embalagens dispensadas, para cada ano em estudo, bem como, o total de embalagens e a percentagem de variação entre os anos de 2013 e 2023.

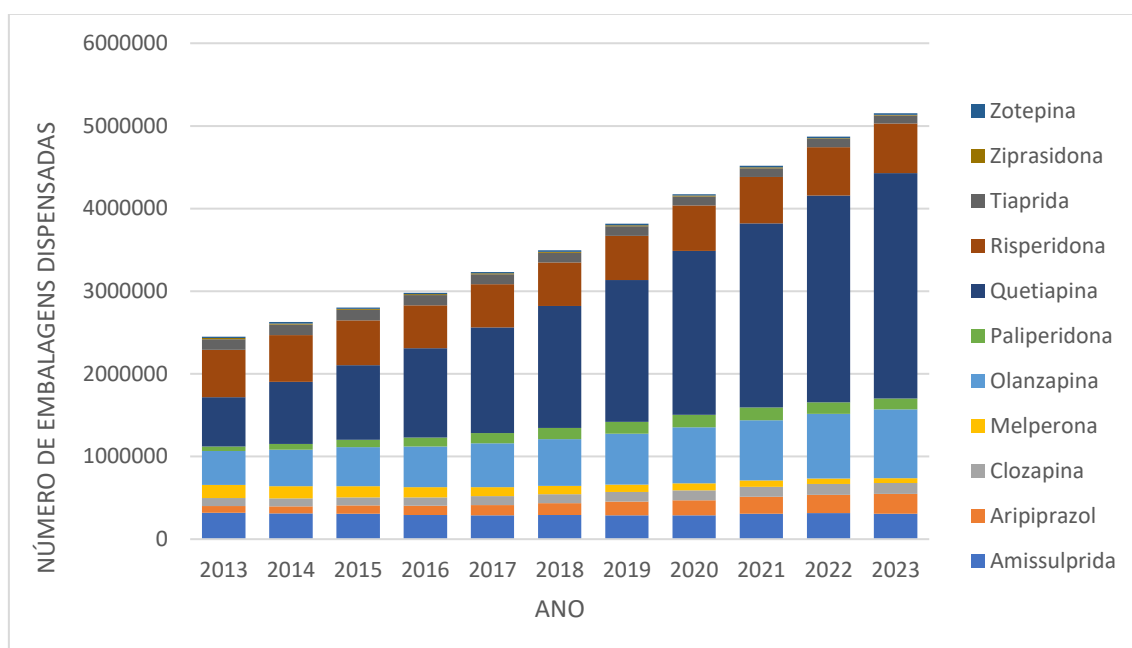


Gráfico 4. Evolução do consumo de antipsicóticos de segunda geração, por substância ativa, em Portugal entre 2013 e 2023

De acordo com o Gráfico 4, pode-se observar que os antipsicóticos atípicos revelaram um aumento no consumo ao longo dos anos analisados. Dentro desta classe, a substância ativa mais dispensada nos anos considerados foi a quetiapina, com um total de 17.245.567 embalagens dispensadas, representando 43,0% do total de embalagens de antipsicóticos atípicos dispensadas em Portugal. A segunda substância ativa mais dispensada corresponde à olanzapina com 16,3%, seguida imediatamente pela risperidona com 15,1%. Segue-se a amissulprida (8,3%), o aripiprazol (4,1%), a paliperidona (3,2%), a tiaprida (3,2%), a clozapina (3,1%), a melperona (2,9%), a zotepina (0,5%) e por fim a ziprasidona com 0,3%.

3.3. Evolução do consumo anual de antipsicóticos, por substância ativa

A Tabela 9 apresenta as classes de antipsicóticos e as substâncias ativas pertencentes a cada classe comercializadas em Portugal no período analisado.

Tabela 9. Classes de antipsicóticos e respetivas substâncias ativas comercializadas em Portugal, conforme o Prontuário Terapêutico

CLASSE	SUBSTÂNCIA ATIVA
Antipsicóticos de 1ª geração ou típicos	Ciamemazina Cloropromazina Flufenazina Flupentixol Haloperidol Levomepromazina Pimozida Sulpirida Zuclopentixol
Antipsicóticos de 2ª geração ou atípicos	Amissulprida Aripiprazol Clozapina Melperona Olanzapina Paliperidona Quetiapina Risperidona Tiaprida Ziprasidona Zotepina

O Anexo 4 apresenta uma tabela com os valores absolutos do número de embalagens dispensadas, por substância ativa, dos antipsicóticos abrangendo tanto os medicamentos de marca quanto os genéricos, para cada ano em análise, assim como o total de embalagens, por substância ativa, em Portugal entre 2013 e 2023.

O Gráfico 5 exhibe a evolução do consumo de quetiapina, tanto do medicamento de marca quanto do genérico, em número de embalagens dispensadas, em Portugal no período de 2013 a 2023.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

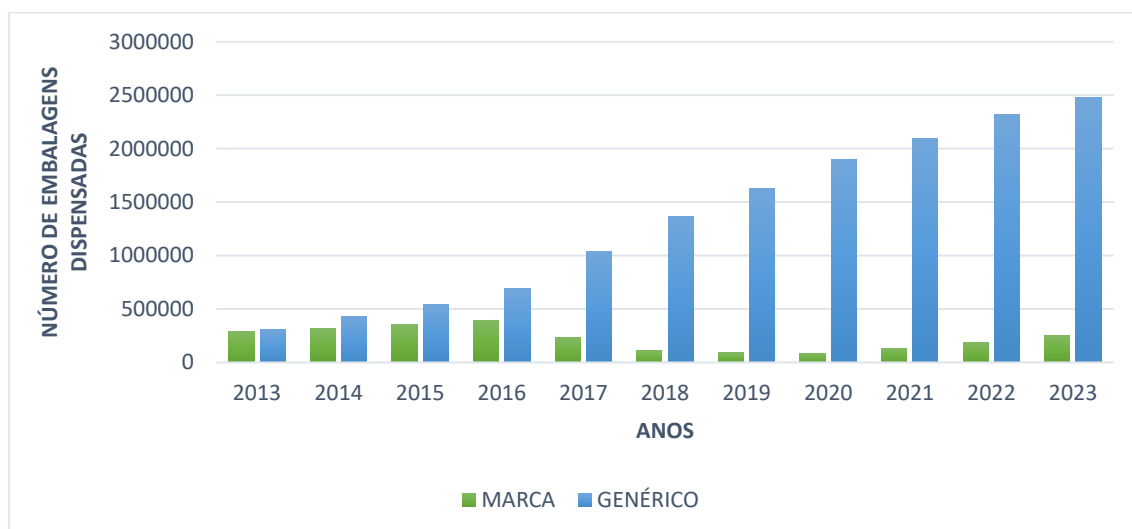


Gráfico 5. Evolução do consumo de quetiapina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Ao analisar o Gráfico 5, observa-se um crescimento significativo na dispensa do medicamento genérico da quetiapina. Em 2013, foram dispensadas 311.002 embalagens, enquanto em 2023 esse número aumentou para 2.477.549. No período analisado, foram dispensadas 17.245.567 embalagens de quetiapina, representando um valor percentual de 36,8% do total de medicamentos antipsicóticos comercializados em Portugal.

No Gráfico 6 visualizamos a evolução do consumo de olanzapina, quer do medicamento de marca quer do genérico, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

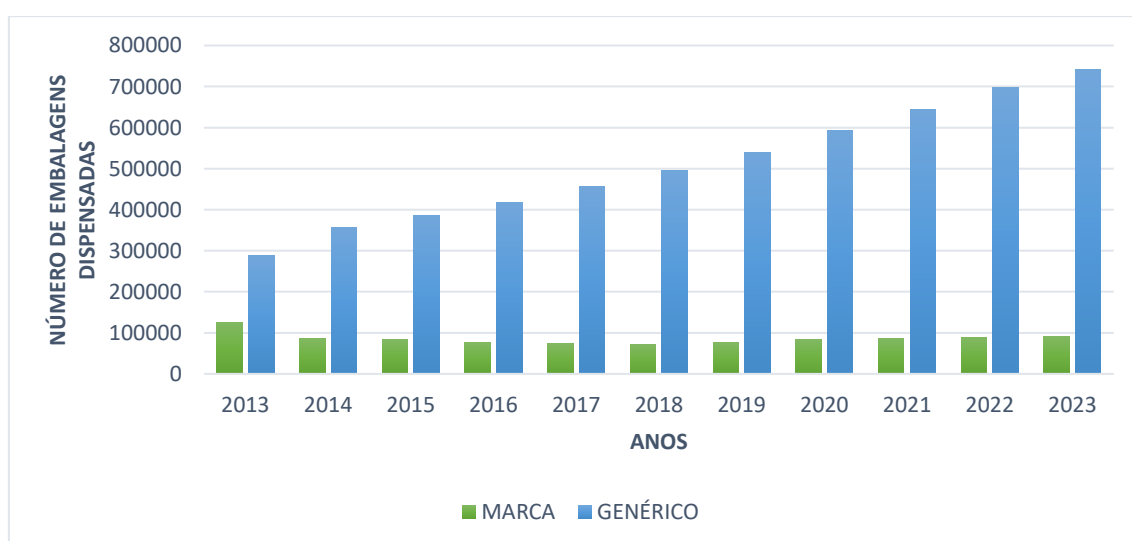


Gráfico 6. Evolução do consumo de olanzapina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Observando o Gráfico 6, nota-se que o genérico da olanzapina manteve um crescimento constante ao longo do tempo analisado. Em contrapartida, o medicamento de marca apresentou uma queda no consumo de 124.714 embalagens em 2013 para 75.416 em 2019, voltando a aumentar para 83.981 em 2020 e chegando a 91.180 em 2023. No total, foram dispensadas 6.554.273 embalagens, correspondendo a 14,0% do total de antipsicóticos comercializados em Portugal.

No Gráfico 7 é possível observar a evolução do consumo de risperidona, em termos de número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

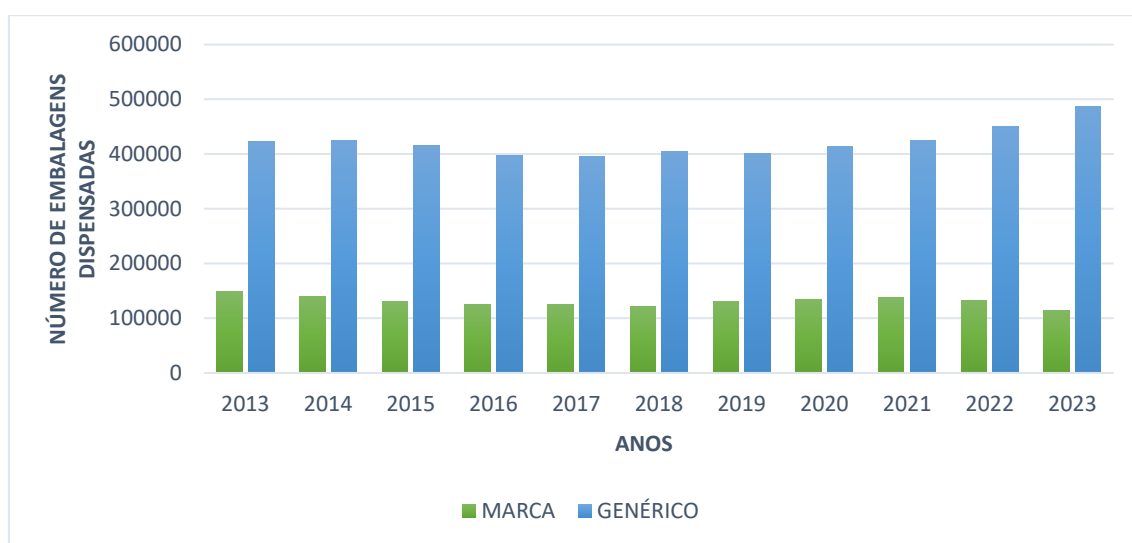


Gráfico 7. Evolução do consumo de risperidona, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Analisando o Gráfico 7, observa-se que o consumo do medicamento de marca da risperidona diminuiu até 2018, aumentou de 2019 a 2021, voltando a diminuir de 2022 a 2023. Por outro lado, a comercialização do genérico manteve-se constante ao longo dos anos, contudo reduziu entre 2015 até 2017, mas aumentou continuamente até 2023. Tendo sido dispensadas na totalidade 6.074.496 embalagens de risperidona, representando 13,0% do total de antipsicóticos consumidos em Portugal de 2013 a 2023.

O Gráfico 8 mostra a evolução do consumo de amissulprida, em termos de número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

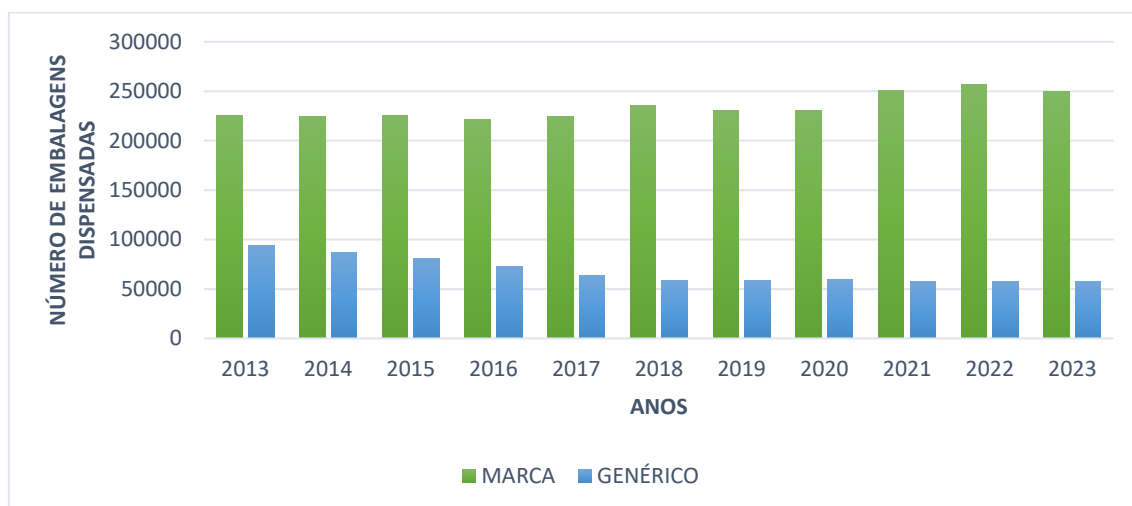


Gráfico 8. Evolução do consumo de amissulprida, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

No Gráfico 8, é notável o elevado consumo do medicamento de marca da amissulprida em comparação com o genérico. Durante o período do estudo, foram dispensadas 2.575.423 embalagens do medicamento de marca e 747.076 embalagens do genérico, totalizando 3.322.499 embalagens de amissulprida dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023, representando 7,1% do total de antipsicóticos dispensados.

No Gráfico 9 vemos a evolução do consumo de haloperidol, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

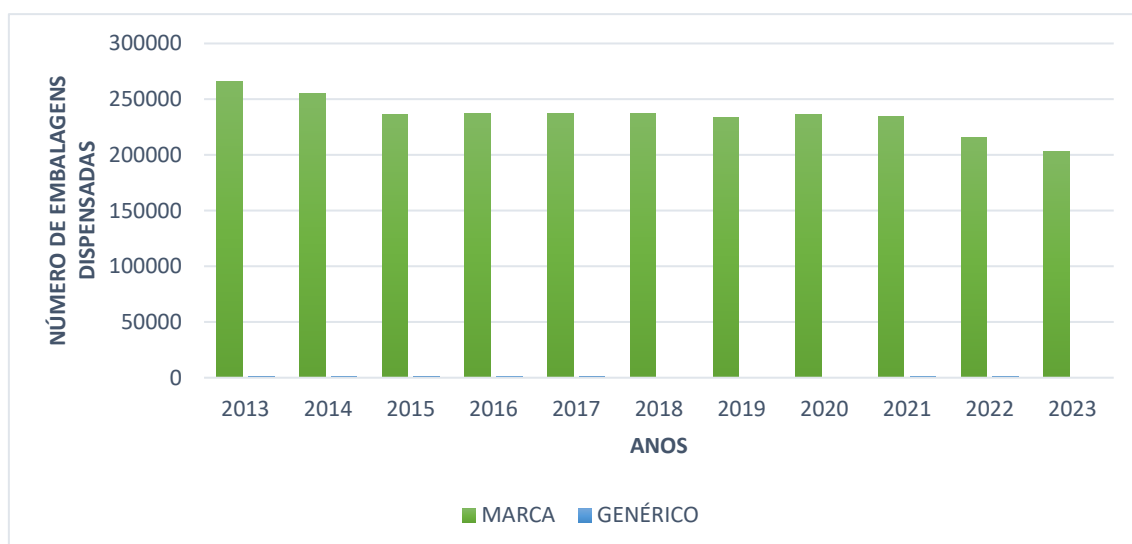


Gráfico 9. Evolução do consumo de haloperidol, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Observando o Gráfico 9, tal como observado com a amissulprida, o medicamento de marca do haloperidol apresenta um consumo maior que o genérico. Foram dispensadas no total 2.599.130 embalagens de haloperidol, sendo 2.591.298 embalagens do medicamento de marca e 7832 do genérico. Isso representa uma percentagem de 5,5% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal entre 2013 e 2023. Representando um decréscimo percentual do consumo (2013-2023) de -23,7%.

O Gráfico 10 contempla a evolução do consumo de ciamemazina, de acordo com o número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

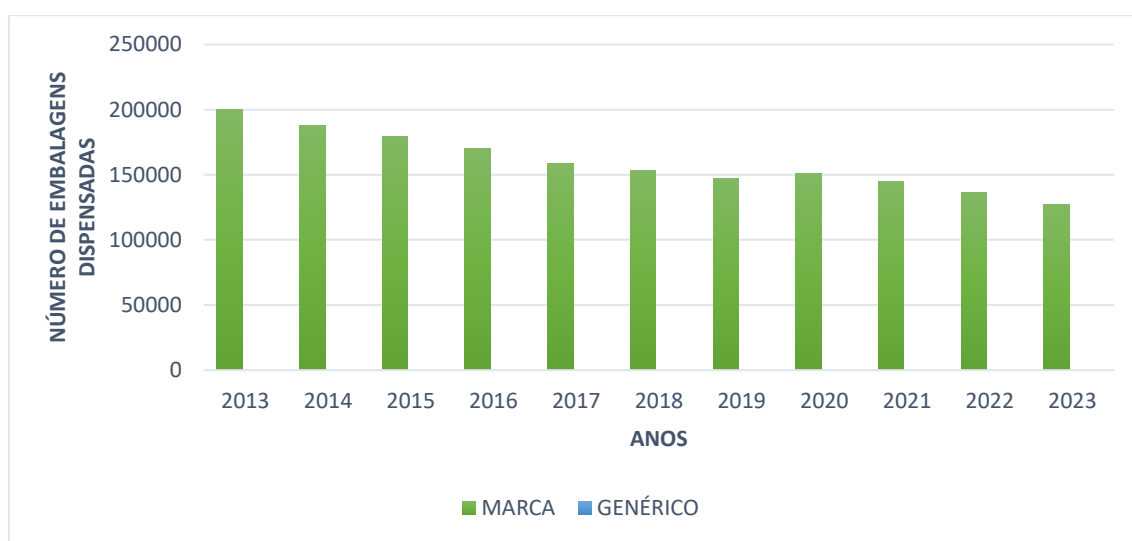


Gráfico 10. Evolução do consumo de ciamemazina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

No Gráfico 10 é visível, que em Portugal não há medicamento genérico da ciamemazina. O consumo do medicamento de marca apresentou uma redução até 2019, aumentou ligeiramente em 2020 e diminuiu continuamente até 2023. Apresenta uma diminuição do consumo de -36,5% em relação aos restantes antipsicóticos. Foram comercializadas 1.756.310 embalagens de ciamemazina, correspondendo a uma percentagem de 3,8% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal no período em estudo.

O Gráfico 11 apresenta a evolução do consumo de aripiprazol, em termos de número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

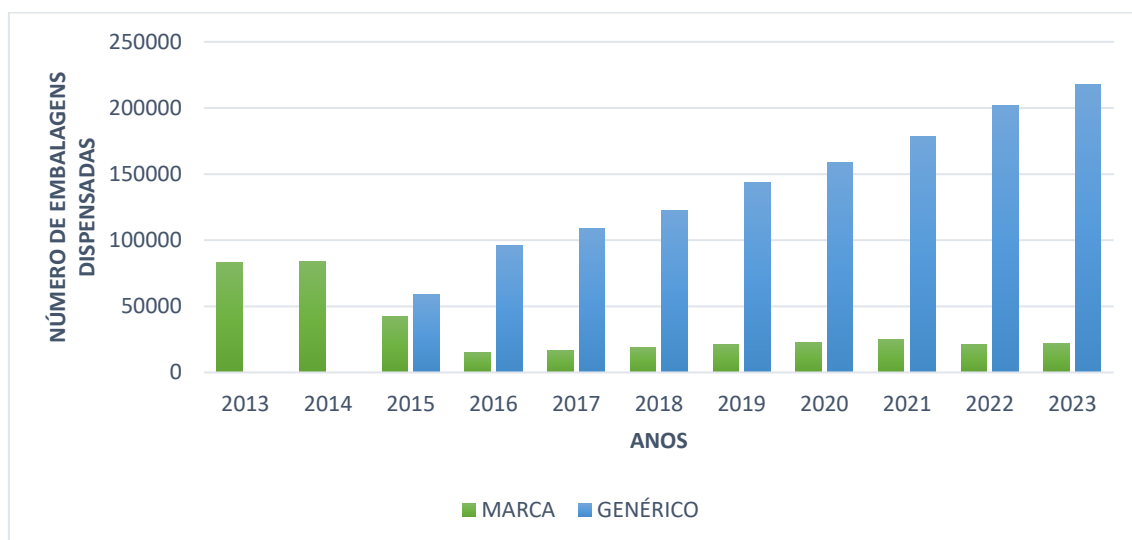


Gráfico 11. Evolução do consumo de aripiprazol, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Ao analisar o Gráfico 11, observa-se que a introdução do genérico do aripiprazol aconteceu apenas em 2015, apresentando um crescimento acentuado no número de embalagens dispensadas em comparação com o medicamento de marca. Foram dispensadas 1.286.780 embalagens do genérico e 371.994 embalagens do medicamento de marca. O total de embalagens de aripiprazol dispensadas corresponde a 3,5% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal entre 2013 e 2023.

O Gráfico 12 exibe a evolução do consumo de paliperidona, em número de embalagens dispensadas em Portugal durante 2013 a 2023.

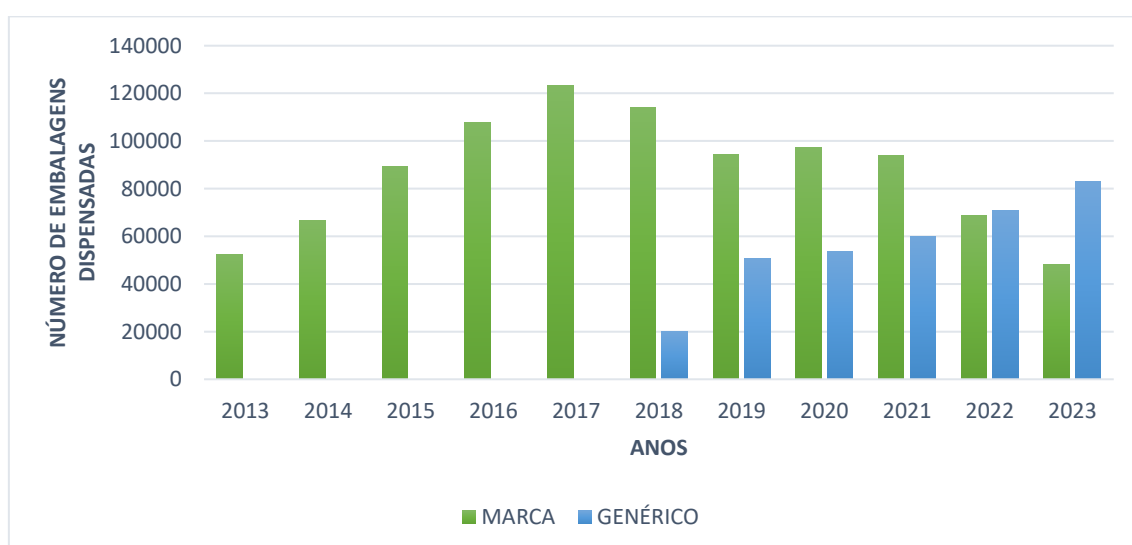


Gráfico 12. Evolução do consumo de paliperidona, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Observando o Gráfico 12, nota-se um crescimento no consumo do medicamento de marca de paliperidona até 2017, sendo consistentemente o mais consumido, exceto em 2022 e 2023. Em 2018, com a introdução do genérico, verificou-se um aumento contínuo na sua dispensa, totalizando 338.121 embalagens. Sendo, entre 2013 e 2023 dispensadas 1.293.614 embalagens de paliperidona, representando 2,8% do total de antipsicóticos consumidos em Portugal.

No Gráfico 13 vemos a evolução do consumo de tiaprida, de acordo com o número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

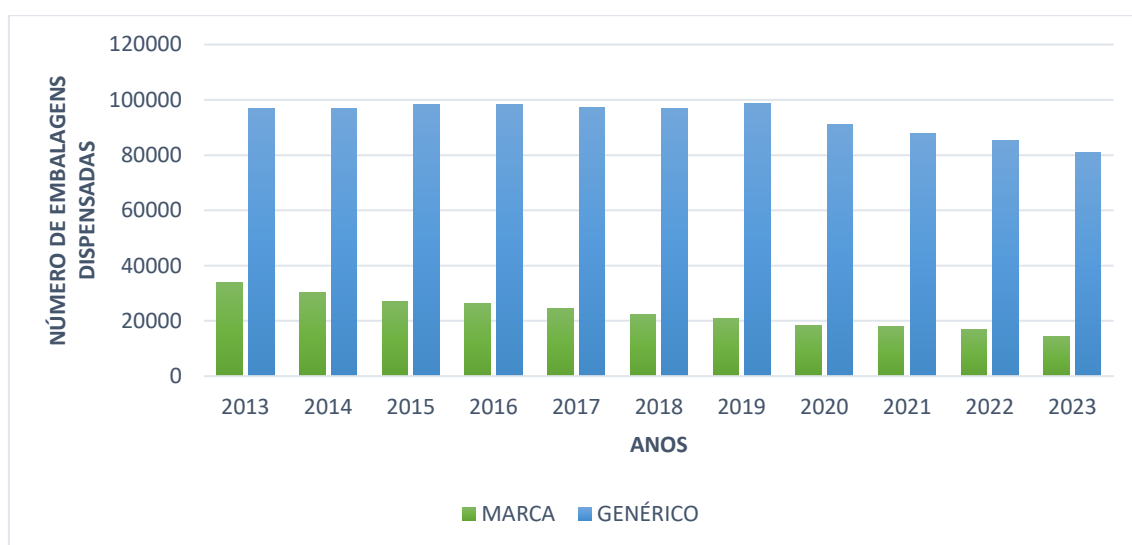


Gráfico 13. Evolução do consumo de tiaprida, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Pela análise do Gráfico 13, verifica-se uma redução constante ao longo do tempo na dispensa do medicamento de marca de tiaprida, contabilizando 252.695 embalagens. Enquanto isso, o medicamento genérico foi mais consumido no período analisado, com a dispensada de 1.028.078 embalagens. A tiaprida corresponde a uma percentagem de 2,7% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal entre 2013 e 2023.

O Gráfico 14 contempla a evolução do consumo de clozapina, em termos de número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

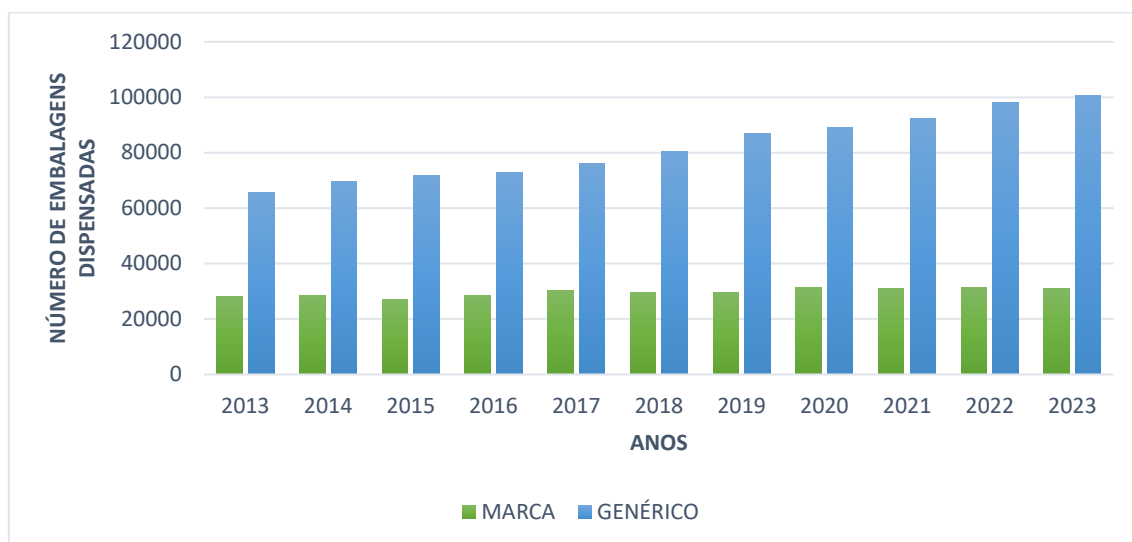


Gráfico 14. Evolução do consumo de clozapina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

É visível no Gráfico 14, que a dispensa do medicamento de marca da clozapina permanece constante ao longo do tempo, em contrapartida o genérico, apresenta um crescimento gradual ao longo dos anos. No total, foram dispensadas 1.229.644 embalagens, correspondendo a 2,6% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal entre 2013 e 2023.

O Gráfico 15 mostra a evolução do consumo de melperona, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

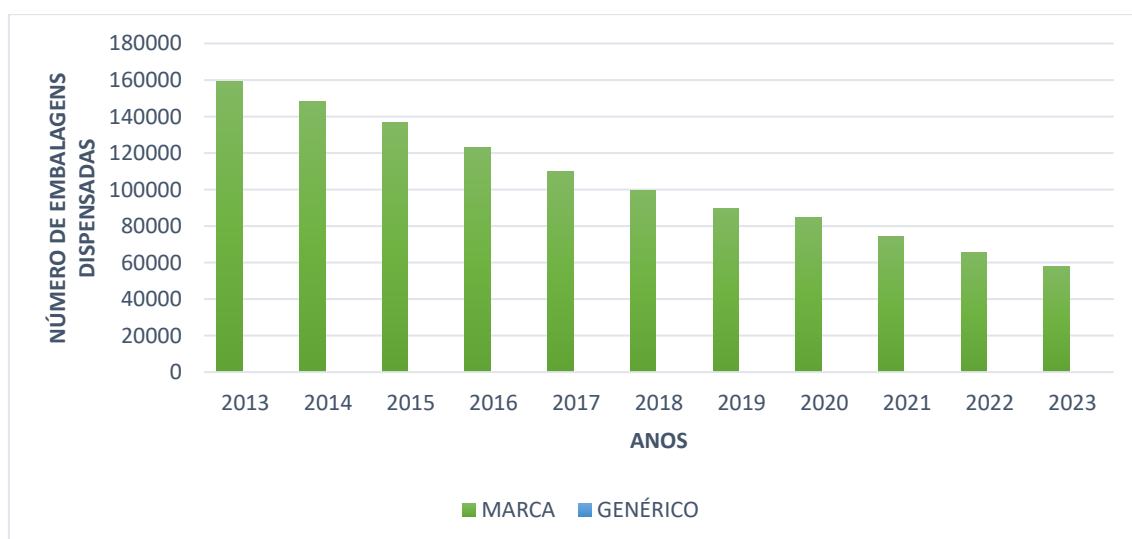


Gráfico 15. Evolução do consumo de melperona, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

De acordo com o Gráfico 15, observa-se que a melperona não possui medicamento genérico comercializado em Portugal. No entanto, o medicamento de marca demonstra uma diminuição no consumo ao longo do período estudado. Tendo sido dispensadas no total 1.147.852 embalagens, representando 2,4% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal durante os anos de 2013 a 2023.

No Gráfico 16 vemos a evolução do consumo de sulpirida, de acordo com o número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

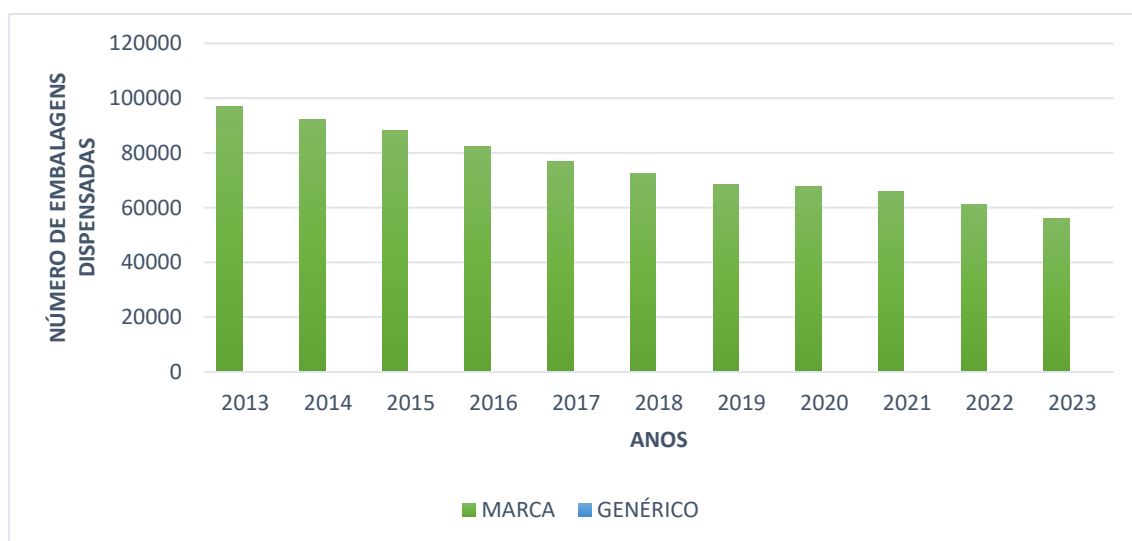


Gráfico 16. Evolução do consumo de sulpirida, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Ao analisar o Gráfico 16, percebe-se que o genérico de sulpirida não teve expressão, com apenas 2 embalagens dispensadas em 2017. Por outro lado, o medicamento de marca mostra uma redução no consumo (-42,4%) ao longo do período analisado neste estudo. No total, foram dispensadas 827.478 embalagens, representando 1,8% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal entre 2013 e 2023.

O Gráfico 17 exibe a evolução do consumo de levomepromazina, em termos de número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

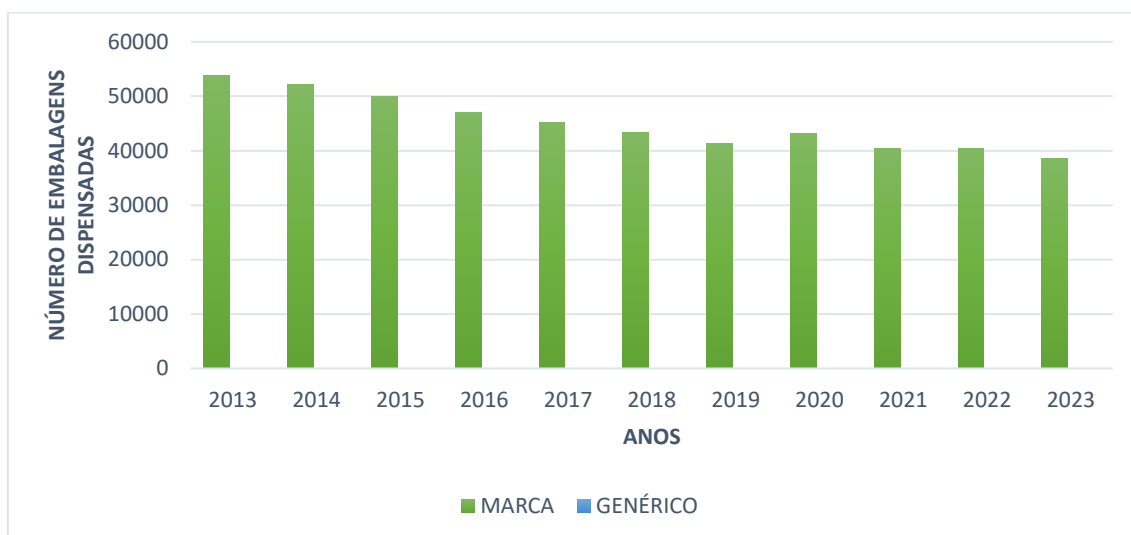


Gráfico 17. Evolução do consumo de levomepromazina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Observando o Gráfico 17, vemos que a levomepromazina possui apenas o medicamento de marca comercializado em Portugal durante os anos de 2013 e 2023. Observa-se que o consumo diminuiu até 2019, com um pequeno aumento em 2020, onde foram dispensadas 43.115 embalagens, e depois diminuiu novamente até 2023. Foram dispensadas na totalidade 495.081 embalagens de levomepromazina, representando um valor percentual de 1,1% do total de antipsicóticos consumidos em Portugal durante o tempo considerado, e apresentou uma percentagem de variação de -28,4%.

No Gráfico 18 observa-se a evolução do consumo de clorpromazina, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

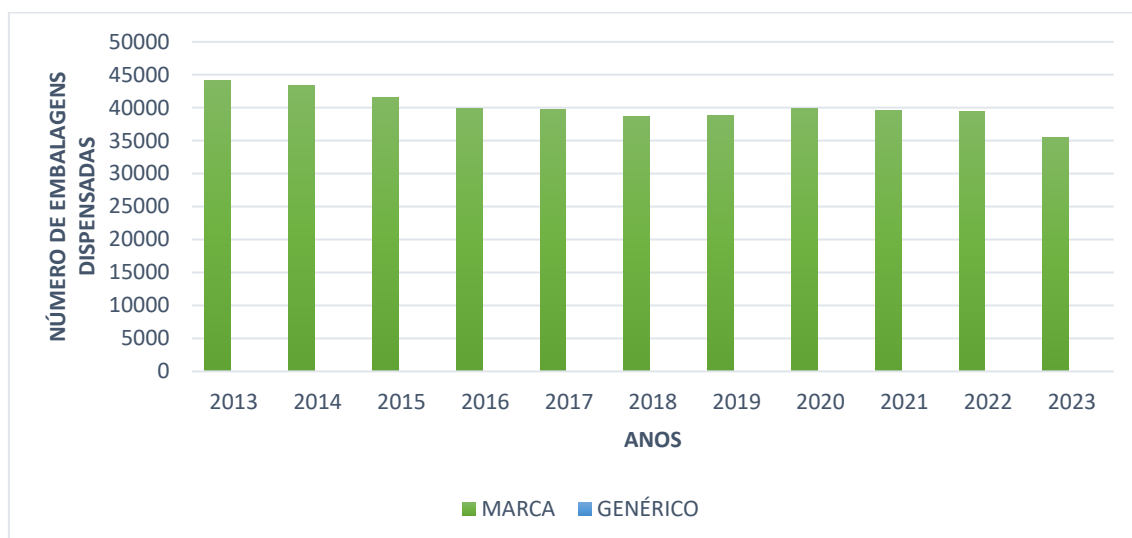


Gráfico 18. Evolução do consumo de cloropromazina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Segundo o Gráfico 18, observa-se que o fármaco cloropromazina está apenas disponível na versão de marca. No total, foram dispensadas 440.415 embalagens, com uma tendência de redução na dispensa até 2018, seguida de um aumento entre 2019 e 2020, voltando a diminuir até 2023. Apesar disso, verificou-se uma redução no consumo -19.7% ao longo do período (2013 a 2023) representando 0,9% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal durante esse intervalo de tempo.

O Gráfico 19 apresenta a evolução do consumo de zuclopentixol, de acordo com o número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

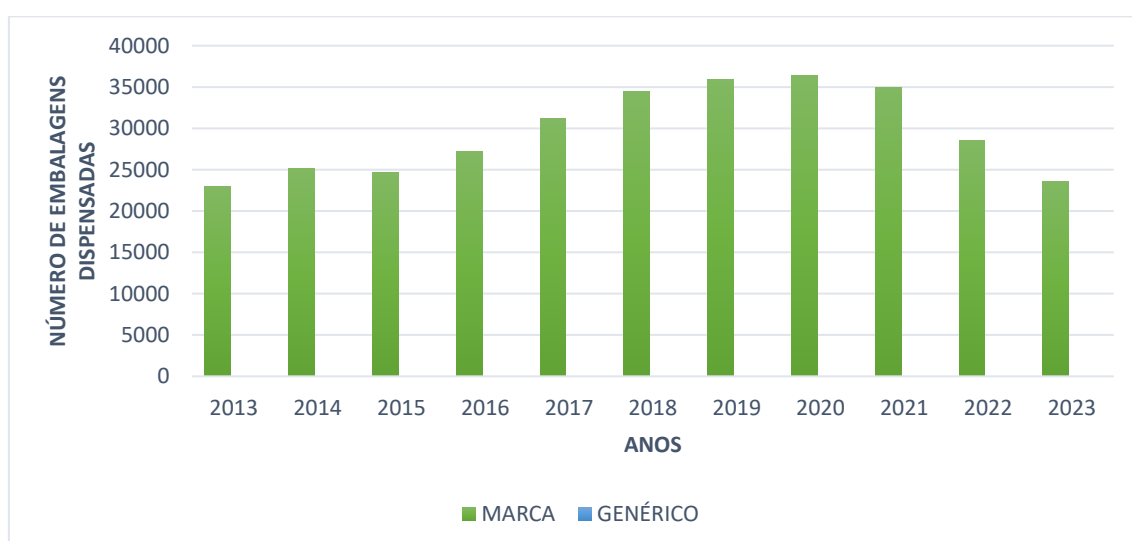


Gráfico 19. Evolução do consumo de zuclopentixol, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Pela análise do Gráfico 19, apenas se observa a comercialização do medicamento de marca de zuclopentixol. A dispensa apresentou crescimento a partir de 2016 até 2020, com a diminuição do consumo nos anos seguintes. Apesar das oscilações, houve um aumento percentual de 2,7% entre 2013 e 2023, representando 0,7% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal durante o mesmo período.

No Gráfico 20 visualizamos a evolução do consumo de zotepina, em termos de número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

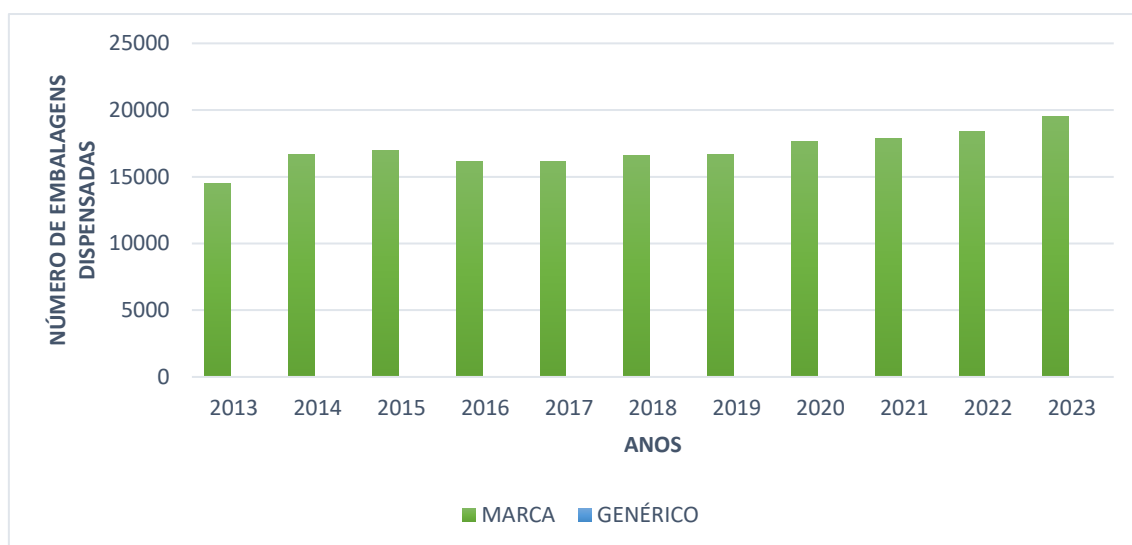


Gráfico 20. Evolução do consumo de zotepina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

É visível no Gráfico 20, que o consumo do medicamento de marca de zotepina permanece constante ao longo do tempo, sendo este o único comercializado em Portugal. Tendo totalizando a dispensa de 187.101 embalagens, representando 0,4% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal no período de 2013 a 2023.

O Gráfico 21 exibe a evolução do consumo de flufenazina, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

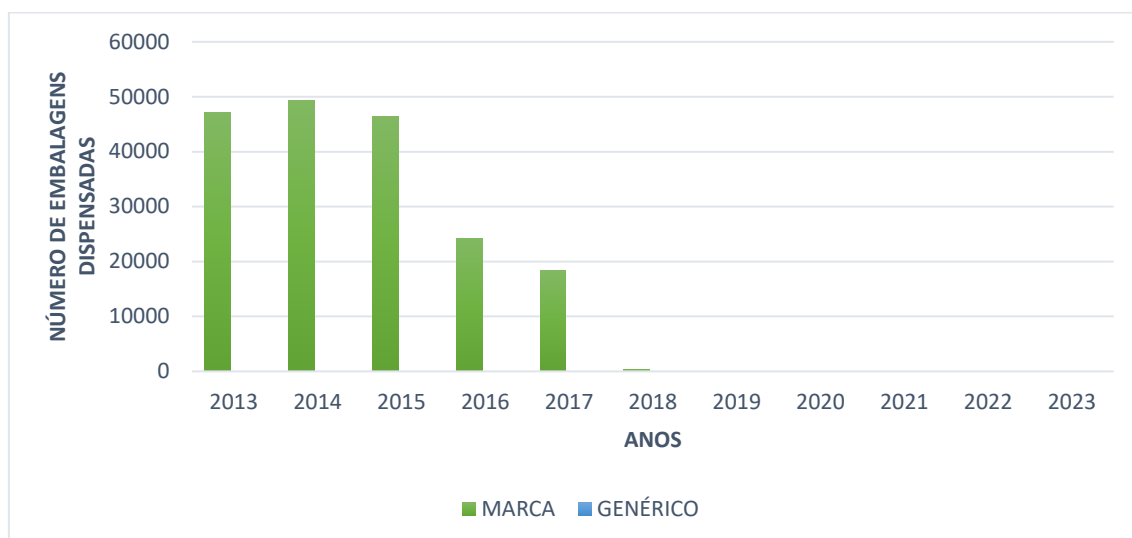


Gráfico 21. Evolução do consumo de flufenazina, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Conforme o Gráfico 21, é perceptível que a comercialização do medicamento de marca da flufenazina foi suspensa em 2019 (INFOMED, 2019). No período de 2013 a 2018, foram dispensadas 185.693 embalagens, representando 0,4% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal.

No Gráfico 22 vemos a evolução do consumo de ziprasidona, de acordo com o número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

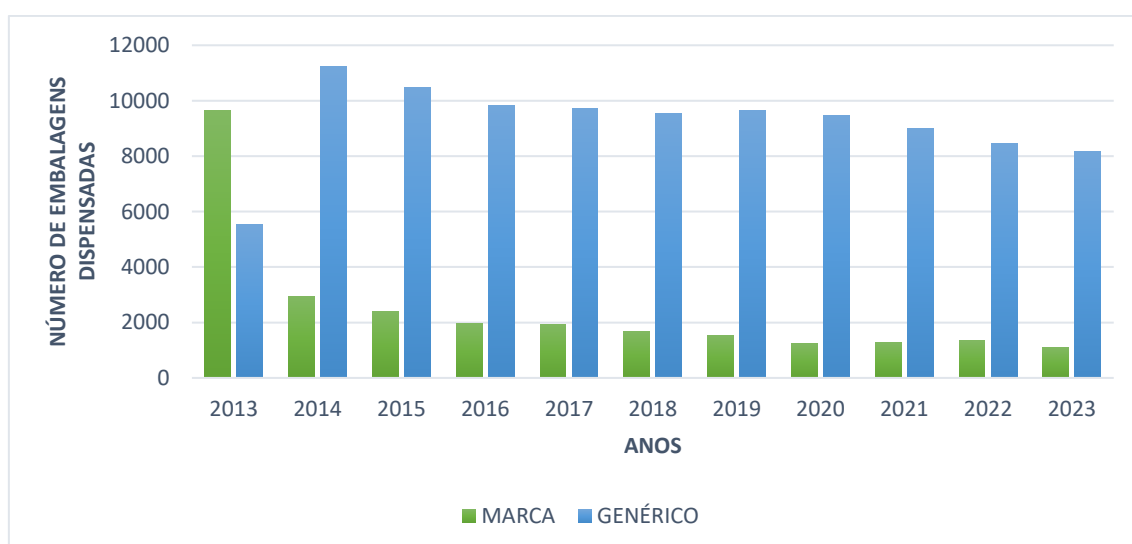


Gráfico 22. Evolução do consumo de ziprasidona, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Pela análise do Gráfico 22, o consumo do medicamento de marca de ziprasidona sofreu uma redução ao longo do período analisado. A partir de 2014, o consumo do genérico permaneceu constante. Na totalidade, foram dispensadas 128.174 embalagens, correspondendo a 0,3% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal entre 2013 e 2023.

O Gráfico 23 mostra a evolução do consumo de flupentixol, em termos de número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023.

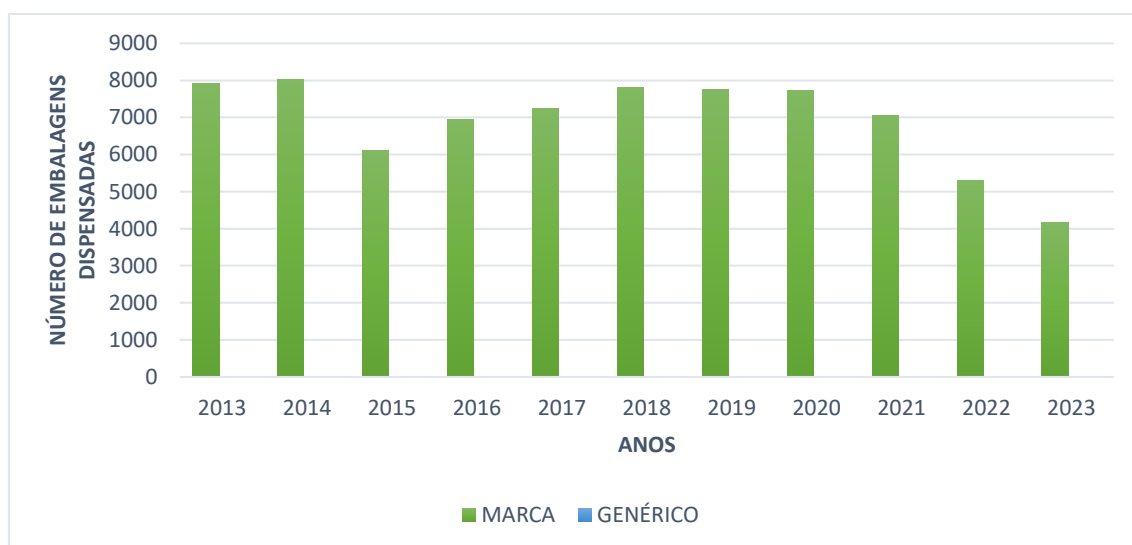


Gráfico 23. Evolução do consumo de flupentixol, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

Observando o Gráfico 23, vemos que o flupentixol apenas é comercializado em Portugal na versão de medicamento de marca durante os anos de 2013 a 2023. Durante os dois primeiros anos analisados, o consumo permaneceu constante, reduzindo em 2015 e aumentando entre 2016 e 2018, tendo diminuído nos anos seguintes. No total, foram dispensadas 76.038 embalagens, representando 0,2% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal durante o intervalo temporal considerado. Verificando-se uma redução percentual no consumo de -47,3%.

O Gráfico 24 apresenta a evolução do consumo de pimozida, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023. Destaca-se a queda no consumo de pimozida (-37,0%) entre os anos de 2013 a 2023, estando disponível apenas a versão de medicamento de marca em Portugal. Foram dispensadas um total de 55.157 embalagens,

correspondendo apenas a 0,1% do total de antipsicóticos dispensados em Portugal durante o período analisado.

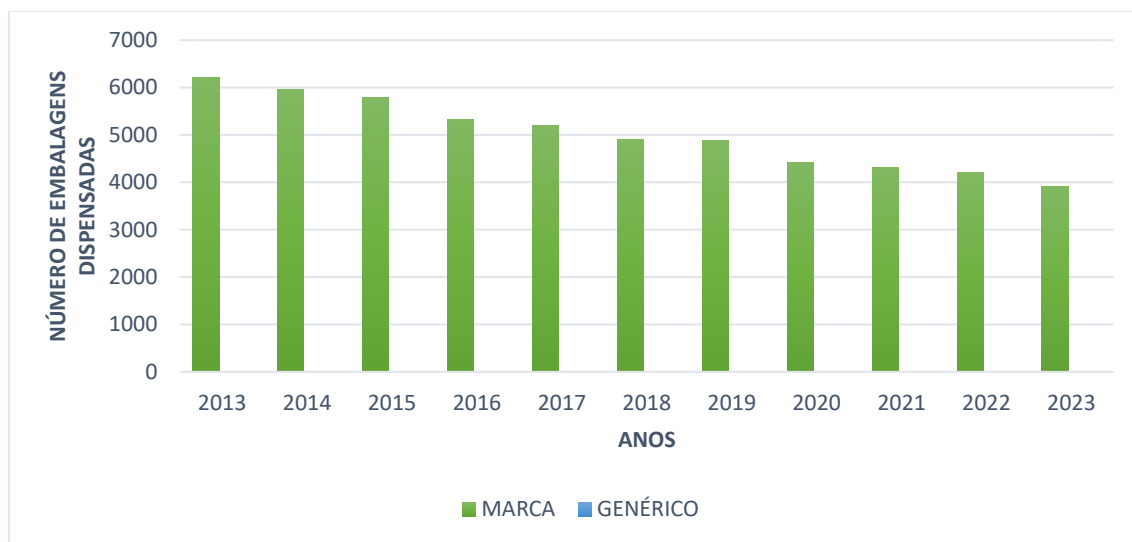


Gráfico 24. Evolução do consumo de pimozida, em número de embalagens, em Portugal entre 2013 e 2023

IV. DISCUSSÃO

Tanto quanto se sabe, este é o primeiro estudo a avaliar a evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023. Observou-se um aumento considerável no número de embalagens dispensadas de antipsicóticos, com um crescimento de 76,6%. No entanto, enquanto os antipsicóticos atípicos apresentaram um crescimento de 110,4%, os antipsicóticos típicos apresentaram uma clara diminuição na dispensa, com uma redução de 34,1% entre 2013 e 2023. No geral, os antipsicóticos atípicos foram claramente os fármacos antipsicóticos mais consumidos, representando uma média de 85,6% do total de embalagens dispensadas em Portugal durante os anos analisados. Já os antipsicóticos típicos representaram, em média, 14,4% do total de embalagens dispensadas.

É importante destacar que, neste estudo, o consumo foi avaliado com base na prescrição e na dispensa de antipsicóticos em número de embalagens. A maioria dos estudos efetuados neste contexto, e que são mencionados em seguida para fins comparativos, usa uma metodologia diferente para analisar o consumo de antipsicóticos, expressando a sua utilização em doses diárias definidas por mil habitantes por dia (DHD).

Em Portugal, dois estudos publicados pelo INFARMED, realizados por Furtado, Ribeiro e Gaspar (2010) e por Furtado (2013), analisaram a evolução do consumo de antipsicóticos no país entre 2000 e 2012. O primeiro estudo, cujo objetivo era monitorizar a evolução da utilização de psicofármacos entre 2000 e 2009, revelou que o consumo de psicofármacos aumentou em todos os subgrupos farmacoterapêuticos. Especificamente, o uso de antipsicóticos aumentou 140%. Comparando com outros países europeus, Portugal apresentou um consumo de antipsicóticos inferior ao da Itália, mas muito semelhante ao dos países nórdicos (Furtado *et al.*, 2010). O estudo mais recente, também monitorizou a utilização de psicofármacos no período de 2000 a 2012, confirmando essa tendência, mostrando um aumento de 171% no consumo de antipsicóticos em DHD (Furtado, 2013). Segundo estes autores, estes resultados podem ser atribuídos às estratégias implementadas para a alteração dos critérios de prescrição e à aprovação de novas indicações terapêuticas. (Furtado *et al.*, 2010; Furtado, 2013).

No grupo dos antipsicóticos típicos, o haloperidol foi o fármaco mais consumido, representando 38,4% do total de embalagens dispensadas em Portugal no período de 2013 a 2023. No entanto, houve um decréscimo na dispensa de 23,7% ao longo dos anos

analisados. Entre os antipsicóticos atípicos, a quetiapina foi a substância ativa que apresentou um maior consumo, correspondendo a 43,0% do total de embalagens dispensadas em Portugal, com um aumento expressivo de 355,5% entre 2013 e 2023.

Os resultados encontrados corroboram os estudos mencionados anteriormente, nos quais o haloperidol foi identificado como o antipsicótico típico mais dispensado (Furtado *et al.*, 2010; Furtado, 2013). O seu consumo pode ser atribuído à existência da formulação injetável do haloperidol, que garante menores taxas de descontinuação do tratamento. No entanto, observou-se um aumento no consumo de antipsicóticos atípicos a partir de 2000, especialmente da risperidona e da olanzapina. Em 2012, a quetiapina tornou-se a substância com maior consumo (Furtado, 2013). Além disso, no presente estudo, entre todas as substâncias ativas da classe dos antipsicóticos de segunda geração, o aripiprazol apresentou um aumento percentual de 188,9%, seguido pela paliperidona com 150,5% e pela olanzapina com 101,9%. Isto pode ser atribuído ao facto de a quetiapina e o aripiprazol serem recomendados também para a população que sofre de depressão (Mauri *et al.*, 2018; Stepnicki *et al.*, 2018; Huhn *et al.*, 2019; Chestnykh *et al.*, 2021). Além disso, o aripiprazol, a quetiapina, a olanzapina e a risperidona têm demonstrado eficácia clínica no tratamento do transtorno bipolar e da ansiedade generalizada (Grinchii *et al.*, 2020). O aripiprazol, em particular, é caracterizado pela sua melhor tolerabilidade em comparação com outros antipsicóticos (Stepnicki *et al.*, 2018).

O elevado consumo destes fármacos pode ser explicado pelo facto de os antipsicóticos serem considerados a terapêutica de primeira linha para a esquizofrenia, uma doença mental grave e muito frequente (Queirós *et al.*, 2019). No entanto, os doentes com esquizofrenia tomam antipsicóticos por longos períodos para controlar os sintomas e evitar recaídas (Chestnykh *et al.*, 2021; Lahtenvuo *et al.*, 2021).

O presente estudo, constatou uma diminuição no consumo de antipsicóticos típicos. Isso provavelmente deve-se aos efeitos extrapiramidais causados por esses medicamentos, que afetam cerca de 10-35% dos doentes (Divac *et al.*, 2014; Kaar *et al.*, 2020). Esses efeitos são menos comuns em doentes tratados com os antipsicóticos atípicos (Chestnykh *et al.*, 2021). Além disso, os antipsicóticos de segunda geração tendem a ser mais eficazes no tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia (Waller *et al.*, 2019).

Entre 2000-2012, verificou-se um aumento no consumo de antipsicóticos atípicos em Portugal e em outros países, sendo que Portugal apresenta níveis de consumo comparáveis aos da Dinamarca, Noruega e Itália (Furtado, 2013).

Um estudo realizado mostra uma tendência decrescente no consumo de antipsicóticos típicos na maioria dos países de rendimentos elevados. Por outro lado, o consumo de antipsicóticos típicos e atípicos tem aumento nos países de rendimento médio-alto. O consumo de antipsicóticos na Austrália, Nova Zelândia e em 14 países americanos, asiáticos e europeus revelou que o uso de antipsicóticos atípicos aumentou entre 2005-2019 (Brauer *et al.*, 2021).

No entanto, o aumento do consumo de antipsicóticos tem sido generalizado na maioria dos países europeus. Uma revisão da literatura sobre a prescrição de antipsicóticos identifica quatro possíveis explicações, tais como o aumento da prevalência de perturbações psicóticas, tratamentos mais prolongados, ampliação das indicações terapêuticas aprovadas para os antipsicóticos atípicos e o aumento da utilização *off-label* (Furtado *et al.*, 2010; Furtado, 2013).

V. CONCLUSÃO

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica grave e comum. Embora o conhecimento sobre esta patologia multifatorial tenha progredido ao longo dos anos, ainda não é totalmente compreendida. Os sintomas são diversos, o diagnóstico é complexo e a sua evolução varia significativamente entre os doentes.

Os medicamentos antipsicóticos revolucionaram o tratamento psiquiátrico. Primeiramente, permitiram que a maioria dos doentes hospitalizados, por períodos prolongados, pudessem reintegrar-se na comunidade. Sendo que, essa mudança proporcionou mais qualidade de vida e, em várias situações, permitiu que vivessem sem as frequentes restrições físicas. Além disso, os antipsicóticos provocaram uma modificação significativa no pensamento psiquiátrico. Em parte, devido às pesquisas impulsionadas pelos seus efeitos na esquizofrenia, compreende-se melhor atualmente a fisiologia e a farmacologia do SNC do que antes da introdução destes fármacos. No entanto, apesar de muitas investigações, a esquizofrenia continua sendo uma patologia multidisciplinar e um desafio individual para cada doente.

Embora exista tratamento farmacológico, o grande desafio na esquizofrenia vai além da adesão dos doentes à terapêutica, incluindo também a deteção precoce da doença. Além disso, os antipsicóticos podem causar diversos efeitos adversos que podem limitar a qualidade de vida dos doentes com esquizofrenia. O tratamento mais adequado para a esquizofrenia dependerá do perfil do paciente, dos sintomas apresentados, do conhecimento médico sobre as propriedades farmacológicas dos diversos antipsicóticos disponíveis no mercado.

O consumo de antipsicóticos tem aumentado em Portugal e noutros países europeus, principalmente devido ao aumento da incidência de doenças mentais, particularmente as doenças psiquiátricas. Os antipsicóticos atípicos são preferencialmente utilizados devido à sua maior tolerabilidade, segurança e menor incidência de efeitos colaterais graves em comparação com os antipsicóticos típicos. São recomendados para indivíduos com diagnóstico inicial de esquizofrenia e para aqueles que estejam a apresentar efeitos adversos. No grupo dos antipsicóticos atípicos, a quetiapina é amplamente prescrita para o tratamento de várias doenças psiquiátricas, incluindo episódios depressivos, demência, perturbações afetivas, e em crianças e adolescentes para a hiperatividade e perturbações

do comportamento. Além disso, tanto a olanzapina quanto a risperidona são comumente utilizadas em Portugal. Apesar do risco de agranulocitose, o consumo de clozapina aumentou durante o período analisado, devido ao seu reconhecimento como o único antipsicótico com eficácia comprovada no tratamento da esquizofrenia resistente. No entanto, esses medicamentos podem estar associados ao aumento de peso e a alterações metabólicas. Por outro lado, há um declínio no uso de antipsicóticos típicos, principalmente devido aos efeitos colaterais, especialmente sedação, sintomas extrapiramidais e hiperprolactinemia. Durante o período de 2013 e 2023, o haloperidol foi a substância ativa mais consumida, principalmente devido à disponibilidade da formulação injetável no mercado, o que permite uma maior continuidade da terapêutica.

Contudo, os antipsicóticos atípicos são usados em doentes que não respondem aos antipsicóticos de primeira geração ou que desenvolvem sintomas extrapiramidais graves, uma vez que não há evidências claras que os antipsicóticos atípicos sejam mais efetivos ou melhor tolerados que os antipsicóticos típicos.

São necessários estudos adicionais nesta área para avaliar as características de consumo da população, bem como as motivações e razões dos médicos para prescrever estes medicamentos. É essencial desenvolver novos fármacos com mecanismos de ação inovadores, um perfil de efeitos adversos mais favoráveis e que sejam eficazes nos sintomas positivos, negativos e cognitivos da esquizofrenia.

VI. BIBLIOGRAFIA

- Alexandre, S. S. (2021). Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos [Em linha]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/WWW/Eventos/cim_a tarde_13_de_abril/apresentacao.pdf>. [Consultado em 12/10/2023].
- Alexandre, S. S. e Mendes, A. P. (2020). Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos [Em linha]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_julho_setem bro_2020_10194386645f98aff2208b9.pdf>. [Consultado em 12/11/2023].
- Andrade, C. (2016). Antipsychotic Drugs in Schizophrenia: Relative Effects in Patients With and Without Treatment Resistance. *J Clin Psychiatry*, 77(12), pp. e1656-e1660.
- Andrade, G., Simoes do Couto, F. e Camara-Pestana, L. (2020). [Recommendations about the Use of Psychotropic Medications during the COVID-19 Pandemic]. *Acta Med Port*, 33(10), pp. 693-702.
- Brauer, R. *et al.* (2021). Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008-19: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry*, 8(12), pp. 1071-1082.
- Chen, A. T. e Nasrallah, H. A. (2019). Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophr Res*, 208, pp. 1-7.
- Chestnykh, D. A. *et al.* (2021). Pharmacotherapy of schizophrenia: Mechanisms of antipsychotic accumulation, therapeutic action and failure. *Behav Brain Res*, 403, pp. 113144.
- CNS. (2019). Sem mais tempo a perder - Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década [Em linha]. Disponível em <<https://saudemental.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/09/SEM-MAIS-TEMPO-A-PERDER.pdf>>. [Consultado em 19/03/2024].
- Crespo-Facorro, B. *et al.* (2017). Effectiveness, efficiency and efficacy in the multidimensional treatment of schizophrenia: Rethinking project. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, 10(1), pp. 4-20.
- Delgado, A. *et al.* (2020). Clozapine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 125, pp. 21-27.
- Divac, N. *et al.* (2014). Second-Generation Antipsychotics and Extrapyrimalidal Adverse Effects. *BioMed Research International*, 2014, pp. 1-6.
- Elisabetsky, E. *et al.* (2021). *Descomplicando a psicofarmacologia: Psicofármacos de uso clínico e recreacional*. Editora Blucher.
- Filippis, R. *et al.* (2021). Current and emerging long-acting antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf*, 20(7), pp. 771-790.

- Fragoso, V. M. *et al.* (2016). Binding of Sulpiride to Seric Albumins. *Int J Mol Sci*, 17(1), pp. 59.
- Furtado, C. (2013). Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012) [Em linha]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/psicofarmacos_relatorio2013+%281%29.pdf/3e52568f-7f90-47c8-9903-d128395c73e5>. [Consultado em 16/11/2023].
- Furtado, C., Ribeirinho, M. e Gaspar, M. (2010). Análise da evolução da utilização de psicofármacos em Portugal continental entre 2000 e 2009 [Em linha]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2713015/Estudo_psicofarmacos.pdf/c68ea85b-666f-4ba4-94e7-6edd98061f9f?version=1.0>. [Consultado em 16/11/2023].
- Grace, A. A. e Uliana, D. L. (2023). Insights into the Mechanism of Action of Antipsychotic Drugs Derived from Animal Models: Standard of Care versus Novel Targets. *Int J Mol Sci*, 24(15), pp. 12374.
- Grinchii, D. e Dremencov, E. (2020). Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), pp. 9532.
- Gründer, G., Hippus, H. e Carlsson, A. (2009). The ‘atypicality’ of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined. *nATUrE rEvIEWs | Drug Discovery*, 8, pp. 197-202.
- Huhn, M. *et al.* (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 394(10202), pp. 939-951.
- IHME. (2019). Global Burden of Disease Study 2019. GBD Study Results [Em linha]. Disponível em <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>>. [Consultado em 27/06/2024].
- INFARMED. (2016). Prontuário Terapêutico [Em linha]. Disponível em <<https://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=risperidona&x=0&y=0&rb1=0>>. [Consultado em 20/11/2023].
- INFOMED. (2014). Resumo das características do medicamento - Flufenazina [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2016). Resumo das características do medicamento - Flupentixol [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2017). Resumo das características do medicamento - Pimozida [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].

- INFOMED. (2019). Flufenazina [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 27/06/2024].
- INFOMED. (2020a). Resumo das características do medicamento - Haloperidol [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2020b). Resumo das características do medicamento - Olanzapina [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2020c). Resumo das características do medicamento - Zotepina [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2020d). Resumo das características do medicamento - Zuclopentixol [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2020e). Resumo das características do medicamento - Tiaprida [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2021a). Resumo das características do medicamento - Paliperidona [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2021b). Resumo das características do medicamento - Ziprasidona [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2022a). Resumo das características do medicamento - Aripiprazol [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2022b). Resumo das características do medicamento - Melperona [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2022c). Resumo das características do medicamento - Risperidona [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2023a). Resumo das características do medicamento - Amissulprida [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2023b). Resumo das características do medicamento - Ciamemazina [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].

- INFOMED. (2023c). Resumo das características do medicamento - Clorpromazina [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2023d). Resumo das características do medicamento - Levomepromazina [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2023e). Resumo das características do medicamento - Sulpirida [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>>. [Consultado em 29/06/2024].
- INFOMED. (2024). Base de dados de medicamentos de uso humano [Em linha]. Disponível em <<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>>. [Consultado em 02/06/2024].
- Kaar, S. J. *et al.* (2020). Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, 172, pp. 107704.
- Katzung, B. G. e Trevor, A. J. (2017). *Farmacologia Básica e Clínica - 13.ed.* AMGH EDITORA LTDA.
- Keepers, G. A. *et al.* (2020). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, pp. 868 - 872.
- Lahtenvuo, M. e Tiihonen, J. (2021). Antipsychotic Polypharmacy for the Management of Schizophrenia: Evidence and Recommendations. *Drugs*, 81(11), pp. 1273-1284.
- Lally, J. e MacCabe, J. H. (2015). Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*, 114(1), pp. 169-179.
- Linardi, A. *et al.* (2016). *Farmacologia essencial*. Guanabara Koogan.
- Mann, S. K. e Marwaha, R. (2023). Clorpromazina [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553079/>>. [Consultado em 23/11/2023].
- Mauri, M. C. *et al.* (2018). Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet*, 57(12), pp. 1493-1528.
- Nucifora, F. C., Jr. *et al.* (2017). Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics*, 14(3), pp. 750-761.
- Oughli, H. *et al.* (2019). Getting to precision psychopharmacology: Combining clinical and genetic information to predict fat gain from aripiprazole. *J Psychiatr Res*, 114, pp. 67-74.
- Queirós, T. *et al.* (2019). [Schizophrenia: What Non-Psychiatrist Physicians Need to Know]. *Acta Med Port*, 32(1), pp. 70-77.

- Rahman, S. e Marwaha, R. (2023). Haloperidol [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560892/>>. [Consultado em 22/10/2023].
- Remington, G. *et al.* (2021). Schizophrenia: Antipsychotics and drug development. *Behav Brain Res*, 414, pp. 113507.
- Ritter, J. M. *et al.* (2020). *Rang & Dale. Farmacologia*. Elsevier Health Sciences.
- Santos, C. e Santos, E. (2021). A Saúde Mental em Portugal: um breve retrato epidemiológico e social [Em linha]. Disponível em <<https://on.eapn.pt/wp-content/uploads/Boletim-7-A-sa%C3%B3de-mental-em-Portugal-um-breve-retrato-epidemiol%C3%B3gico-1.pdf>>. [Consultado em 19/03/2024].
- saúde, A. d. (2021). Medicamentos antipsicóticos: perguntas e respostas [Em linha]. Disponível em <<https://www.atlasdasaude.pt/artigos/medicamentos-antipsicoticos-perguntas-e-respostas>>. [Consultado em 20/11/2023].
- Siafis, S. *et al.* (2018). Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropsychopharmacol*, 16(8), pp. 1210-1223.
- Siragusa, S., Bistas, K. G. e Saadabadi, A. (2023). Flufenazina [Em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459194/>>. [Consultado em 21/11/2023].
- Stepnicki, P., Kondej, M. e Kaczor, A. A. (2018). Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*, 23(8), pp. 2087.
- Tamminga, C. (2022). Antipsicóticos [Em linha]. Disponível em <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/transtornos-psi%C3%A1tricos/esquizofrenia-e-transtornos-relacionados/antipsic%C3%B3ticos>>. [Consultado em 22/11/2023].
- Toja-Camba, F. J. *et al.* (2021). Review of Pharmacokinetics and Pharmacogenetics in Atypical Long-Acting Injectable Antipsychotics. *Pharmaceutics*, 13(7), pp. 935.
- Tyler, M. W., Zaldivar-Diez, J. e Haggarty, S. J. (2017). Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. *ACS Chem Neurosci*, 8(3), pp. 444-453.
- Waller, D. G. e Sampson, T. (2019). *Farmacologia Médica E Terapêutica*. Elsevier Health Sciences.
- Whalen, K., Finkel, R. e Panavelil, T. A. (2016). *Farmacologia Ilustrada - 6ª Edição*. Artmed Editora.
- Wijesinghe, R. (2016). A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics. *Ment Health Clin*, 6(1), pp. 21-27.
- Yunusa, I. *et al.* (2019). Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 2(3), pp. e190828.

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

VII. ANEXOS

Anexo 1. Evolução do consumo de antipsicóticos, por substância ativa, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023 e percentagem de variação

ANTIPSICÓTICO	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	% de Variação
Amissulprida	319772	311293	306501	293777	288197	294053	288920	289743	308543	314049	307651	-3,8
Aripiprazol	83027	84261	100734	110916	126044	141600	164534	181788	203005	223008	239857	188,9
Ciamemazina	199914	187721	179209	170261	158680	153342	147474	151252	145211	136341	126905	-36,5
Cloropromazina	44122	43340	41516	39935	39742	38651	38890	39815	39540	39452	35412	-19,7
Clozapina	93724	98031	98962	101062	106343	110134	116315	120464	123260	129496	131853	40,7
Flufenazina	47219	49403	46325	24105	18296	345	-	-	-	-	-	Retirada
Flupentixol	7923	8019	6103	6944	7237	7821	7757	7715	7059	5287	4173	-47,3
Haloperidol	266812	255913	236902	237649	237521	238154	234191	236902	235525	216088	203473	-23,7
Levomepromazina	53753	52073	50009	47081	45115	43267	41291	43115	40468	40412	38497	-28,4
Melperona	159093	148058	136506	123070	109622	99202	89766	84604	74240	65594	58097	-63,5
Olanzapina	412140	442701	470262	493795	529314	566177	615547	676439	731512	784453	831933	101,9
Paliperidona	52377	66793	89209	107597	123140	134371	144775	151121	153722	139292	131217	150,5
Pimozida	6222	5960	5785	5332	5195	4901	4890	4424	4312	4217	3919	-37,0
Quetiapina	598909	752436	901521	1078597	1279827	1475855	1716852	1984071	2225841	2503576	2728082	355,5
Risperidona	570807	565371	545037	521130	521645	525197	531733	548040	562575	581352	601609	5,4
Sulpirida	96925	92143	88124	82239	76699	72398	68403	67632	65889	61150	55876	-42,4
Tiaprida	130894	127007	125444	124421	121906	119323	119339	109345	105671	102109	95314	-27,2
Ziprasidona	15169	14193	12892	11788	11652	11217	11202	10702	10274	9798	9287	-38,8
Zotepina	14473	16698	16997	16118	16154	16617	16654	17649	17837	18416	19488	34,7
Zuclopentixol	22960	25165	24608	27210	31228	34469	35904	36428	34998	28515	23588	2,7
Nº embalagens Total	3.196.235	3.346.579	3.482.646	3.623.027	3.853.557	4.087.094	4.394.437	4.761.249	5.089.482	5.402.605	5.646.231	76,65

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

Anexo 2. Evolução do consumo de antipsicóticos de primeira geração, por substância ativa, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023 e percentagem de variação

Antipsicóticos de 1ª geração	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	% de variação
Ciamemazina	199914	187721	179209	170261	158680	153342	147474	151252	145211	136341	126905	-36,5
Cloropromazina	44122	43340	41516	39935	39742	38651	38890	39815	39540	39452	35412	-19,7
Flufenazina	47219	49403	46325	24105	18296	345	-	-	-	-	-	Retirada
Flupentixol	7923	8019	6103	6944	7237	7821	7757	7715	7059	5287	4173	-47,3
Haloperidol	266812	255913	236902	237649	237521	238154	234191	236902	235525	216088	203473	-23,7
Levomepromazina	53753	52073	50009	47081	45115	43267	41291	43115	40468	40412	38497	-28,4
Pimozida	6222	5960	5785	5332	5195	4901	4890	4424	4312	4217	3919	-37,0
Sulpirida	96925	92143	88124	82239	76699	72398	68403	67632	65889	61150	55876	-42,4
Zuclopentixol	22960	25165	24608	27210	31228	34469	35904	36428	34998	28515	23588	2,7
Nº embalagens Total	745850	719737	678581	640756	619713	593348	578800	587283	573002	531462	491843	-31,4

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

Anexo 3. Evolução do consumo de antipsicóticos de segunda geração, por substância ativa, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023 e percentagem de variação

Antipsicóticos de 2ª Geração	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	% de variação
Amissulprida	319772	311293	306501	293777	288197	294053	288920	289743	308543	314049	307651	-3,8
Aripiprazol	83027	84261	100734	110916	126044	141600	164534	181788	203005	223008	239857	188,9
Clozapina	93724	98031	98962	101062	106343	110134	116315	120464	123260	129496	131853	40,7
Melperona	159093	148058	136506	123070	109622	99202	89766	84604	74240	65594	58097	-63,5
Olanzapina	412140	442701	470262	493795	529314	566177	615547	676439	731512	784453	831933	101,9
Paliperidona	52377	66793	89209	107597	123140	134371	144775	151121	153722	139292	131217	150,5
Quetiapina	598909	752436	901521	1078597	1279827	1475855	1716852	1984071	2225841	2503576	2728082	355,5
Risperidona	570807	565371	545037	521130	521645	525197	531733	548040	562575	581352	601609	5,4
Tiaprida	130894	127007	125444	124421	121906	119323	119339	109345	105671	102109	95314	-27,2
Ziprasidona	15169	14193	12892	11788	11652	11217	11202	10702	10274	9798	9287	-38,8
Zotepina	14473	16698	16997	16118	16154	16617	16654	17649	17837	18416	19488	34,7
Nº embalagens Total	2450385	2626842	2804065	2982271	3233844	3493746	3815637	4173966	4516480	4871143	5154388	110,4

Evolução do consumo de antipsicóticos em Portugal entre 2013 e 2023

Anexo 4. Evolução do consumo de antipsicóticos, por substância ativa, em número de embalagens dispensadas em Portugal entre 2013 e 2023

Anos	2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022		2023		TOTAL
Antipsicóticos	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	Marca	MG	
Ciamemazina	199914	-	187721	-	179209	-	170261	-	158680	-	153342	-	147474	-	151252	-	145211	-	136341	-	126905	-	1756310
Cloropromazina	44122	-	43340	-	41516	-	39935	-	39742	-	38651	-	38890	-	39815	-	39540	-	39452	-	35412	-	440415
Flufenazina	47219	-	49403	-	46325	-	24105	-	18296	-	345	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	185693
Flupentixol	7923	-	8019	-	6103	-	6944	-	7237	-	7821	-	7757	-	7715	-	7059	-	5287	-	4173	-	76038
Haloperidol	266121	691	255107	806	236174	728	236777	872	236801	720	237540	614	233586	605	236293	609	234696	829	215271	817	202932	541	2599130
Levomepromazina	53753	-	52073	-	50009	-	47081	-	45115	-	43267	-	41291	-	43115	-	40468	-	40412	-	38497	-	495081
Pimozida	6222	-	5960	-	5785	-	5332	-	5195	-	4901	-	4890	-	4424	-	4312	-	4217	-	3919	-	55157
Sulpirida	96925	-	92143	-	88124	-	82239	-	76697	2	72398	-	68403	-	67632	-	65889	-	61150	-	55876	-	827478
Zuclopentixol	22960	-	25165	-	24608	-	27210	-	31228	-	34469	-	35904	-	36428	-	34998	-	28515	-	23588	-	325073
Amisulprida	225662	94110	224850	86443	225213	81288	221418	72359	224763	63434	235472	58581	230445	58475	250885	59298	256488	57658	249782	57561	249782	57869	3322499
Aripiprazol	83027	-	84261	-	41981	58753	15171	95745	16836	109208	18802	122798	20777	143757	22913	158875	24670	178335	21340	201668	22216	217641	1658774
Clozapina	28123	65601	28343	69688	27196	71766	28312	72750	30272	76071	29733	80401	29402	86913	31300	89164	30990	92270	31460	98036	31122	100731	1229644
Melperona	159093	-	148058	-	136506	-	123070	-	109622	-	99202	-	89766	-	84604	-	74240	-	65594	-	58097	-	1147852
Olanzapina	124714	287426	86319	356382	83850	386412	75798	417997	73045	456269	71717	494460	75416	540131	83981	592458	87100	644412	87493	696960	91180	740753	6554273
Paliperidona	52377	-	66793	-	89209	-	107597	-	123140	-	114124	20247	94292	50483	97312	53809	93996	59726	68541	70751	48112	83105	1293614
Quetiapina	287907	311002	322389	430047	357007	544514	389901	688696	238062	1041765	110158	1365697	88843	1628009	84812	1899259	132016	2093825	187469	2316107	250533	2477549	17245567
Risperidona	147971	422836	139971	425400	129857	415180	124511	396619	125727	395918	120974	404223	131271	400462	134609	413431	137296	425279	131758	449594	113875	487734	6074496
Tiaprida	33847	97047	30240	96767	27013	98431	26241	98180	24519	97387	22463	96860	20817	98522	18415	90930	17868	87803	16803	85306	14469	80845	1280773
Ziprasidona	9649	5520	2952	11241	2410	10482	1951	9837	1944	9708	1679	9538	1545	9657	1232	9470	1285	8989	1348	8450	1104	8183	128174
Zotepina	14473	-	16698	-	16997	-	16118	-	16154	-	16617	-	16654	-	17649	-	17837	-	18416	-	19488	-	187101
Legenda da tabela: MG – medicamento genérico																							